

УДК 616.6- 616-097
ББК 54.14-53.4

С.И. КУДРЯШОВ, Е.В. ЛЕОНТЬЕВА, Л.М. КАРЗАКОВА

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Ключевые слова: гломерулонефрит, иммунный статус, иммунодепрессия.

Целью исследования явилось изучение особенностей клинической картины и иммунного ответа у больных гломерулонефритом (ГН). Исследование включало ретроспективный анализ историй болезни пациентов ГН ($n = 1381$), получивших стационарное лечение в нефрологическом отделении Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Чувашской Республики в 2010–2015 гг., и определение показателей приобретенного и врожденного иммунного ответа у 116 больных ГН, пребывавших на стационарном отделении в том же отделении. В результате исследования установлено, что в настоящее время ГН характеризуется малосимптомным течением или отсутствием клинических симптомов на ранних стадиях, что обуславливает несвоевременность диагностики заболевания в $3,4 \pm 0,49\%$ случаев. У десятой части пациентов происходит трансформация латентного ГН в клинически проявляющиеся варианты заболевания (нефротический, гипертонический и смешанный) через $17,4 \pm 2,3$ месяца от момента лабораторной манифестации заболевания. ГН ассоциирован с изменениями в иммунном статусе по типу активации гуморального компонента на фоне депрессии других компонентов иммунной защиты.

S. KUDRYASHOV, E. LEONTYEVA, L. KARZAKOVA

THE MODERN FEATURES OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL MANIFESTATIONS OF GLOMERULONEPHRITIS

Key words: glomerulonephritis, immune status, immunodepression.

The research objective was to study the features of the clinical picture and the immune response in patients with glomerulonephritis (GN). The research included the retrospective analysis of clinical records of patients with GN ($n = 1381$) who received hospitalization in the nephrologic department of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Chuvash Republic in 2010–2015, and definition of indicators of the innate and adaptive immune responses in 116 patients with GN staying on the stationary office in the same department. As a result of the research it has been established that currently GN has a low-symptom course. Currently GN is characterized by a low-symptom course or lack of clinical manifestations in its early stages, which makes the diagnosis of the disease untimely in $3,4 \pm 0,49\%$ of cases. A tenth of patients undergoes transformation of latent GN in clinically manifested variants of the disease (nephrotic, hypertonic and mixed) after $17,4 \pm 2,3$ months from the moment of laboratory manifestation of the disease. GN is associated with changes in the immune status according to the type of activation of the humoral component against the background of depression of other components of the immune defense.

В последние десятилетия мировое медицинское сообщество озабочено прогрессирующим ростом во всем мире распространенности хронической болезни почек (ХБП), в связи с чем в 2002 г. по инициативе Национального почечного фонда NKFК/DOQI США принят документ, включающий рекомендации по установлению, классификации и стратификации ХБП [12]. Одной из нозологических форм ХБП является гломерулонефрит (ГН). ГН – это группа заболеваний, характеризующихся гломерулярным воспалительным процессом и обычно проявляющихся нефротическим и/или нефритическим синдромом, а также расстройством почечных функций [13]. Одной из причин хронизации ГН и запоздалого установления нарушения почечных функций, нередко уже на стадии терминальной почечной недостаточности, является изменение типичной клинической картины ГН, связанное, по-видимому, с нарушением иммунореактивности человека в современных условиях жизни.

Цель исследования – изучение особенностей клинической картины и иммунного статуса у больных ГН.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено у больных, находившихся на лечении в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики в 2010–2015 гг. Проанализированы амбулаторные карты, а также истории болезни всех случаев стационарного лечения у больных, включенных в группу обследования. Исследовали клинический, функциональный, иммунологический статус больных.

Помимо общепринятых лабораторно-инструментальных исследований обследуемым больным ($n = 116$) проводили на 1-2-й дни пребывания в стационаре оценку иммунного статуса, включавшую определение показателей клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа, врожденного иммунитета с использованием методов: иммунофенотипирования клеток с помощью моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, осаждения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с помощью полиэтиленгликоля, латекстеста согласно стандартным рекомендациям по их выполнению [3]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы «Statistica v. 10.0». В качестве референсных значений использовали значения иммунологических показателей 40 практически здоровых лиц.

