

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Доц. Н. В. ЖАБОТИНСКАЯ

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Представлены результаты исследования липопротеинсодержащих иммунных комплексов у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом и без него. В ходе исследований у всех пациентов выявлено повышение уровня ЛПНП-IgA и снижение уровня ЛПНП-IgG, наиболее выраженные в группе больных с нефротическим синдромом, у которых также был повышен уровень ЛПНП-IgM. Описаны возможные механизмы влияния липопротеинсодержащих иммунных комплексов на изменение клубочков при хроническом гломерулонефрите. Показана связь между уровнем ЛПНП и развитием протеинурии и изменением скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, липопротеинсодержащие иммунные комплексы.

Актуальность изучения хронических гломерулонефритов (ХГН) связана с тем, что течение этого заболевания характеризуется неуклонным прогрессированием: начавшись, процесс постепенно приводит к склерозированию почечной ткани и потере ее функций. Высокий показатель частоты выявления ХГН у пациентов молодого возраста с быстрым прогрессированием в хроническую почечную недостаточность (ХПН), приводящую к инвалидизации больных, еще больше привлекает внимание исследователей к изучению механизмов развития заболевания. Все механизмы развития ХГН условно подразделяют на иммунные и неиммунные. Среди неиммунных метаболических механизмов прогрессирования ХГН широко обсуждаются нарушения липидного обмена [1–3]. Нами были приведены результаты исследования показателей липидного обмена у больных ХГН с наличием нефротического синдрома (НС) и без него [4]. У больных ХГН выявлены нарушения липидного обмена атерогенной направленности, которые носили наиболее выраженный характер в группе пациентов с НС. У этих больных отмечался самый высокий коэффициент соотношения липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности (ЛПНП/ЛПВП), свидетельствующий о высокой активности процессов окисления липопротеинов (ЛП), в результате чего ЛПНП приобретают антигенные свойства. Для удаления из организма измененных ЛП образуются липопротеинсодержащие иммунные комплексы (ЛПИК) [5–7]. Исследование таких комплексов широко ведется при атеросклерозе, оно показывает способность ЛПИК повышать экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия, повреждать интиму сосуда, откладываться в ней и запускать местную воспалительную и системную

аутоиммунную реакции [8, 9]. Учитывая, что и атеросклероз и ХГН считаются хроническими иммуновоспалительными процессами [10, 11], можно предположить участие ЛПИК в развитии ХГН. Кроме того, ХГН является заболеванием, в патогенезе которого хорошо изучена роль антител к базальной мембране клубочков (БМК) или циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [12, 13], поэтому логично было бы исследовать вклад ЛПИК в развитие ХГН. Наличие НС значительно ухудшает состояние больных ХГН и отражает остроту и тяжесть процесса. Несмотря на то что НС по своему определению подразумевает повышение уровня холестерина в крови, для лучшего понимания механизмов его развития целесообразно исследовать изменения всего липидного спектра, приводящие к образованию ЛПИК, а также непосредственную роль ЛПИК в развитии НС у больных ХГН.

Цель нашей работы — изучение характера и роли иммунологических особенностей нарушений липидного обмена в патогенезе НС у больных ХГН.

Было обследовано 82 больных хроническим ХГН (56,3% мужчин и 43,7% женщин) в возрасте от 15 до 72 лет. Пациентов разделили на две группы: 1-ю группу составили 47 больных ХГН без НС, во 2-ю группу вошли 11 больных ХГН с НС. У всех больных азотовыделительная функция почек была сохранена. Контрольную группу составили 24 практически здоровых пациента в возрасте от 17 до 42 лет. Длительность заболевания у больных 1-й группы составила $9,1 \pm 8,2$ года, у больных 2-й группы — $5,9 \pm 7,2$. Диагноз ХГН с НС устанавливался на основании жалоб больных, данных анамнеза, результатов объективного обследования (у 100% больных определялись

отеки ног и лица, у 2 пациентов — асцит) и дополнительных методов исследования (протеинурия более 3,5 г/л белка в сут, гипопроteinемия менее 55 г/л). Всем больным проводили клинические анализы крови и мочи, исследование мочи по Нечипоренко и Зимницкому, определяли суточную протеинурию (СП), содержание креатинина и мочевины крови, исследовали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевую реабсорбцию, определяли общий белок (ОБ) сыворотки крови, измеряли артериальное давление, снимали ЭКГ, проводили ультразвуковое исследование почек. Данные лабораторных исследований представлены в табл. 1.

