

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова»

На правах рукописи

Кудряшов Сергей Игоревич

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ
В ХРОНИЗАЦИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

14.01.04 – внутренние болезни

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Карзакова Л.М.

Чебоксары – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ И СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ	
(Обзор литературы)	11
1.1. Гломерулонефрит: понятие о гломерулонефрите, общие вопросы этиологии, иммунопатоморфогенеза и классификации	11
1.1.1. Роль компонентов врожденного иммунного ответа в развитии гломерулонефритов	17
1.1.2. Роль цитокинов в развитии гломерулонефритов	25
1.1.3. Роль компонентов приобретенного иммунного ответа в развитии гломерулонефритов	30
1.2. Современные достижения по изучению механизмов хронизации гломерулонефрита на примере постинфекционного гломерулонефрита	32
1.2.1. Современные особенности этиологии, эпидемиологии, морфологии, клиники, патогенеза, диагностики постинфекционного гломерулонефрита	32
1.2.2. Роль цитокинов в патогенезе постинфекционных гломерулонефритов острого и хронического течения	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Дизайн исследования	42
2.2. Материалы и методы	43
2.3. Методы статистической обработки материала исследования	46
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ	
ПОСТИНФЕКЦИОННЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ ОСТРОГО	
И ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ	48
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ	
У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ	
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ	64

4.1. Содержание цитокинов в сыворотке крови и моче у здоровых лиц. Проблема взаимоотношений	64
4.2. Особенности цитокинового профиля у больных постинфекционным гломерулонефритом	71
4.3. Изучение взаимосвязи уровней цитокинов с иммунологическими показателями у больных постинфекционным гломерулонефритом.....	92
4.4. Прогностическое значение показателей цитокинового статуса при постинфекционном гломерулонефрите	106
4.4.1. Прогностическое значение сывороточных уровней цитокинов при постинфекционном гломерулонефрите	107
4.4.2. Прогностическое значение уровней цитокинов в моче при постинфекционном гломерулонефрите	110
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	133
ВЫВОДЫ	155
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	156
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Гломерулонефрит (ГН) – это группа заболеваний с иммуновоспалительным поражением клубочков (Sethi S., 2012; Kronbichler A. et al., 2015; Couser W.G., 2016). Классическим представителем группы ГН является постинфекционный ГН (ПИГН), который может иметь как острое, так и хроническое течение. В 1/3 случаев острый ПИГН переходит в хроническое течение. Хронический ГН – неуклонно прогрессирующее заболевание, случаи выздоровления от него казуистически редки (Картамышева Н.Н. и др., 2004; Syrjänen J. et al., 2002). В странах с высоким социально-экономическим уровнем развития хронический ГН занимает третье место среди причин хронической болезни почек (ХБП), а в ряде азиатских и африканских стран – первое, что связано с высокой распространенностью в последних инфекционных заболеваний, отсутствием условий для эффективного лечения заболеваний, способствующих развитию ГН (Ayodele O.E., Alebiosu C.O., 2010; Jha V. et al., 2013). В России ГН выступает в качестве ведущей причины терминальной хронической почечной недостаточности, не совместимой с жизнью и требующей дорогостоящей почечной заместительной терапии (диализ, трансплантация донорской почки) (Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. 2016). В настоящее время для установления характера клинического течения – острого и хронического течения ГН используют клинико-anamnestические данные, общелабораторные, биохимические исследования крови и мочи, лучевые методы исследования, определение скорости клубочковой фильтрации – СКФ (Мухин Н.А. и др., 2011). Однако в клинической практике часто возникают трудности в своевременной дифференциации острого ГН и обострения хронического ГН на ранней стадии заболевания из-за отсутствия специфических критериев их диагностики. Обычно установить хронический ГН удается, когда уже произошли значительные, необратимые повреждения в почках с развитием нефросклероза и упущена возможность патогенетической терапии, предотвращающей прогрессирование

патологического процесса в почках. Существующие способы профилактики хронизации ГН малоэффективны. Приведенное диктует необходимость поиска новых неинвазивных биомаркеров, использование которых позволило бы своевременно установить прогрессирование, хронизацию ГН и назначить патогенетическое лечение. Решение данной задачи связано с углублением знаний об основных патогенетических механизмах развития хронического течения ГН. Хорошо изучена роль неиммунологических механизмов прогрессирования ГН – гиперфльтрации клубочков, активации локальной продукции в почках ангиотензина II, приводящих к развитию внутриклубочковой гипертензии (Ritz E. et al., 1999; Remuzzi A. et al., 2002; Futrakul N. et al., 2004; Placier S. et al., 2006; Feng Q. et al., 2009; Wei L. et al., 2017). Однако мало известно о механизмах, через которые гломерулярные гемодинамические факторы приводят к повреждению почечной ткани. Предполагают, что неиммунологические механизмы, связанные с внутриклубочковой гипертензией, обуславливают рост и стимуляцию активности гломерулярных клеток, вызывая экспрессию цитокинов и других медиаторов, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию мезангиального матрикса и способствуют повреждению клубочков (Anderson S., Vora J.P., 1995; Peters H. et al., 2000; Zwiech R., 2015; Toda N. et al., 2018).

Считают, что морфологическим подтверждением прогрессирования, хронизации ГН является вовлеченность в патологический процесс тубулоинтерстициальной ткани почек, завершающаяся ее фиброзированием (Glassock R.J. et al., 1996; Schena F.P. et al., 1997).

Высказано мнение, что хронизация ГН может быть обусловлена полиморфизмом генов медиаторов ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензина II) (Pei Y. et al., 1997; Maruyama K. et al., 2001; Lau Y.K. et al., 2004; Huang H.D. et al., 2010; You Y.W. et al., 2013). Другая группа ученых приводит результаты исследования полиморфизма различных хемокинов (MCP-1, +1931 A/T MIP1J3, A/G I-TAC (rs4512021), -403A/G RANTES, C/G MCP1(rs2857657), -801G/A SDF1, protein-1 A-2518G) при хронизации ГН (Кальметьева Л.Р. и др., 2011; Юшина И.А., 2012; Сираева Т.А., 2014; Mori H. et al., 2005). Обзор

литературных данных по результатам изучения роли полиморфизма цитокинов и хемокинов, к сожалению, также не дает однозначных данных по значимости определенных генетических маркеров в хронизации ГН.

Проведенные в последние годы исследования циркулирующих в крови цитокинов при ГН выявили снижение уровня RAIL-1 β и IL-4 у пациентов с хроническим течением заболевания (Жизневская И.И. и др., 2014). В других исследованиях установлено при хроническом ГН снижение продукции RAIL-1 β на фоне повышения уровня IFN- γ (Автономова О.И., 2014).

Приведенные данные показывают, что единого взгляда на понимание механизмов иммунопатогенеза острого и хронического ГН в настоящее время не существует. Не выяснена закономерность продукции про- и противовоспалительных цитокинов при ГН различного характера клинического течения. Выяснение этих вопросов позволит понять механизмы патогенеза ГН, разработать новые подходы к лечению ГН и профилактике трансформации острого ГН в хроническую форму.

В связи с выше приведенным сформулирована **цель исследования** – изучить роль цитокинов в прогрессировании и хронизации гломерулонефрита и разработать информативные лабораторные показатели прогнозирования трансформации острого гломерулонефрита в хронический на примере постинфекционного гломерулонефрита.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности этиологической структуры, клинико-лабораторных проявлений постинфекционного гломерулонефрита у взрослых на территории Чувашской Республики.

2. Установить особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17A, TNF α , IFN- γ , RAIL-1 β) у больных постинфекционным гломерулонефритом острого и хронического течения на основе количественного определения цитокинов в сыворотке крови и моче.

3. Оценить связь особенностей продукции цитокинов с общеклиническими лабораторными и иммунологическими показателями крови и мочи у больных постинфекционным гломерулонефритом.

4. Определить и обосновать лабораторные критерии, пригодные для раннего прогнозирования хронизации постинфекционного гломерулонефрита.

Научная новизна

Установлены клинико-эпидемиологические особенности постинфекционного гломерулонефрита у взрослых в Чувашской Республике.

Доказано существование различий в продукции про- и противовоспалительных цитокинов у больных постинфекционным гломерулонефритом (ПИГН) в зависимости от характера клинического течения заболевания.

Изучен характер взаимосвязей параметров цитокинового профиля у больных ПИГН с изменениями в иммунной системе, с общеклиническими лабораторными показателями крови и мочи. Аргументирована у больных с хроническим ПИГН связь особенностей цитокинового профиля, проявляющихся в снижении продукции провоспалительных цитокинов и повышении противовоспалительного цитокина RAIL-1 β , с уменьшением содержания в периферической крови моноцитов, экспрессирующих TLR2 и TLR4. Полученные данные расширили представления о механизмах патогенеза ПИГН острого и хронического течения.

Обоснована целесообразность использования нормализованных по мочевому уровню креатинина показателей содержания в моче цитокинов для оценки цитокинового профиля у больных ПИГН.

Практическая значимость работы

Определены особенности современного течения ПИГН и необходимость исследования показателей содержания цитокинов в моче для получения информации о характере клинического течения заболевания.

Представлены практические рекомендации для прогнозирования характера клинического течения ПИГН в дебюте заболевания с целью раннего подбора соответствующего комплекса лечебных мероприятий; полученные результаты могут быть использованы при составлении методических рекомендаций для студентов медицинских ВУЗов и врачей, а также в разработке новых схем патогенетического лечения ПИГН.

Основные положения, выносимые на защиту

1. УСТАНОВЛЕНЫ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ПИГН:

У 21,3% больных, получавших стационарное лечение в 2007-2017 гг. в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, установлен ПИГН. Для современного течения ПИГН характерны: отсутствие клинических симптомов или стертость клинической картины в 37% случаев, склонность к хронизации (в 34% случаев) и преобладание среди этиологических факторов бактериальных и вирусных инфекций.

2. ВЫЯВЛЕНЫ РАЗЛИЧИЯ В ЦИТОКИНОВОМ ПРОФИЛЕ У БОЛЬНЫХ ПИГН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ:

Выявлены существенные различия в цитокиновом профиле у больных с острым ПИГН и хроническим ПИГН в дебюте заболевания.

3. УСТАНОВЛЕНА ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ПИГН С ПАРАМЕТРАМИ ИММУННОГО СТАТУСА:

Особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов в дебюте ПИГН связаны с изменениями в иммунной системе и оказывают влияние на последующий исход заболевания (выздоровление или хронизацию заболевания), оцениваемый через 12 мес после манифестации заболевания.

4. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ПИГН:

Нормализованные по концентрации в моче креатинина значения уровней цитокинов в моче являются более информативными показателями при оценке цитокинового профиля у больных ПИГН, чем абсолютные значения их

содержания в моче и сыворотке крови. Отношение мочевого уровня IL-1 β к мочевого уровню RAIL-1 β (IL-1 β /RAIL-1 β) целесообразно использовать в качестве прогностического показателя хронизации ПИГН.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в практику нефрологического отделения БУ "Республиканская клиническая больница" Минздрава Чувашии, в терапевтических отделениях БУ "Центральная городская больница" и «Вторая городская больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (МЗ ЧР). Материалы выполненной работы применяются в учебном процессе на терапевтических кафедрах медицинского факультета ФГБОУ «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» для обучения студентов, ординаторов, также – врачей-аллергологов-иммунологов и врачей-терапевтов по программам дополнительного профессионального образования.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на секциях Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 40-летию кафедры патофизиологии (Россия, г. Чебоксары, 2014), Международной научно-практической конференции «Перспективы развития современной медицины» (Воронеж, 2014), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Н.Новгород, 2014), научно-практической конференции «Теоретические и практические проблемы современной медицины», посвященной 55-летию БУ «Центральная городская больница» Минздравсоцразвития Чувашии (Чебоксары, 2015), Межрегиональной научно-практической конференции «Хроническая болезнь почек: есть ли шанс?» (Чебоксары, 2016), Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти заведующего кафедрой госпитальной терапии № 1 доктора медицинских наук, профессора Владимира

Николаевича Сапёрова «Спешите делать добро» (Чебоксары, 2016), Республиканской научно-практической конференции «Иммунодиагностика и иммунотерапия в клинической практике» (Чебоксары, 2017), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Морфология в теории и практике, посвященной 95-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Гордон Дины Семеновны» (Чебоксары, 2017), Межрегиональной научно-практической конференции «Вопросы медицинской реабилитации» (Чебоксары, 2018); объединенном заседании кафедр внутренних болезней, факультетской и госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова» (Чебоксары, 2018).

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 11 работ, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 статья – в рецензируемом журнале, 5 публикаций в материалах научных конференций. Получен патент на изобретение РФ №2583937 «Способ прогнозирования тяжести течения гломерулонефрита».

Структура и объем диссертации. Диссертации объемом 184 страницы состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, две главы собственных исследований), обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 46 таблиц, 5 рисунков. Библиографический список включает 20 отечественных и 230 иностранных источников.

ГЛАВА 1. ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ И СИСТЕМА ЦИТОКИНОВ (Обзор литературы)

1.1. Гломерулонефрит: понятие о гломерулонефрите, общие вопросы этиологии, иммунопатоморфогенеза и классификации

В настоящее время ГН рассматривают как иммуноопосредованное заболевание почек с диффузным пролиферативно-экссудативным поражением клубочкового аппарата почек, обусловленным дисбалансом регуляторных механизмов иммунокомпетентных клеток и клеток почечного клубочка с вовлечением в патологический процесс других компонентов почечной ткани (Ракитянская И.А. и др. 2000; Картамышева Н.Н. и др., 2003; Лоскутова С.А. и др., 2005; Couser W.G., 2012; Hogan J.J. et al., 2015; Krebs C.F. et al., 2017; Noris M., Remuzzi G., 2017). Большое значение в дисбалансе регуляторных механизмов занимают цитокины (Eisenstein E.M., Williams C.B., 2009; Buckner J.H., 2010; Colin E.M. et al., 2010; Waite J.C., Skokos D., 2012; Nie H. et al., 2013; Hoo E. et al., 2017; Zhang Z. et al., 2018). Цитокины – полипотентные вещества белковой природы, которые обладают множественными биологическими эффектами (Holdsworth S.R., Gan P.Y., 2015), тесно связаны с активностью клеток врожденного и адаптивного иммунного ответа. Являясь начальным звеном активации иммунного ответа, определяя его эффективность, тип иммунного реагирования на патогены и факторы различной природы, цитокины участвуют в регуляции иммунологической защиты организма человека. Они играют важную роль в регуляции врожденным иммунитетом, вызывая защитное местное воспаление и системные реакции острой фазы. Цитокины важны для инициации, усиления, направления, опосредования и регуляции адаптивного иммунитета. К сожалению, они могут обуславливать повреждение тканей при нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов, развитии системных реакций и аутоиммунных процессов (Кетлинский С.А., Симбирцев А. С., 2008; Holdsworth S.R., Gan P.Y., 2015).

По происхождению ГН делят на первичные (собственно первичное поражение гломерул), вторичные (развивающиеся на фоне системных аутоиммунных заболеваний, вирусного гепатита В, новообразований, инфекционного эндокардита) и наследственные гломерулопатии (синдром Альпорта, болезнь тонких базальных мембран, болезнь Фабри). На первичный ГН приходится от 54 до 69 % от всех гломерулопатий, 14-16% – на вторичный ГН (Li L.S., Liu Z.H., 2004; Malafronte P. et al., 2006; Chávez Valencia V. et al., 2014; Yang Y. et al., 2018).

В соответствии с последним международным консенсусом по морфологической классификации ГН, достигнутым патоморфологами и нефрологами в 2015 г. (Sethi S. et al., 2015), выделяют пять патогенетических типов ГН: 1) ГН, опосредованный иммунными комплексами, 2) ГН, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), 3) ГН, вызванный антителами к гломерулярной базальной мембране, 4) ГН, опосредованный моноклональным иммуноглобулином, 5) С3-гломерулопатия (Sethi S. et al., 2015; Sethi S., Fervenza F.C., 2018).

Морфологическая классификация первичного ГН включает следующие варианты повреждения клубочков: острый диффузный пролиферативный ГН, быстро прогрессирующий ГН (экстракапиллярный ГН с образованием полулуний), мембранозный ГН (мембранозная нефропатия – МНП), нефропатия с минимальными изменениями (НПМИ), фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мембранопротролиферативный ГН (МПГН), мезангиопротролиферативный ГН (МезПГН), вариант МезПГН – IgA-нефропатию, фокальный пролиферативный гломерулонефрит (ФПГН), хронический диффузный пролиферативный ГН.

Приведенные варианты ГН можно сгруппировать в две отдельные группы – пролиферативные и непролиферативные ГН. К первой группе относят МезПГН, острый диффузный пролиферативный ГН, экстракапиллярный ГН с полулуниями, МПГН, а ко второй – НПМИ, мембранозный ГН и ФСГС. В тех случаях, когда патологический процесс ограничивается поражением отдельных

частей клубочкового фильтра – подоцитов, базальной мембраны или эндотелия капилляров, то говорят о непролиферативных ГН.

НПМИ (нефропатия с минимальными изменениями)

Характеризуется наличием патологических гломерул, которые кажутся нормальными при световой микроскопии: отсутствует значительная пролиферация клеток гломерул, нет инфильтрации циркулирующими иммунокомпетентными клетками, иммунными отложениями, тубулоинтерстициальными изменениями или изменениями в базальной мембране клубочка, которые характеризуют другие гломерулярные заболевания. При электронной микроскопии обнаруживается диффузное сглаживание и потеря висцеральных эпителиальных клеток (подоцитов). Иммунофлюоресценция обычно отрицательна или может показать наличие низких уровней С3 и IgM (Tumlin J.A. et al., 2007; Herlitz L.C. et al., 2014; Emilie C. et al., 2017).

МНП (мембранозный ГН)

Характеризуется диффузным утолщением базальной мембраны гломерулярных капилляров из-за субэпителиального осаждения иммунных комплексов (ИК). В составе ИК распознано два различных антигена. Один из них (нейтральная эндопептидаза) вовлечен в развитие МНП у новорожденных (Debiec H. et al., 2002), другой – рецептор фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R – «phospholipase A2 receptor») обнаружен у взрослых пациентов с МНП. PLA2R экспрессируется на подоцитах и при связывании с циркулирующими анти-PLA2R-аутоантителами формирует *in situ* субэпителиальные отложения ИК (Beck L.H. Jr. et al., 2009; Debiec H., Ronco P., 2016). Это приводит к повреждению и повышению проницаемости базальной мембраны к белкам плазмы и, следовательно, протеинурии нефротического диапазона. При иммунофлюоресценции выявляется диффузное гранулированное осаждение IgG и С3 компонента комплемента вдоль базальной мембраны клубочка (Salant D.J., Cattran D.C., 2015; Francis J.M., et al., 2016; Couser W.G., 2017).

ФСГС (Фокально-сегментарный гломерулосклероз).

Термин «ФСГС» используется для обозначения заболевания, характеризующегося первичным повреждением подоцитов (подоцитопатией), так и поражения, которое возникает вторично в исходе любого ХБП – хронического ГН, хронического пиелонефрита и др. (Fogo A.V., 2014). Ключевую роль в развитии ФСГС играет очаговый/сегментарный склероз. Характерной чертой первичного ФСГС является потеря педикул подоцитов, вызванных мутациями в ключевых генах подоцитов, употреблением наркотиков и инфекцией (D'Agati V.D. et al., 2004; Yang J.W. et al., 2018).

МезПГН

Патоморфологическая картина при развитии МезПГН складывается из пролиферации эндотелиальных и мезангиальных клеток клубочков; отложений IgA, IgM, IgG, C3 и C4 в мезангиуме (Hricik D.E. et al., 1998). В зависимости от доминирующего класса иммуноглобулина выделяют следующие варианты МезПГН: 1) IgM-МезПГН, 2) МезПГН с депозитами IgG или без них 3) IgA-МезПГН (IgA-нефропатия, болезнь Берже). Последний вариант является самой распространенной формой не только среди вариантов МезПГН, но и всех остальных форм первичных ГН (Варшавский В.А. и др., 1999; Couser W.G., 1998).

