

ДИНАМІКА ІНТЕНСИВНОСТІ
ІМУНОЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ПІД ВПЛИВОМ
ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Ключові слова: хронічний гломеруло-нефрит, імуносупресія, пероксидне окиснення ліпідів, запалення.

Резюме. У статті подані результати дослідження динаміки інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів у залежності від стану клітинного імунітету у хворих на хронічний гломеруло-нефрит із нефротичним синдромом, яким застосовано різні методи імуносупресивної терапії. Оптимальний імуносупресивний ефект із найменшою активацією пероксидного окиснення ліпідів виявлено в групі хворих, що приймали Селл-Септ.

Вступ

Проблема адекватної та результативної терапії хронічного гломеруло-нефриту (ХГН) спонукає нефрологів усього світу до пошуку нових методів оцінки ефективності лікування та прогнозування перебігу хвороби [7,8].

Патогенетично гломеруло-нефрит являє собою імуноопосередковане запалення. Тому ідентифікація імунних механізмів ураження нирок та розробка методів диференційованої імунотерапії цих порушень є одним з перспективних напрямків сучасної нефрології [7,8,9]. Такий підхід потребує розробки нових орієнтирів. Уявлення про активність процесу є принциповим питанням, оскільки відомо, що тільки у хворих з активним перебігом ХГН можна розраховувати на ефект від імуносупресивної терапії [1,7,9].

Окрім імунних механізмів, запальний процес при багатьох імуноопосередкованих захворюваннях, в т.ч. при ХГН, підтримується порушенням балансу в системах генерації вільних радикалів [3,10]. Доведено, що нирки приймають активну участь в регуляції антиоксидантної активності крові [2]. Але на даний час у літературі зустрічаються лише поодинокі наукові дослідження щодо вивчення пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у динаміці патогенетичного лікування ХГН. На сьогодні не вивчено зв'язки між імунними порушеннями та станом ПОЛ при прогресуванні ХГН.

Грунтуючись на теоретичних припущеннях, виникла ідея щодо вивчення особливостей дисбалансу в системі ПОЛ у хворих на ХГН з нефротичним синдромом (НС), яким застосовано різні методи патогенетичної терапії.

Мета дослідження

Вивчити особливості реагування системи ПОЛ у залежності від стану клітинного імунітету у хворих на ХГН із НС у динаміці лікування різними методами імуносупресивної терапії.

© Л.О. Зуб, 2006

Матеріал і методи

Всього обстежено 45 хворих на ХГН із НС (добова протеїнурія $\geq 3,5$ г/л; гіпопротеїнемія; диспротеїнемія; гіперхолестеринемія; набряки) без ознак хронічної ниркової недостатності та 100 здорових осіб. Середній вік хворих складав 38 ± 6 років. Обстеження проводилися в динаміці (до призначення імуносупресивної терапії та через 3 місяці після її початку).

Кров брали зранку натще з ліктьової вени. Клітини виділяли центрифугуванням у градієнті щільності фікол-верографін (1,077 г/мл). Відносну кількість лімфоцитів, що експресували на мембрані відповідні антигени (CD4, CD8, CD54, CD95) визначали за допомогою моноклональних антитіл фірм "Сорбент" (РФ) та "Coltage" (США) методом непрямой імунофлюоресценції.

Уміст прозапального цитокіну ІЛ-10 визначали за допомогою імуоферментного методу з використанням тест-системи "IMMUNOTECH" (Франція).

У хворих досліджували сечу на вміст добової протеїнурії, так як протеїнурія являє собою не тільки "маркер" поганого прогнозу, але сама активно сприяє погіршанню функції нирок, активуючи клітини канальцевого епітелію з виділенням ними цитокінів та подальшим розвитком інтерстиціального фіброзу [4, 6]. Майже у всіх обстежених хворих було проведено біопсію нирок.

Для контролю за інтенсивністю ПОЛ крові визначали рівень проміжних продуктів - дієнових кон'югатів та малонового альдегіду. Дієнові кон'югати визначали спектрофотометрично з розрахунку на 1мл крові за методикою І.А. Волчегорського та ін. (1989). Вміст малонового альдегіду визначався за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою (М.С. Гончаренко, А.М. Латинова, 1985) у модифікації І.Ф. Мещишена, Н.В.Васильської (1997).

Обстежених хворих розподілено в 4 групи: I-хворі, що отримували преднізолон у дозі 1 г/кг/добу з поступовим зниженням дози з настанням клінічного ефекту (зменшення протеїнурії нижче нефротичного рівня) (13 чол.); II - хворі, що отримували циклофосфан у пульсовому режимі 1 раз в місяць із розрахунку 0,75 г/м² площі тіла (13 чол.); III - хворі, що отримували сандімум 400 мг/добу (8 чол.); IV - хворі, що отримували Селл-Септ у дозі 2 г/добу (11 чол.); Контрольну групу склали всі досліджувані хворі до призначення імуносупресивної терапії (45 чол.). Слід відзначити, що крім імуносупресантів хворі не приймали інших препаратів з імуноотропною дією.

