

УДК 616.611-002-085

Зуб Л.О.

Аналіз негативних наслідків терапії мембранозно-проліферативного гломерулонефриту з нефротичним синдромомКафедра внутрішньої медицини, фізіотерапії та інфекційних хвороб (зав. каф. – проф. О.І.Фелів)
Буковинського державного медичного університету

Резюме. Мембранозно-проліферативний гломерулонефрит (МПГН) є найчастішою формою первинно-хронічного гломерулонефриту, що супроводжується нефротичним та нефритичним синдромами. Але терапія преднізолоном та цитостатиками не завжди є ефективною. Негативні наслідки даної терапії обумовлені наявністю явищ вторинного імунodefіциту.

Ключові слова: МПГН, нефротичний синдром, преднізолон, цитостатики, імунodefіцит.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Мембранозно-проліферативний гломерулонефрит (МПГН) – це первинне хронічне захворювання клубочків нирок, що відноситься до групи проліферативних гломерулярних захворювань [4,8]. Основними морфологічними особливостями даного типу гломерулонефриту є проліферація мезангіальних клітин та розширення мезангіального матриксу у поєднанні з ушкодженням стінок капілярів клубочка [2,4,8]. Деякі автори використовують термін мезангіокапілярний гломерулонефрит [8]. Причина цього полягає в тому, що при даному захворюванні відбувається уростання мезангіальної тканини в стінку капіляру клубочка, що проявляється її потовщенням. Але термін МПГН більш широко представляє усі форми з мезангіальною проліферацією та розширенням мезангіального простору навколо та всередині капілярних стінок.

Клінічний перебіг хронічного МПГН відрізняється рецидивуванням та персистуванням гострих нефротичних та нефритичних синдромів, що відображають активність імунних процесів [1,3,9,10]. Саме ці обставини дозволяють очікувати ефект від застосування стероїдів та цитостатиків [6,7,8]. Але, не дивлячись на це, активна терапія МПГН не завжди має позитивні наслідки. Під час проведення аналізу невдалих випадків терапії в першу чергу слід звертати увагу на динаміку та дисбаланс імунних процесів у хворих на МПГН з нефротичним синдромом (НС).

Мета роботи – провести аналіз негативних наслідків терапії у хворих на МПГН з НС шляхом дослідження деяких ланок клітинного імунітету.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням були 11 пацієнтів на МПГН з НС, діагноз яких було підтверджено комплексом анамнестичних, клініко-лабораторних та морфологічних методів обстеження. Серед них було 4 жінки та 7 чоловіків у віці $39 \pm 7,5$ років. Тривалість хронічного гломерулонефриту – 1,5-2 роки. Всі пацієнти були відібрані відповідно до морфологічних критеріїв на основі оптичної мікроскопії. Пацієнти з клінічними та лабораторними ознаками системних захворювань були виключені з дослідження. До обстеження були залучені хворі зі збереженою функцією нирок, а також 20 здорових донорів.

Всім досліджуваним хворим та здоровим особам було виконано серію імунологічних досліджень з визначенням маркерів CD3, CD4, CD8, CD54 на лімфоцитах периферичної крові. Відносну кількість лімфоцитів, що експресували на мембрані антигени CD3, CD4, CD8 визначали за допомогою набору діагностичних реактивів на основі моноклональних антитіл (Вітебськ, Беларусь), CD54 визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент» (РФ) методом непрямой імуофлуоресценції.

Комплексне клініко-лабораторне та вищевказане імунологічне обстеження виконано в період розгорнутих клінічних проявів (до призначення лікування), через 3 місяці під час проведення терапії. Результати дослідження співставлені з даними обстеження 20 здорових осіб.

Всім хворим призначали терапію глюкокортикоїдами, яка при документованій частковій чи повній гормонорезистентності доповнювалася цитостатиками. Преднізолон призначали у дозі 1 мг/кг/добу протягом 4 тижнів, надалі дозу преднізолону поступово зменшували до 0,5 мг/кг/добу, а за наявності гормонорезистентності повністю відміняли. Потім застосовували пульс-терапію циклофосфаном з розрахунку 0,75 г/м² площі тіла 1 раз на місяць протягом 6 місяців. Пацієнтам, що були резистентними до терапії циклофосфаном, або тим, у кого виникли ускладнення даної терапії, припиняли подальше уведення циклофосфану. Таким хворим у подальшому проводили лікування сандимуном (400 мг/добу) протягом 6 місяців, або Селл-Септом (2 г/добу) також протягом 6 місяців.

За наслідками лікування пацієнтів розподілено на 3 групи: I – повна клініко-лабораторна ремісія (ПКЛР) – зникнення набряків, зниження протеїнурії < 1 г/добу, нормалізація протеїнограми; II – часткова клініко-лабораторна ремісія (ЧКЛР) – зникнення набряків, зниження рівня протеїнурії < 3,5 г/добу, нормалізація або незначні зміни протеїнограми; III – відсутність ефекту – рівень протеїнурії $\geq 3,5$ г/добу, гіпопротеїнемія, зниження функції нирок.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилася за допомогою комп'ютерних систем «EXCEL» та «BioStat».