IgA-нефропатия

Для IgA-нефропатии характерны диффузные отложения в мезангиуме IgA, часто в сочетании с IgG или с IgM, C3 компонентом и комплексом C5b-9. Обострение заболевания провоцируется инфекциями верхних дыхательных путей, при которых, как известно, повышается образование IgA. Согласно одной из основных гипотез патогенеза данной гломерулярной патологии, ИК депонируются в мезангиальном пространстве в результате задержки в нем циркулирующих ИК, в составе которых обнаруживают аномальный иммуноглобулин – Gd-IgA1 (galactose-deficient IgA1) (Novak J. et al., 2012). Молекула последнего имеет дефект тяжелых цепей в области шарнирных участков вследствие нарушения их гликозилирования. Данное нарушение в молекуле Gd-IgA1 приводит к обнажению антигенных детерминант и придает

молекуле аутоантигенные свойства, обуславливая образование антигликановых антител IgG или IgA1. В последующем формируются «нефритогенные» ИК, состоящие из Gd-IgA1 и антигликановых антител (Lai K.N. et al., 2009; Novak J. et al., 2012; Suzuki H. et al., 2014).

Острый диффузный пролиферативный ГН

Острый диффузный пролиферативный ГН в большинстве случаев представлен диффузным эндокапиллярным пролиферативным, реже экссудативным ГН (Nasr S.H., 2008). При этой форме ГН обнаруживают: 1) гиперклеточность клубочков (увеличение размеров клубочков, облитерация капилляров клубочков набухшими и пролиферирующими эндотелиальными и мезангиальными клетками, инфильтрация мезангиального матрикса нейтрофилами, капиллярные петли занимают большую часть пространства Боумана, образуя в ряде случаев полулуния, обнаруживаемые менее чем в 50% клубочков); 2) иммунные депозиты в стенке капилляров клубочков, состоящие из С3-компонента и иммуноглобулинов различных классов (IgG, IgA и IgM) или же изолированные отложения С3 без иммуноглобулинов, 3) горбик-подобные субэпителиальные отложения изолированные или в сочетании с интрамембранозными, мезангиальными и субэндотелиальными отложениями (устанавливаются при электронной микроскопии) (Satoskar A.A. et al., 2015).

Экстракапиллярный ГН с полулуниями

Экстракапиллярный ГН с образованием полулуний позиционируется как быстро прогрессирующий ГН, характеризующийся агрессивным течением с развитием нефритического синдрома и с формированием в большинстве случаев в течение трех месяцев необратимой почечной недостаточности. Ключевым моментом в патоморфологических процессах, происходящих при данной гломерулопатии, является экстракапиллярная пролиферация моноцитов/макрофагов, фибробластов, париетальных эпителиальных клеток, распространяющаяся более чем на половину почечных клубочков (Moroni G., Ponticelli C., 2014).

ГН обычно классифицируют как острые, подострые и хронические. Совокупность факторов, которые способствуют развитию ГН, могут быть совершенно разными; однако, острые заболевания почек могут привести к хроническим, и, если их не остановить, оба могут привести к терминальной стадии почечной недостаточности. Важно отметить, что воспаление и активация иммунной системы является общей основной характеристикой как для острого ГН, так и для хронического.

На сегодняшний день, в связи с эффективной антибактериальной терапией стрептококковой инфекции, снизилась частота острого ГН, который в настоящее время встречается преимущественно в педиатрической практике. Противоположна ситуация с хроническим ГН, количество больных хроническим ГН ежегодно увеличивается (Atkins R.C., 2005). Среди факторов, влияющих на рост нефрологической патологии, указываются изменения окружающей среды, в частности, повышение радиационного фона, химическое загрязнение окружающей среды, антигенная (в том числе ксенобиотическая) нагрузка на организм человека, общая иммунокомпрометированность современного человека, обуславливающая персистенцию бактериальных и вирусных инфекций. Острые ГН заканчиваются, примерно в половине случаев, выздоровлением. Хронический ГН склонен к неуклонному прогрессированию, и в конечном итоге приводит к хронической почечной недостаточности, сопровождаясь нередко нефротическим синдромом и тяжелой гипертонией (Рябов С.И., 1984; Мухин Н.А. и др., 2011).

Имеется большое количество клинических, иммунологических и экспериментальных данных, подтверждающих, что в развитии большинства форм ГН человека лежат иммунопатологические механизмы (Chadban S.J., Atkins R.C., 2005; Couser W.G., 2012; Kimura J. et al., 2014; Kronbichler A. et al., 2015; Bomback A.S. et al., 2016; Couser W.G., 2016; Floege J., Amann K., 2016). Участие иммунной системы обычно обсуждается в контексте двух основных ее ветвей – адаптивного и врожденного иммунитета. Эти виды иммунного ответа имеют отличительные функции, которые реализуются через принципиально разные аппараты узнавания патогенов, различные белковые каскады,

подмножества иммунных клеток и цитокинов (Cronkite D.A., Strutt T.M., 2018). Как первая линия защиты от инфекций, врожденный иммунный ответ быстро активируется в результате распознавания патоген-распознающими рецепторами клеток врожденного иммунитета патоген-ассоциированных молекулярных паттернов – PAMP (от *англ.* «pathogen-associated molecular patterns»), являющихся маркерами микробной инфекции. Ключевым результатом этого является активация макрофагов и дендритных клеток (ДК). Адаптивный иммунный ответ включается после того, как антигенпредставляющие клетки (АПК) – преимущественно макрофаги и ДК – презентируют антигены патогенов Т-клеткам; в зависимости от окружения тем или иным типом цитокинов, продуцируемых клетками врожденного иммунитета, активируются гуморальный и клеточный механизмы адаптивного иммунитета. Оба механизма адаптивного иммунитета в той или иной степени участвуют в патогенезе различных форм ГН (Zhang Sy. et al., 2011; Omokawa A. et al., 2012; Yeo S.C. et al., 2018). Эффекторный компоненты адаптивного иммунитета – иммуноглобулины и Т-клетки, в свою очередь, могут усиливать активность клеток врожденного иммунного ответа (Ковальчук Л.В. и др., 2012; Karauzum H., Datta S.K., 2017; Cronkite D.A., Strutt T.M., 2018).

1.1.1. Роль компонентов врожденного иммунного ответа в развитии гломерулонефритов

Основными ключевыми компонентами врожденного иммунитета, участвующими в прогрессировании заболевания почек, являются: система комплемента, Toll-подобные рецепторы (TLRs), ДК, макрофаги, естественные киллеры (NK) и провоспалительные цитокины.

Роль TLR, макрофагов, дендритных клеток (ДК), мезангиальных клеток в гломерулярном повреждении

Иммунологические механизмы повреждения почечных клубочков при развитии острого ГН и обострении хронического ГН инициируются рядом

этиологических и триггерных факторов, таких как инфекционные патогены, эндогенные антигены, аллергены, токсико-химические вещества, алкогольные эксцессы, переохлаждение, внутривенные инъекции. Первыми на микробные патогены реагируют клетки врожденного иммунитета – АПК (макрофаги, ДК), экспрессирующие на своей поверхности TLR.

TLR представляют собой группу трансмембранных и внутриклеточных белков, служащих рецепторами распознавания PAMP бактерий и вирусов (Akira S., Takeda K., 2004). В роли PAMP выступают липополисахаридные структуры мембран грамотрицательных бактерий, липопроотеины, липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий, вирусные нуклеиновые кислоты и др. (Chandler C.E., Ernst R.K., 2017).

У млекопитающих описано 13 типов TLR (рис. 1). TLR1, TLR2 и TLR6 специализируются на распознавании липопроотеинов и пептидогликанов, присутствующих на вирусах и грамположительных бактериях. TLR4 реагируют преимущественно на полисахариды грамотрицательных бактерий.

Внеклеточные рецепторы – TLR-2 and TLR-4 распознают внешние патогены, компоненты бактериальных мембран и клеточные паттерны эндогенного происхождения – DAMP (от *англ.* «danger-associated molecular patterns»), образующиеся в результате повреждения тканей и представленные протеинами, мочевой кислотой, АТФ, протеинами теплового шока и др. (Anders H.J., Schaefer L., 2014; Álvarez K., Vasquez G., 2017). TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 распознают нуклеиновые кислоты, локализованные на внутриклеточных эндосомах (Yamamoto M. et al., 2003). При этом TLR3 распознает двуспиральную РНК вирусов, TLR7 и TLR8 – одноцепочечную вирусную РНК. Лигандом TLR9 служат деметилированные динуклеотидные фрагменты ДНК вирусов и бактерий, а также эндогенные гипометилированные нуклеотидные участки ДНК в составе ИК (Yang R.B. et al., 1998; Hemmi H. et al., 2000; Ozinsky A. et al., 2000; Wagner H. et al., 2000; Takeuchi O. et al., 2001; Heil F. et al., 2004; Latz E. et al., 2004; Furrie E. et al., 2005; Lech M., Anders H.J., 2013; Lorenz G., Anders H.J., 2015; Nguye M.T., Götz F., 2016).

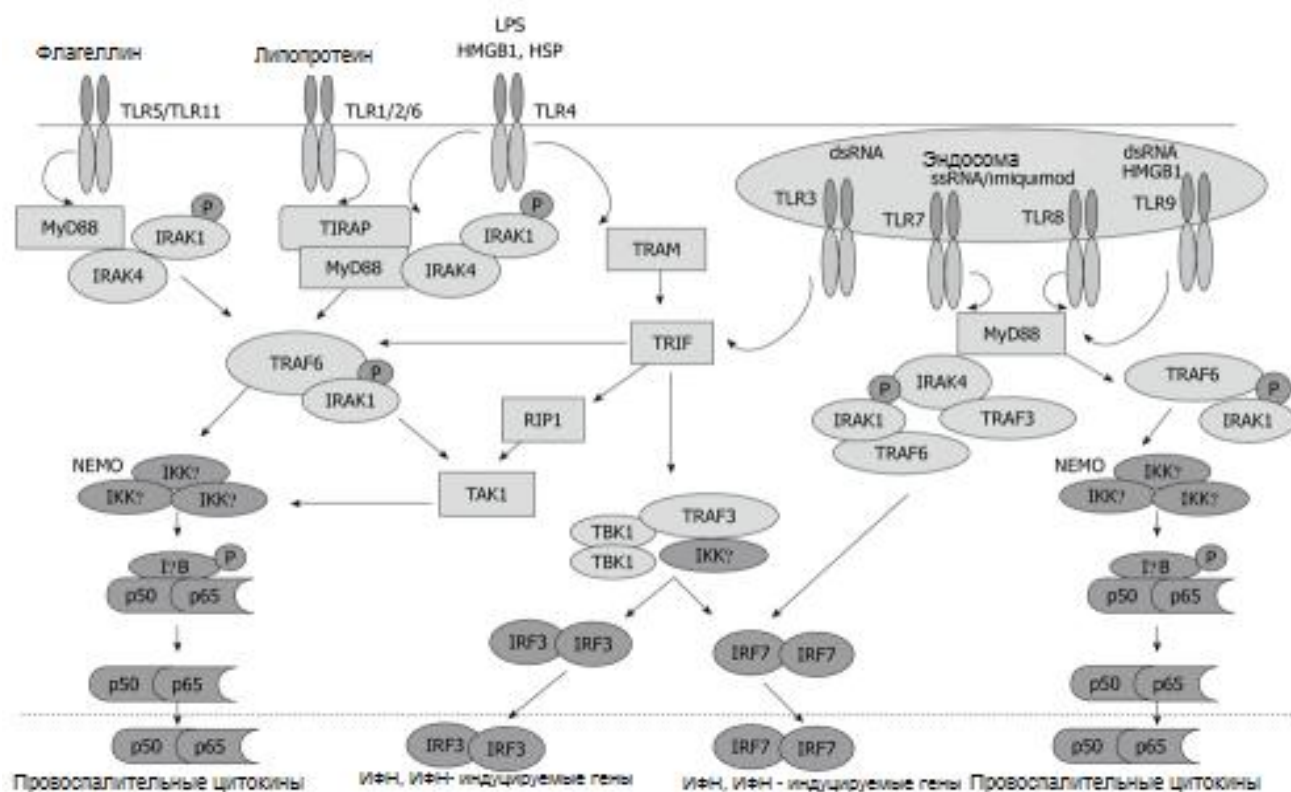


Рис. 1. Сигнальные пути TLR (адаптирован с изменениями из рисунка Devarapu S.K, Anders H.J., 2018).

Изображены лиганды Toll-подобных рецепторов, их сигнальные адаптеры и нижестоящие медиаторы. LPS: липополисахарид; HSP: белок теплового шока; IRAK: киназа, связанная с рецептором IL-1.

Активация всех рассмотренных выше TLR индуцирует врожденный и приобретенный противомикробный иммунный ответ, обеспечивая осуществление в организме противинфекционной защиты (Janeway C.A.Jr., Medzhitov R., 2002; Krieg A.M., 2002; Iwasaki A., Medzhitov R., 2004). В то же время, показана вовлеченность этих рецепторов в развитие иммуновоспалительных и аутоиммунных заболеваний человека, в том числе – ГН. (Weidenbusch M. et al. 2017). К примеру, микробная CpG-ДНК (содержащая демитилированные динуклеотиды и встречающаяся преимущественно в геноме бактерий и вирусов), оказывая митогенное действие на В-лимфоциты и одновременно индуцируя Th1-клеточный иммунный ответ через активацию TLR9 (Krieg A.M. et al., 1995), обеспечивает противомикробную защиту организма (Krug A. et al., 2004). В то же время, CpG-ДНК может выступать в роли триггерного фактора в развитии ГН,

опосредованного ИК. При интраперитонеальном введении мышам с экспериментально созданным ГН бактериальных ДНК или искусственно синтезированных CpG-ДНК впоследствии обнаруживались на TLR9-позитивных внутрипочечных макрофагах и ДК. Дальнейшее введение мышам обоих этих типов ДНК ухудшало течение ГН, вызывало продукцию различных хемокинов и цитокинов, дополнительную мобилизацию клеток воспаления, продукцию IgG2a и отложения ИК в клубочках (Anders H.J. et al., 2003; Anders H.J. et al., 2004). В другой работе показано, что введенные лабораторным мышам вирусные двуспиральные РНК фиксировались на TLR3-позитивных гломерулярных мезангиальных клетках, а продолжение курса инъекций РНК вызывало развитие ГН с образованием полулуний (Patole P.S. et al., 2005). Стимуляция TLR7 вирусными РНК также усиливала проявления ГН в эксперименте, однако в отличие от TLR3, рецепторы TLR7 выявлялись лишь на макрофагах и ДК, но не мезангиальных клетках почечных клубочков (Pawar R.D. et al., 2006). Другие авторы получили данные, свидетельствующие об экспрессии TLR2 при ГН на мезангиальных клетках (Lichtnekert J. et al., 2009). Например, сообщается о выраженной экспрессии в почечной ткани TLR4 у крыс с экспериментально созданной моделью IgA-нефропатии. При этом улучшение биохимических параметров, уменьшение тубулоинтерстициального фиброза сопровождалось снижением экспрессии TLR4 (Chen X. et al., 2015). Исследования Kimura J. и соавторов (2014) свидетельствуют о связи повреждения подоцитов клубочкового фильтра у мышей с аутоиммунным ГН с гиперэкспрессией TLR8. На основании приведенных данных можно полагать, что мезангиальные клетки способны выступать в роли распознающих патоген клеток и экспрессировать TLR. Группа авторов считает, что существует определенная избирательность экспрессии различных разновидностей TLR на макрофагах и мезангиальных клетках: внутрипочечные макрофаги экспрессируют все из девяти рецепторов TLR1- TLR9, в то время как мезангиальные клетки могут экспрессировать лишь TLR1- TLR 4 и TLR6 (Patole P.S. et al., 2006; Devarapu S.K., Anders H.J., 2018). К настоящему времени происходит накопление данных о роли гломерулярных

мезангиальных клеток в процессах распознавания патогенов, и мало еще известно об участии их в иммунных реакциях в нормальных физиологических и патологических условиях, в частности при ГН. Намного лучше известно об участии макрофагов в иммунобиологическом надзоре в организме человека и иммунопатологических процессах (Viehmann S.F. et al., 2018). Макрофаги могут активироваться через возбуждение TLR, также ИК, связанными с компонентом или клетками адаптивной иммунной системы (Т-лимфоцитами и их цитокинами – IFN- γ , TNF α , IL-2) (Ferrario F. et al., 1985; Arango Duque G., Descoteaux A., 2014). При заболеваниях почек активация макрофагов часто происходит вторично, в ответ на активацию компонента или на активацию эффекторных Т-клеток, активированных антигенами. (Duffield J.S., 2010). Тем не менее, как острые, так и хронические заболевания почек, включая ГН, связаны с увеличением числа макрофагов в почках (Sean E.K., Cockwell P., 2005).

Классически активированные макрофаги выделяют воспалительные цитокины, способствуют окислительному стрессу и развитию почечного фиброза (Ricardo S.D. et al., 2008). Истощение макрофагов или ингибирование моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP-1) (Tang W.W. et al., 1996) уменьшает число почечных макрофагов и защищает почку от повреждения (Holdsworth S.R., 1981). Воспалительный процесс в клубочках коррелировал с накоплением мигрирующих в почки макрофагов и повышенным уровнем продукции провоспалительных цитокинов – IL-6 и IL- β циркулирующими в крови мононуклеарными клетками (Batal I. et al., 2014).

Близки по своим биологическим эффектам к макрофагам ДК. В экспериментах на мышах с ГН показано, что роль дендритных клеток в воспалении почек является неоднозначной. Так, различное влияние оказывают на процессы воспаления ДК, функционирующие в медуллярном и корковом слое почек. Показано, что ДК с фенотипом CD103 + cDC играют провоспалительную роль, а CD103 + cDC – регуляторную роль (Kitching A.R., 2014; Brähler S. et al., 2017).

Роль NK-клеток в гломерулярном повреждении

Другая популяция клеток врожденного иммунного ответа – NK-клетки – участвуют в различных аутоиммунных заболеваниях, таких как сахарный диабет типа 1, ревматоидный артрит, системная красная волчанка (Mills J. A., 1994; Pisetsky D. S., Rönnblom L., 2009).

Приведены доказательства важной роли NK-клеток (CD16⁺CD56⁺) в развитии уремии: введение данных клеток, полученных из периферической крови больных IgA-нефропатией (наиболее распространенной формы ГН), интактным лабораторным крысам вызывало у последних гематурию. Кроме того инъекция IL-12, активатора NK-клеток, мышам также приводила к возникновению уремии. Исследование *in vitro* показало, что NK-клетки проявляют цитотоксическую активность в отношении гломерулярных эндотелиальных клеток в зависимости от дозы (Iwatani H. et al., 2015).

При волчаночном ГН обнаруживали накопления NK-клеток в интерстициальных инфильтратах почек, коррелирующие с тяжестью поражений клубочков (Balow J. E., 1991; Sekine H. et al., 2004). Другие авторы выявили коррелировавшее с тяжестью гломерулярного повреждения накопление NK-клеток, повышение продукции цитокинов – IL-12 и IFN- γ в почечных клубочках у лабораторных животных с волчаночным нефритом (Spada R. et al., 2015). Однако нельзя упускать из виду ранее полученные данные о том, что NK-клетки способны разрушать аутореактивные T-клетки, которые участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Регулируя адаптивный иммунный ответ, NK-клетки могут фактически предотвращать развитие хронических аутоиммунных заболеваний почек (Smeltz R.B. et al., 1999).

