

FEATURES OF INTERLEUKIN-2 PRODUCTION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN DUE TO IMMUNODIATHESIS

Rakhmanova Lola Karimovna

*Tashkent Medical Academy, Ministry of Health of the Republic of
Uzbekistan,
Tashkent*

Abstract. With a view to research the clinical and immunological status and production of IL-2 of children with a combined flow of chronic kidney disease with lymphatic diathesis was examined 95 children at the age from 7 to 11 y.o., suffering from chronic kidney disease (nephrotic form CKD). 35 of them with CKD without LD-1-group; 35 of them with CKD and LD-2-group; 25 of them with CKD and LD-3-group. Control group consists of 25 almost healthy children in similar age. It has been proven that in children with a combined course of CKD and LD, there is a deepening of the clinical and laboratory symptoms of CKD, (“chalky” pallor of the skin, oliguria, fatigue, edema, proteinuria, hypercholesterolemia, hypoalbuminemia, hypergammaglobulinemia and hypercoagulation). The manifestations of lymphatic diathesis are increasing, manifested by a violation of the cellular and humoral immunity, a decrease in the production of IL-2, which can serve as a criterion for early immunodiagnosis of lymphatic diathesis and the risk of developing complications in CKD in children.

Key words: lymphatic diathesis, interleukin-2, kidney.

Актуальность

В настоящее время недостаточно разработаны подходы к раннему прогнозированию неблагоприятного течения ХБП у детей [1,2,3]. При этом развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) при ХБП определяет качество и продолжительность жизни пациентов, так как профилактика его имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение [4,5,6,7]. В этом плане требуется особое внимание сочетанному течению ХБП с иммунодиатезами.

Иммунодиатезы представляют собой разнородную группу состояния предрасположенности к возникновению заболеваний, в генезе которых первостепенное значение имеют изменения иммунологической реактивности организма [8,9,10,11].

Лимфатический диатез (ЛД) характеризуется: диффузной гиперплазией лимфоидной ткани, дисфункцией эндокринной системы, признаками дизэмбриогенеза, анемией, «status lymphaticus», «синдромом внезапной смерти» и развитием вторичной иммунной недостаточности организма [10, 11].

Из цитокинов большой интерес представляют интерлейкины (IL), в том числе IL-2. IL-2 влияет на многие популяции иммунокомпетентных клеток, активизирует Т-, В- лимфоциты, естественные киллеры (ЕК), повышает продукцию гамма-интерферона, усиливает миграцию костномозговых предшественников ЕК и их дифференцировку в зрелые формы [12, 13]. Из вышеуказанного видно, что нарушение продукции IL-2 может явиться основой развития многих патологических процессов, в том числе при ХБП у детей.

В настоящее время не изучено состояние продукции IL-2, и его значение в развитии клинико-иммунологических сдвигов при сочетанном течении ХБП с ЛД. Несомненно, решение этих вопросов имеет большое значение не только в диагностике и терапии ХБП, но и в ранней профилактике развития ХПН среди детей и взрослых.

Цель исследования изучение продукции IL-2 у детей при сочетанном течении ХБП с ЛД.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 95 детей в возрасте от 7 до 11 лет, страдающих ХБП (нефротическая форма ХГН). Из них: 35- ХБП без ЛД- 1-группа; 35-ХБП с ЛД- 2-группа; 25- ЛД- 3-группа.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей аналогичного возраста. Клинический диагноз был поставлен на основании анамнеза, клинико-лабораторных и функциональных методов исследований по классификации МКБ-10, также клинико-лабораторных маркеров ЛД.

Изучили состояние иммунитета больных до лечения (клеточный, гуморальный иммунитет, продукция цитокина), антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) почек и легких по методу Гариба Ф.Ю. и соавторов [14, 15]. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) изучили при помощи теста нитросиним тетразолием с использованием частиц латекса [16]. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определили по методу преципитации [17], продукции IL-2 изучили методом ИФА [18]. СКФ определили по клиренсу эндогенного креатинина.

Материалом для исследования послужила венозная кровь, взятая в утреннее время натощак. Статистическую обработку полученных результатов провели на персональном компьютере с помощью метода вариационной статистики с вычислением достоверности численных различий по Стьюденту.

Результаты и их обсуждение

По результатам проведенных исследований было выявлено, что по полу во всех группах большой процент составили мальчики: ХБП (60,0%; 40,0%); ХБП с ЛД (74,3%; 25,7%); ЛД (68,0%; 32,0%) соответственно.

По возрасту все обследованные дети были до пубертатного периода, который имеет важное значение в манифестации ЛД.

