

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Diphtheria vaccine: WHO position paper, August 2017, Weekly Epidemiological Record. No. 31; 2017, p. 92, 417-436
2. Zakikhany K, Efstratiou A, Diphtheria in Europe: current problems and new challenges. Future Microbiology 2012; 7(5): 595-607.
3. Markina SS, Maksimova NM, Vitek CR, Bogatyreva EY, Monisov AA, Diphtheria in Russian Federation in the 1990s. Journal of Infections Diseases 2000; 181(Suppl.1): S27-S34.
4. Белан Э.Б., Гутов М.В., Лабай Л.В. Профилактика нежелательных поствакцинальных явлений у детей с атопическим дерматитом. Российский аллергологический журнал 2006; №5: 49-53.
5. Вакцинопрофилактика. Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф., Костинов М.П., Афраймович М.Г., Баскакова Е.Ю., Квасова М.А., Акимова В.П. Учебно-методическое пособие/Нижний Новгород, 2016
6. Крамарь Л.В., Хлынина Ю.О. Часто болеющие дети: проблемы и пути решения. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2010; №2: 9-13.
7. Логунов О.В., Башкина О.А., Козлов Л.В., Стемповская Н.И. Система комплемента при осложненном течении атопического дерматита у детей. Астраханский медицинский журнал 2012; 7(2): 18-22.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЕГО ТЕРАПИИ

Беловолова Р.А.<sup>1</sup>, Летифов Г.М.<sup>1</sup>, Маврина Л.В.<sup>2</sup>, Чурюкина Э.В.<sup>1</sup>, Беловолова Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

<sup>2</sup>МБУЗ «Городская больница №20» г Ростов-на-Дону, Россия.

### IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS OF THE NEPHROTIC SYNDROME AMONG CHILDREN AND OPPORTUNITIES TO OPTIMIZE ITS THERAPY.

Belovolova R.A., Letifov G.M., Mavrina L.V., Churyukina E.V., Belovolova E.V.

Rostov state medical university Ministry of Health and Social development of the Russian Federation, Rostov-on-don, Russian Federation

City Hospital № 20, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Н**ефротический синдром (НС) – это характерный клинико-лабораторный симптомокомплекс, который может быть первичным, связанный непосредственно с патологией почек, и вторичным, сопровождающий ряд заболеваний, преимущественно системного характера. Изучению НС посвящено большое количество работ. Разработана классификация, изучены патогенетические аспекты, принципы диагностики и лечения, освещена этиологическая роль в его развитии вирусных и бактериальных инфекций [1,3,4,5,7,9,11]. Ассоциация ГВИ и НС подчеркивает этиопатогенетическую значимость ГВИ в развитии НС и их триггерную роль в возникновении рецидивов НС [2].

Установлен основной механизм возникновения протеинурии при НС – увеличение проницаемости клубочкового фильтра для белка вследствие функционального или структурного его повреждения. В результате протеинурии развивается гипопроteinемия, диспротеинемия, гипоальбунемия, ведущая к развитию отеков [8]. В патогенезе НС большое значение имеет гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, нарушения водно-электролитного баланса, белково-жирового обмена. У детей наиболее часто встречается идиопатический НС – нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ). Есть доказательства существенной роли иммунологических механизмов в повыше-

нии гломерулярной проницаемости для белков плазмы в результате воздействия циркулирующих факторов на капилляры гломерул и повреждения «щелевых» диафрагм между отростками подоцитов [9,4]. Предполагается участие в процессе иммунного воспаления активированных Т-лимфоцитов и продуцируемых ими провоспалительных цитокинов [1,5,7]. Выявленная ассоциация НС с аллергическими заболеваниями (АЗ) предполагает участие атопии в этом процессе [4,11].

Таким образом, патогенез НСМИ неоднозначен, очень сложен, многокомпонентен и не полностью изучен, что затрудняет лечение таких больных и его прогноз.

Цель исследования. Определить состояние клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунной системы, уровень сенсибилизации. Провести анализ лабораторных маркеров воспаления. Оценить эффективность включения в комплексную терапию противовоспалительных - антилейкотриеновых препаратов.