Система комплемента (СК) и гломерулярное повреждение

СК является наиболее рано реагирующим на антиген фактором врожденного иммунного ответа, состоит из белков сыворотки (компонентов комплемента) и организован в одной системе с белками клеточной поверхности. Компоненты СК активируются и функционируют по механизму цепной реакции.

Результатом их взаимодействия является производство мембраноатакующего комплекса (компоненты комплемента – C5b, C6, C7, C8, C9), который разрушает и удаляет патогены. Существуют три основных пути активации комплемента – классический, альтернативный и лектиновый.

Комплемент-фиксирующие антитела (IgG1, IgG3, IgM) в составе ИК инициируют классический путь активации комплемента (C1q → C4 → C2 → C4b2a → C3). C4b2a является конвертазой C3.

Маннозо-связывающий лектин, связывая полисахарид патогенных бактерий, запускает лектиновый путь (ЛП) активации комплемента (C4 → C2 → C4b2a → C3).

При альтернативном пути (АП) активация ключевого компонента C3 может произойти спонтанно путем гидролиза C3 до C3b или с помощью поврежденных клеток, бактериальных липополисахаридов, IgA. При расщеплении C3-конвертазой компонента C3 образуются C3a и C3b. C3b, присоединяясь к конвертазе C3, активирует C5, распадающийся на C5a и C5b. Последний присоединяет последующие компоненты комплемента – C6, C7, C8 и C9, и образуется мембраноатакующий комплекс C5b-C9.

СК является одним из важных факторов иммунобиологического надзора, участвуя в выведении патогенов, клеточного дебриса и ИК. Однако расстройства в регуляции СК могут явиться одним из звеньев развития ХБП (Berger S.P., Daha M.R., 2007; Vomback A.S. et al., 2016). Так, компонент C5a, обладающий свойствами хемоаттрактанта, способствует экстравазации циркулирующих в крови клеток воспаления (преимущественно нейтрофилов и моноцитов) и накоплению их в очаге отложения антигена или ИК. В свою очередь, активированные клетки воспаления высвобождают провоспалительные медиаторы, оказывающие повреждающее действие на клубочки. Эффекторное звено СК – C5b-C9 (мембраноатакующий комплекс) завершает иммунокомплексную реакцию *in situ* лизисом гломерулярных клеток за счет образования пор в клеточных мембранах. Кроме того, C5b-9 активирует резидентные клетки клубочков к продукции провоспалительных цитокинов,

также участвующих в повреждении клубочков. Полученные в последнее время данные свидетельствуют о том, что C5a способен стимулировать продукцию мезангиальными клетками клубочков провоспалительных цитокинов путем активации сигнальных путей митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) – p38 МАРК, ERK1/2 и JNK. В частности, активация p38 МАРК стимулирует продукцию IL-6, в то время как активация ERK1/2 и JNK способствует усилению продукции TNF- α (Ji M. et al., 2016). Показано, что волчаночный нефрит связан с субэндотелиальным отложением ИК, которые активируют СК и привлекают клетки воспаления – нейтрофилы, вызывающие повреждение клубочков. Ингибирование белков комплемента (C3, C5) уменьшает проявления альбуминурии и повреждение клубочков (уменьшается образование полулуний), что подтверждалось в экспериментальных моделях мышинных волчаночных нефритов (Wang Y. et al., 1996; Atkinson C. et al., 2008). Напротив, ранние компоненты комплемента важны для содействия очистке ИК и, следовательно, могут защитить почки от заболеваний, обусловленных ИК. Действительно, люди с генетически обусловленными дефицитами C1q или C4 имеют больший риск развития волчаночного нефрита (Walport M.J., 2002).

Приведены убедительные данные об участии СК в повреждении клубочков при IgA-нефропатии (Maillard N. et al., 2015). Присутствие в очаге воспаления C3 при отсутствии C1q позволяет предположить, что активация системы комплемента осуществляется по ЛП и/или АП (Hisano S. et al., 2001; Espinosa M. et al., 2014; Maillard N. et al., 2015).

Из трех известных путей активации комплемента АП играет решающую роль в защите хозяина, усиливая активацию СК. Ключевой молекулой СК является C3, находящийся благодаря АП в состоянии постоянной активности. Приобретенные и генетические аномалии СК способны нарушить баланс между активирующими и ингибирующими факторами СК и вызвать неконтролируемую активацию СК, развитие воспалительной реакции и последующее повреждение клеток. В последнее время получены новые данные, свидетельствующие о том, что нарушения в АП могут быть ответственны за развитие целого ряда

гломерулопатий, включая ГН, опосредованный ИК; ГН, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) и мембранную нефропатию (Łukawska E. et al., 2018).

С учетом убедительных доказательств участия компонентов СК в гломерулярном повреждении при ГН разрабатываются способы таргетной терапии, направленной на различные компоненты СК, при лечении заболеваний почек. Так, получен рекомбинантный препарат экулизумаб (моноклональное антитело против C5-компонента комплемента), способный подавлять активность мембраноатакующего комплекса и оказывать антипротеинурическое действие у больных с быстро прогрессирующей IgA-нефропатией (Rosenblad T. et al., 2014; Ring T. et al., 2015). Получены предварительные данные о гипопропротеинурическом действии при IgA-нефропатии моноклонального антитела OMS721, нацеленного на маннансвязывающую лектин-ассоциированную сериновую протеазу-2 (MASP-2), эффекторный фермент ЛП активации комплемента (Yeо S.C et al., 2018).

1.1.2. Роль цитокинов в развитии гломерулонефритов

Распознавание PAMP или DAMP с помощью TLR, экспрессированных на клетках врожденного иммунитета, запускает внутриклеточный активирующий сигнал, приводящий к инициации транскрипционного фактора – NF- κ B (Anders H.J., 2016). Последний обуславливает экспрессию генов хемокинов, первичных провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF α), вторичных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, интерферонов – IFN I типа). Цитокины – гормоноподобными пептиды, имеющие молекулярную массу от 8 до 90 кДа, продуцируемые различными типами клеток, в первую очередь клетками иммунной системы. Известно, что цитокины опосредуют клеточные иммунные/воспалительные реакции и играют ключевую роль в иммуноопосредованном гломерулярном повреждении. Образующиеся провоспалительные цитокины вызывают развитие местного воспаления, а также

острофазового ответа на системном уровне, направленных на уничтожение и элиминацию патогенных факторов. В данные процессы включаются различные клетки, поддерживающие и регулирующие воспалительный процесс: моноциты/макрофаги, все популяции гранулоцитов, дендритные клетки, НК-клетки, эпителиальные клетки, эндотелиальные, фибробласты, лимфоциты и др. (Liu Q., Ding J.L., 2016).

Одним из первых вырабатывается провоспалительный цитокин IL-1 β – основной медиатор воспалительной реакции и острофазового ответа на системном уровне (Ito Y. et al., 2015). Клетками-продуцентами IL-1 β в почках являются внутрипочечные макрофаги, мезангиальные клетки и подоциты, экспрессирующие все необходимые компоненты инфламмосомы NLRP3-ASC (внутриклеточная платформа, обеспечивающая превращение предшественников IL-1 в активную форму) (Shahzad K. et al., 2015; Anders H.J., 2016). Показано, что IL-1 β , продуцируемый лейкоцитами, связывается с рецептором IL-1R на почечных клетках и способствует рекрутированию клеток воспаления (макрофагов, нейтрофилов) и формированию полулуний в клубочках, в то время как другой представитель семейства IL-1 – IL-1 α – обуславливает развитие повреждения почек гуморального типа и фиброза почек.

Другим представителем «первичных» провоспалительных цитокинов является TNF α , который, как и IL-1, продуцируется преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы. Установлена продукция данного цитокина мезангиальными клетками клубочков при экспериментально созданном ГН (Шилов Е.М., 1995; Ji M. et al., 2016). Высокие уровни продукции TNF α описаны у детей с нефротическим синдромом, связанным с различными формами ГН – ФСГС, диффузным пролиферативным ГН, МезПГН, МПГН. При этом обнаружена положительная корреляция уровня TNF α с протеинурией, мезангиальной пролиферацией и гломерулосклерозом (Bakr A. et al., 2003). Получены данные, свидетельствующие о том, что высокие концентрации TNF α , ассоциированные с определенным аллелем гена данного цитокина (в частности, с гомозиготным генотипом A/A), могут предрасполагать к развитию

хронического ГН и терминальной почечной недостаточности (Prakash S. et al., 2016).

Рецепторный антагонист IL-1 – RAIL-1 способен блокировать эффекты семейства IL-1 – как IL-1 α , так и IL-1 β . Данный цитокин продуцируется преимущественно нейтрофилами и клетками моноцитарно-макрофагальной системы. В экспериментах на мышах показано, что RAIL-1 ограничивает повреждение почек и миграцию нейтрофилов (Furuichi K. et al., 2006). Вслед за инициацией продукции IL-1 β , имеющего специфические рецепторы на многих клетках организма человека, происходит активация почти всех видов клеток, участвующих в воспалительном процессе – эндотелиальных клеток, резидентных макрофагов почек, практически всех популяций лейкоцитарных клеток крови. При этом IL-1 β инициирует продукцию других цитокинов – поздних провоспалительных, к разряду которых относятся IL-2, IL-6 и IFN- γ (De Groote D. et al., 1992). Вслед за этим индуцируется пролиферативная активность регуляторных Т-лимфоцитов (T_{reg}) и продукция противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4, IL-13), с которыми связаны процессы репарации, завершения воспаления и возврата иммунной системы к обычному гомеостатическому состоянию (Caramalho I. et al., 2003).

Продукция таких цитокинов, как IL-2, IL-4, IL-13, IFN- γ , связана с клетками адаптивного иммунитета. Так, IL-4 и IL-13, продуцируются клетками Th2/гуморального компонента адаптивного иммунного ответа. Van Den Berg J.G. и соавт. в исследованиях *in vitro* продемонстрировали способность IL-4 и IL-13 оказывать повреждающее действие на подоциты путем связывания с рецепторами IL-4R2. Полученный результат позволил авторам предположить, что данные цитокины играют важную роль в патогенезе специфических изменений в структуре подоцитов и клубочковой проницаемости у пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом (Van Den Berg J.G., Weening J.J., 2004).

IL-2 – цитокин, синтезирующийся хелперными клетками – Th0, Th1, оказывает иммунорегуляторное действие на Т-систему, контролируя

функциональную (пролиферативную) активность Т-лимфоцитов, модулируя баланс клеток хелперных субпопуляций Th1/Th2 (Ehlers S., Smith K.A., 1991). Описано повышение уровня IL-2 в сыворотке крови у больных нефротическим вариантом ГН (Jordan S.C. et al., 1990). В исследованиях с использованием экспериментально созданной модели ФСГС, напротив, получены результаты, демонстрирующие нефропротекторное действие IL-2 (Polhill T. et al., 2012).

IL-8 синтезируется макрофагами, лимфоцитами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. IL-8 стимулирует активацию и хемотаксис гранулоцитов через рецептор CXCR1 / IL8RA. При повреждении клубочков активированные мезангиальные клетки синтезируют IL-8, который может нейтрализоваться специфическими антителами, в результате уменьшается выраженность воспалительного процесса при иммунокомплексном ГН. Подоциты клубочков синтезируют невысокие уровни IL-8 при отсутствии патологии, но при НПМИ продукция IL-8 резко возрастает (El-Shehaby A. et al., 2011). При остром ПСГН у детей были обнаружены повышенные уровни IL-8 в моче и плазме крови, при этом обнаружена повышенная экспрессия генов IL-8 на клетках клубочков, коррелировавшая с эндокапиллярно-пролиферативным поражением почек (Besbas N. et al., 2004).

IL-10 – один из самых значимых регуляторных цитокинов острого воспалительного процесса. Он угнетает секрецию IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, TNF α , IFN- γ , а также колониестимулирующих факторов путем торможения экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса на активированных моноцитах/макрофагах. Кроме того, IL-10 стимулирует продукцию RAIL-1 и выступает как основной противовоспалительный цитокин. IL-10 способен ингибировать цитокинообразующую функцию как Th1-клеток (IL-2, IFN γ), так и Th2 (IL-4, IL-5) (Kwilasz A.J. et al., 2015). Получены разноречивые данные в экспериментах по изучению влияния IL-10 на мезангиальную пролиферацию. В частности, Chabdan S.J. и соавт. показали, что IL-10 активирует пролиферативную активность мезангиальных клеток (Chadban S.J. et al., 1998). Напротив, Kitching A.R. с соавторами (2002) сообщили,

что рекомбинантный мышинный IL-10 угнетает пролиферацию мезангиальных клеток у крыс с экспериментально созданным МезПГН. Другая группа авторов также продемонстрировала нефропротекторное действие IL-10 в экспериментальных исследованиях на мышинной модели ГН (Ostmann A. et al., 2013).

Важную роль в аутоиммунном повреждении тканей играет IL-17A (Garrett-Sinha L.A. et al., 2008). Основным источником IL-17 является подкласс CD4⁺ Т-хелперных клеток, известных как клетки Th17 (Korn T. et al., 2009). Известно, что экспрессирующие IL-17 клетки Th17 играют важную роль в воспалительных процессах почек (Phoon R.K. et al., 2008; Steinmetz O.M. et al., 2011).

IFN- γ – провоспалительный цитокин, оказывающий регулирующее влияние на активность клеточного звена адаптивного иммунного ответа. Продуцируется клетками как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа: натуральными киллерами (NK), Т-клетками - натуральными киллерами (NKT), Th1- и CD8⁺-Т-лимфоцитами (Rutishauser R.L. et al., 2010). IFN- γ повышает фагоцитарный потенциал макрофагов и функциональную активность Т-клеток, увеличивает экспрессию антигенов МНС II на макрофагах, следовательно, и антигенпрезентирующую способность последних, а также обуславливает дифференцировку Th0-клеток в Th1-клетки, индуцирует апоптоз Т-клеток. Наряду с этим IFN- γ стимулирует продукцию IL-1 β , IL-6 и TNF α (Murali-Krishna K. et al., 1998). Показано, что определенные низкие концентрации IFN- γ в эксперименте способны ингибировать патогенное действие IgG3-криоглобулинов и предотвращать отложение С3-компонента комплемента в капиллярах клубочков (Naas C. et al., 1997). Противоположные результаты получены в других экспериментальных исследованиях, демонстрирующих патогенетическую значимость IFN- γ в развитии диффузного пролиферативного варианта ГН (Okamoto A. et al., 2012).

Подытоживая литературные данные о роли цитокинов при ГН, следует отметить, что среди интерлейкинов главным образом содействуют повреждению

клубочков IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A и IL-18. Данные цитокины стимулируют пролиферацию мезангиальных и эндотелиальных клеток, продукцию кислородных радикалов, коллагеназы, цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и внеклеточного матрикса и они могут ускорять клеточное повреждение/смерть. Другая группа цитокинов – IL-4, IL-10, IL-11 и IL-13 оказывает противовоспалительное действие при гломерулопатиях (Ortega L.M., Fornoni A. 2010).

1.1.3. Роль компонентов приобретенного иммунного ответа в развитии гломерулонефритов

Известно о важной роли в развитии повреждения гломерул специфических CD4⁺-Т клеток при пролиферативных формах ГН (Tipping P.G., Holdsworth S.R., 2006; Steinmetz O.M. et al., 2011). Дифференциация наивных CD4⁺-хелперных клеток и направление развития адаптивного иммунного ответа – по клеточному или гуморальному типу – зависит от преобладающего цитокинового окружения (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-13, IL-17) и трансформирующего ростового фактора- β (TGF- β) (Tipping P.G., Holdsworth S.R., 2006). Выделение четырех линий CD4⁺-Т клеток, в частности, эффекторных клеток (T_{eff}) – Th1, Th2, Th17 и регуляторных клеток (T_{reg}), основано на идентификации экспрессирующихся на их поверхности антигенов (кластерных маркеров дифференциации – CD), линиеспецифических факторов транскрипции (Foxp3, T-bet) и генов цитокинов (IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17) (Yang C. et al., 2017).

IL-12 «направляет» дифференцировку наивных Th0-клеток по пути превращения в Th1-клетки (CD4⁺, IFN- γ ⁺), участвующие в развитии Т-клеточно-макрофаг-опосредованных реакций по типу гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ). Образованию Th17-клеток способствует присутствие цитокинов – IL-6, IL-17. Клетки данной субпопуляции Т-хелперов продуцируют IL-17A и IL-21, которые обеспечивают активацию резидентных макрофагов в клубочках и рекрутирование других клеток воспаления (моноциты, нейтрофилы, тромбоциты).

Наряду с этим Th17-клетки обладают способностью повреждать почечные клубочки напрямую. В присутствии трансформирующего ростового фактора- β (TGF- β) из CD4⁺-клеток образуются T_{reg} (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺), обладающие сдерживающим действием на иммунный ответ T_{eff} и почечное повреждение (Hall B.M., 2015; Yang C. et al., 2017).

В условиях преобладания продукции IL-2, IL-4, IL-13 из Th0-клеток образуются Th2-клетки (CD4⁺, IL-4⁺) и развиваются реакции по типу гиперчувствительности немедленного типа (ГЧНТ) с участием IgE и эозинофилов (Couser W.G., 2012). Th2 стимулируют B-клетки и плазматические клетки к продукции специфических антител, которые могут участвовать в образовании ИК и повреждении гломерул. Еще полвека назад в эксперименте на кроликах с сывороточной болезнью было показано, что отложение в клубочках циркулирующих ИК, содержащих антиген и IgG, оказывает повреждающее действие на клубочки почек (Wilson C.B., Dixon F.J., 1974). В результате другого исследования были получены доказательства того, что депозиты ИК активируют систему комплемента по классическому пути с образованием среди промежуточных компонентов комплемента хемотаксического фактора – C5a. Последний привлекает циркулирующие клетки воспаления, вызывающие повреждение клубочков (Cochrane C.G., Koffler D., 1973). Описаны три возможных механизма образования и отложения ИК в клубочках при развитии ГН. Так, в клубочках могут пассивно задерживаться и откладываться циркулирующие в крови ИК, формирующиеся, как известно, в условиях некоторого избытка антигенов. ИК могут образоваться *in situ*. В образовании первого типа ИК *in situ* участвуют поступающие в клубочки циркулирующие антигены, к которым присоединяются свободные антитела и образуются комплексы антиген-антитело. При втором типе формирования ИК *in situ* образуются аутоантитела к неизменным структурам клубочков. По мере увеличения концентрации ИК происходит утяжеление заболевания (Couser W.G., 2012).

Таким образом, как клеточный механизм адаптивного иммунного ответа, так и гуморальный его компонент играют важную роль в патогенезе ГН: клеточный механизм ассоциирован преимущественно с развитием пролиферативных ГН, а гуморальный – с непролиферативными.

1.2. Современные достижения по изучению механизмов хронизации гломерулонефрита на примере постинфекционного гломерулонефрита

ПИГН является классическим представителем группы гломерулярных повреждений, и хорошо изучены патогенетические механизмы данного заболевания. Однако вопросы, связанные с механизмами прогрессирования ПИГН и его трансформации в хроническое течение, до сих пор остаются открытыми.

1.2.1. Современные особенности этиологии, эпидемиологии, морфологии, клиники, патогенеза, диагностики постинфекционного гломерулонефрита

Острый ПИГН позиционируют с ГН, характеризующимся двусторонним негнойным воспалением почек иммунной природы, протекающим с преимущественным поражением гломерулярного аппарата (также могут вовлекаться и другие почечные структуры), развитие которого обусловлено инфекциями различной природы – бактериальной, вирусной, паразитарной, грибковой (Kanjanabuch T. et al., 2009; Nasr S.H. et al., 2013).