Результаты исследования и их обсуждение. За 2010–2015 гг. в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии получил стационарное лечение 1381 пациент с различными вариантами течения ГН: 767 – с латентным, 164 – с нефротическим, 260 – с гипертоническим и 190 – со смешанным. Возраст больных – от 16 до 71 года. Продолжительность болезни составила от 2 недель до 45 лет (в среднем $14,5 \pm 12,4$ года). Средний возраст больных в момент установления ГН составил $31,0 \pm 14,9$ года. В качестве причин заболевания выступали такие факторы, как вирусные инфекции – ОРВИ, грипп, вирусный гепатит ($11,4 \pm 0,8\%$); ангина, хронический тонзиллит ($7,8 \pm 0,7\%$); беременность, роды, аборт ($9,9 \pm 1,4\%$); переохлаждение ($2,5 \pm 0,5\%$); геморрагический васкулит ($1,1 \pm 0,3\%$); бронхит, пневмония ($0,9 \pm 0,2\%$); геморрагическая лихорадка с почечным синдромом ($0,6 \pm 0,2\%$); стрепто-, стафилодермия ($0,5 \pm 0,2\%$); вакцинация ($0,14 \pm 0,1\%$). В целом у $21,3 \pm 0,8\%$ пациентов прослеживалась связь возникновения ГН с инфекцией. Помимо 767 пациентов ($55,5 \pm 1,34\%$), у которых данная гломерулярная патология протекала субклинически на всем протяжении периода наблюдения, среди больных другими вариантами ГН у $9,27 \pm 0,78\%$ пациентов (у 19 пациентов с нефротическим ГН, у 97 больных гипертоническим вариантом и 12 больных смешанным вариантом ГН) заболевание на ранних стадиях также протекало бессимптомно, проявляясь лишь лабораторными изменениями, трансформируясь в среднем через $17,4 \pm 2,3$ месяца в другие варианты (гипертонический, смешанный, нефротический). 47 ($3,4 \pm 0,49\%$) больных лечились по поводу других заболеваний, отличных от ГН, хотя в анализах крови уже были изменения, указывающие на гломерулярное поражение. Данный факт установлен ретроспективно при изучении данных амбулаторной карты. Согласно ретроспективному анализу, у пациентов рассматриваемой группы отмечались за несколько месяцев до клинического проявления заболевания и выставления диагноза ГН изменения в анализах мочи (протеинурия – $0,5 \pm 0,01$ г/л, микрогематурия – $9,3 \pm 0,9$ эритроцитов в поле зрения или макрогематурия (у двух пациентов).

Среди больных данной группы преобладали молодые мужчины (до 25 лет), обращавшиеся к оториноларингологу по поводу инфекций ЛОР-органов (ангины, хронический тонзиллит, хронический фарингит). Средняя продолжительность субклинического течения заболевания составила $25,6 \pm 1,8$ месяца. В течение данного периода больные лечились с непочечным диагнозом.

Классическое проявление ГН с циклическим течением заболевания, проявлением триады синдромов (отечный, гипертензивный, мочево́й) прослежено лишь у 34 пациентов (2,5%).

Частота встречаемости различных клинических вариантов заболевания зависела от возраста. Так, среди пациентов в возрасте от 18 до 25 лет преобладало гломерулярное поражение почек с изолированным мочево́м синдромом (у 76%). В возрастной группе от 25 до 45 лет также преобладал данный вариант ГН (у 58%) с увеличением доли нефротического (17%) и гипертонического (6%) вариантов заболевания. У пациентов старше 45 лет чаще (в 46% случаев) встречался гипертонический вариант. По мере увеличения возраста отмечен рост доли гломерулярного поражения почек с исходом в нефросклероз. Если в первой возрастной группе до 25 лет он вообще не выявлялся, то во второй группе наблюдался у 2% больных, в третьей – уже у 18%.

Анализ результатов исследования клеточного звена адаптивного иммунного ответа показал, что при ГН уменьшены числа $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD25^+$ -клеток на фоне увеличения содержания $CD95^+$ -клеток (табл. 1).