Материал и методы исследования. Обследованы дети с нефротическим синдромом (НСМИ). 1-ая группа – 10 детей от 2 до 7 лет с дебютом НС; 2-ая группа – 35 детей от 3 до 12 лет с рецидивом НС, проходившие лечение в детском нефрологическом отделении городской больницы №20. Диагноз верифицировали по результатам клинико-лабораторного и ультразвукового исследования согласно стандартам диагностики и лечения заболеваний почек [8]. Оценку активности воспалительного процесса проводили по клиническим симптомам и результатам лабораторного обследования, включающих: ОАК, ОАМ, биохимические показатели – уровня общего белка (ОБ), альбумина, холестерина (ХЛ), бета-липопротеидов ( $\beta$ -ЛП), креатинина, определяемых стандартными методиками [6]. Исследование иммунного статуса включало определение субпопуляций лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> с помощью моноклональных антител с регистрацией результатов на проточном цитометре; концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) – методом радиальной иммунодиффузии; уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – осаждением 4,16% раствора ПЭГ; активность фагоцитоза – в

тесте восстановления нитросинего тетразолия (NBT тест). Уровень сенсибилизации оценивали по содержанию общего IgE в сыворотке крови ИФА методом.

Результаты и их обсуждение. При обследовании детей 1- группы с дебютом НСМИ в ОАК регистрировалось увеличение количества лейкоцитов до  $10,3 \pm 1,2 \cdot 10^9$ /л, уменьшение лимфоцитов до 31,25% у детей до 5-ти лет и содержанием лимфоцитов до 36% у детей старше 5-ти лет, ускорением СОЭ до  $47,5 \pm 12,3$  мм/час. Биохимическое исследование крови выявило снижение уровня ОБ до  $50,2 \pm 5,0$  г/л, альбумина до  $28,14 \pm 3,5$  г/л; увеличение содержания ХЛ до  $9,31 \pm 1,5$  ммоль/л;  $\beta$ - ЛП до  $9,75 \pm 1,3$  г/л. Содержание креатинина составляло  $48,8 \pm 3,8$  мкмоль/л. В ОАМ регистрировалась протеинурия до  $6,69 \pm 2,7$  г/л. У 2% детей наблюдалась гематурия.

У детей 2-й группы с рецидивом НСМИ изменения в ОАК, ОАМ, биохимических показателях крови были однонаправленными, но менее выраженными. Количество лейкоцитов составляло  $10,44 \pm 2,3 \cdot 10^9$ /л. Изменений в лейкоцитарной формуле практически не отмечалось (у детей до 5-ти лет содержание лимфоцитов было  $41,77 \pm 2,3\%$ ; у детей старше 5-ти лет –  $34,82 \pm 1,8\%$ ); СОЭ –  $17,3 \pm 12$  мм/час. Уровень ОБ составлял  $60,06 \pm 4,3$  г/л; альбумина –  $36,29 \pm 2,7$  г/л; ХЛ –  $6,26 \pm 0,98$  ммоль/л;  $\beta$ -ЛП –  $7,60 \pm 1,1$  г/л; креатинина –  $47,4 \pm 7,6$  мкмоль/л. Патогномичным признаком рецидива НС была протеинурия ( $3,66 \pm 1,0$  г/л).

Участие иммунных механизмов в развитии НС подтверждалось изменениями показателей иммунограммы. При дебюте заболевания снижалось общее количество Т-лимфоцитов (до  $62,0 \pm 1,5\%$ ), дисбаланс основных субпопуляций Т-лимфоцитов проявлялся уменьшением иммунно-регуляторного индекса (ИРИ) до 1,5 за счет снижения количества Т-хелперов с маркерами CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> лимфоцитов до  $38,3 \pm 2,0\%$  и относительного увеличения Т-супрессорно-цитотоксических лимфоцитов с маркерами CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> до  $27,1 \pm 2,0\%$ . Количество CD16<sup>+</sup> позитивных клеток составляло 7,9%. Количество В-лимфоцитов увеличивалось до  $33,0 \pm 3,0\%$ . Дисиммуноглобулинемия проявлялась увеличением уровня сывороточного IgM до  $2,3 \pm 0,4$  г/л. Уро-

вень ЦИК повышался до  $90,5 \pm 10,1$  ед. Содержание общего IgE у детей до 5-ти лет составляло  $36,19 \pm 3,4$  МЕ/мл. У 2-х детей 6-ти и 7-ми лет этой группы уровень общего IgE увеличился до 547,5 и 582,9 МЕ/мл на фоне отсутствия клинически видимых проявлений аллергических реакций.