Наиболее частым морфологическим вариантом острого ПИГН является диффузный эндокапиллярный пролиферативный (экссудативный) ГН (Nasr S.H. et al., 2008), который подробно описан выше (см. 1.1. Гломерулонефриты: понятие о гломерулонефритах, общие вопросы этиологии, иммунопатоморфогенеза и классификации). Однако в последние годы ПИГН нередко реализуется через другие морфологические формы гломерулярного повреждения – экстракапиллярный ГН с полулуниями, МезПГН (Solak Y. et al., 2013; Chen X. et

al., 2015; Wang D. et al., 2017). В настоящее время диффузный пролиферативный ГН остается преобладающей морфологической формой ПИГН (Nayer A. et al., 2016).

Основным проявлением острого ПИГН является острый нефритический синдром (Montseny J.J. et al., 1995). Его характерными симптомами являются изменение мочевого осадка по типу макро-, микрогематурии; протеинурия (Luo C. et al., 2011; Nasr S.H. et al., 2011) с отеками (Srisawat N. et al., 2006), артериальная гипертензия (Moroni G. et al., 2002) и нарушение выделительной функции почек (олигурия и гиперазотемия). Несмотря на то, что поражение почек может быть связано с различными микроорганизмами, прототипом заболевания является острый постстрептококковый ГН (ПСГН).

В современных условиях ПИГН встречается в основном среди детей, живущих в странах с низким уровнем социально-экономического развития. В последние десятилетия ПИГН распространяется и среди взрослых жителей европейских и северо-американских стран. Как правило, острый ПИГН начинается спустя 1-3 недели после перенесенной инфекции, вызванной β -гемолитическим стрептококком (*Str. haemolyticus*- β) группы А. Острым ПИГН чаще страдают дети школьного возраста и молодые лица мужского пола. Причем чаще болеют ПИГН жители зон, для которых характерен холодный влажный климат. Заболевание довольно распространено в развивающихся странах (Kanjanabuch, T. et al., 2009).

В последние годы появляются данные об увеличении заболеваемости острого ПИГН у взрослых, основными провоцирующими факторами которых выступают алкоголизм и сахарный диабет (Kanjanabuch T. et al., 2009). У взрослых ПИГН чаще обусловлен инфекцией стафилококкового происхождения (инфекции рото-, носоглотки, урогенитального тракта, пневмония, остеомиелит, пиодермия и др.) (Kanjanabuch T. et al., 2009; Nasr S.H. et al., 2013). Большинство случаев постстафилококковых ГН ассоциированы с инфекцией, вызванной *Staphylococcus (S.) aureus*, чаще метициллинрезистентными штаммами. Постстафилококковый ГН встречается преимущественно у лиц старше 60 лет с

ослабленной иммунореактивностью на фоне хронических очагов инфекции, сахарного диабета, алкоголизма, применения цитостатиков и др. Средняя длительность периода от момента инфицирования до повреждения почек составляет 4 недели. Грамотрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Yersinia*, *Pseudomonas* и *Neisseria meningitidis*) ответственны за развитие ПИГН примерно в 10% случаев. Описаны случаи ПИГН, вызванные микоплазмой пневмонии, возбудителями чесотки, туберкулеза (Chen X. et al., 2015; Anand M. et al., 2017). Анализ результатов исследований 11 популяций мира свидетельствует о том, что заболеваемость клинически проявляющимися ПИГН с нефритическим синдромом составляет 24,3 случая у детей и 2,0 случая на 100 тыс. человек в год (Carapetis J.R. et al., 2005). На самом деле заболеваемость ПИГН намного выше, т.к. нередко заболевание протекает стерто, без клинических симптомов, проявляясь лишь лабораторными изменениями мочи. К тому же изменения в моче нередко носят транзиторный характер. Предполагают, что субклинические формы ПИГН встречаются, как минимум, в 4 раза чаще, чем клинически проявляющиеся варианты заболевания (Rodriguez-Iturbe B. et al., 1981).

ПИГН у взрослых может проявляться различными вариантами пролиферативных ГН. При этом часто встречаются отложения в клубочках IgA (Nayer A. et al., 2016; Anand M. et al., 2017). IgA-доминирующую форму ПИГН следует дифференцировать от IgA-нефропатии. В отличие от последней при IgA-доминирующей форме ПИГН обнаруживаются признаки диффузного пролиферативного ГН и гипокомplementемия. IgA-ПИГН, как правило ассоциирован с инфицированием кожи золотистым стафилококком, с сахарным диабетом типа 2 и часто не диагностируется своевременно, пока не появляются признаки терминальной стадии ХПН (Nasr S.H., D'Agati V.D., 2011; Nayer A. et al., 2016).

Исход ПИГН в большинстве случаев благоприятный, однако у 30-60% взрослых и 30% детей заболевание переходит в хроническую форму, с развитием необратимых изменений в почках, проявляющихся протеинурией, гипертензией и нарушением функции почек.

ПИГН относится к иммунно-опосредованным заболеваниям (рис. 2), в его патогенезе основным звеном является инфекционно-зависимая активация

системы комплемента, осуществляемая через АП, в котором участвуют компоненты комплемента (С3, С4) и пропердин (Vernon K.A. et al., 2012).

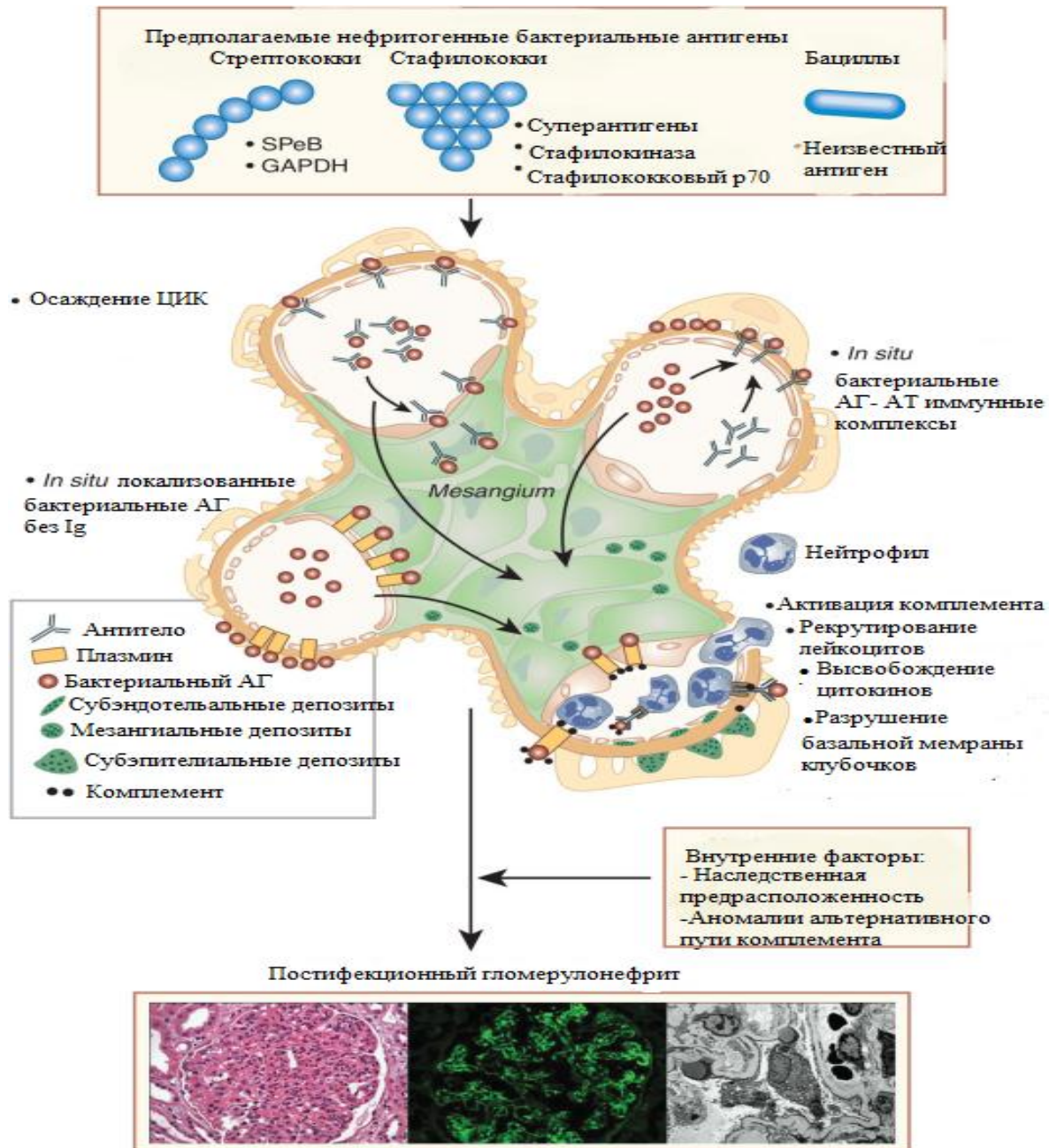


Рис. 2. Патогенетические механизмы ПИГН у взрослых (адаптирован с изменениями из рисунка Nasr S.H., 2013).

Механизмы повреждения клубочков нефритогенными антигенами: (1) продукция антител к нефритогенным антигенам → формирование циркулирующих ИК антиген–антитело → пассивное осаждение ИК в клубочках под эндотелиальными клетками и/или в мезангиуме → активация СК по АП или классическому пути; (2) образование *in situ* антител против катионных антигенов внедрившихся в клубочки бактерий или против собственных гломерулярных антигенов, проявляющих свойство мимикрии с антигенами бактерий → формирование ИК и их субэпителиальное отложение → активация СК по АП; и (3) отложение *in situ* в гломерулах циркулирующих катионных бактериальных антигенов без иммуноглобулина → активация плазмينا в мезангиуме и базальной мембране клубочков → активация СК по АП или ЛП.

Активация комплемента в гломерулах приводит к генерации хемоаттрактантов – компонентов комплемента C3a и C5a, которые способствуют рекрутированию нейтрофилов, моноцитов и лейкоцит-опосредованному воспалению. Кроме того, плазмин, активированный локально на базальной мембране клубочков, вызывает повреждение последней напрямую или же через активацию металлопротеинов, что усиливает воспалительный процесс в клубочках. Такие предрасполагающие факторы хозяина, как генетическая предрасположенность и дисрегуляция АП активации комплемента также играют важную роль в патогенезе ПИГН (Couser W. G., 2016).

Наиболее часто вызывают развитие ПИГН в настоящее время нефритогенные штаммы *Streptococcus pyogenes* (типы 1, 2, 4, 12, 18, 25, 49, 55, 57, 60). При этом большое внимание акцентируется на патогенетической роли двух стрептококковых антигенов – нефрит-ассоциированного рецептора плазмина ("nephritis-associated plasmin receptor") и стрептококкового экзотоксина В ("streptococcal pyogenic exotoxin B") (Kambham N., 2012).

Патогенетические механизмы, способствующие избирательному отложению в клубочках IgA у больных постстафилококковым ГН до конца не выяснены. Предполагают, что некоторые антигены *S. aureus* (например, энтеротоксины В и С) обладают свойствами суперантигенов, которые способны напрямую присоединяться к антигенам гистосовместимости класса II АПК и активировать их к массивной продукции провоспалительных цитокинов, IgG и IgA (Kanjanabuch T. et al., 2009). Получены также доказательства о патогенетическом значении в развитии ПИГН преобладания активности T_{eff} – Th1 и Th17 на фоне снижения активности T_{reg} -клеток (Hall B.M., 2015; Yang C. et al., 2017).

Консенсус для диагностики ПИГН требует присутствия трех из следующих пяти критериев: 1) клинические или лабораторные доказательства инфекции, предшествующей или имеющейся в начале ПИГН; 2) гипокомплементемия; 3) эндокапиллярный пролиферативный или экссудативный ПИГН; 4) иммунные депозиты C3-компонента и C3 в сочетании с иммуноглобулинами различных

классов (IgG, IgA и IgM) при иммунофлуоресцентной микроскопии; 5) горбик-подобные субэпителиальные отложения при электронной микроскопии (Worawichawong S. et al., 2011; Stratta P. et al., 2014).

У детей и юношей в большинстве случаев нефробиопсия не проводится в связи с классическими клиническими проявлениями и течением, в то время как у взрослых биопсия почки показана для исключения других форм ГН, имеющих сходные клинические проявления, но имеющих более тяжелое течение и требующих агрессивной иммуносупрессивной терапии. Биопсия не проводится пациентам, у которых есть убедительные анамнестические данные о предшествующей инфекции или проявлении ПИГН одновременно с активной инфекцией в сочетании с низким уровнем С3 и спонтанным разрешением признаков и симптомов заболевания (Nasr S.H. et al., 2013).

1.2.2. Роль цитокинов в патогенезе постинфекционных гломерулонефритов острого и хронического течения

На сегодняшний день, в связи с эффективным лечением очагов стрептококковой инфекции, снизилась частота острого ГН. Противоположна ситуация с хроническим ГН, количество больных хроническим ГН ежегодно увеличивается. Острые ГН в настоящее время заканчиваются, примерно в половине случаев, выздоровлением. Хронический ГН склонен к неуклонному прогрессированию и в конечном итоге приводит к хронической почечной недостаточности, сопровождаясь нередко нефротическим синдромом и тяжелой гипертонией.

В литературе широко обсуждается возможность перехода острого ГН в хронический. Б.И. Шулутко считает, что острый ГН и хронический ГН являются самостоятельными заболеваниями и переход острого ГН в хронический ГН невозможен (Шулутко Б.И., 1993). Однако по данным С.И. Рябова (1984), трансформация острого ГН в хронический возможен у 49% больных с развернутой формой и у 42% пациентов с нефротическим синдромом (НС).

В случае больных с изолированным мочевым синдромом переход в хроническую форму может наблюдаться в 65% случаев. На сегодняшний день выделяют три основных механизма развития и прогрессирования хронического ГН: иммунный, гемодинамический и метаболический. Большинство проводимых исследований по изучению патогенеза ГН нацелено на изучение неиммунологических механизмов прогрессирования ГН – роли гиперперфузии и гиперфилтрации в почках, повышения внутриклубочкового давления, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также роли изменений в функционировании адаптивного иммунного ответа – T_{reg} -клеток, дисбаланса активности Th1/Th2 (Ritz E. et al., 1999; Remuzzi A. et al., 2002; Futrakul N. et al., 2004; Placier S. et al., 2006; Feng Q. et al., 2009; Hall B.M., 2015; Yang C. et al., 2017; Wei L. et al., 2017).

Иммунологические аспекты хронизации изучались на примере детского ПСГН. Так, в исследованиях Иллек Я.Ю. и соавт. (2009) установлено у больных детей с ГН достоверное снижение показателей, характеризующих клеточное звено иммунитета как при остром, так и хроническом течении ГН, повышение уровней сывороточных иммуноглобулинов - IgA, IgG, IgM при остром ГН и снижение уровня IgG при хроническом ГН. Другие авторы, напротив, выявили при остром ГН увеличение содержания в крови $CD3^+$ -лимфоцитов, Т-хелперов ($CD4^+$ -лимфоцитов), гиперэкспрессию активационных маркеров на лимфоцитах – CD25, CD95, HLA-DR (Хмелевская И.Г. и соавт., 2014). При этом отмечено в дебюте заболевания повышение уровней сывороточных иммуноглобулинов - IgA, IgG, как при остром, так и хроническом течении заболевания, причем более выраженное – при хроническом ГН. Уровень третьего класса иммуноглобулинов – IgM оказался практически неизменным относительно группы здоровых в дебюте острого ГН и значительно повышенным – в дебюте хронического ГН. Через год от начала проявления заболевания у пациентов с острым течением ГН происходила нормализация уровней иммуноглобулинов, в то время как у больных с хроническим течением заболевания существенно снижалось относительно

исходного уровня содержание в крови IgM, но сохранялись повышенные уровни IgA, IgG (Жизневская И.И. и др., 2017).

Ранее предпринимались исследования по изучению роли конституциональных особенностей на развитие хронического ГН (Куликова Е.В. и др., 2003). Высказывалось мнение, что хронизация ГН может быть обусловлена полиморфизмом генов медиаторов ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензина II) (Pei Y. et al., 1997; Maruyama K. et al., 2001; Lau Y.K. et al., 2004; Huang H.D. et al., 2010; You Y.W. et al., 2013). Другой группой ученых представлены результаты исследования полиморфизма различных хемокинов (MCP-1, +1931 A/T MIP1J3, A/G I-TAC (rs4512021), -403A/G RANTES, C/G MCP1(rs2857657), -801G/A SDF1, protein-1 A-2518G) при хронизации ГН (Кальметьева Л.Р. и др., 2011; Юшина И.А., 2012; Сираева Т.А., 2014; Mori H. et al., 2005). Обзор литературных данных по результатам изучения роли полиморфизма цитокинов и хемокинов, к сожалению, также не дает однозначных данных о роли определенных генетических маркеров в хронизации ГН. В зарубежной литературе мало внимания уделяется рассмотрению процессов хронизации ГН. Исследования такого рода ограничиваются констатацией фиброзирования тубулоинтерстициальной ткани, активизации экспрессии в почечных канальцах комплекса C5b-9, повышения продукции ростового фактора TGF-beta1 в гломерулах, гиперэкспрессии на клетках почечной ткани microRNAs (miRs) (Gionanlis L. et al., 2008; Moura I.C., 2008; Hsieh C. et al., 2011; Yung S., Chan T.M., 2017).

Результаты определения циркулирующих в крови цитокинов при ГН свидетельствовали о снижении уровней RAIL-1 β и IL-4 у пациентов с хроническим течением заболевания (Жизневская И.И., Хмелевская И.Г., 2014). В других исследованиях установлено при хроническом ГН снижение продукции RAIL-1 β на фоне повышения уровня IFN- γ (Автономова О.И., Карзакова Л.М., 2014). Приведенные данные показывают, что в настоящее время нет единого взгляда на понимание механизмов иммунопатогенеза острого и хронического ГН, а данные по изучению роли цитокинов в хронизации ГН единичны, несмотря на

то, что цитокины являются информативными индикаторами функционального состояния различных компонентов врожденного иммунного ответа.

Заключение

Итак, развитие ГН связано с инфекцией и активацией различных компонентов иммунного ответа. PAMP инфекционных патогенов выступают в роли «сигналов опасности», активирующих TLR клеток врожденного иммунного ответа – моноцитов/макрофагов, ДК; в результате запускается каскад внутриклеточных цепных реакций, вызывающих продукцию ростовых факторов и цитокинов. TLR участвуют в активации адаптивного иммунного ответа через АПК, которые совместно с цитокинами способствуют дифференциации CD4⁺-хелперных клеток в Th1, Th2, Th17 и T_{reg}, активации В-клеток и продукции антител. По последним данным, ключевым звеном в иммунопатогенезе ГН является дисбаланс в соотношении активности иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперных клеток, проявляющийся угнетением активности клеток T_{reg} на фоне активации Th1-, Th2-, Th17-клеток. При этом активность каждой из данных субпопуляций Т-хелперных клеток обеспечивается своим набором цитокинов. Активность Th1-, Th17-клеток реализуется в клеточных механизмах иммунного ответа, в то время как Th2-клетки обеспечивают активизацию гуморального компонента адаптивного иммунного ответа и продукцию антител, участвующих в формировании циркулирующих ИК или же в образовании последних *in situ*. Депозиты ИК, в свою очередь, могут сами вызвать дополнительную стимуляцию компонентов врожденного иммунного ответа – TLR, цитокинов и СК, усиливая тем самым воспалительный процесс в гломерулах. Это общая схема патогенеза ГН, которая имеет специфические вариации в зависимости от клинико-морфологической формы гломерулярного повреждения.