Все группы статистически значимо отличались между собой по уровню СП ($p < 0,05$) и ОБ ($p < 0,05$).

ЛПИК, состоящие из ЛПНП, соединенных с IgA, IgM, IgG, исследовали в сыворотке крови иммуноферментным сэндвич-методом [14].

Для статистической обработки применялись методы непараметрической статистики в пакете программ Statistica for Windows версии 6.0.

Результаты исследования уровней ЛПИК, содержащих ЛПНП в качестве антигена и IgA, IgM или IgG в качестве антител (АТ), в сыворотке крови больных ХГН представлены в табл. 2.

Во всех группах больных отмечаются статистически значимые различия сывороточных значений ЛПНП-IgA и ЛПНП-IgG по сравнению с контрольной группой. При этом уровни ЛПНП-IgA выше, а уровни ЛПНП-IgG ниже этих показателей в контрольной группе. Содержание ЛПНП-IgM в сыворотке крови больных ХГН без НС не имело статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой, а в группе больных с НС сывороточный уровень ЛПНП-IgM статистически значимо превышал контрольные значения. Это может быть связано с тем, что IgM относится к «ранним» иммуноглобулинам и представляет собой основную массу антител, образующихся на каждый «новый» антиген, и свидетельствует

о предельной напряженности иммунитета, реагирующего синтезом неспецифических антител, и только на 4–6-й день происходит «переключение» биосинтеза антител на IgG [8].

Кроме того, установлено, что увеличение синтеза IgM и уменьшение продукции IgG В-клетками вызвано нарушением Т-клеточной регуляции, в частности дефектом переключения активности IgM-В-клеток на IgG-В-клетки [2]. При отсутствии взаимодействия с Th1 В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, вырабатывающие только IgM [1, 7]. Цитокины макрофагов без участия Т-хелперов приводят к синтезу неспецифического раннего IgM. При этом повышение уровня IgM возможно вследствие селективной его задержки в сосудистом русле [15]. Молекула IgM имеет гораздо большую молекулярную массу, чем IgG ($9,6 \times 10^5$ и $1,5 \times 10^5$ D соответственно [8]), а крупномолекулярные комплексы более прочны, хуже растворяются и, соответственно, хуже удаляются системой мононуклеарных фагоцитов. В целом, полученные нами данные об уровнях ЛПИК, содержащих различные классы Ig, соответствуют литературным сведениям об иммунологических нарушениях при НС. Так, установлено, что при развитии НС изменяется соотношение в крови основных классов Ig: уменьшается концентрация IgA и IgG и повышается уровень IgM [16, 17]. Аналогичные изменения иммунограммы в активной стадии ХГН известны из данных литературы [2, 18].

Повышение содержания ЛПНП-IgA в сыворотке крови всех больных ХГН свидетельствует о генерализованной активации гуморального звена иммунитета, направленной на удаление окисленных ЛПНП, имеющих антигенные свойства. Поскольку IgA является больше секреторным Ig слизистых оболочек, незначительно активирует систему комплемента (преимущественно по альтернативному пути) и слабо фиксируется с Fc-рецептором фагоцитов, то ЛПИК, содержащие в своем составе IgA, плохо удаляются системой мононуклеарных

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп больных ХГН

Показатель	Группы		
	1-я	2-я	контрольная
СП (г/л)	0,3 ($p = 0,0001$)	5,1 ($p = 0,0001$)	0
ОБ (г/л)	73 ($p = 0,002$)	47,5 ($p = 0,0001$)	77,5
СКФ (мл/мин)	104,7	120,5 ($p = 0,04$)	104,0
Реабсорбция (%)	99,0	98,5	99,2

Примечание. p — достоверность различий по сравнению с контрольной группой; остальные обозначения даны в тексте (табл. 1 и 2).