Таблица 1

Показатели клеточного звена адаптивного иммунного ответа у больных ГН

Показатели	Референсные значения (n = 40)	Гломеруло- нефрит (n = 116)	p <
	M±SD	M±SD	
Лимфоциты, %	37,6±7,9	33,7±8,7	0,05
Лимфоциты, $10^9/л$	1975±545	2093±633	NS
Т-лимфоциты ($CD3^+$), %	63,4±6,3	48,4±11,3	0,001
Т-лимфоциты ($CD3^+$), $10^6/л$	1249±342	997±354	0,001
Т-хелперы ($CD4^+$), %	38,2±6,8	30,0±8,4	0,001
Т-хелперы ($CD4^+$), $10^6/л$	744±205	625±247	0,05
Цитотоксические Т-лимфоциты ($CD8^+$), %	25,0±3,3	21,1±6,4	0,001
Цитотоксические Т-лимфоциты ($CD8^+$), $10^6/л$	465±159	432±166	NS
$CD4^+ / CD8^+$	1,6±0,4	1,5±0,6	NS
Клетки, экспрессирующие IL-2-рецепторы ($CD25^+$), %	7,0±2,3	4,8±1,6	0,001
Клетки, экспрессирующие IL-2-рецепторы ($CD25^+$), $10^6/л$	143±76	101±47	0,01
Активированные клетки, несущие рецептор апоптоза Fas/Apo1 ($CD95^+$), %	19,8±3,0	14,9±5,9	0,001
Активированные клетки, несущие рецептор апоптоза Fas/Apo1 ($CD95^+$), $10^6/л$	384±97	288±161	0,01

Примечания. Здесь и в табл. 2 IL-2 – интерлейкин-2; p – степень различия показателя в сравнении с референсными значениями.

Приведенные данные свидетельствовали о депрессии клеточного звена иммунного ответа и усилении негативной активации лимфоцитов за счет повышенной экспрессии на лимфоцитах рецептора активационного апоптоза – Fas/Apo1.

Увеличение числа $CD20^+$ -клеток, повышение сывороточных уровней IgM, IgA, ЦИК указывали на активацию гуморального компонента адаптивного иммунного ответа (табл. 2). Фагоцитарная активность нейтрофилов была существенно снижена на фоне умеренного нейтрофилиза и уменьшения фагоцитарного индекса.

Таким образом, у больных ГН воспалительный процесс происходит на фоне умеренно выраженной активации гуморального иммунного ответа при депрессивном состоянии других компонентов иммунобиологического надзора, что, видимо, связано с фоновыми расстройствами функционирования иммунной системы современного человека в условиях высокой антигенной нагрузки, недостаточного поступления в организм микроэлементов, воздействия различных ксенобиотиков, вредных физических факторов окружающей среды обитания человека [1, 2].

Таблица 2

Показатели гуморального звена адаптивного иммунного ответа и врожденного иммунитета у больных ГН

Показатели	Референсные значения (n = 40)	Гломерулонефрит (n = 116)	p <
	M±SD	M±SD	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5276±1114	6415±1825	0,001
Нейтрофилы, %	57,4±8,2	59,4±9,9	NS
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3004±955	3898±1556	0,01
В-лимфоциты (CD20 ⁺), %	13,0±3,8	15,6±6,2	0,05
В-лимфоциты (CD20 ⁺), 10 ⁹ /л	257±106	331±171	0,05
IgM, г/л	1,3±0,3	1,6±0,6	0,01
IgG, г/л	11,7±2,3	12,4±6,9	NS
IgA, г/л	1,9±0,6	2,2±0,8	0,05
ЦИК, у.ед.	15,1±9,2	22,6±9,3	0,001
Натуральные киллеры (CD16 ⁺), %	15,2±4,2	13,5±4,9	NS
Натуральные киллеры (CD16 ⁺), 10 ⁹ /л	303±123	284±130	NS
Фагоцитарный индекс, %	63,3±6,7	55,1±5,7	0,001
Фагоцитарное число	4,2±0,8	3,7±0,7	0,05

ЦИК, уровень которых был повышен в группе больных, играют существенную роль в гломерулярном повреждении, как это было продемонстрировано в ранее проведенных исследованиях [5, 14]. Описано несколько механизмов образования и отложения иммунных комплексов в клубочках [4]. Так, известен механизм вторичного отложения иммунных комплексов в клубочках в результате пассивной задержки циркулирующих в крови иммунных комплексов. Кроме того, иммунные комплексы могут формироваться *in situ* – с участием проникающих в клубочки экзогенных антигенов (инфекционные антигены, аллергены, токсины и др.), соответствующих антител и образованием комплексов антиген – антитело или же с участием аутоантител, продуцируемых на неизмененные структуры клубочков вследствие нарушения иммунорегуляции [4, 6].