При изучении СКФ разница в частоте различных стадий ХБП в группах была статистически недостоверна, однако выявлена следующая тенденция в прогрессировании ХБП: для детей 2-группы, при ХБП с ЛД характерна меньшая частота I и II стадий ХБП при относительном увеличении числа детей с III и IV стадией (1,5-2 раза чаще). Среднее значение СКФ при ХБП с ЛД (2-группа) составило $52,3 \pm 4,34$ мл/мин, что значительно меньше по сравнению с ХБП без ЛД (1-группа) $57,8 \pm 3,45$ мл/мин.

По ходу изучения клинических проявлений ЛД было отмечено, что согласно литературным данным, такие симптомы, как высокий инфекционный индекс, диспропорция телосложения, пастозность лица, гипотония и гиподинамия, нервная лабильность, тимомегалия, брадикардия, «фонтанная рвота», лимфоцитоз, увеличение СОЭ, снижение сывороточного IgA и моноцитоз составляют статистически достоверный большой процент, которые являются клиническими маркерами и были более выражены у детей при ХБП с ЛД по сравнению с ЛД (рис.1).

При оценке клинических проявлений ХБП у группы обследованных детей, отмечена тенденция статистически достоверной к более высокой частоте следующих симптомов во 2-ой группе по сравнению с 1-группой: «меловая» бледность кожных покровов (70,8%-62,0%), снижение аппетита (44,0%-32,7%), олигоурия (93,7%-87,0%), утомляемость (74,9%-63,9%), положительный симптом поколачивания (34,5%-29,8%), распространенные отеки (85,7%-68,0%), асцит (64,8%-43,7%), гепатомегалия (29,4%-17,5%) соответственно.