Таблица 2

Содержание ЛПИК в сыворотке крови больных ХГН

Показатель, усл. ед.	Группы		
	1-я	2-я	контрольная
ЛПНП-IgA	1,5±0,9 ($p = 0,0004$)	1,4±0,5 ($p = 0,0001$)	0,6±0,3
ЛПНП-IgM	1,6±0,7	2,2±1,2 ($p = 0,01$)	1,3±0,6
ЛПНП-IgG	0,8±0,7 ($p = 0,0004$)	0,7±0,4 ($p = 0,001$)	2,6±0,7

фагоцитов и могут длительно персистировать в циркуляции. Повышение уровня ЛПНП-IgA, обнаруженное в нашем исследовании, может быть обусловлено персистирующим поступлением антигенов со слизистых оболочек и **повышенным синтезом IgA**, так как из 8 обследованных больных с НС у 6 выявлен хронический тонзиллит.

Снижение в сыворотке крови уровня ЛПНП-IgG может быть обусловлено двумя механизмами: отложением ЦИК в почечных клубочках и/или преимущественным образованием ЛПИК in situ. У окисленных ЛПНП появляются антигенные свойства, и они распознаются «скавенджер-рецепторами» макрофагов, поглощаются ими, подвергаются процессингу и представляются Т-хелперам. Макрофаги прочно фиксированы в мезангии клубочков, поскольку в условиях гиперлипидемии они перегружены избыточным количеством окисленных ЛПНП. В результате гибели моноцитов/макрофагов их содержимое (в частности, окисленные ЛПНП с антигенными свойствами) высвобождается в экстрацеллюлярное пространство, что создает условия для преимущественного образования ЛПИК непосредственно в почечных клубочках, а не в кровотоке [4]. ЦИК, образующиеся в условиях чрезмерного избытка антигена, имеют малую молекулярную массу [8, 12], поэтому проходят через почечный фильтр в суб-эндотелиальное и мезангиальное пространство. Такие дополнительные поступления ЦИК обеспечивают их персистенцию в мезангии, соединение с дополнительным количеством Ig и образованием крупных иммунных комплексов, накоплению которых способствует нарушенная функциональная активность клеток ретикулоэндотелиальной системы [10].

Нами выявлены отрицательные корреляционные связи между ЛПНП и ЛПНП-IgM ($R = -0,48$; $p = 0,003$) и ЛПНП-IgG ($R = -0,43$; $p = 0,04$); между коэффициентом атерогенности (КА) и ЛПНП-IgM ($R = -0,48$; $p = 0,002$) и ЛПНП-IgG ($R = -0,48$; $p = 0,03$); между уровнем холестерина (Х) и ЛПНП-IgM ($R = -0,55$; $p = 0,001$) и ЛПНП-IgG ($R = -0,36$; $p = 0,04$). Между Х, ЛПНП, КА и ЛПНП-IgA обнаружена положительная корреляционная зависимость ($R = 0,64$; $p = 0,01$); ($R = 0,69$; $p = 0,002$); ($R = 0,82$; $p = 0,004$) соответственно).

Наличие корреляционной связи между атерогенными фракциями ЛП и ЛПИК свидетельствует об участии нарушений липидного обмена в иммуновоспалительных процессах при ХГН. Отрицательная зависимость между Х, ЛПНП, КА и ЛПНП-IgM, ЛПНП-IgG характеризует снижение уровня атерогенных показателей липидного обмена в сыворотке крови в результате их связывания с IgM, IgG и дальнейшим отложением в почечных клубочках. А положительная корреляционная связь между Х, ЛПНП, КА и ЛПНП-IgA отражает реакцию иммунной системы на избыток атерогенных показателей липидного обмена

синтезом неспецифического IgA и связывания его с ЛПНП без отложения в почечных клубочках. Наличие как отрицательной, так и положительной зависимости между этими показателями подтверждает предположение о двух механизмах появления ЛПИК в почечных клубочках.

Депозиты ЛПИК в области базальной мембраны клубочков (БМК), эндотелия и мезангиума могут приводить к уменьшению отрицательного заряда БМК [15, 19], к деструкции подоцитов и развитию протеинурии. Это подтверждается выявленной у больных НС положительной корреляционной зависимостью между ЛПНП-IgG и протеинурией ($R = 0,35$; $p = 0,004$). Кроме того, отрицательная корреляционная связь между ЛПНП-IgG и СКФ ($R = 0,55$; $p = 0,001$) свидетельствует о том, что большие депозиты ЛПИК могут вызывать глубокие изменения БМК, приводящие в итоге к снижению почечной функции.