Отримані цифрові дані опрацьовували з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм "STATISTIKA for Windows S.O."

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведених досліджень виявлено певні закономірності змін ПОЛ у хворих групи контролю та в динаміці лікування імуносупресантами, а також було прослідковано певний зв'язок між змінами показників ПОЛ та клітинного імунітету. Так, у групі хворих на ХГН з НС до призначення імуносупресивної терапії відмічено різке зростання досліджуваних продуктів ПОЛ в крові (табл.1). Це вказує на посилення вільнорадикального ушкодження, що є закономірним при запальному процесі і, як ми бачимо, в т.ч. при імуноопосередкованому запаленні. З боку клітинного імунітету спостерігається (табл. 2) у хворих групи контролю виражене зростання значень прозапальних показників (CD54, CD95, ІНФ- γ) та зниження рівня протизапального ІЛ-10.

Необхідно відзначити зниження рівня CD4 та підвищення CD8, що вказує на дисбаланс в системі диференціювання Т-лімфоцитів.

У динаміці проведення імуносупресивної терапії виявлено збереження високого рівня інтенсив-

ності процесів вільнорадикального окиснення у хворих, що приймали преднізолон та циклофосфан. У групах хворих, яким було застосовано сандімум та Селл-Септ спостерігається тенденція до зниження інтенсивності ПОЛ, а у IV групі (Селл-Септ) ПОЛ вірогідно знижується в порівнянні з контролем (табл.1). Це можна пояснити тим, що тільки в IV групі майже у всіх хворих на протязі трьох місяців відбулася трансформація НС в сечовий. В інших групах така трансформація відбулася тільки в 50% хворих.

Із боку імунних показників у процесі лікування виявлено вирівнювання співвідношення в системі рецепторів контактної взаємодії (CD4 та CD8) (табл.2).

Тенденція до нормалізації CD54 та проапоптотичного фактора CD95 спостерігається у всіх групах хворих, але найбільше в I групі (преднізолон).

Зниження рівня ІНФ- γ та підвищення вмісту ІЛ-10 було вірогідним у всіх групах, але все ще далеким до норми.

Отже, в I групі відбулося найінтенсивніше пригнічення процесів пероксидації та найбільше наближення до норми рівнів активатора Т-лімфоцитів CD54, проапоптотичного фактора CD95. Це вказує на те, що преднізолон проявляє могутню дію на імунне запалення, пригнічуючи його. Негативним є те, що тільки в 50% хворих цієї групи відбулася трансформація НС у сечовий, але могутній вплив преднізолону на гормоночутливих хворих спричинив такий статистичний ефект.

Під впливом циклофосфану, сандімуму та Селл-Септу видимого покращання в системі ПОЛ не спостерігалось, але тенденція до нормалізації в системі клітинного імунітету вказує на позитивну дію вищевказаних препаратів. Особливими, на нашу думку, є зміни в IV групі (Селл-Септ). У цих хворих на фоні достатньої імуносупресії спостерігалось найінтенсивніше зниження показників ПОЛ.

Таблиця 1
Динаміка інтенсивності ПОЛ крові хворих на ХГН з НС в процесі застосування різних засобів імуносупресії (n, M \pm m)

Показники	Здорові (n=100)	Контроль (n=45)	В процесі лікування			
			I група (преднізолон) (n=13)	II група (циклофосфан) (n=13)	III група (сандімум) (n=8)	IV група (Селл-Септ) (n=11)
Дієнові кон'югати крові (Од/мл крові)	1,12 \pm 0,01	1,81 \pm 0,12	1,98 \pm 0,12	1,92 \pm 0,28	1,78 \pm 0,11	1,56 \pm 0,14
Малоновий діальдегід крові (мкмоль/л)	20,37 \pm 0,28	37,9 \pm 0,54	39,47 \pm 0,66	35,41 \pm 0,42	32,11 \pm 0,33	28,32 \pm 0,67*

* - p < 0,05 у порівнянні з контролем

Динаміка імунних показників у хворих на ХГН з НС під впливом імуносупресорів (n, M±m)