При рецидиве НСМИ снижалось общее количество Т-лимфоцитов до  $56,0 \pm 5,0\%$ , дисбаланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов – ИРИ составил 1,3; количество натуральных киллеров –  $3,5 \pm 0,9\%$ ; В-лимфоцитов –  $24,0 \pm 3,0\%$ : Уровень IgM –  $1,15 \pm 0,2$  г/л: уменьшался резервный потенциал фагоцитов (коэффициент стимуляции в NBT – 1,3). Уровень ЦИК составил  $79,38 \pm 3,6$  ед.

Степень сенсибилизации возрастала – увеличивалась концентрация общего IgE до  $256,5 \pm 12,7$  МЕ/мл.

Полученные данные иммунологического обследования, проявляющиеся снижением количества Т-лимфоцитов, активацией В-клеточно-гуморального звена иммунной системы, увеличением уровня ЦИК и синтеза IgE, отражают наличие иммунной воспалительной реакции, поддерживать которую могут и продукты метаболизма холестерина и липидов (образование эйкозаноидов и лейкотриенов). Предположение о лейкотриеновом механизме воспалительной реакции было подтверждено положительным терапевтическим эффектом в группе больных с включением в комплексную схему их лечения антилейкотриеновых препаратов, что проявлялось увеличением длительности ремиссии НСМИ.

Антилейкотриеновые лекарственные препараты (монтелукаст натрия) ингибируя эффекты цистеиниловых лейкотриенов С<sub>4</sub>, Д<sub>4</sub> и Е<sub>4</sub>: устраняют или предотвращают развитие воспалительной реакции, подавляя клеточные и неклеточные компоненты воспаления, ослабляют как раннюю, обусловленную повышенным синтезом IgE, так и позднюю фазы аллергической реакции. Показаниями для назначения антилейкотриеновых препаратов (с учетом доказательной медицины) служат разные фенотипы бронхиальной астмы, аллергический ринит [10]. Вместе с тем, широкий

спектр биологической активности лейкотриенов, их патогенетическая значимость при многих патологических процессах, предполагает расширение спектра заболеваний, при которых антилейкотриеновые препараты могут быть востребованы.

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о необходимости определения иммунного статуса и уровня общего IgE в комплексном обследовании детей с НСМИ. Выявленные закономерности имеют диагностическое значение и направлены на оптимизацию лечения таких пациентов, что послужит основанием для дальнейших разработок в этой области.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Баранов А.А. Сергеева Т.В. Амбулаторная нефрология. М., ПедиатрЪ 2016, 200с
2. Беловолова Р.А., Маврина Л.В., Беловолова Е.В., Овсянникова Л.Ф. Герпесвирусные инфекции у детей с хронической патологией почек. // Новости «Вектор-Бест». 2017, №4 (86), с 1-6
3. Бельмер С.В., Малкоч А.В. Нефротический синдром у детей: определение и принципы терапии. // Лечащий врач. 2004, №9, с 1-4
4. Игнатова М.С. Алгоритм лечения нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите у детей. Пособие для врачей. М, 2001. 24с.
5. Лойман Э, Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология. Практическое руководство, М., Литера, 2010, 370с
6. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М. Медицина, 1987, 368с.
7. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009, 716с
8. Нефротический синдром у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, 2016. 30с.
9. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Нефротический синдром в практике педиатра: Руководство для врачей. СПб: эскулап, 1999. 255с
10. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.
11. Шишкин А.Н. Нефротический синдром (этиология, патогенез, клинико-морфологические особенности, течение, прогноз, лечение). Автореферат диссертации доктора мед наук, СПб, 1995, 33с