Изучив зависимость между суточной протеинурией и уровнем ЛПИК в сыворотке крови больных ХГН, в 1-й группе мы обнаружили статистически значимую отрицательную корреляционную зависимость между суточной протеинурией и ЛПНП-IgG, ЛПНП-IgM ($R = -0,3$; $p = 0,005$; $R = -0,4$; $p = 0,004$ соответственно). Такой характер корреляционной зависимости свидетельствует в пользу нашего предположения о повреждающем действии на почечный клубочек ЛПИК, отложившихся и/или образовавшихся in situ.

Таким образом, нами выявлено усиленное образование ЛПИК у всех больных ХГН по сравнению со здоровыми людьми, показано разнонаправленное изменение уровней ЛПНП в зависимости от класса иммуноглобулинов, входящих в их состав, и от наличия у больных НС; выявлена связь ЛПНП-IgA, ЛПНП-IgM, ЛПНП-IgG с уровнем СП и СКФ.

У больных ХГН как с НС, так и без него отмечено статистически значимое повышение уровня ЛПНП-IgA и снижение уровня ЛПНП-IgG по сравнению с контрольной группой. Сывороточный уровень ЛПНП-IgM только в группе больных с НС статистически значимо отличался от больных ХГН без НС и превышал контрольные значения. Разнонаправленное изменение сывороточных уровней ЛПИК может быть связано с изменениями иммунограммы в активной стадии ХГН и изменением соотношения в крови основных классов Ig при НС. Кроме того, снижение в сыворотке крови уровня ЛПНП-IgG может быть обусловлено отложением циркулирующих ЛПИК в почечных клубочках и/или преимущественным образованием ЛПИК in situ. Корреляционная связь между атерогенными фракциями ЛП и ЛПИК свидетельствует об участии нарушений липидного обмена в иммуновоспалительных процессах при ХГН. Наличие положительной корреляционной зависимости между ЛПНП-IgG и СП, отрицательной корреляционной связи между ЛПНП-IgG и СКФ свидетельствует о том, что отложение ЛПИК в области БМК может

приводит к уменьшению ее отрицательного заряда, развитию протеинурии и в результате к снижению почечной функции.

Выявленная роль атерогенных нарушений липидного обмена в формировании липопротеинсодержащих иммунных комплексов, которые, в свою очередь, через ряд патогенетических механизмов

способствуют развитию ХГН и формированию НС, доказывает необходимость и обоснованность использования в лечении больных ХГН с НС гиполипидемических средств — статинов. В то же время полученные результаты открывают перспективы для поиска новых методов коррекции иммунологических нарушений у больных ХГН с НС.