Классический ПИГН в большинстве случаев реализуется как диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН, реже как экссудативный быстро прогрессирующий ГН, иммунологической основой которого являются

отложения в стенке клубочковых капилляров ИК, состоящих из иммуноглобулинов различных классов, С3-компонента. Отложения иммунологических депозитов проявляется микроскопически обнаруживаемыми «горбиками» в субэпителиальных пространствах клубочкового фильтра. В сыворотке крови обнаруживается гипокомplementемия. В современных условиях ПИГН зачастую имеет стертое течение, что обуславливает позднее начало патогенетического лечения и, в конечном счете, трансформацию его в хроническое течение. Однако нередко и случаи ПИГН с ярко проявляющейся симптоматикой могут иметь исходом не выздоровление, а переход в злостное, хроническое течение. В связи с этим остро стоит проблема изучения патогенетических механизмов хронизации острых ПИГН.

Поскольку в воспалительных процессах играют большую роль факторы врожденного иммунитета и связанные с их активизацией провоспалительные цитокины, является перспективным изучение роли цитокинов в хронизации ГН.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование включало 3 этапа.

На первом этапе проанализированы амбулаторные карты, а также истории болезни всех случаев стационарного лечения у больных ГН, находившихся на лечении в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР в 2007-2017 гг. Анализировали клинический, функциональный статус больных, данные анамнестических и лабораторно-инструментальных исследований.

На втором этапе осуществлено клиническое обследование, стандартные общеклинические лабораторные и биохимические исследования, морфологическое исследование нефробиоптата, тестирование микроорганизмов из очагов инфекций (с использованием бактериологических, серологических методов, полимеразной цепной реакции) у больных ПИГН, поступавших на стационарное лечение в нефрологическое отделение БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР (зав. отделением – Леонтьева Е.В.) в 2012-2017 гг. Перед включением в исследование у пациентов получено информированное согласие. Протокол клинического обследования утвержден локальным этическим комитетом медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова». В исследование включено 93 больных, которых наблюдали в течение 12 мес.

На третьем этапе исследования проводили клиническое обследование, УЗИ почек, стандартные общеклинические лабораторные и биохимические исследования больных, обследованных по программе 1-го года исследования. По результатам наблюдения за больными в течение 12 мес и лабораторно-инструментальных исследований больных группировали в две группы – «Хронический ГН» и «Острый ГН». Пациенты, у которых исчезли клинические проявления заболевания, наступило восстановление исходно измененных

лабораторных показателей мочи и крови, были отнесены в группу лиц с острым ПИГН (61 чел), а пациентов, у которых сохранялись клинико-лабораторные изменения, были включены в группу больных с хроническим ПИГН (32 чел.). На третий этап было отобрано из 93 первоначально включенных в исследование пациентов 60 человек – по 30 больных в каждую группу исследования. Помимо общепринятых методов исследования на обоих этапах проведена оценка иммунного статуса и цитокинового профиля больных.

2.2. Материалы и методы

При отборе руководствовались следующими критериями включения в исследование: 1) больные обоего пола в возрасте от 16 до 75 лет, 2) установленный диагноз ГН, развившегося через 2-4 недели после перенесенного инфекционного заболевания или на фоне инфекции (ОРВИ, острые случаи или обострения инфекции рото- и носоглотки, пиодермия, урогенитальные инфекции и др.) 3) добровольное информированное согласие больного на участие в клиническом исследовании. Клиническими критериями исключения из исследования являлись: 1) сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, эндокринные, кроме сахарного диабета, наркомания и др.); 2) вторичные ГН на фоне системных аутоиммунных заболеваний; 3) патология почек, отличная от ГН; 4) ГН с признаками почечной недостаточности (сывороточный креатинин больше 200 мкг/л, СКФ меньше 60 мл/мин); 6) лица старше 75 лет; 7) женщины в период гестации.

Общеклинические лабораторные, биохимические, бактериологические, молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция - ПЦР) исследования выполнены в Республиканской централизованной клинико-диагностической лаборатории и бактериологической лаборатории БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР.

Обследуемым проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) почек в условиях кабинета функциональной диагностики БУ «Республиканская

клиническая больница» на ультразвуковом аппарате "SSD" фирмы "Aloka" (Япония).

Чрескожная пункционная биопсия почек, стандартизованное гистологическое исследование нефробиоптата: световая, иммунофлюоресцентная микроскопия с использованием антисывороток к IgM, IgG, IgA и C3-компоненту комплемента, электронная микроскопия проводились в условиях ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства.

Иммунологические исследования выполнены в Республиканской централизованной клинико-диагностической лаборатории БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР. В качестве объекта исследования служила периферическая кровь. Одновременно проводили забор образца венозной крови в объеме 6 мл в пробирки с гепарином (20 Ед/мл) и 5 мл в сухую пробирку для последующего отделения сыворотки. Оценку иммунного статуса и цитокинового профиля больных проводили дважды – в дебюте заболевания (1-2-й дни стационарного лечения) и при повторной госпитализации через 12 мес после манифестации заболевания (на 1-2-й дни стационарного лечения).

Методы исследования:

1. Определение концентрации цитокинов, C3, C4

Количественное определение цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17A, TNF α , IFN- γ , рецепторного антагониста IL-1 β – RAIL- β , а также компонентов комплемента – C3, C4 проводили в моче и сыворотке крови с использованием ИФА-тест-систем ООО «Цитокин» (С-Петербург) на автоматическом анализаторе для выполнения иммуноферментного анализа Immupomat «Инститют Вирион/Серион ГмбХ», Германия) по методикам производителя лабораторных тест-систем.

2. Оценка иммунного статуса

Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли на градиенте плотности фиколла-

верографина ($\rho=1,077 \text{ г/см}^3$). Для идентификации лимфоцитов и их субпопуляций проводили иммунофенотипирование МНК методом прямой иммунофлюоресценции на проточном цитофлюориметре Fc500 («BeckmanCoulter», США) с использованием моноклональных антител (МКАТ) CD3, CD3/CD4, CD3/CD8, CD20, CD3/CD25, CD4/CD25, CD95, CD16/CD56 (Beckman Coulter) согласно методике производителя МКАТ.

Определение концентрации IgM, IgG, IgA в сыворотке крови проводили иммунотурбометрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора PLab 650 (Япония, Италия).

Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке осуществляли методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) (Гриневич Ю.А., Алферов А.Н., 1981).

Оценка фагоцитарной активности включала использование взвеси лейкоцитов, которую инкубировали со стандартными частицами латекса диаметром 1,35 мкм («Иммуноскрин», Москва) в течение 30 мин, делали мазок, окрашивали азур-эозином и считали число нейтрофилов, захвативших частицы латекса. Процент фагоцитирующих нейтрофилов обозначали как фагоцитарный индекс. Определяли фагоцитарное число, которое соответствовало числу частиц, поглощаемых в среднем одним фагоцитирующим нейтрофилом (Хаитов Р.М. и др., 1995).

3. Исследование экспрессии TLR на моноклеарных клетках периферической крови

Экспрессию TLR исследовали на проточном цитофлюориметре Fc500 («BeckmanCoulter», США) с помощью МКАТ CD14, CD282 (TLR2) и CD 284 (TLR4), меченых Alexa Fluor 488 (e-Biosciences). 50 мкл (50×10^4 клеток) взвеси выделенных МНК смешивали МКАТ к CD14, окрашенными ФИТЦ («Beckman Coulter», США) в сочетании с МКАТ к TLR2 или TLR4, меченными фикоэритрином («eBioscience», США). После этого смеси выдерживали 20 мин при 4 °С, затем отмывали центрифугированием при 1000 об/мин

раствором Хенкса и ресуспендировали для последующего этапа анализа. Контрольной пробой служил изотипический контроль Mouse IgG2a («e-Bioscience»). На проточном цитометре определяли относительное число двойных позитивных клеток - $CD14^{+}TLR2^{+}$ - и $CD14^{+}TLR4^{+}$ -моноцитов.

4. Исследование этиологических факторов

Для исследования пейзажа микрофлоры верхних дыхательных путей проводили до начала лечения бактериологический посев мазка со слизистой оболочки зева и носа на микрофлору и соскоб со слизистой зева и носа на определение ДНК вирусов (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, герпес-вирусы 1,2, 6, вирусы Коксаки, ЕСНО) методом цепной полимеразной реакции, определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции

2.3. Методы статистической обработки материала исследования

Полученные в ходе исследования результаты обрабатывали с помощью статистического аппарата компьютерной программы «Statistica – v. 10.0». Предварительно проводили проверку распределения полученных значений иммунологических показателей, уровней цитокинов в моче и крови на соответствие нормальному (Гаусовому) распределению с помощью теста Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При условии, что достигнутые уровни значимости (p) были ниже критического значения, равного 0,05, отвергали нулевую гипотезу о сходстве изучаемых признаков с нормальным распределением. При установлении асимметричности распределения совокупности значений показателя использовали непараметрические методы статистического анализа: для оценки различий значений показателей в группах исследования использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (p_{m-w}), при этом полученные данные представляли в виде $Me (P_{10} - P_{90})$, где Me – медиана, P_{10} – значение 10-го перцентиля, P_{90} – значение 90-го перцентиля. Для оценки достоверности различий в сопряженных группах использовали

непараметрический критерий Вилкоксона (p_w). При сравнении общеклинических показателей в группах больных применяли относительные величины (P , %) и их ошибки (m_p). При проведении корреляционного анализа изучаемых показателей вычисляли коэффициент корреляции рангов Спирмена (r_s), корреляционная связь считалась достоверной при $p_{rs} < 0,05$. Результаты исследования больных сравнивали с референсными значениями, полученными при исследовании иммунного статуса и определении уровней цитокинов в сыворотке крови и моче у 20 практически здоровых лиц. Референсные значения общеклинических лабораторных показателей рассчитывали по результатам тестирования 30 практически здоровых лиц.

Для определения степени связи показателя цитокинового профиля с хронизацией ПИГН вводили показатель относительного риска (ОР). ОР рассчитывали по формуле В. Woolf (Певницкий Л.А. 1988): $OR = (a + 0,5)(d + 0,5) / (b + 0,5)(c + 0,5)$, где a – число лиц с наличием рассматриваемого признака и b – с отсутствием данного признака среди пациентов с хроническим течением ПИГН, c и d – число лиц с наличием и отсутствием рассматриваемого признака среди лиц с острым течением ПИГН, соответственно. Поправка 0,5 введена ввиду преобладания нулевого значения показателя c . Значение ОР, равное 1, свидетельствовало о равновероятности исхода заболевания в хронический ПИГН в сравниваемых группах больных. $OR > 1$ расценивался как показатель положительной ассоциации показателя цитокинового профиля с хронизацией ПИГН. $OR < 1$ свидетельствовало об отсутствии связи показателя с хроническим течением заболевания. Определение достоверности отличия ОР от 1 проводили с использованием четырехпольных таблиц и точного двустороннего критерия Фишера для четырехпольных таблиц (p_F) с вероятностью ошибки $p_F < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТИНФЕКЦИОННЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни больных (**первый этап исследования**), получивших стационарное лечение в 2007-2017 гг. в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР показал, что в отделении пролечены 2762 пациента с различными вариантами течения ГН: 1534 – с латентным, 328 – с нефротическим, 520 – с гипертоническим и 380 – со смешанным вариантом. Возраст больных – от 16 до 71 года. Продолжительность болезни составила от 2-х недель до 45 лет (в среднем $14,5 \pm 12,4$ года). Средний возраст больных в момент установления ГН составил $31,0 \pm 14,9$ года. В качестве причин заболевания выступали такие факторы, как вирусные инфекции – ОРВИ, грипп, вирусный гепатит ($11,4 \pm 0,8\%$); ангина, хронический тонзиллит, фарингит ($7,8 \pm 0,7\%$); беременность, роды, аборт ($9,9 \pm 1,4\%$); переохлаждение ($2,5 \pm 0,5\%$); геморрагический васкулит ($1,1 \pm 0,3\%$); бронхит, пневмония ($0,9 \pm 0,2\%$); геморрагическая лихорадка с почечным синдромом ($0,6 \pm 0,2\%$); стрепто-, стафилодермия ($0,5 \pm 0,2\%$); вакцинация ($0,14 \pm 0,1\%$). В целом у $21,3 \pm 0,8\%$ пациентов прослеживалась связь возникновения ГН с инфекцией. Помимо 767 пациентов ($55,5 \pm 1,34\%$), у которых данная гломерулярная патология протекала субклинически на всем протяжении периода наблюдения, среди больных другими вариантами ГН у $9,27 \pm 0,78\%$ пациентов (у 19 пациентов с нефротическим ГН, у 97 больных гипертоническим вариантом и 12 больных смешанным вариантом ГН) заболевание на ранних стадиях также протекало бессимптомно, проявляясь лишь лабораторными изменениями, трансформируясь в среднем через $17,4 \pm 2,3$ мес в другие варианты (гипертонический, смешанный, нефротический). 47 ($3,4 \pm 0,49\%$) больных лечились по поводу других заболеваний, отличных от ГН, хотя в анализах крови уже были изменения, указывающие на гломерулярное поражение. Данный факт установлен ретроспективно при изучении данных амбулаторной карты. Согласно

ретроспективного анализа, у пациентов рассматриваемой группы отмечались за несколько месяцев до клинического проявления заболевания и выставления диагноза ГН изменения в анализах мочи (протеинурия – $0,5 \pm 0,01$ г/л, микрогематурия – $9,3 \pm 0,9$ эритроцитов в поле зрения или макрогематурия – у двух пациентов). Среди больных данной группы преобладали молодые мужчины (до 25 лет), обращавшиеся к оториноларингологу по поводу инфекций ЛОР-органов (ангины, хронический тонзиллит, хронический фарингит). Средняя продолжительность субклинического течения заболевания составила $25,6 \pm 1,8$ мес. В течение данного периода больные лечились с диагнозом экстраренального заболевания. Классическое проявление ГН с циклическим течением заболевания, с проявлением триады синдромов (отечный, гипертензивный, мочево́й), прослеживалось лишь у 34 пациентов (2,5%).

Частота встречаемости различных клинических вариантов заболевания зависела от возраста. Так, среди пациентов в возрасте от 16 до 25 лет преобладало гломерулярное поражение почек с изолированным мочево́м синдромом (у 76%). В возрастной группе от 26 до 45 лет также преобладал данный вариант ГН (у 58%) с увеличением доли нефротического варианта заболевания (17%) и гипертонического (6%). У пациентов 46 лет и старше чаще встречался гипертонический вариант – в 46% случаев. По мере увеличения возраста отмечен рост доли гломерулярного поражения почек с исходом в нефросклероз. Если в первой возрастной группе до 25 лет он вообще не выявлялся, то во 2-й группе наблюдался у 2% больных, в 3-й – уже у 18%.

Из морфологических вариантов ГН в настоящее время наиболее распространен мезангиопролиферативный вариант ГН, выявлен у 591 из 884 пациентов, которым выполнено морфологическое исследование нефробиоптата, что составило 66,8%, следующими по частоте встречаемости оказались мембранопролиферативный и мембранозный вариант – 82 и 88 случая, что составляет 9 и 10 % соответственно. НПМИ установлена у 64 пациентов (7,2%), экстракапиллярный с полулуниями – у 18 (2,04 %), диффузный эндокапиллярный пролиферативный – у 21 (2,4%) и ФСГС – у 20 (2,26%).

Во втором этапе исследования участвовало 93 пациента в дебюте ГН, у которых в развитии заболевания удалось проследить связь с перенесенной инфекцией и был выставлен диагноз ПИГН. В типичном случае диагноз ПИГН выставляли пациентам, у которых имелись такие клинические проявления, как отеки различной степени выраженности (отмечались у 76,6% больных), повышение артериального давления (у 63% больных), олигурия (у 26%), потемнение цвета мочи (у 34%) или все симптомы нефротического синдрома (массивные отеки, олигурия, наблюдавшиеся у 22% больных), которые возникали через 1-3 недели после перенесенной стрептококковой, стафилококковой, клебсиеллезной или вирусной инфекции или во время манифестации перечисленных инфекций. Ассоциированная с ПИГН инфекция была проявлена клинически (фарингит, тонзиллит, пиодермия, флегмона, острая респираторная инфекция верхних дыхательных путей, цистит-уретрит, холангит, инфекционный эндокардит и др.) перед развитием ПИГН или во время ПИГН в 97% случаев. Лабораторные маркеры инфекций (Str. haemolyticus- β – 18,3%, S. aureus – 21,6%, S. haemolyticus – 5%, E.coli – 7%, K. pneumoniae – 5%, вирус Эпштейна-Барр – 10%, вирус герпеса 6 типа – 8%, вирусы гепатитов В и С – 5% и др.) выявлялись бактериологическими и/или молекулярно-генетическими методами исследования у 90 % пациентов. У 4 (6,6%) пациентов инфекция (преимущественно острые инфекции верхних дыхательных путей) манифестировала клинически, но не обнаруживалась при лабораторном тестировании. У 2 (3%) пациентов не было клинических симптомов инфекции, однако обнаруживался высокий титр антистрептолизина-О – 330 Ед/л.

У 72% больных ПИГН сывороточный уровень С3-компонента комплемента был ниже 0,9 г/л, у 14 % был снижен сывороточный уровень С4 ниже 0,1 г/л, при этом у 60% из 84% больных со сниженными уровнями исследуемых компонентов комплемента, были снижены одновременно уровни С3 и С4. Среднее значение С3 в группе обследования больных составило $0,52 \pm 0,11$ г/л.

Диагноз ПИГН при стертости, малосимптомности клинической картины заболевания потребовал в 60% случаев морфологического исследования, которое подтвердило во всех случаях наличие пролиферативного процесса в почечных клубочках: по типу диффузного эндокапиллярного пролиферативного ГН в 86%, эндокапиллярного экссудативного в 8%, у 6(16,6%) больных обнаруживали полулуния, в том числе у 2 пациентов (5%) более чем в 50% клубочков. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата с использованием МКАТ к С3, IgG, IgA, IgM у 11 (30%) из обследованных пациентов обнаружили изолированное отложение С3, у 33 (92%) – сочетанное отложение С3 и иммуноглобулинов. У 1 (2,7%) больного наблюдались депозиты IgA+ при отсутствии С3 и других классов иммуноглобулинов. При электронной микроскопии у 34 (94%) пациентов установлены субэпителиальные отложения в виде «горбиков».

В тех случаях, когда у больных прослеживалась связь развития ГН с инфекцией в сочетании с явным снижением сывороточного уровня С3 < 0,9 г/л (рефересные значения – от 0,9 до 1,8 г/л), положительной динамикой в клинической картине и лабораторных анализах мочи и крови, морфологическое исследование нефробиоптата не проводилось.

Изменения лабораторной картины мочи пациентов характеризовались гематурией (от микрогематурии до визуально выявляемой макрогематурии у 94,6% больных), протеинурией различной степени выраженности вплоть до нефротических уровней (у 91,4% больных), лейкоцитурией (у 58,3%) и цилиндрурией в 1/3 случаев. В 37,6% случаев не было определенных клинических симптомов ГН, выявлялись лишь изменения в лабораторных анализах мочи.

Через 12 мес наблюдения больные были госпитализированы повторно в нефрологическое отделение и подвергнуты повторному клинико-лабораторному, инструментальному обследованию. В зависимости от результатов клинических и лабораторно-инструментальных исследований больные были распределены в две группы. Пациенты, у которых наступило восстановление исходно измененных лабораторных показателей мочи, крови и не было клинических симптомов заболевания, были отнесены в группу лиц с острым ПИГН (61 чел), а пациенты,

у которых сохранялись изменения в моче и/или были повышены уровни креатинина, мочевины в крови, были включены в группу больных с хроническим ПИГН (32 чел. – 34%).

На третий этап отобрано по 30 человек в каждую из групп «Острый ПИГН» и «Хронический ПИГН». В обеих группах было больше пациентов мужского пола (рис. 3).

