

## ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РІЗНИХ МОРФОЛОГІЧНИХ ВАРІАНТІВ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ

*Л.О.Зуб, В.Є.Дріянська*

*Інститут нефрології АМН України, м. Київ*

**Резюме.** Досліджено вміст деяких CD-маркерів лімфоцитів периферичної крові у хворих з різними морфологічними варіантами хронічного гломерулонефриту (ХГН) з нефротичним синдромом. Виявлено зниження концентрації CD4, CD54 і підвищення вмісту CD8 у пацієнтів з мембранозно-проліферативним гломерулонефритом, мезангіопрولیферативним гломерулонефритом та фокально-сегментарним гломерулосклерозом. Рівень CD95 зростав у всіх досліджуваних хворих. Результати дослідження показали наявність особливостей імунопатогенезу різних морфологічних варіантів ХГН, що спонукає до пошуку нових шляхів лікування цього захворювання.

**Ключові слова:** хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, CD4, CD8, CD54, CD95.

Хронічний гломерулонефрит (ХГН) визначають як групу морфологічно різноманітних імунозапальних захворювань з переважним ураженням клубочків, залученням канальців та інтерстиційної тканини [1]. Клінічна картина кожного морфологічного варіанту має свої особливості, об'єднані одним або декількома синдромами. Різноманітність клінічних та морфологічних проявів ХГН зумовлена особливостями імунопатогенетичних механізмів розвитку захворювання [2-4].

Біля 40 % всіх 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 [5-6]. У зв'язку з цим дослідження експресії CD4, CD8 і CD54, що можуть вказати на наявність активації рецепторів міжклітинної взаємодії [7-9], а також CD95, неадекватна експресія якого відіграє провідну роль при імунопосередкованих захворюваннях [10-11], є важливим кроком до диференційованої імунотерапії ХГН.

**Мета дослідження.** Виявити особливості деяких імунних аспектів патогенезу різних морфологічних варіантів ХГН з нефротичним синдромом (НС).

**Матеріал і методи.** У дослідження включено 59 пацієнтів з різними морфологічними варіантами ХГН з НС (добова протеїнурія  $\geq 3,5$  г/л; гіпопротеїнемія; диспротеїнемія; гіперхолестеринемія; набряки). Серед хворих було 62,4 % чоловіків та 37,6 % жінок віком від 19 до 58 років. Давність захворювання становила від 7 міс. до 1,5 року. При обстеженні хворих використовували морфологічні та лабораторні методи дослідження. Всім хворим проведено біопсію нирок пункційним методом під контролем УЗД. Для визначення морфологічних типів ХГН використано світлооптичний, гістологічний та гістохімічний методи. За результатами дослідження біоптатів хворих поділено за морфологічними типами ХГН: у 13 хворих визначалися мінімальні зміни; 15 – мезангіопрولیферативний гломерулонефрит (МезПГН); 15 – мембранозно-проліферативний гломерулонефрит (МПГН); 13 – фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС); 3 – мембранозна нефропатія (МН). Залежно від морфологічного варіанту ХГН хворих поділено на 4 групи: I – пацієнти з мінімальними змінами; II – хворі з МезПГН; III – МПГН; IV – ФСГС. Пацієнтів з МН розглянуто окремо.

У хворих на ХГН з НС, а також 30 здорових донорів досліджували лімфоцити периферичної крові. Відносну кількість лімфоцитів, що експресували на мембрані антигени CD4 і CD8, визначали за допомогою набору діагностиків на основі моноклональних антитіл (Вітебськ, Білорусь). Дослідження відносної кількості клітин CD54+ і CD95+ проводи-

ли з використанням моноклональних антитіл фірм "Сорбент" (РФ) та "Coltage" (США) методом непрямої імуофлюоресценції. У всіх хворих досліджували сечу з метою визначення добової протеїнурії. Статистична обробка результатів проводилась за допомогою комп'ютерних програм "EXCEL" та "BioStat".