Результати дослідження

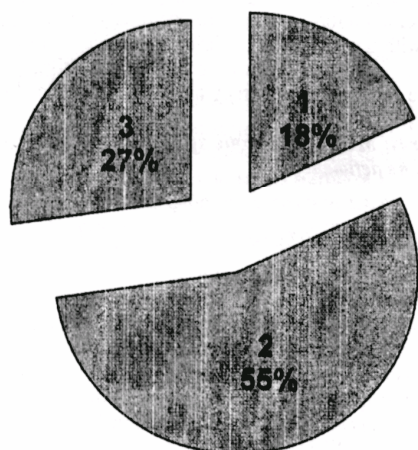
У результаті проведеного дослідження виявлено позитивні наслідки терапії у 8 хворих, з яких у 2-х пацієнтів ПКЛР настала після 3-місячної терапії з використанням преднізолону та ударних доз циклофосфану. Терапію продовжено за вищевказаною схемою. Протягом року спостереження рецидивів НС у них не спостерігалася.

У 6 хворих після 3 місяців вищевказаної активної терапії також відбулося зникнення НС, але в подальшому зареєстроване його рецидивування. Пацієнтам було замінено імуносупресивну терапію: 2 – сандимуном, а 3- Селл-Септом. Після цього протягом 8 місяців у даних осіб спостерігалася ЧКЛР.

У 3 осіб, не дивлячись на активні методи терапії, не відбулося повного зникнення НС. З них у 1 пацієнта протягом 8 місяців знизилася функція нирок, а через 1 рік була констатована хронічна ниркова недостатність (ХНН) II ст. У 2 хворих ознак ХНН не зареєстровано, але повного зникнення НС також не було, незважаючи на проведення альтернативної терапії імуносупресантами. Результати терапії МПГН зображено на рис.1.

Після проведення аналізу імунних досліджень ситуація дещо прояснилася (див. рис. 2.).

З рис.2 видно, що експресія CD3 (характеризує загальну кількість Т-лімфоцитів) у хворих з негативними наслідками лікування різко знижена ($19,3 \pm 1,30\%$ проти $49,02 \pm 1,21$ у осіб з ПКЛР та $41,3 \pm 1,11$ – з ЧКЛР при нормі $49,48 \pm 0,86\%$). Вміст лімфоцитів з хелперною активністю, що експресують на мембрані CD4 також дещо знижена при негативних на-



1 – ПКЛР; 2 – ЧКЛР; 3 – негативні наслідки терапії.

Рис.1. Наслідки активної терапії хворих на МПГН з НС

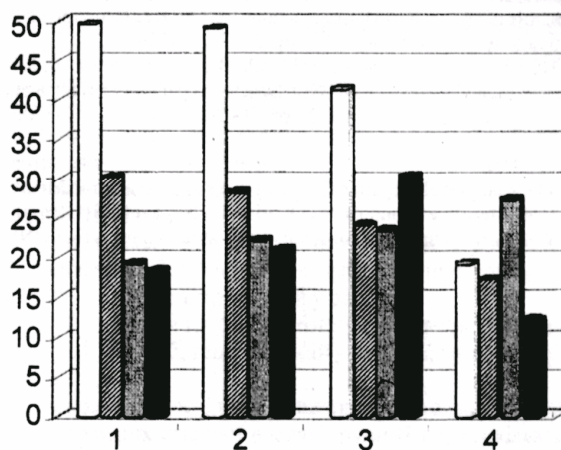
слідках терапії (відповідно $17,4 \pm 1,23\%$ проти $28,3 \pm 1,34$ при ПКЛР та $24,21 \pm 1,12$ при ЧКЛР порівняно з нормою – $30,18 \pm 0,43\%$). Рівень супресорної ланки Т-клітинного імунітету, що представлений CD8-маркерами лімфоцитів значно зростає у пацієнтів на МПГН з неефективною терапією ($27,4 \pm 1,23\%$ проти $22,2 \pm 1,21$ у хворих з ПКЛР та $23,5 \pm 1,11$ – з ЧКЛР при нормі $19,3 \pm 0,50\%$). Необхідно вказати на зниження вмісту активатора лімфоцитів CD54 у хворих з негативними наслідками лікування ($12,3 \pm 1,33\%$ проти $21,2 \pm 1,34$ при ПКЛР та $30,3 \pm 1,11$ – при ЧКЛР порівняно з нормою $18,5 \pm 0,85\%$). Все наведене вище вказує на наявність вторинного імунodefіциту у хворих, яким активна терапія із застосуванням глюкокортикоїдів та цитостатиків не дала позитивного ефекту.