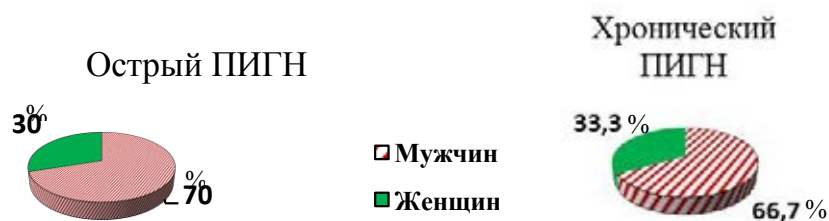


Рис. 3. Гендерный состав групп больных острым ПИГН и хроническим ПИГН

В группе больных хроническим ПИГН 3 человека страдали хроническими вирусными гепатитами (рис. 4), 1 – сахарным диабетом типа 2, в обеих группах около 6,7% больных злоупотребляли алкоголем. В обеих группах больных прослеживалась связь ПИГН преимущественно с ОРВИ и/или с инфекцией рото-, носоглотки, с инфекциями кожи. У пациента с сахарным диабетом из группы больных хроническим ПИГН обнаруживалось язвенное поражение кожи. 2 человека имели рецидивирующий фурункулез, у других 2-х пациентов обнаруживался распространенный фолликулит (угри) на коже лице и спины.

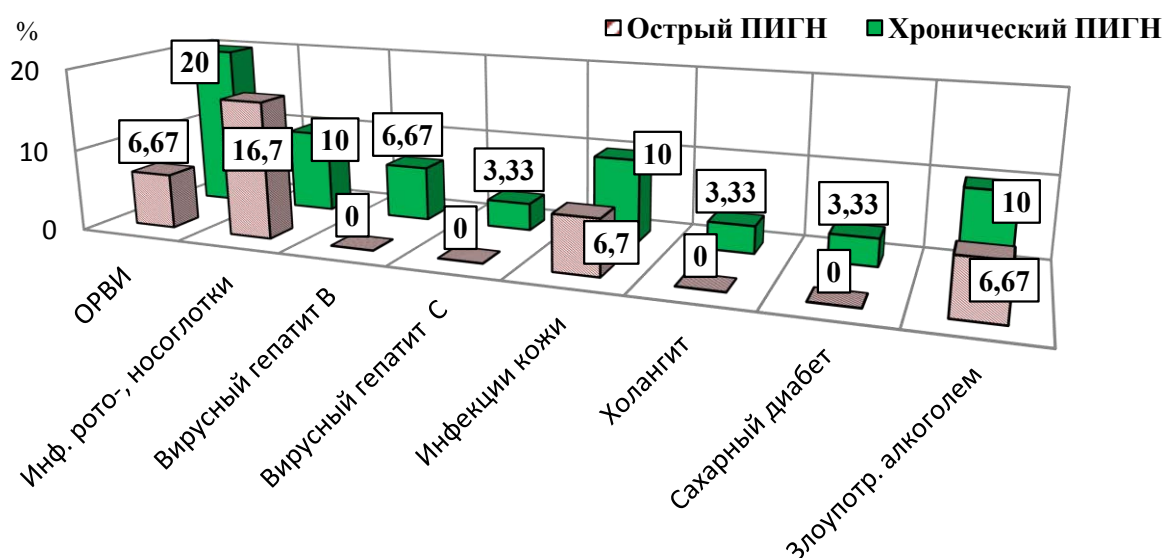


Рис. 4. Предшествующие ПИГН заболевания

В обследованных группах больных преобладали пациенты с диффузным эндокапиллярным пролиферативным ГН (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Характеристика исследуемых групп

Показатели	Острый ПИГН	Хронический ПИГН
Число больных (%):		
Общее	30 (100%)	30 (100%)
Без морфологического исследования	14 (47%)	10 (33%)
С морфологическим диагнозом	16(53%)	20 (67%)
Из них:		
С диффузным эндокапиллярным пролиферативным ГН	13 (81%)	18 (90%)
С диффузным эндокапиллярным экссудативным ГН	2 (13%)	1(5%)
С образованием полулуний в 50% и более клубочков	1 (6%)	1 (5%)
Возраст (годы)	38,2±10,1	44,2±8,9

Ретроспективный анализ клинических данных показал, что в дебюте заболевания не было статистически значимых различий в частоте встречаемости клинических симптомов и синдромов в зависимости от острого или хронического течения заболевания (табл. 3.2).

Клинические проявления ПИГН в дебюте заболевания

Клинические проявления	Острый ПИГН (n=30) N чел. (P±m%)	Хронический ПИГН (n=30) N чел. (P±m%)	p
Локальные отеки, одутловатость лица	23 (76,6±7,7%)	22(73,3±8,1%)	NS
Массивные отеки	8 (26,67±8,07%)	6 (20±7,3%)	NS
Артериальная гипертония	21 (66,7±8,6%)	18(60±8,94%)	NS
Субфебрильная температура тела	4(13,3±6,21%)	3(10±5,48%)	NS
Фебрильная температура тела	3(10±9,11%)	2(6,7±9,05%)	NS
Общая слабость	14(46,7±%)	17(56,7±%)	NS
Дизурические явления	4(13,3±6,21%)	1(3,3±3,28%)	NS
Полиартралгия	3(10±5,48%)	2(6,7±4,56%)	NS
Изменения цвета мочи	10(33,3±8,61%)	11(36,7±8,8%)	NS

В табл. 3.3 представлены основные общеклинические лабораторные показатели пациентов групп исследования, демонстрирующие спустя 12 мес наблюдения некоторые различия в зависимости от характера клинического течения ГН. Так, у больных с хроническим течением ГН показатели красного ростка крови были ниже, чем в группе пациентов с острым ГН. Значения СОЭ, напротив, выше. Процентное число эозинофилов было выше у больных с хроническим течением заболевания как в дебюте заболевания, так и в конце наблюдения за больными.

Таблица 3.3

Общеклинические лабораторные показатели крови
у больных ГН острого и хронического течения

Показатель	Референсные значения (региональная норма) (n=30)	Острый ПИГН (n=30)	Хронический ПИГН (n=30)	P<
		M±SD	M±SD	
Эритроциты, ×10 ¹² /л	I	4,8±0,47	4,6±0,74	NS
	II	4,3±0,58	4,05±0,3	0,05

Окончание табл. 3.3

Показатель		Референсные значения (региональная норма) (n=30)	Острый ПИГН (n=30)	Хронический ПИГН (n=30)	P<
			M±SD	M±SD	
Гемоглобин, г/л	I	139±12,0	136,5±17,4	131,1±15,8	NS
	II		140,9±17,7	121,0±17,1	0,001
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	I	5,12±1,12	8,3±2,12	7,7±1,73	NS
	II		8,2±0,70	8,7±6,12	NS
Палочкоядерные нейтрофилы, %	I	2,1±0,15	4,6±3,38	3,4±2,16	NS
	II		4,3±2,95	4,5±2,32	NS
Сегментоядерные нейтрофилы, %	I	55,43±5,14	56,0±6,27	54,8±13,57	NS
	II		57,3±19,33	61,7±11,78	NS
Лимфоциты, %	I	25,09±12,14	32,7±8,19	31,5±9,04	NS
	II		27,2±16,46	26,2±13,99	NS
Лимфоциты ×10 ⁹ /л	I	1,91±0,97	2,8±0,41	2,5±0,54	NS
	II		2,2±1,03	2,2±0,28	NS
Моноциты, %	I	4,3±0,7	5,8±1,49	6,9±3,66	NS
	II		6,7±1,94	6,4±3,00	NS
Моноциты ×10 ⁹ /л	I	0,24±0,3	0,5±0,77	0,5±0,49	NS
	II		0,5±0,04	0,5±0,05	NS
Эозинофилы, %	I	2,7±1,6	1,8±1,0	3,4±2,4	0,001
	II		2,2±1,0	3,4±2,0	0,01
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	I	229±35,2	210 ±32	195 ±21	NS
	II		220 ±34	190±25	NS
СОЭ, мм/ч	I	6,7±2,5	17,5 ±2,3	14±1,8	NS
	II		7±0,9	13±1,4	0,001

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте заболевания), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; p – степень достоверности различий значений показателей в группах больных, NS – различие не достоверно (p>0,05).

В табл. 3.4 представлены данные по изучению инфекционных маркеров с использованием полимеразной цепной реакции и бактериологического исследования мазков и соскобов из слизистой оболочки носа, зева, уретры, кожных высыпаний, мочи. В соответствии с этими данными, у больных обеих групп чаще всего высеивались из рото-, носоглотки и/или из инфицированных участков кожи (фурункулы, фолликулиты, язвы) *S. aureus* и *Str. haemolyticus-β*. Из вирусов чаще обнаруживались вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса 6 типа.

Различия в частоте обнаружения маркеров различных инфекций в пределах анализируемых групп больных были не существенны.

Таблица 3.4

Частота выявления инфекционных маркеров
у больных ГН острого и хронического течения

Показатель		Острый ПИГН (n=30)	Хронический ПИГН (n=30)	p
Лабораторные маркеры инфекций выявлены		(27 чел) 90±5,48	(27 чел) 90±5,48	NS
Str. haemoliticus-β	I	(8 чел) 23,33±7,72%	(3 чел) 10±5,48%	NS
	II	(2 чел) 6,67±4,56%	(2 чел) 6,67±4,56%	NS
S. aureus	I	(5 чел) 16,67±6,8%	(8 чел) 26,67±8,07	NS
	II	(1 чел) 3,33±3,28%	(5 чел) 16,67±6,8%	NS
S. haemoliticus	I	(2 чел) 6,67±4,56%	(1 чел) 3,33±3,28%	NS
	II	(1 чел) 3,33±3,28%	(1 чел) 3,33±3,28%	NS
E.coli	I	(2 чел) 6,67±4,56%	(2 чел) 6,67±4,56%	NS
	II	(2 чел) 6,67±4,56%	(2 чел) 6,67±4,56%	NS
Антистрептолизин-О > 100 Ед/л	I	(3 чел) 10±5,48%	(1 чел) 3,33±3,28%	NS
	II	(1 чел) 3,33±3,28%	(1 чел) 3,33±3,28%	NS

Показатель		Острый ПИГН (n=30)	Хронический ПИГН (n=30)	p
K. pneumoniae	I	(3 чел) 10±5,48%	(0 чел) 0±11,76%	NS
	II	(0 чел) 0±11,76%	(3 чел) 10±5,48%	NS
K. oxytoca	I	(0 чел) 0±11,76%	(1 чел) 3,33±3,28%	NS
	II	(0 чел) 0±11,76%	(2 чел) 6,67±4,56%	NS
Вирус Эпштейна- Барр	I	(2 чел) 6,67±4,56%	(4 чел) 13,33±6,21%	NS
	II	(2 чел) 6,67±4,56%	(4 чел) 13,33±6,2 %	NS
Вирус герпеса 6 типа	I	(2 чел) 6,67±4,56%	(3 чел) 10±5,48%	NS
ДНК вируса гепатита В, (+) качественный тест	I	(0 чел) 0±11,76%	(2 чел) 6,67±4,56%	NS
	II	(0 чел) 0±11,76%	(2 чел) 6,67±4,56%	NS
РНК вируса гепатита С, (+) качественный тест	I	(0 чел) 0±11,76%	(1 чел) 3,33±3,28%	NS
	II	(0 чел) 0±11,76%	(1 чел) 3,33±3,28%	NS
Туберкулез	I	(0 чел) 0±11,76%	(1 чел) 3,33±3,28%	NS
	II	(0 чел) 0±11,76%	(1 чел) 3,33±3,28%	NS

Показатель		Острый ПИГН (n=30)	Хронический ПИГН (n=30)	p
Цитомегаловирус	I	(0 чел) 0±11,76%	(0 чел) 0±11,76%	NS
	II	(0 чел) 0±11,76%	(0 чел) 0±11,76%	NS
Инфекционные маркеры не выявлены		(3 чел) 10±5,48%	(3 чел) 10±5,48%	NS

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте заболевания), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; p – степень достоверности различий значений показателей в группах больных, NS – различие не достоверно ($p > 0,05$).

В результате анализа биохимических показателей (табл. 3.5) установлены некоторые статистически значимые различия в группах больных в зависимости от характера течения ПИГН. Уровень С-реактивного белка на момент первой госпитализации был достоверно выше у больных острым ПИГН, но через год на момент второй госпитализации, напротив, был выше в группе больных хроническим ПИГН.

У больных хроническим ПИГН отмечались более высокие сывороточные уровни мочевины и креатинина (в 1,5 и 1,8 раза соответственно, по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с острым ПИГН) при повторной госпитализации.

Биохимические, гемостатические показатели крови
у больных ГН острого и хронического течения

Показатель		Референсные значения (n=30)	Острый	Хронический	p
			ПИГН (n=30) M±SD	ПИГН (n=30) M±SD	
Креатинин, мкмоль	I	72,3±8,2	84,3±6,84	78,1±9,57	NS
	II		76,0±8,36	136,5±39,44	0,001
Мочевина, ммоль/л	I	4,3±1,2	4,2±0,85	5,9±2,40	NS
	II		5,3±0,84	7,8±2,97	0,012
Протромбиновое время, с	I	16,3±1,4	13,7±0,2	13,0±0,25	NS
	II		17,5 ±0,2	17±0,15	NS
Протромбиновый индекс, %	I	91,5±4,11	104,8±16,54	113,3±16,39	NS
	II		54,2±55,17	90,8±16,93	NS
Тромбиновое время, с	I	17,3±2,8	16,2 ±3,1	16, 0±2,7	NS
	II		19,9±0,12	18,1±0,16	NS
АлАТ, Ед/л	I	18,2±6,4	24,0±7,75	33,2±24,83	NS
	II		29,5±9,92	25,0±15,01	NS
АсАТ, Ед-л	I	16,2±6,3	19,8±3,34	21,4±7,62	NS
	II		18,0±4,18	21,0±5,77	NS
Общий билирубин, мкмоль/л	I	12,3±4,1	11,0±3,06	11,1±2,08	NS
	II		13,0±1,22	12,6±1,15	0,002
С-реактивный белок, мг/л	I	2,3±0,1	8,2 ±1,4	7,5±0,9	0,05
	II		2 ,2±0,1	4,5±0,8	0,001

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте заболевания), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; p – степень достоверности различий значений показателей в группах больных, NS – различие не достоверно (p>0,05).

Показатели протеинограммы демонстрировали (табл. 3.6) некоторые различия в уровнях белков различных фракций как в момент манифестации заболевания, так и через год наблюдения за больными. У пациентов с острым ПИГН в период манифестация заболевания были выше относительно значений больных с хроническим течением заболевания уровни α_2 -, β -глобулинов, ниже – уровень γ -глобулинов. Через год различие в содержании β -глобулинов сдвигалось в противоположную сторону: уровень β -глобулинов становился выше у больных хроническим ПИГН, в то время как уровень γ -глобулинов продолжал оставаться высоким у больных хроническим ПИГН в сравнении с показателем группы пациентов с острым ПИГН.

Таблица 3.6

Показатели протеинограммы крови
у больных ПИГН острого и хронического течения

Показатели	Референсные значения (n=30)	Острый ПИГН (n=30)	Хронический ПИГН (n=30)	p	
		M \pm SD	M \pm SD		
Общий белок, г/л	69,3 \pm 7,2	I	58,6 \pm 13,49	60,3 \pm 6,78	NS
		II	59,3 \pm 4,14	60,3 \pm 3,61	NS
Альбумины, %	58,14 \pm 7,1	I	47,5 \pm 8,14	50,5 \pm 3,76	NS
		II	69,0 \pm 23,33	47,8 \pm 2,52	0,039
α_1 – глобулины, %	3,95 \pm 0,5	I	4,1 \pm 0,92	4,0 \pm 0,66	0,516
		II	3,8 \pm 0,59	4,0 \pm 0,46	0,342
α_2 – глобулины, %	9,83 \pm 2,5	I	30,2 \pm 36,36	10,7 \pm 2,56	0,010
		II	11,9 \pm 1,22	12,4 \pm 1,39	0,432
β – глобулины, %	9,4 \pm 0,35	I	16,4 \pm 3,29	14,2 \pm 1,98	0,004
		II	14,1 \pm 0,55	16,0 \pm 0,57	0,000
γ – глобулины, %	17,69 \pm 6,6	I	18,8 \pm 2,98	20,9 \pm 2,46	0,006
		II	17,2 \pm 2,51	19,8 \pm 2,04	0,030

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте заболевания), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; p – степень достоверности различий значений показателей в группах больных, NS – различие не достоверно (p>0,05).

Важное значение при оценке лабораторного статуса больных ГН имеют результаты исследования мочи (табл. 3.7), которые свидетельствуют о большей выраженности гематурии у больных хроническим ПИГН как в дебюте заболевания, так и год спустя от начала проявления заболевания, а также о снижении экскреции с мочой креатинина, СКФ, удельного веса мочи на фоне большей выраженности протеинурии у этих же больных год спустя при второй госпитализации.

Таблица 3.7

Общеклинические лабораторные и биохимические показатели мочи
у больных ПИГН острого и хронического течения

Показатели		Острый ПИГН (n=30)	Хронический ПИГН (n=30)	p
		M±SD	M±SD	
Удельный вес, г/л	I	1017,0±3,58	1016,9±4,94	NS
	II	1022±8,3	1012±10,8	0,045
Белок, г/л	I	1,9±1,82	1,4±0,46	NS
	II	0,04±0,01	0,5±0,69	0,012
Лейкоциты, в поле зрения	I	4,4±2,28	8,7±17,30	NS
	II	5,0±2,22	3,9±1,63	NS
Эритроциты, в поле зрения	I	24,0±3,22	39,2±13,57	0,001
	II	4,0±1,68	16,9±9,78	0,007
Гиалиновые цилиндры, в поле зрения	I	1,2±1,49	1,0±0,98	NS
	II	0,7±0,49	0,7±0,45	NS
Креатинин, мкмоль/мл	I	5,6±0,06	4,7±0,05	NS
	II	10,0 ±1,4	9,1±1,1	0,01
СКФ, мл/мин	I	76,4±23,4	68,69±32,4	NS
	II	134±25,4	81,29±12,4	0,001
Канальцевая реабсорбция, %	I	98,7 ±10,2	98,8± 10,0	NS
	II	98,6±8,9	96,3±10,2	NS

Окончание табл. 3.7

Показатели		Острый ПИГН (n=30)	Хронический ПИГН (n=30)	p
		M±SD	M±SD	
Ночной диурез, л	I	0,56 ±0,07	0,68 ±0,11	NS
	II	0,3±0,1	0,3±0,2	NS
Дневной диурез, л	I	0,82±0,1	0,86±0,2	NS
	II	1,1±0,2	1,4±0,3	NS
Общий диурез, л	I	1,36±0,2	1,56±0,1	NS
	II	1,63±0,3	1,68±0,6	NS

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте заболевания), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; p – степень достоверности различий значений показателей в группах больных, NS – различие не достоверно ($p > 0,05$).