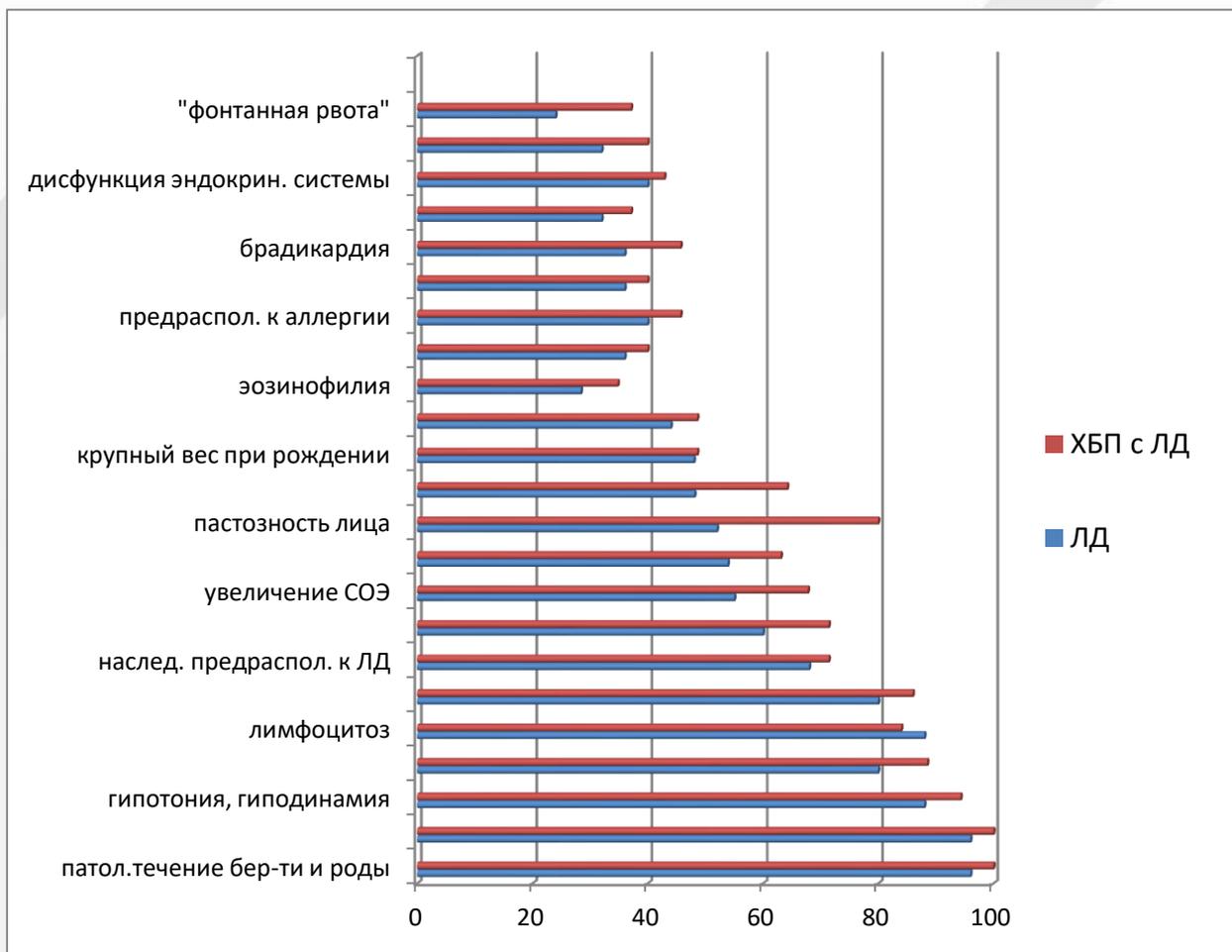


Рис.1. Клинико-лабораторные маркеры ЛД у обследованных детей.

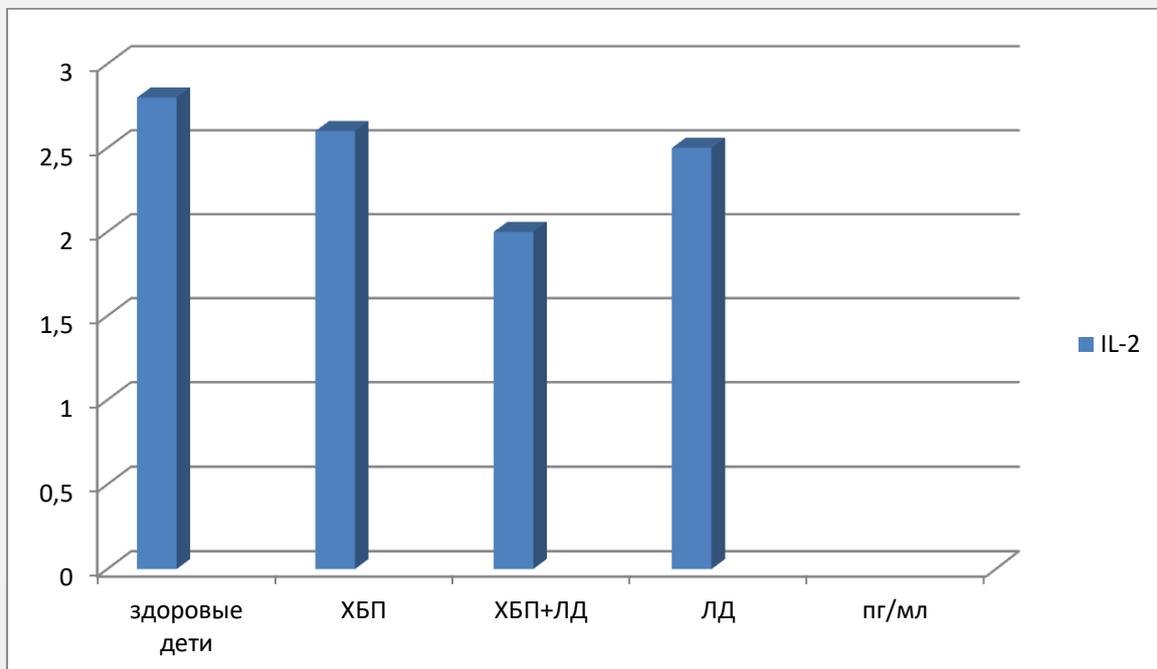
При изучении функционального состояния почек и биохимических показателей крови в обследованных группах было достоверно уменьшение суточного диуреза, повышение суточной протеинурии, общего холестерина, триглицерида, фибриногена, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, повышение содержания мочевины, креатинина и фибриногена, которые также во 2-й группе были значительно выше, чем в 1-й группе.

У обследованных детей проанализировали частоту сопутствующих патологий и выявили, что статистически достоверно большой процент составляет во 2-й группе: хронический тонзиллит (80,6%; 87,1%), анемия (78,2%; 83,4%), ГЦЖ (35,6%; 54,6%), рецидивирующий бронхит (32,9%; 48,0%), аденоиды (28,0%; 36,0%), гельминтоз (25,9%; 34,4%), гастродуоденит (12,7%; 28,3%) по сравнению с 1-й группой соответственно.

В настоящее время признано, что типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов с преимущественным участием клонов Т-лимфоцитов – хелперов 1-го (Th-1) или 2-го (Th-2) типа, которые

различаются по паттернам продуцируемых цитокинов и роли в стимулировании развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу. Хроническая несбалансированность активации Т-хелперных клонов приводит к развитию иммунопатологических состояний, с проявлениями аутоиммунитета [12].