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження вмісту рецепторів контактної взаємодії у крові хворих з різними морфологічними типами ХГН наведені у таблиці. Найменш виражені відхилення від норми спостерігалися у хворих з морфологічно мінімальними змінами (І група), але рівень CD95+ вірогідно підвищений навіть у цих хворих. У ІІ, ІІІ та ІV групах вміст CD95+ значно зростав, але його рівень у ІV групі був вірогідно нижчим, ніж у І групі.

Концентрація активатора лімфоцитів CD54+ значно підвищувалася у ІІ та ІІІ групах у порівнянні з нормою та І групою, а в ІV групі рівень CD54+ був вірогідно зниженим по відношенню до норми та показників І групи. При дослідженні CD8 виявлено вагоме зростання його вмісту у ІІ та ІV групах у порівнянні з нормою та І групою, за винятком концентрації CD8 у ІІІ групі. Рівень CD8 вірогідно нижчий не тільки у порівнянні з нормальними значеннями, але й з показниками І, ІІ та ІV груп. Показники CD4 істотно знижені у всіх пацієнтів у порівнянні з нормою та І групою, особливо в ІV групі.

При дослідженні CD-маркерів лімфоцитів периферичної крові у хворих з МН виявлено вірогідне зниження CD4 та CD8. Відмічалось також значне зниження CD54+, що у порівнянні з нормою становило вірогідну різницю. Значення CD95+ у пацієнтів з МН вищі за норму та

вірогідно знижені у порівнянні з показниками І, ІІ та ІІІ груп хворих.

Виявлено кореляційну залежність патологічного дисбалансу між CD4 та CD54+ у вигляді прямої лінійної залежності показників у групах з різними морфологічними варіантами ХГН з коефіцієнтом кореляції без включення групи з мінімальними змінами  $r=0,96$  (рисунок).

Результати досліджень свідчать про активну участь рецепторів міжклітинної взаємодії у розвитку гломерулярного запалення. У всіх групах хворих виявлено порушення дисбалансу CD-маркерів лімфоцитів периферичної крові, що відіграють важливу роль у підтриманні рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів. Звертають на себе увагу різноспрямовані зміни рівнів CD-маркерів у пацієнтів з різними морфологічними варіантами ХГН. У хворих з мінімальними змінами спостерігалися найменш виражені порушення, однак рівень проапоптотичного маркера CD95+ значно підвищений, що, імовірно, вказує на посилення ризику апоптозу лімфоцитів. Решта активаційних маркерів зберігалися близькими до норми, що характеризує найменший ступінь імунних зрушень у даної групи пацієнтів.

Зниження вмісту CD4 у всіх обстежених, окрім хворих І групи, вказує на дефіцит диференційованої хелперної ланки Т-клітинного імунітету, що є загрозою порушення балансу синтезу прозапальних та протизапальних цитокінів. Це може спровокувати прискорення прогресування ХГН. У хворих з ФСГС та МН рівні CD4 найнижчі, що, на нашу думку, передбачає негативний прогноз.

Підвищення вмісту CD8 у хворих з Мез-ІІГН та ФСГС на фоні зниження CD4 може вка-

Таблиця

**Вміст рецепторів контактної взаємодії у крові хворих з різними морфологічними типами хронічного гломерулонефриту**

Показники	Здорові n=30	Хворі на ХГН			
		I група n=13	II група n=15	III група n=15	IV група n=13
CD4 (%)	30,1±0,4	29,9±3,6	26,0±3,6*^	26,1±4,3*^	22,4±4,2*^
CD8 (%)	19,3±0,5	19,0±2,6	23,9±3,4*^	16,7±2,1*^	22,9±1,7*^
CD54 (%)	18,5±0,8	19,0±2,2	25,2±3,1*^	22,4±4,5*^	14,1±2,8*^
CD95 (%)	11,9±1,1	19,1±3,4*	20,1±3,4*	22,0±4,5*	16,8±3,3*^

\* –  $p < 0,05$  – у порівнянні з групою здорових осіб; ^ –  $p < 0,05$  – у порівнянні з І групою