Схема лечения больных была одинаковой в обеих группах больных и включала этиотропную терапию (антибактериальные и противовирусные препараты в зависимости от этиологических факторов ПИГН), антигипертензивные препараты (препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему – каптоприл, лизиноприл или сартаны, при необходимости недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов – верапамил, дилтиазем), диуретики, диетические ограничения (хлорид натрия, белок). Больным, у которых обнаруживали при морфологическом исследовании нефробиоптата в 50% и более клубочков полулуния, назначали пульс-терапию метилпреднизолоном или циклофосфаном.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, ретроспективный анализ клинических данных, проведенный в момент второй госпитализации больных через 12 мес после дебюта заболевания, не выявил существенных клинических различий в дебюте ПИГН в зависимости от характера клинического течения заболевания. Не различалась частота встречаемости маркеров различных инфекций. Такие показатели содержания белков, как уровень С-РБ, α_2 -, β -глобулинов были ниже в дебюте хронического

ПИГН, по эти же показатели превышали в данной группе больных соответствующие показатели пациентов с острым ПИГН год спустя после дебюта заболевания. Значения содержания γ – глобулинов были выше у больных хроническим ПИГН в сравнении с показателями пациентов с острым ПИГН как в дебюте заболевания, так и в конце наблюдения за больными. Через год обнаруживалось больше различий в общеклинических, биохимических показателях крови: так в группе больных с хроническим течением ПИГН становились ниже показатели красного ростка крови, а уровни азотистых шлаков, билирубина, СОЭ – выше. Что касается лабораторных показателей мочи, в дебюте заболевания выявлено лишь одно различие – по степени гематурии, выраженность которой была выше в группе больных хроническим ПИГН. Значительно больше различий отмечено год спустя и касались они содержания белка, креатинина в моче, удельного веса и СКФ.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

4.1. Содержание цитокинов в сыворотке крови и моче у здоровых лиц. Проблема взаимоотношений

В табл. 4.1.1 представлены показатели содержания цитокинов в утренней моче и сыворотке крови у здоровых лиц. Предварительная оценка характера распределения полученных в результате исследования значений уровней цитокинов в моче и крови позволила установить асимметричность распределения индивидуальных значений в группах исследования, в связи с чем полученные данные представляли в виде Me (P₁₀ – P₉₀).

При сравнении абсолютных значений уровней цитокинов в моче и сыворотке крови было установлено, что медианы содержания в моче всех изучаемых цитокинов превышают соответствующие сывороточные уровни (табл. 4.1.1).

Таблица 4.1.1

Содержание цитокинов в моче и сыворотке крови у здоровых лиц (n=20)

Цитокин	Уровень в моче, пг/мл	Уровень в сыворотке крови, пг/мл	P _{m-w} <
	Me (P ₁₀ – P ₉₀)	Me (P ₁₀ – P ₉₀)	
IL-1β	0,02 (0,01 - 0,08)	0,00 (0,008 - 7,00)	0,01
IL-2	10,61 (8,06 - 96,00)	3,23 (0,58 - 17,87)	0,01
IL-4	2,39 (1,63 - 2,81)	0,00 (0,00 - 3,95)	0,001
IL-8	0,19 (0,00 - 33,54)	0,00 (0,00 - 4,95)	0,01
IL-10	2,99 (2,39 - 3,50)	0,00 (0,00 - 0,50)	0,001
IL-17A	48,3 (33,6 - 71,6)	4,08 (2,95 - 12,80)	0,001
RAIL-1β	851,8 (304,1 - 1726)	88,97 (0,56 - 128,05)	0,01
TNFα	1,96 (1,88 - 2,30)	1,72 (1,62 - 1,92)	0,001
IFN-γ	13,87 (9,40 - 22,78)	6,16 (1,30 - 10,39)	0,001

Результаты корреляционного анализа показателей цитокинового статуса в группе здоровых свидетельствовали о существовании восьми положительных связей между уровнями циркулирующих в крови цитокинов, две из них наблюдались и в уровнях цитокинов в моче – это связи между парами цитокинов IL-1 β – RAIL-1 β и TNF α – IFN- γ (табл. 4.1.2). При этом в моче обнаруживался ряд корреляционных связей, не характерных для сывороточных уровней: между уровнями IL-1 β и IL-4, IL-1 β и IL-10, IL-1 β и IFN- γ , IL-4 и IL-10, IL-4 и RAIL-1 β , IL-4 и IFN- γ , IL-10 и IL-17A, IL-10 и RAIL-1 β , IFN- γ и RAIL-1 β .

В итоге число корреляционных связей между уровнями цитокинов в моче намного превышало их количество в сыворотке крови и составило число 14.

Таблица 4.1.2

Статистически значимые корреляционные связи
показателей содержания цитокинов у здоровых лиц

Цитокины	Коэффициент корреляции r_s (p_{rs})	
	В крови	В моче
IL-1 β и IL-17 A	0,58 (0,047)	-
IL-1 β и RAIL-1 β	0,45 (0,049)	0,75 (0,001)
IL-1 β и IL-4		0,84 (0,000)
IL-1 β и IL-10		0,66 (0,002)
IL-1 β и IFN- γ		0,55 (0,011)
IL-2 и IL-10	0,50 (0,014)	
IL-4 и IL-8	0,69 (0,024)	
IL-4 и IL-10		0,49 (0,028)
IL-4 и RAIL-1 β		0,62 (0,003)
IL-4 и IFN- γ		0,52 (0,020)
IL-8 и RAIL-1 β	0,45 (0,001)	
IL-8 и IL-10		0,78 (0,000)
IL-8 и IL-17 A		0,52 (0,020)
IL-8 и RAIL-1 β		0,55 (0,012)

Цитокины	Коэффициент корреляции r_s (p_{rs})	
	В крови	В моче
IL- 10 и IL-17 A		0,60 (0,005)
IL- 10 и RAIL-1 β		0,56 (0,010)
IL -17 A и RAIL-1 β	0,54 (0,033)	
TNF α и IL-2	0,48 (0,001)	
TNF α и IFN- γ	0,68 (0,007)	0,47 (0,038)
IFN- γ и RAIL-1 β		0,60 (0,005)

Определенный интерес представляет изучение взаимосвязи сывороточных и мочевых уровней цитокинов между собой (табл. 4.1.3). В преобладающем числе случаев уровни экскретируемых с мочой цитокинов не были связаны с сывороточными уровнями. Коррелировали друг с другом сывороточные и мочевые уровни RAIL-1 β ($r_s = 0,78$) и IL-2 ($r_s = 0,47$) .

Таблица 4.1.3

Статистически значимые корреляционные связи
сывороточных и мочевых уровней цитокинов у здоровых лиц

Концентрация цитокина в сыворотке крови	Концентрация цитокина в моче	Коэффициент корреляции r_s	p_{rs}
IL-1 β	IL-2	0,49	0,028
IL-2	IL-1 β	0,55	0,011
	IL-2	0,47	0,035
	IL-4	0,75	0,000
	IL-8	0,45	0,044
	IL-10	0,62	0,003
	RAIL-1 β	0,53	0,017
IL-4	IL-1 β	0,53	0,017
	RAIL-1 β	0,50	0,024
IL-8	IL-1 β	0,56	0,011
	IL-10	0,52	0,019
	TNF α	0,56	0,011

Концентрация цитокина в сыворотке крови	Концентрация цитокина в моче	Коэффициент корреляции r_s	p_{rs}
IL-10	IL- 2	0,67	0,001
	TNF α	0,45	0,044
IL-17A	IL-8	0,65	0,002
RAIL-1 β	IL-8	0,73	0,001
	IL-10	0,67	0,001
	RAIL-1 β	0,78	0,001
	IFN- γ	0,50	0,024
TNF α	IL-4	0,45	0,044
	IL-8	0,60	0,005
	IL-10	0,55	0,012

На основе приведенных результатов корреляционного анализа уровней цитокинов создается впечатление, что мочевые уровни цитокинов намного теснее связаны между собой, чем сывороточные. На содержание цитокинов в моче могут влиять факторы, связанные с экскреторной функцией почек, в связи с чем определенный интерес представляет изучение корреляционных взаимоотношений между уровнями креатинина, мочевины и содержанием цитокинов сыворотке крови и моче.

Представленные в табл. 4.1.4 данные свидетельствуют о том, что уровни мочевины и креатинина коррелировали между собой положительно и в сыворотке крови, и моче. По-разному коррелировали у каждого из них сывороточные и мочевые уровни. Если у креатинина сывороточный уровень и мочевой были связаны отрицательно, то у мочевины такая связь не прослеживалась. При этом обнаруживалась обратная корреляция между мочевым уровнем креатинина и сывороточным уровнем мочевины. С удельным весом мочи коррелировали положительно мочевые уровни и креатинина, и мочевины, при этом у креатинина эта связь была намного теснее ($r_s = 0,92$). Значения СКФ прямо зависели от мочевых уровней креатинина. Отрицательная зависимость СКФ от сывороточного

уровня креатинина была слабее, о чем свидетельствовало низкое значение r_s , равное – 0,36.

Таблица 4.1.4

Статистически значимые корреляционные связи показателей азот-выделительной и концентрационной функции почек у здоровых лиц

	Коэффициент корреляции r_s	p_{rs}
Сывороточный креатинин и сывороточная мочевины	0,54	0,014
Сывороточный креатинин и СКФ	-0,36	0,022
Мочевой креатинин и СКФ	0,56	0,012
Сывороточный креатинин и мочевой креатинин	-0,47	0,038
Сывороточная мочевины и мочевой креатинин	-0,54	0,014
Мочевой креатинин и уровень мочевины в моче	0,76	0,000
Удельный вес мочи и уровень мочевины в моче	0,63	0,003
Удельный вес мочи и мочевой креатинин	0,92	0,000

Определенный интерес представляет изучение корреляционных взаимоотношений между мочевыми уровнями креатинина, мочевины и цитокинов. У здоровых лиц лишь экскреция двух цитокинов – RAIL-1 β и IL-8 – была положительно связана с экскрецией азотистых шлаков – мочевины и креатинина (табл. 4.1.5). Экскреция других цитокинов не зависела от уровней мочевины и креатинина в моче.

Таблица 4.1.5

Статистически значимые корреляционные связи мочевых уровней цитокинов, мочевины и креатинина у здоровых лиц

Мочевые уровни		r_s	P_{rs}
Мочевина	RAIL-1 β	0,58	0,082
Креатинин	IL-8	0,66	0,014
Креатинин	RAIL-1 β	0,76	0,011

В связи с тем, что содержание креатинина в моче не дает полной картины об экскреторной функции почек, которая зависит, как известно, от клиренса эндогенного креатинина, был проведен следующий этап корреляционного анализа – изучение связей между сывороточными уровнями мочевины, креатинина, с одной стороны, и мочевыми уровнями цитокинов – с другой (табл. 4.1.6). В ходе исследования выявлено, что сывороточные уровни креатинина и мочевины коррелировали отрицательно с уровнями RAIL-1 β , IL-8 в моче.

Таблица 4.1.6

Статистически значимые корреляционные связи сывороточных уровней креатинина, мочевины и мочевых уровней цитокинов у здоровых лиц

Сывороточный уровень	Мочевой уровень	r_s	p_{rs}
Мочевина	IL-8	-0,52	0,018
	RAIL-1 β	-0,58	0,010
Креатинин	RAIL-1 β	-0,60	0,006
	IL-8	-0,52	0,020

Убедившись, что наши данные не противоречат общеизвестному положению о большей информативности уровня креатинина, чем уровня мочевины при определении фильтрационной функции почек, с целью нивелирования влияния состояния экскреторной функции почек на содержание цитокинов в моче была проведена нормализация уровней цитокинов по мочевому уровню креатинина.

В табл. 4.1.7 представлены нормализованные по креатинину значения цитокинов в моче у здоровых лиц.

Нормализованные показатели содержания цитокинов
в моче у здоровых лиц (n=20)

Цитокин	Уровень в моче, пг/мкмоль креатинина мочи Me (P ₁₀ – P ₉₀)
IL-1 β	0,00 (0,00 - 0,01)
IL-2	1,60 (0,65 - 6,52)
IL-4	0,21 (0,12 - 0,53)
IL-8	0,02 (0,00 - 3,66)
IL-10	0,27 (0,15 - 0,57)
IL-17A	4,55 (2,50 - 11,57)
RAIL-1 β	67,5 (48,4 - 154,9)
TNF α	0,19 (0,11 - 0,42)
IFN- γ	1,41 (0,75 - 2,43)

В связи с задачами исследования большого внимания заслуживают результаты изучения влияния мочевых уровней цитокинов на общелабораторные показатели крови и мочи. Абсолютные и нормализованные значения содержания цитокинов в моче не коррелировали ни с одним с общелабораторным показателем крови, в то время как нормализованные значения большинства цитокинов (IL-4, IL-10, IL-17A, TNF α и IFN- γ) имели отрицательные связи с одним лабораторным показателем мочи – с ее удельным весом (4.1.8).

Таблица 4.1.8

Влияние мочевых уровней цитокинов на
общелабораторные показатели мочи у здоровых лиц

Показатели	r _s	p _{rs}
IL-4 <i>норм</i> и удельный вес мочи	-0,85	0,002
IL-10 <i>норм</i> и удельный вес мочи	-0,98	0,000
IL-17A <i>норм</i> и удельный вес мочи	-0,93	0,000
TNF α <i>норм</i> и удельный вес мочи	-0,95	0,000
IFN- γ <i>норм</i> и удельный вес мочи	-0,78	0,007

Примечание: *норм* – нормализованное по креатинину мочи значение мочевого уровня цитокина.

4.2. Особенности цитокинового профиля у больных постинфекционным гломерулонефритом

Содержание цитокинов в сыворотке крови

Сывороточные уровни цитокинов у больных ПИГН имели больше корреляционных связей между собой, нежели у здоровых (табл. 4.2.1). При ПИГН сохранялись из 8 установленных у здоровых связей положительные корреляции уровней IL-1 β и IL-17A, IL-17A и RAIL-1 β . Исчезали связи уровней: IL-1 β и RAIL-1 β , IL-4 и IL-8, IL-8 и RAIL-1 β , IL-2 и IL-10, TNF α и IL-2, TNF- α и IFN- γ . Появлялись новые связи: прямые – между уровнями IL-1 β и IL-8, IL-8 и IL-10, IL-10 и IL-17A, IL-10 и RAIL-1 β , IL-10 и IFN- γ , IL-17A и IFN- γ , IFN- γ и RAIL-1 β , IFN- γ и IL-8, а также отрицательная – между IFN- γ и RAIL-1 β . Прослеживавшаяся у здоровых прямая связь между уровнями TNF α и IL-2 у больных приобретала характер обратной зависимости.

Таблица 4.2.1

Статистически значимые корреляционные связи исходных значений сывороточных уровней цитокинов у больных ПИГН

Цитокины в сыворотке крови		Коэффициент корреляции r_s	p_{rs}
IL-1 β	IL-8	0,29	0,023
	IL-17A	0,34	0,007
IL-2	TNF α	-0,26	0,047
IL-8	IL-10	0,46	0,000
	IL-17 A	0,58	0,000
IL-10	IL-17 A	0,59	0,000
	RAIL-1 β	0,37	0,003
	IFN- γ	0,28	0,027
IL-17A	IFN- γ	0,53	0,000
RAIL-1 β	IL-17A	0,48	0,000
	IFN- γ	0,30	0,020
TNF α	RAIL-1 β	-0,35	0,006
IFN- γ	IL-8	0,55	0,000

Корреляционный анализ показал, что исходные значения всех цитокинов, за исключением IL-4, IL-10 и TNF α , были связаны положительно со значениями уровней соответствующих цитокинов, определенных через 12 мес наблюдения (табл. 4.2.2). Заслуживает внимания тот факт, что исходные уровни типичных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-17A) были связаны отрицательно с уровнем IL-4, определенным спустя 12 мес после манифестации ПИГН. Также отрицательно коррелировали с уровнем последнего цитокина исходные уровни противовоспалительных цитокинов – IL-10 и RAIL-1 β .

Таблица 4.2.2

Статистически значимые корреляционные связи сывороточных уровней цитокинов, определенных в дебюте ПИГН и через 12 мес после манифестации заболевания

Цитокины в сыворотке крови		r_s	p_{rs}
в дебюте ПИГН	через 12 мес после дебюта ПИГН		
IL-1 β	IL-1 β	0,58	0,001
	IL-4	-0,39	0,031
	IL-8	0,50	0,005
	IL-10	-0,59	0,001
	RAIL-1 β	0,66	0,000
	TNF α	0,41	0,024
	IFN- γ	0,49	0,007
IL-2	IL-1 β	0,54	0,002
	IL-2	0,73	0,000
	IL-8	0,51	0,004
	TNF α	0,37	0,045
	IFN- γ	0,56	0,001
IL-4	IL-10	0,59	0,001
	IL-17 A	-0,38	0,037

Цитокины в сыворотке крови		r_s	p_{rs}
в дебюте ПИГН	через 12 мес после дебюта ПИГН		
IL-8	IL-1 β	0,57	0,001
	IL-8	0,92	0,000
	RAIL-1 β	0,63	0,000
	IFN- γ	0,53	0,003
IL-10	IL-4	-0,41	0,023
	IL-8	0,65	0,000
	RAIL-1 β	0,57	0,001
	TNF α	-0,59	0,001
IL-17A	IL-1 β	0,44	0,015
	IL-4	-0,75	0,000
	IL-8	0,79	0,000
	IL-10	-0,41	0,026
	IL-17A	0,58	0,001
	RAIL-1 β	0,75	0,000
	IFN- γ	0,45	0,013
RAIL-1 β	IL-2	-0,42	0,022
	IL-4	-0,56	0,001
	IL-8	0,46	0,011
	IL-17A	0,47	0,009
	RAIL-1 β	0,40	0,029
TNF α	IL-10	0,96	0,000
	IL-17A	-0,58	0,001
IFN- γ	IL-1 β	0,76	0,000
	IL-2	0,82	0,000
	TNF α	0,55	0,001
	IFN- γ	0,75	0,000

При этом отсутствовала статистически значимая зависимость сывороточных уровней цитокинов от уровня экскреции креатинина (табл. 4.2.3).

Таблица 4.2.3

Корреляционные связи сывороточных
уровней цитокинов с уровнем креатинина в моче

Показатель	Сывороточный уровень цитокина	r_s	p_{rs}
Уровень креатинина в моче	IL-1 β	0,18	0,254
	IL-2	-0,19	0,233
	IL-4	0,19	0,225
	IL-8	-0,08	0,646
	IL-10	0,16	0,306
	IL-17A	0,18	0,255
	RAIL-1 β	-0,06	0,709
	TNF α	0,25	0,111
	IFN- γ	-0,02	0,881

Сравнение содержания цитокинов в сыворотке крови у здоровых и больных ПИГН выявило у последних в дебюте заболевания существенное повышение уровней всех изучаемых цитокинов, за исключением уровня IL-4, не отличавшегося от такового у здоровых (табл. 4.2.4).

Через год на момент повторной госпитализации больных обнаруживалось сохранение исходно повышенных уровней таких цитокинов, как IL-1 β , IL-2, IL-8 и TNF α . При этом большинство цитокинов с сохраняющимися высокими уровнями к году наблюдения имели большой размах индивидуальных значений в выборке, что натолкнуло на мысль о неоднородности исследуемой группы больных. Действительно, при ретроспективном анализе характера клинического течения ПИГН спустя 12 мес после дебюта заболевания были выделены 2 группы больных – с острым ПИГН и хроническим ПИГН.

Сывороточные уровни цитокинов у больных ПИГН и здоровых

Цитокины, пкг/мл		Здоровые	Больные ПИГН	P _{m-u} <
		n=20	n=60	
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
IL-1 β	I	0,4 (0,1 - 26,8)	26,2 (5,3 - 60,7)	0,001
	II	0,4 (0,1 - 26,8)	14,7 (8,8 - 58,8)	0,01
IL-2	I	11,3 (8,4 - 29,4)	40,6 (18,1 - 604,7)	0,001
	II	11,3 (8,4 - 29,4)	21,1 (10,4 - 190,1)	0,001
IL-4	I	1,8 (0,4 - 4,9)	1,6 (1,4 - 1,7)	NS
	II	1,8 (0,4 - 4,9)	1,5 (1,2 - 1,9)	NS
IL-8	I	23,3 (17,1 - 47,0)	229,7 (84,7 - 1573,0)	0,001
	II	23,3 (17,1 - 47,0)	117,1 (24,6 - 167,6)	0,001
IL-10	I	3,1 (2,5 - 8,9)	13,0 (6,7 - 28,2)	0,001
	II	3,1 (2,5 - 8,9)	6,5 (5,1 - 11,0)	NS
IL-17A	I	40,6 (29,6 - 128,1)	115,4 (40,6 - 226,7)	0,01
	II	40,6 (29,6 - 128,1)	55,9 (44,1 - 95,8)	NS
RAIL-1 β	I	275,8 (204,0 - 538,5)	455,1 (308,9 - 609,2)	0,001
	II	275,8 (204,0 - 538,5)	345,2 (158,8 - 481,6)	NS
TNF α	I	1,7 (1,6 - 1,9)	2,2 (1,7 - 2,4)	0,001
	II	1,7 (1,6 - 1,9)	2,3 (1,7 - 3,0)	0,001
IFN- γ	I	6,2 (1,3 - 10,4)	12,0 (4,7 - 453,8)	0,01
	II	6,2 (1,3 - 10,4)	7,7 (2,4 - 65,5)	NS

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте ПИГН), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания.