Показники	Здорові (n=100)	Контроль (n=45)	В процесі лікування			
			I група (преднізолон) (n=13)	II група (циклофосфан) (n=13)	III група (сандімум) (n=8)	IV група (Селл-Септ) (n=11)
CD4 (%)	32,2±1,3	24,3±1,1	29,1±1,2	29,4±1,4	31,2±1,1*	29,0±1,2
CD8 (%)	19,3±1,4	30,1±1,3	20,2±1,3*	18,4±1,1*	18,1±1,2*	19,5±1,3*
CD54 (%)	16,9±0,9	32,1±0,9	17,3±0,6*	19,7±1,0*	21,4±0,8*	20,1±0,8*
CD95 (%)	11,3±0,6	21,4±0,6	13,4±0,9*	15,2±0,3*	15,8±0,7*	16,0±0,8*
ІНФ-γ (пкг/мл)	20,2±1,1	97,8±1,1	76,2±1,1*	82,6±1,3*	88,1±1,1	72,3±1,4*
ІЛ-10 (пкг/мл)	200,1±3,4	67,7±1,9	109,8±2,0*	94,7±2,0*	93,1±2,4*	103,4±3,3*

* - p < 0,05 у порівнянні з контролем

Висновки

1. Загострення хронічного гломерулонефриту супроводжується значним підвищенням рівня продуктів пероксидного окиснення ліпідів крові.

2. Найінтенсивніше пригнічення імунного запалення відбувається під впливом глюкокортикоїдів.

3. При застосуванні глюкокортикоїдів, циклофосфану та сандімуму зберігається активність пероксидного окиснення ліпідів у хворих на ХГН.

4. Виражену імуносупресію поряд із зниженням інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів виявлено під дією Селл-Септу.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення ПОЛ та клітинного імунітету в динаміці на протязі 6 місяців застосування хворими сандімуму, циклофосфану та Селл-Септу.

Література. 1. Бубнова Л.Н., Глазунова Т.В., Зубарева Т.С. и соавт. Характеристика иммунокомпетентных клеток при некоторых органоспецифических аутоиммунных заболеваниях // Мед. иммунология. -1999.-№3-4.- С. 50-51. 2. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Оценка антиокислительной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов // Биофизика. -1996.- Т.37.- С.1041-1047. 3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. - М.: МАИК Наука/ Интерпериодика. - 2001.- С.343. 4. Картамышева Н.Н., Кучеренко А.Г., Чумакова О.В. Некоторые патогенетические аспекты прогрессирования хронического гломерулонефрита// Нефрология и диализ. - 2003. - Т.5, №1. - С.1-6. 5. Клінічна нефрологія// за редакцією Л.А. Пирого: Київ. - "Здоров'я". - 2004. - 526 с. 6. Маслова Т.И., Добротина И.С., Соловьянова Е.Н., Боровков Н.Н. Опыт длительной "пульс-терапии" циклофосфаном у больных хроническим гломерулонефритом// Матер. УІ съезда научного общества нефрологов России. - 2005. - С.91-92. 7. Рябов С.И. Нефрология: С.-Петербург. - 2000. - 667с. 8. Шулушко Б.И. Хроническая болезнь почек. Как мы ее видим// Материалы XIII С.-Петерб. нефрологического семинара. - 2005. - С.1-5. 9. Mathews K.P., Calvallo T. Immune aspects of renal diseases// JAMA, - 1996. - Vol. 3934, №20. - P. 1198-1216. 10. Tsai K., Hsu T., Kong C., Lin K. et al. Is the endogenous peroxy-radical scavenging capacity of

plasma protective in systemic inflammatory disorders in humans? // Free Radic. Biol. Med. - 2000. - Vol. 28, №6. - P.926-933.

ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ ИМУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИМУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Л.А. Зуб

Резюме. В статье изложены результаты динамики интенсивности процессов пероксидного окисления липидов в зависимости от состояния клеточного иммунитета у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом, при лечении которых использовали различные методы иммуносупрессорной терапии. Оптимальный иммуносупрессивный эффект с минимальной активацией перекисного окисления липидов обнаружен в группе больных, принимавших Селл-Септ.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, иммуносупрессия, пероксидное окисление липидов, воспаление.

DYNAMICS OF THE INTENSITY OF IMMUNOINFLAMMATORY PROCESS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS UNDER THE INFLUENCE OF IMMUNOSUPPRESSION THERAPY

L.O. Zub

Abstract. The paper deals with the dynamics of the intensity of lipid peroxidation processes, dependent on the state of cell immunity in patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome who were treated by means of different methods of immunosuppression therapy. The optimal immunosuppression effect with the least activation of lipid peroxidation has been revealed in the group of patients that took Cell-Sept.

Key words: chronic glomerulonephritis, immunosuppression, lipid peroxidation, inflammation.

Institute of Nephrology of Ukraine's AMS (Kyiv)

Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol.5, №3. - P.32-34.
Надійшла до редакції 14.09.2006