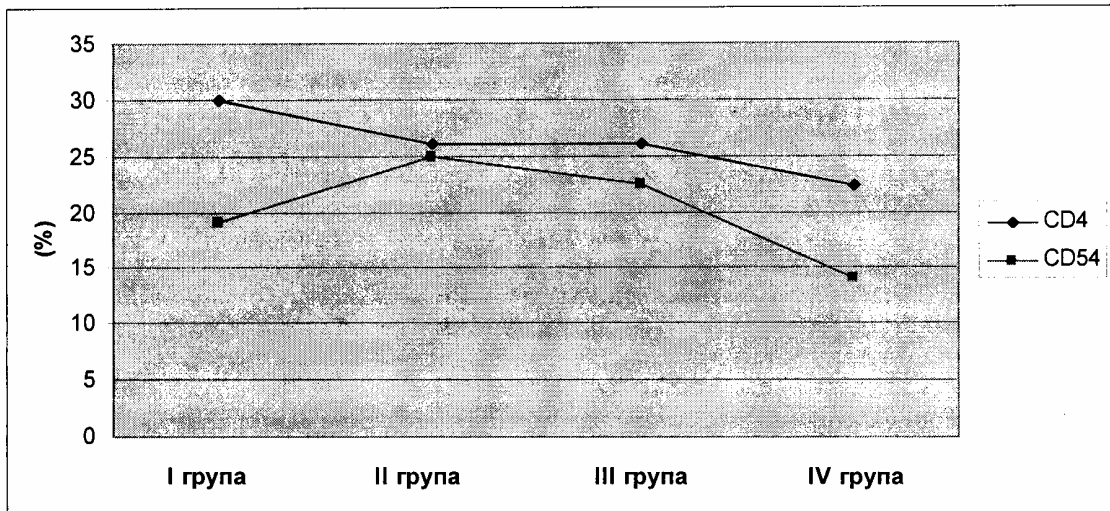


Рис. Взаємозв'язок патологічних змін CD4 та CD54 у хворих з різними морфологічними варіантами хронічного гломерулонефриту.

зувати на активність імунного запалення, а вірогідне зниження CD8 разом із CD4, виявлене у хворих з МПГН та МН, є ознакою глибоких порушень у Т-клітинній ланці імунітету, що зумовлюють дисбаланс вищевказаних цитокинів і, як наслідок, порушення адапторних імунних процесів.

Посилення активності CD54+ у хворих з МезПГН та МПГН вказує на збереження компенсаторних можливостей Т-клітинного імунітету та наявність лімфоцитарної активації, а зниження цього показника у пацієнтів з ФСГС та МН підтверджує масивний дисбаланс в системі клітинного імунітету та його виснаження, що буде мати негативний прогноз щодо перебігу та лікування ХГН без відповідної корекції імунних зрушень. Виявлена кореляція CD4 та CD54+ ще раз доводить наявність дефіциту Т-системи імунітету та послідовність його виникнення.

Збільшення концентрації CD95+ вказує на можливість посилення апоптотичних процесів, що за наявності активного імунного запалення з підвищеним рівнем CD4, CD8 та CD54+ може бути позитивною ознакою. А зниження вмісту CD95+ у пацієнтів з дефіцитом диференційованої Т-клітинної ланки імунітету є, однозначно, негативною ознакою.

Отже, результати дослідження дозволили не тільки виявити важливу роль активаційних антигенів лімфоцитів периферичної крові у патогенезі ХГН, але й констатувати відмінності їх

дисбалансу у хворих з різними морфологічними варіантами ХГН, що спонукає до розробки методів диференційованого лікування ХГН. Подальші дослідження в цьому напрямку сприятимуть підвищенню ефективності лікування різних морфологічних варіантів ХГН та запобіганню розвитку хронічної ниркової недостатності.

**Висновки.** 1. Найбільше підвищення концентрації CD4 у хворих відбувається при фокально-сегментарному гломерулосклерозі та мембранозній нефропатії. 2. Зростання рівня CD8 спостерігається при мезангіопроліферативному гломерулонефриті та фокально-сегментарному гломерулосклерозі, а зниження при мембранозно-проліферативному гломерулонефриті та мембранозній нефропатії. 3. Виражена активація CD54+ спостерігається при мембранозно-проліферативному та мезангіопроліферативному гломерулонефриті, а її зниження при фокально-сегментарному гломерулонефриті та мембранозній нефропатії. 4. Підвищення вмісту CD95+ виявлене у всіх хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом. 5. Масивний дисбаланс у системі клітинного імунітету спонукає до диференційованого лікування різних морфологічних варіантів хронічного гломерулонефриту.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується дослідження відмінностей імунопатогенезу при різних імуногістохімічних варіантах мезангіопроліферативного гломерулонефриту (IgA-, IgG- та IgM-нефропатій).