Обговорення

Отже, аналіз негативних результатів лікування хворих на МПГН з НС виявив наявність вторинного імунodefіциту, що проявляється вираженим зниженням вмісту загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3), хелперів (CD4) та зростанням рівня супресорів (CD8). Це явище підтверджується зниженням рівня маркерів CD54, що виконують роль активатора Т-лімфоцитів.

Таким чином, негативні наслідки лікування МПГН з НС можуть бути зумовлені неякісним функціонуванням Т-системи імунітету, що, як відомо, має велике значення у прогресуванні хронічного гломерулонофриту. Так, біля 40% всіх охарактеризованих на даний час поверхневих антигенів імункомпетентних клітин є рецепторами контактної взаємодії, які визначаються за кластерами диференціювання (CD). Ці рецептори беруть активну участь у здійсненні найважливіших функцій клітин імунної системи. У зв'язку з цим, дослідження експресії CD4, CD8, CD54 як показників, що можуть вказати наявності активації чи пригнічення рецепторів міжклітинної взаємодії відіграє провідну роль при гломерулонофриті та є важливим кроком до вирішення проблеми диференційованої імунотерапії даної патології.

У даному випадку доцільним було б застосування імуносупресантів, що проявляють менш агресивну дію на Т-ланку клітинного імунітету. Препаратом вибору може бути Селл-Септ у комбінації з преднізолоном [5]. Але дані припущення потребують подальшого вивчення.



□ норма ■ ПКЛР ■ ЧКЛР ■ без ефекту

1 – CD3; 2 – CD4; 3 – CD8; 4 - CD54

Рис.2. Результати імунного дослідження після 3-місячної активної терапії

Висновки

1. Негативні наслідки активної терапії МПГН з НС зумовлені наявністю вторинного імунodefіциту, що проявляється у вигляді зниження загального рівня CD3 та дисбалансу в Т-клітинній ланці імунітету (зростання CD8 і зниження CD4).

2. Низький рівень CD54 підтверджує зниження функціональної активності Т-лімфоцитів, що посилює прояви імунodefіциту.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі планується вивчення тривалого застосування Селл-Септу у хворих на хронічний гломерулонофрит з явищами вторинного імунodefіциту.

Література

- Аббасова С.Г., Липкин В.М., Трапезников Н.Н., Кушлинський Н.Е. Система Fas-FasL в нормі і при патології // Вопросы биол. мед. и фарм. химии. - 1999. - №3. - С. 3-16.
- Картамышева Н.Н., Кучеренко А.Г., Чумакова О.В. Некоторые патогенетические аспекты прогрессирования хронического гломерулонофрита // Нефрология и диализ. - 2003. - №1. - С.1-6.
- Дранник Г.Н., Пыриг Л.А., Монга Т.С., Калинина Н.А., Демьянова Т.В. Характеристика вторичного иммунодефицита у больных хроническим гломерулонофритом // Тер. арх. - 1999. - №2. - С. 48-51.
- Кодра С., Барбулуши М., Короши А., Тасе М. Мембранно-пролиферативный гломерулонофрит (клинико-биологические особенности и характер прогрессирования) // Нефрология. - 1998. - №2. - С. 63-67.
- Колесник М.О., Лапчинська І.І. Мікофенолат мофетил: перспективи застосування у нефрологічній практиці // Ліки. - 2000. - № 5-6. - С. 3-5.
- Корякова Н.Н. Хронический гломерулонофрит: современные подходы к лечению // РМЖ. - 2000. - № 9. - С. 2-6.
- Мухин И.В. Современные представления о дифференцированном лечении больных хроническим гломерулонофритом // Укр. хім.-тер. Журнал. - 2001. - № 4. - С. 55-59.
- Рагнер М.Я., Федорова Н.Д., Бирюкова Л.С., Макуров А.И. Терапия мезангиокапиллярного гломерулонофрита // Тер. арх. - 2000. - №8. - С. 10-15.
- Borthwick N.J., Akbar A. A., Buckley C. et al. Transendothelial migration confers a survival advantage to activated T lymphocytes

cytes: role of LFA-1/ICAM-1 interactions // Clinical & Experimental Immunology. - 2003. - Vol. 134, Issue 2. - P. 246-249.

10. Segerer S., Sbarma R., Seblondorff P. Chemokines, receptors, and Renal Disease: From Basic Science to pathophysiology and therapeutic studies // J. Am. Soc. Nephrol. - 2000. - №1. - P. 152-176.

Zub L.O.

The Analysis of Negative Consequences of Therapy for Membranoproliferative Glomerulonephritis with Nephrotic Syndrome

Summary: Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)

is the most common form among chronic primary forms of glomerulonephritis with nephrotic and nephritic syndrome. But the therapy with prednisolone and cytostatics is not always effective.

Negative results of this therapy are stipulated by immune deficiency.

Key words: *MPGN, nephrotic syndrome, prednisolone, cytostatic, immune deficiency.*

Надійшла 04.06.2007 року.