Результаты наших иммунологических исследований также показали, по сравнению с контрольной группой достоверное снижение Т-лимфоцитов (СД3), Т- супрессоров (СД8), Т - хелперов (СД4) ФАН, а также нарушение продукции и IL-2 (рис.2); увеличение числа В-лимфоцитов (СД19), АСЛ почек, легких и концентрации ЦИК, которые также во 2-й группе были высокими (1,5-2 раза), чем в 1-ой и 3-й группы детей. При этом играет роль Th-1, так как он реализует свое действие через синтез IL-2 и альфа-интерферона, которые напрямую индуцируют Т-клеточный рост и активацию макрофагов. Кроме того IL-2 в зависимости от конкретных условий развития иммунного ответа может выполнять в организме двойную роль: стимулятора развития одного варианта иммунного реагирования, и ингибитора другого. В данной ситуации вследствие снижения функции Т-хелперов нарушена продукция IL-2.



Заключение

Таким образом, доказано, что у детей при сочетанном течении ХБП с ЛД отмечается углубление клинико-лабораторных симптомов ХБП,

(«меловая» бледность кожных покровов, олигоурия, утомляемость, отеки, протеинурия, гиперхолестеринемия, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия и гиперкоагуляция). Усиливается манифестация лимфатического диатеза, проявляющиеся нарушением клеточного и гуморального звена иммунитета, снижением продукции ИЛ-2, которые может служить как критерий ранней иммунодиагностики лимфатического диатеза и риск развития осложнений при ХБП у детей.

Литература

1. K/DOQI: клинические, практические рекомендации по хроническому заболеванию почек: оценка, классификация и стратификация- URL: [Http://www.dialysis.uu/standard/doqi-ckd/g7.htm](http://www.dialysis.uu/standard/doqi-ckd/g7.htm).
2. Weening J.J. Advances in the pathology of glomerular diseases. *Contrib Nephrol.* 2013; 18:12-21.
3. Каримджанов И.А., Рахманова Л.К. Некоторые аспекты течения и лечения хронической болезни почек у детей. *Журнал Детская медицина Северо-Запада.* 2018; 7(1): 144-145.
4. Lola Karimovna Rakhmanova, Nadejda Dmitrievna Savenkova, Iroda Rustamovna Iskandarova. Immune-hematological risks of chronic kidney disease in children with lymphatic diathesis. *Журнал Natural Science Edition.* 2020;16(10):297-311.
5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Есаян А.М. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология.* 2007; 4: 7-18.
6. Lola Karimovna Rakhmanova, Nadejda Dmitrievna Savenkova, Iroda Rustamovna Iskandarova. Immune-hematological risks of chronic kidney disease in children with lymphatic diathesis. 2020;16(10):297-311.
7. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста. СПб. педиатрический университет 2008. 240с.;
8. Щербак В.А, Хамина Н.А., Щербак Н.М. Диатезы и аномалии конституции у детей. *Сибирское медицинское образование.* 2014; 3: 75-79.
9. Возгомент О.В. О роли лимфатико-гипопластического диатеза в фатальном развитии патологических процессов у детей и критериях его диагностики. *Трудный пациент,* 2014. май. <https://cyberleninka.ru>.
10. Шабалов Н.П. Диатезы и аномалии конституции как педиатрическая проблема. *Педиатрия,* 2005; 5: 72-76.
11. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатезы: лекция для врачей. Москва, 2000.
12. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета. *Иммунология.* 1998; 3: 3-8.

13. Carrero J.J. Cytokines, atherogenesis. and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad. *Semin. Dial.* 2009; 22: 381-386.

14. Гариб Ф.Ю. и др. Способ определения лимфоцитов. *Расмий ахборотнома.* 1995; 1: 90.

15. Гариб Ф.Ю. и др. Клиническая ценность определения АСЛ у больных брюшным тифом и другими заболеваниями. *Метод. Рек. Ташкент.* 1983.

16. Бумагина Т.К. Определение фагоцитарной активности нейтрофилов при помощи латекса. *Иммунология.* 1981; 2: 44-45.

17. Белокриницкий Д.Б. Методы клинической иммунологии. В кн: *Лабораторные методы исследования в клинике.* Под ред. Меньшикова В.В.- М.: Медицина, 1987; 277-310.

18. Арипова Т.У., Умарова А.А., Петрова Т.А. Нормативные показатели основных параметров иммунной системы у детей в возрастном аспекте: *Методические рекомендации.* Ташкент: 2004.