В результате ослабления иммунореактивности организма человека в современном мире изменилась этиологическая структура ГН: β-гемолитический стрептококк, долгие годы доминировавший над другими этиологическими факторами ГН, отошел на второй план, его место заняли вирусы, стафилококки. Происшедшие изменения клинико-эпидемиологической картины ГН отмечают авторы и из других стран. В частности, сообщается, что в последние три десятилетия постинфекционный ГН редко обнаруживается у детей и молодых людей в развитых странах Европы и Северной Америки [11], но чаще встречается среди лиц старше 60 лет, имеющих иммунокомпрометированный фон, связанный с определенными причинными факторами (низкий социально-экономический статус, алкоголизм, внутривенные инъекции, сахарный диабет, применение цитостатиков и др.) [10]. ГН у детей связан преимущественно с нефритогенными штаммами стрептококков, в то время как у взрослых – со стафилокок-

ковой инфекцией [7, 8, 10, 11]. Антигены инфекционного происхождения, в частности золотистый стафилококк, могут выступать в роли суперантигенов [7], вызывающих избыточную продукцию IgG и IgA и образование ЦИК [11, 15].

Выводы. В настоящее время ГН характеризуется малосимптомным течением или отсутствием клинических проявлений на ранних стадиях, что обуславливает несвоевременность диагностики заболевания в $3,4 \pm 0,49\%$ случаев. У десятой части пациентов происходит трансформация латентного ГН в клинически проявляющиеся варианты заболевания (нефротический, гипертонический и смешанный) через $17,4 \pm 2,3$ месяца от момента обнаружения патологических изменений в моче. ГН ассоциирован с расстройствами в иммунном статусе по типу активации гуморального компонента на фоне депрессии других компонентов иммунной защиты.

Литература

1. Карзакова Л.М., Ванькина Н.Н., Борисова Л.В., Мучукова О.М., Андреева И.И. Изучение иммунного статуса населения, проживающего в промышленно населенной зоне Чувашии // Иммунодефицитные состояния в клинике внутренних болезней: тез. докл. к науч.-практ. конф. (Чебоксары). Чебоксары, 1999. С. 38.
2. Петров Р.В., Соколова Е.В., Карзакова Л.М., Сусликов В.Л., Сапожников С.П. Оценка иммунного статуса у населения, проживающего в условиях естественного дефицита цинка // Иммунология. 1989. Т. 10, № 3. С. 72–75.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. 219 с.
4. Couser W.G. Basic and Translational Concepts of Immune-Mediated Glomerular Diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012, vol. 23, no. 3, pp. 381–399.
5. Dixon F.J., Feldman D., Vazquez J.J. Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, 1961, vol. 113, pp. 899–920.
6. Fries J.W., Mendrick D.L., Rennke H.G. Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 1988, vol. 34, pp. 333–345.
7. Kambham N. Postinfectious glomerulonephritis. *Adv. Anat. Pathol.*, 2012, vol. 19, no. 5, pp. 338–347.
8. Koo T.Y., Kim G.H., Park H. Clinicopathologic Features of IgA-Dominant Postinfectious Glomerulonephritis. *Korean J. Pathol.*, 2012, vol. 46, no. 2, pp. 105–114.
9. Nasr S.H., D'Agati V.D. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. *Nephron Clin. Pract.*, 2011, vol. 119, no. 1, pp. 18–25.
10. Nasr S.H., Radhakrishnan J., D'Agati V.D. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int.*, 2013, vol. 83, no. 5, pp. 792–803.
11. Nast C.C. Infection-related glomerulonephritis: changing demographics and outcomes. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2012, vol. 19, no. 2, pp. 68–75.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.*, 2002, vol. 39, [Suppl 1], S1–266.
13. Stahl R.A., Hoxha E. Glomerulonephritis. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2016, vol. 141, no. 13, pp. 960–968.
14. Wilson C.B., Dixon F.J. Diagnosis of immunopathologic renal disease. *Kidney Int.*, 1974, vol. 5, pp. 389–401.
15. Worawichawong S., Girard L., Trpkov K. et al. Immunoglobulin A-dominant postinfectious glomerulonephritis: frequent occurrence in nondiabetic patients with Staphylococcus aureus infection. *H. Hum. Pathol.*, 2011, vol. 42, no. 2, pp. 279–284.