## Література

1. Наточин Ю.В. Функциональная нефрология: традиции и надежды // Матер. XIII С.-Петербур. нефрол. семинара. – 2005. – С. 1-5.
2. Кодра С., Барбуллуши М., Короши А., Тасе М. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (клинико-биологические особенности и характер прогрессирования по данным наблюдения 40 больных) // Нефрол. – 1998. – № 2. – С. 63-67.
3. Корякова Н.Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита // Нефрол. – 2005. – № 1. – С. 58-62.
4. Courser W.G. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transplant. – 1998. – № 1. – P. 10-15.
5. Аббасова С.Г., Липкин В.М., Трапезников Н.Н., Куишинский Н.Е. Система Fas-FasL в норме и при патологии // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. – 1999. – № 3. – С. 3-16.
6. Borthwick N.J., Akbar A.A., Buckley C. et al. Transendothelial migration confers a survival advantage to activated T-lymphocytes: role of LFA-1/ICAM-1 interactions // Clinical & Experimental Immunology. – 2003. – V. 134, Issue 2. – P. 246-249.
7. Greenberg Jean T., Nan Yao. The role and regulation of programmed cell death in plant-pathogen interactions // Cellular Microbiology. – 2004. – № 6. – P. 201-211.
8. Inamura H., Kurosawa M., Kuwasaki T. et al. Expression of adhesion molecules on cord-blood-derived, cultured human mast cells and effect of dexamethasone on intercellular adhesion molecule-1 expression on the mast cells by phorbol myristate acetate // Allergy. – 2001. – V. 56. – P. 672-678.
9. Nicholson D.W., Thornberry N.A. Apoptosis. Life and death decisions // Science. – 2003. – V. 299, suppl. 5604. – P. 223-226.
10. Олейник Е.К., Шубаев М.И. Особенности экспрессии CD95 на лимфоцитах периферической крови при онкологической и аутоиммунной патологиях // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2000. – № 9. – С. 324-326.
11. Janssen S., Sanzenbacher R., Kabelitz D. Regulation of activation-induced cell death of mature T-lymphocyte population // Cell. Tissue Res. – 2000. – V. 301. – P. 85-99.

### ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л.А.Зуб, В.Е.Дриянская

**Резюме.** Исследовано содержание некоторых CD-маркеров лимфоцитов периферической крови у больных с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита (ХГН) с нефротическим синдромом. Выявлено снижение CD4, CD54 и повышение CD8 у пациентов с мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, мезангиопролиферативным гломерулонефритом и фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Уровень CD95 увеличивался у всех больных. Результаты исследования показали наличие особенностей иммунопатогенеза различных вариантов ХГН и дают основания для поиска новых путей лечения этого заболевания.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, CD4, CD8, CD54, CD95.

### IMMUNOPATHOGENETICAL FEATURES OF DIFFERENT MORPHOLOGICAL VARIANTS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME

L.O.Zub, V.E.Driyanska

**Abstract.** The content of some CD-markers of peripheral blood lymphocytes has been studied in patients with different morphological variants of chronic glomerulonephritis (CGN) with nephrotic syndrome. A decrease of the CD4, CD54 concentrations and an increase of the CD8 content have been detected in patients with membranoproliferative glomerulonephritis, mesangioproliferative glomerulonephritis and focal-segmental glomerulosclerosis. The level of CD95 has increased in all the patients under study. The results of the research have demonstrated the presence of specific features of immunopathogenesis for different morphologic variants of CGN and that prompts to look for new modes of treatment of this disease.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, CD4, CD8, CD54, CD95.

Institute of Nephrology of Ukraine's AMS (Kyiv)

Надійшла 13.04.2007 р.

Рецензент – проф. І.С.Давиденко (Чернівці)