Список литературы

1. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease / Bonnie C. H. Kwan, Florian Kronenberg, Srinivasan Beddhu, Alfred Cheynd // J. of the Am. Soc. of Nephrology.— 2007.— Vol. 18, № 4.— P. 1246–1261.
2. Jennette J. C. The nephrotic syndrome / J. C. Jennette, J. L. Olson // Pathology of the Kidney.— 2007.— P. 125–205.
3. Kodner C. Nephrotic Syndrome in Adults: Diagnosis and Management / C. Kodner // Am. family physician.— 2009.— Vol. 80, № 10.— P. 1129–1134.
4. Ромаско Н. В. Иммунологические аспекты нарушений липидного обмена у больных с нефротическим синдромом. Часть I / Н. В. Ромаско // Вісник Сумського державного університету.— 2008.— № 1.— С. 114–118.
5. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева.— СПб.: ПитерКом, 1999.— 512 с.
6. Тертов В. В. Белок-связанные липиды в липопротеидах низкой плотности человека / В. В. Тертов, В. В. Каплун, А. Н. Орехов // Бюл. экспер. биол.— 1995.— № 8.— С. 155–157.
7. Virella G. Lipoprotein autoantibodies: measurement and significance / G. Virella, M. F. Lopes-Virella // Clin. Diagn. Lab. Immunol.— 2003.— № 10.— P. 499–505.
8. Содержание холестерина в иммунных комплексах как маркер коронарного и периферического атеросклероза / О. С. Каленич, В. В. Тертов, А. А. Лямышев [и др.] // Тер. архив.— 1991.— № 9.— С. 59–61.
9. Сазонец Г. И. Иммунохимические особенности липопротеидов низкой плотности у больных с нефротическим синдромом / Г. И. Сазонец, А. В. Смирнов, Е. Ю. Демьянович // 3-я Региональная науч.-практ. конф. нефрологов Северо-Запада РСФСР: тез. докл.— 1991.— С. 208–209.
10. Positive correlation between in vivo oxidized LDL and LDL immune complexes / H. Bing, J. Wang, C. Zhang, H. Cai // Clin. Biochem.— 2004.— Vol. 37, № 1.— P. 72–75.
11. Ong-Ajyooth L. The effect of α -tocopherol on the oxidative stress and antioxidants in idiopathic IgA nephropathy / L. Ong-Ajyooth, S. Ong-Ajyooth, P. Parichatikanond // J. of the Med. Association of Thailand.— 2006.— Vol. 89, № 5.— P. S164–S170.
12. Шилов Е. М. Механизмы образования и патогенетическая роль иммунных комплексов при гломерулонефрите / Е. М. Шилов, И. Е. Тареева // Иммунология.— 1983.— № 5.— С. 5–12.
13. OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages / A. F. Saad, G. Virella, C. Chassereau [et al.] // J. Lipid Res.— 2006.— Vol. 47, Suppl. 1.— P. 83–89.
14. Серик С. А. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы при ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями липидного обмена / С. А. Серик // Укр. кардиолог. журн.— 2001.— № 5.— С. 36–40.
15. OxLDL-IgG immune complexes induce survival of human monocytes / R. Oksjoki, P. T. Kovanen, K. A. Lindstedt [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2006.— № 26.— P. 576–583.
16. Смирнов А. В. Дислипидемии и проблемы нефропротекции / А. В. Смирнов // Нефрология.— 2002.— № 2.— С. 8–14.
17. Смирнов А. В. Уровень аутоиммунных липопротеидных комплексов в плазме крови больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом / А. В. Смирнов, Г. И. Сазонец // 1-й съезд нефрологов России: тез. докл.— Казань, 1994.— С. 50.
18. Нагорнев В. А. Атерогенез как отражение развития иммунного воспаления в сосудистой стенке / В. А. Нагорнев, О. А. Яковлева, С. В. Мальцева // Вест. РАМН.— 2000.— № 10.— С. 45–50.
19. Pirig L. А. Патогенетичне лікування імуноопосередкованих гломерулопатій / Л. А. Пиріг // Мистецтво лікування.— 2004.— № 2.— С. 10–13.

www.imj.kh.ua

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ ІЗ НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ

Н. В. ЖАБОТИНСЬКА

Представлено результати дослідження ліпопротеїнумісних імунних комплексів у хворих на хронічний гломерулонефрит із нефротичним синдромом і без нього. У ході досліджень у всіх пацієнтів виявлено підвищення рівня ЛПНЩ-IgA і зниження рівня ЛПНЩ-IgG, найбільш виражені в групі хворих із нефротичним синдромом, у яких також був підвищений рівень ЛПНЩ-IgM. Описано можливі механізми впливу ліпопротеїнумісних імунних комплексів на зміну клубочків

при хронічному гломерулонефриті. Показано зв'язок між рівнем ЛПНЩ і розвитком протеїнурії, і зміною швидкості клубочкової фільтрації.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, ліпопротеїнумісні імунні комплекси.

**IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF LIPID METABOLISM
IN PATIENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME**

N. V. ZHABOTINSKAYA

The results of the study of lipoprotein-containing immune complexes in patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome without it are reported. The study demonstrated improvement in LDLP-IgA and reduction in LDL-P-IgG in all patients, most pronounced in those with nephrotic syndrome, which also had elevated levels of LDLP-IgM. The possible mechanisms of influence of lipoprotein-containing immune complexes on glomerular changes in chronic glomerulonephritis were described. The association between the level of LDLP and proteinuria development, and the changes in glomerular filtration rate is shown.

Key words: chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, lipoprotein-containing immune complexes.

Поступила 18.02.2013