References

1. Karzakova L.M., Van'kina N.N., Borisova L.V., Muchukova O.M., Andreeva I.I. *Izuchenie immunnogo statusa naseleniya, prozhivayushhego v promyshlennno naselennoi zone Chuvashii* [The study of the immune status of the population living in the industrially populated zone of Chuvashia]. *Immunodeficitnyye sostoyaniya v klinike vnutrennih boleznei: tez. dokl. k nauch.-prakt. konf. (Cheboksary)* [Proc. of Sci.-Pract. Conf. «Immunodeficiency conditions in the clinic of internal diseases»]. Cheboksary, 1999, p. 38.
2. Petrov R.V., Sokolova E.V., Karzakova L.M., Suslikov V.L., Sapozhnikov S.P. *Ocenka immunnogo statusa u naseleniya, prozhivayushhego v usloviyah estestvennogo deficita cinka* [Assessment of the immune status of the population living in conditions of natural zinc deficiency]. *Immunologiya* [Immunology], 1989, vol. 10, no 3, pp. 72–75.

3. Haitov R.M., Pinegin B.V., Istamov H.I. *Ekologicheskaya immunologiya* [Ecological immunology]. Moscow, VNIRO Publ., 1995. 219 p.
4. Couser W.G. Basic and Translational Concepts of Immune-Mediated Glomerular Diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012, vol. 23, no. 3, pp. 381–399.
5. Dixon F.J., Feldman D., Vazquez J.J. Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, 1961, vol. 113, pp. 899–920.
6. Fries J.W., Mendrick D.L., Rennke H.G. Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 1988, vol. 34, pp. 333–345.
7. Kambham N. Postinfectious glomerulonephritis. *Adv. Anat. Pathol.*, 2012, vol. 19, no. 5, pp. 338–347.
8. Koo T.Y., Kim G.H., Park H. Clinicopathologic Features of IgA-Dominant Postinfectious Glomerulonephritis. *Korean J. Pathol.*, 2012, vol. 46, no. 2, pp. 105–114.
9. Nasr S.H., D'Agati V.D. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. *Nephron Clin. Pract.*, 2011, vol. 119, no. 1, pp. 18–25.
10. Nasr S.H., Radhakrishnan J., D'Agati V.D. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int.*, 2013, vol. 83, no. 5, pp. 792–803.
11. Nast C.C. Infection-related glomerulonephritis: changing demographics and outcomes. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2012, vol. 19, no. 2, pp. 68–75.
12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.*, 2002, vol. 39, [Suppl 1], S1–266.
13. Stahl R.A., Hoxha E. Glomerulonephritis. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2016, vol. 141, no. 13, pp. 960–968.
14. Wilson C.B., Dixon F.J. Diagnosis of immunopathologic renal disease. *Kidney Int.*, 1974, vol. 5, pp. 389–401.
15. Worawichawong S., Girard L., Trpkov K. et al. Immunoglobulin A-dominant postinfectious glomerulonephritis: frequent occurrence in nondiabetic patients with *Staphylococcus aureus* infection. *H. Hum. Pathol.*, 2011, vol. 42, no. 2, pp. 279–284.

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – аспирант кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия (medicpro21@mail.ru).

KUDRYASHOV SERGEY – Post-Graduate of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru).

ЛЕОНТЬЕВА ЕКАТЕРИНА ВИКТОРОВНА – заведующая нефрологическим отделением, Республиканская клиническая больница, Чебоксары, Россия (katusha_vik@mail.ru).

LEONTYEVA EKATERINA – Head of Nephrology Office, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (katusha_vik@mail.ru).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Чебоксары, Россия (luizak58@mail.ru).

KARZAKOVA LOUISE – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (luizak58@mail.ru).