Цитокиновый статус пациентов с острым ПИГН отличался тем, что в дебюте заболевания не происходило характерного для всей группы больных ПИГН повышения уровня RAIL-1 β . Исходно повышенные уровни циркулирующих в крови цитокинов – IL-1 β , IL-10, IL-17A, TNF α и IFN- γ у

пациентов с острым течением ПИГН снижались к году наблюдения и сравнивались со значениями здоровых лиц (табл. 4.2.5).

Таблица 4.2.5

Сывороточные уровни цитокинов у больных острым ПИГН и здоровых

Цитокины, пкг/мл		Здоровые	Острый ПИГН	P _{m-u} <
		n=20	n=30	
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
IL-1β	I	0,4 (0,1 - 26,8)	44,0 (12,6 - 60,7)	0,001
	II	0,4 (0,1 - 26,8)	2,7 (0,6 - 27,6) ^{↓↓↓}	NS
IL-2	I	11,3 (8,4 - 29,4)	40,6 (26,6 - 194,1)	0,001
	II	11,3 (8,4 - 29,4)	21,1 (10,4 - 188,5)	0,01
IL-4	I	1,8 (0,4 - 4,9)	1,6 (1,5 - 1,7)	NS
	II	1,8 (0,4 - 4,9)	1,5 (1,4 - 1,6)	NS
IL-8	I	23,3 (17,1 - 47,0)	166,8 (84,7 - 2491,0)	0,01
	II	23,3 (17,1 - 47,0)	57,1 (24,6 - 87,2)	0,05
IL-10	I	3,1 (2,5 - 8,9)	8,1 (6,4 - 20,9)	0,01
	II	3,1 (2,5 - 8,9)	6,4 (4,7 - 11,0) [↓]	NS
IL-17A	I	40,6 (29,6 - 128,1)	155,4 (145,9 - 686,7)	0,005
	II	40,6 (29,6 - 128,1)	46,0 (35,0 - 95,8) [↓]	NS
RAIL-1β	I	275,8 (204,0 - 538,5)	375,1 (308,9 - 595,2)	NS
	II	275,8 (204,0 - 538,5)	345,2 (158,8 - 434,0)	NS
TNFα	I	1,7 (1,6 - 1,9)	3,1 (2,3 - 5,4)	0,001
	II	1,7 (1,6 - 1,9)	1,9 (1,5 - 2,1)	NS
IFN-γ	I	6,2 (1,3 - 10,4)	13,4 (7,6 - 453,8)	0,01
	II	6,2 (1,3 - 10,4)	2,8 (2,8 - 8,0) ^{↓↓↓}	NS

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте ПИГН), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; [↓] - p_w<0,05, ^{↓↓↓} - p_w<0,001 – степень достоверности различия значения показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона.

У больных хроническим ПИГН, в отличие от пациентов с острым ПИГН, не происходило снижения уровней провоспалительных цитокинов – IL-1 β , TNF α и IFN- γ к исходу года наблюдения (табл. 4.2.6). При изучении динамики в содержании цитокинов через 12 мес с использованием парного критерия Вилкоксона для зависимых выборок установлено, что уровень лишь одного цитокина – IL-10 – имел достоверное изменение в сторону снижения.

Таблица 4.2.6

Сывороточные уровни цитокинов у больных хроническим ПИГН и здоровых

Цитокины, пкг/мл		Здоровые n=20	Хронический ПИГН n=30	P _{m-u} <
		Me (P ₁₀ – P ₉₀)	Me (P ₁₀ – P ₉₀)	
IL-1 β	I	0,4 (0,1 - 26,8)	14,7 (2,6 - 60,2)	0,01
	II	0,4 (0,1 - 26,8)	26,4 (14,2 - 70,3)	0,05
IL-2	I	11,3 (8,4 - 29,4)	40,2 (13,3 - 741,9)	0,001
	II	11,3 (8,4 - 29,4)	30,2 (9,2 - 2418,0)	0,01
IL-4	I	1,8 (0,4 - 4,9)	1,6 (1,3 - 1,7)	NS
	II	1,8 (0,4 - 4,9)	1,7 (1,4 - 2,0)	NS
IL-8	I	23,3 (17,1 - 47,0)	229,8 (55,0 - 700,3)	0,001
	II	23,3 (17,1 - 47,0)	214,3 (93,3 - 651,5)	0,001
IL-10	I	3,1 (2,5 - 8,9)	13,0 (7,5 - 33,5)	0,01
	II	3,1 (2,5 - 8,9)	7,1 (6,4 - 15,3) [↓]	NS
IL-17 A	I	40,6 (29,6 - 128,1)	71,6 (39,5 - 195,0)	0,05
	II	40,6 (29,6 - 128,1)	77,6 (42,0 - 181,2)	NS
RAIL-1 β	I	275,8 (204,0 - 538,5)	494,9 (324,6 - 632,3)	0,001
	II	275,8 (204,0 - 538,5)	394,3 (132,3 - 633,5)	NS
TNF α	I	1,7 (1,6 - 1,9)	2,2 (1,7 - 2,6)	0,001
	II	1,7 (1,6 - 1,9)	2,2 (1,6 - 3,0)	0,01
IFN- γ	I	6,2 (1,3 - 10,4)	11,8 (3,5 - 235,6)	0,01
	II	6,2 (1,3 - 10,4)	13,7 (4,5 - 124,2)	0,01

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте ПИГН), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; [↓] - p_w < 0,05 – степень достоверности различия значения показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона.

В результате сравнения показателей содержания цитокинов в сыворотке крови у больных ПИГН острого и хронического течения установлены в дебюте заболевания у пациентов с хроническим течением ГН более низкие уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A, TNF α и IFN- γ на фоне более высоких уровней противовоспалительных RAIL-1 β и IL-10 (табл. 4.2.7).

Через 12 мес в группе пациентов с острым ПИГН исходно измененные показатели цитокинового статуса возвращались к нормальным значениям, за исключением повышенных уровней IL-2 и IL-8. При хроническом течении ПИГН сохранялись к моменту второй госпитализации исходно высокие уровни провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-8 и TNF α . В результате к 12 мес манифестации заболевания у больных хроническим ПИГН оказались выше относительно группы пациентов с острым течением заболевания уровни провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A, TNF α , IFN- γ , а также противовоспалительных цитокинов – IL-4 и IL-10.

Таблица 4.2.7

Сывороточные уровни цитокинов у больных ПИГН острого
и хронического течения

Цитокины, пкг/мл		Острый ПИГН	Хронический ПИГН	P _{m-u} <
		n=30 Me (P ₁₀ – P ₉₀)	n=30 Me (P ₁₀ – P ₉₀)	
IL-1 β	I	44,0 (12,6 - 60,7) ^{***}	14,7 (2,6 - 60,2) ^{**}	0,001
	II	2,7 (0,6 - 27,6) ^{↓↓↓}	26,4 (14,2 - 70,3) [*]	0,001
IL-2	I	40,6 (26,6 - 194,1) ^{***}	40,2 (13,3 - 741,9) ^{***}	NS
	II	21,1 (10,4 - 188,5) ^{**}	30,2 (9,2 - 2418,0) ^{**}	0,05
IL-4	I	1,6 (1,5 - 1,7)	1,6 (1,3 - 1,7)	NS
	II	1,5 (1,4 - 1,6)	1,7 (1,4 - 2,0)	0,05
IL-8	I	166,8 (84,7 - 2491,0) ^{**}	229,8 (55,0 - 700,3) ^{***}	NS
	II	57,1 (24,6 - 87,2) [*]	214,3 (93,3 - 651,5) ^{***}	0,001

Цитокины, пкг/мл		Острый ПИГН n=30	Хронический ПИГН n=30	P _{m-u} <
		Me (P ₁₀ – P ₉₀)	Me (P ₁₀ – P ₉₀)	
IL-10	I	8,1 (6,4 - 20,9)**	13,0 (7,5 - 33,5)**	0,05
	II	6,4 (5,1 - 11,0)↓	7,1 (6,4 - 15,3)↓	0,05
IL-17A	I	155,4 (145,9 - 686,7)**	71,6 (39,5 - 195,0)*	0,01
	II	46,0 (35,0 - 95,8)↓	77,6 (42,0 - 181,2)	0,01
RAIL-1β	I	375,1 (308,9 - 595,2)	494,9 (324,6 - 632,3)***	0,05
	II	345,2 (158,8 - 434,0)	394,3 (132,3 - 633,5)	NS
TNFα	I	3,1 (2,3 - 5,4)***	2,2 (1,7 - 2,6)***	0,05
	II	1,9 (1,5 - 2,1)	2,2 (1,6 - 3,0)**	0,05
IFN-γ	I	13,4 (7,6 - 453,8)**	11,8 (3,5 - 235,6)**	0,01
	II	2,8 (2,8 - 8,0)↓↓↓	13,7 (4,5 - 124,2)	0,05

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте ПИГН), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; звездочками обозначена степень достоверности различия показателя относительно референсных значений (* - p<0,05, ** - p<0,01; *** - p<0,001); стрелками обозначена степень достоверности различия значения показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона (↓ - p_w<0,05, ↓↓↓ - p_w<0,001).

Результаты проведенного на следующем этапе исследования корреляционного анализа свидетельствуют о том, что лишь у первостепенных провоспалительных цитокинов – IL-1β и TNFα сывороточные уровни зависят от одноименных мочевых уровней (табл. 4.2.8).

Таблица 4.2.8

Статистически значимые корреляционные связи сывороточных
и мочевых уровней цитокинов у больных ПИГН

Уровень цитокина в сыворотке крови	Уровень цитокина в моче	r _s	p _{rs}
IL-1β	IL-1β <i>абс</i>	0,35	0,006
	IL-1β <i>норм.</i>	0,59	0,000
	IL-4 <i>абс</i>	0,32	0,013
	IL-8 <i>норм.</i>	-0,44	0,003
	TNFα <i>абс</i>	-0,27	0,032
	IFN-γ <i>абс</i>	-0,52	0,000

Уровень цитокина в сыворотке крови	Уровень цитокина в моче	r_s	p_{rs}
IL-2	IL-1 β <i>абс</i>	0,27	0,034
	IL-1 β <i>норм.</i>	0,70	0,000
	IL-4 <i>абс</i>	0,41	0,001
	IL-4 <i>норм.</i>	0,42	0,005
	RAIL-1 β <i>абс</i>	-0,33	0,008
	TNF α <i>абс</i>	-0,27	0,033
	IFN- γ <i>абс</i>	-0,40	0,001
IL-4	IL-1 β <i>абс</i>	0,27	0,037
	IL-2 <i>абс</i>	-0,44	0,000
	IL-2 <i>норм.</i>	-0,80	0,000
	IL-8 <i>норм.</i>	-0,37	0,016
	IL-10	0,37	0,004
	IL-10 <i>норм.</i>	-0,60	0,000
	IL-17A <i>норм.</i>	-0,81	0,000
	RAIL-1 β <i>норм.</i>	-0,65	0,000
	TNF α <i>норм.</i>	-0,81	0,000
	IFN- γ <i>норм.</i>	-0,84	0,000
IL-8	IL-1 β <i>абс</i>	0,48	0,000
	IL-1 β <i>норм.</i>	0,35	0,024
	IL-4 <i>норм.</i>	-0,35	0,023
	IL-10 <i>абс</i>	0,32	0,013
	IL-10 <i>норм.</i>	-0,43	0,005
	IL-17 A <i>абс</i>	-0,41	0,001
	IL-17A <i>норм.</i>	-0,58	0,000
	RAIL-1 β <i>норм.</i>	-0,37	0,015
	TNF α <i>норм.</i>	-0,48	0,001
	IFN- γ <i>абс</i>	-0,27	0,032
	IFN- γ <i>норм.</i>	-0,47	0,002
IL-10	IL-1 β <i>норм.</i>	-0,32	0,040
	IL-2 <i>абс</i>	0,38	0,003
	IL-4 <i>абс</i>	-0,50	0,000
	IL-4 <i>норм.</i>	-0,44	0,004
	IL-17A <i>абс</i>	-0,33	0,009
	IFN- γ <i>абс</i>	0,28	0,031
IL-17A	IL-2 <i>абс</i>	0,48	0,000
	IL-4 <i>норм.</i>	-0,40	0,009
	IL-10 <i>норм.</i>	-0,43	0,004
	RAIL-1 β <i>норм.</i>	-0,36	0,020
RAIL-1 β	IL-2 <i>абс</i>	0,50	0,000
	IL-2 <i>норм.</i>	0,39	0,010
	IL-4 <i>абс</i>	-0,42	0,001

Уровень цитокина в сыворотке крови	Уровень цитокина в моче	r_s	p_{rs}
TNF α	IL-1 β <i>абс</i>	-0,32	0,012
	IL-1 β <i>норм.</i>	-0,48	0,001
	IL-2 <i>норм.</i>	-0,59	0,000
	IL-17A <i>абс</i>	0,36	0,004
	RAIL-1 β <i>норм.</i>	-0,41	0,007
	TNF α <i>абс</i>	0,69	0,000
	IFN- γ <i>абс</i>	0,43	0,001
IFN- γ	IL-8 <i>абс</i>	-0,40	0,001
	IL-8 <i>норм.</i>	-0,45	0,003
	IL-17A <i>абс</i>	-0,41	0,001
	RAIL-1 β <i>абс</i>	-0,33	0,010

Примечания: *абс* – абсолютное значение уровня цитокина в моче, *норм.* – нормализованное по уровню креатинина значение уровня цитокина в моче.

Содержание цитокинов в моче

Абсолютные значения содержания IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10 и TNF α были повышены у больных в дебюте ПИГН относительно значений здоровых, в то время как абсолютные уровни IL-4, IL-17A, и IFN- γ оказались ниже показателей здоровых (табл. 4.2.9).

Таблица 4.2.9

Содержание цитокинов в моче у больных ПИГН в дебюте заболевания и у здоровых лиц

Цитокин		Здоровые	Больные ПИГН	$p_{m-u} <$
		n=20	n=60	
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
IL-1 β	пг/мл	0,02 (0,01 - 0,08)	3,31 (0,06 - 31,99)	0,001
	<i>норм.</i>	0,00 (0,00 - 0,01)	0,60 (0,01 - 16,22)	0,001
IL-2	пг/мл	10,61 (8,06 - 96,00)	12,84 (11,40 - 173,70)	0,05
	<i>норм.</i>	1,16 (0,65 - 6,52)	3,14 (1,25 - 34,74)	0,01

Цитокин		Здоровые	Больные ПИГН	P _{m-u} <
		n=20	n=60	
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
IL-4	пг/мл	2,39 (1,63 - 2,81)	1,45 (1,23 - 2,03)	0,001
	<i>норм.</i>	0,21 (0,12 - 0,53)	0,22 (0,11 - 3,36)	NS
IL-8	пг/мл	0,19 (0,00 - 33,54)	19,98 (0,73 - 148,50)	0,001
	<i>норм.</i>	0,02 (0,00 - 3,66)	3,75 (1,25 - 25,06)	0,001
IL-10	пг/мл	2,99 (2,39 - 3,50)	3,71 (2,35 - 6,78)	0,01
	<i>норм.</i>	0,27 (0,15 - 0,57)	0,69 (0,41 - 1,99)	0,001
IL-17A	пг/мл	48,3 (33,6 - 71,6)	36,65 (34,13 - 63,81)	0,05
	<i>норм.</i>	4,55 (2,50 - 11,57)	7,33 (3,14 - 36,52)	0,001
RAIL-1 β	пг/мл	851,8 (304,1 - 1726)	401,2 (176,7 - 1668)	NS
	<i>норм.</i>	67,5 (48,4 - 154,9)	76,6 (22,3 - 289,7)	NS
TNF α	пг/мл	1,96 (1,88 - 2,30)	2,06 (1,88 - 2,42)	0,05
	<i>норм.</i>	0,19 (0,11 - 0,42)	0,40 (0,18 - 1,84)	0,001
IFN- γ	пг/мл	13,87 (9,40 - 22,78)	9,53 (2,82 - 20,95)	0,01
	<i>норм.</i>	1,41 (0,75 - 2,43)	2,13 (0,64 - 8,25)	NS
Креатинин	мкмоль/мл	11,3 (4,6- 19,3)	5,0 (1,0 – 11,6)	0,001

Примечания: *норм.* – нормализованное по креатинину мочи значение уровня цитокина в пг/мкмоль креатинина мочи; NS – различие не достоверно ($p > 0,05$).

Нормализованные значения преобладающего числа про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10, IL-17A и TNF α) существенно превышали соответствующие показатели здоровых лиц. Исключение составили IL-4, RAIL-1 β и IFN- γ , мочевые уровни которых в нормализованном выражении не отличались от значений здоровых.

Характер изменений в цитокиновом профиле мочи больных зависел от характера клинического течения ПИГН. Так, при остром течении ПИГН отмечалось в дебюте заболевания повышение нормализованных значений

провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A и TNF (табл. 4.2.10). Также был повышен противовоспалительный цитокин IL-10, в то время как нормализованные уровни другого цитокина с противовоспалительным свойством – RAIL-1 β и цитокина гуморального механизма адаптивного иммунного ответа – IL-4 – не отличались от показателей здоровых. Абсолютные значения ряда цитокинов (IL-10, IL-17A, TNF α) не отличались от референсных значений, а некоторых цитокинов (IL-4, RAIL-1 β) оказались сниженными.

Таблица 4.2.10

Содержание цитокинов в моче у больных острым ПИГН
в дебюте заболевания

Цитокин		Здоровые n=20	Острый ПИГН n=30	P _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
IL-1 β	пг/мл	0,02 (0,01 - 0,08)	6,99 (0,06 - 31,99)	0,001
	<i>норм.</i>	0,00 (0,00 - 0,01)	1,19 (0,01 - 20,22)	0,001
IL-2	пг/мл	10,61 (8,06 - 96,00)	12,8 (11,41 - 173,7)	0,05
	<i>норм.</i>	1,16 (0,65 - 6,52)	2,19 (1,7 - 47,74)	0,05
IL-4	пкг/мл	2,39 (1,63 - 2,81)	1,40 (0,86 - 2,36)	0,01
	<i>норм.</i>	0,21 (0,12 - 0,53)	0,26 (0,15 - 0,62)	NS
IL-8	пг/мл	0,19 (0,00 - 33,54)	28,85 (6,75 - 148,5)	0,001
	<i>норм.</i>	0,02 (0,00 - 3,66)	6,75 (1,7 - 34,06)	0,001
IL-10	пг/мл	2,99 (2,39 - 3,50)	3,89 (1,99 - 6,24)	NS
	<i>норм.</i>	0,27 (0,15 - 0,57)	0,73 (0,41 - 2,69)	0,001
IL-17A	пг/мл	48,3 (33,6 - 71,6)	46,6 (36,47 - 62,89)	NS
	<i>норм.</i>	4,55 (2,50 - 11,57)	8,85 (7,14 - 12,52)	0,05
RAIL-1 β	пг/мл	851,8 (304,1 - 1726)	401,2 (259,2 - 943,8)	0,05
	<i>норм.</i>	67,5 (48,4 - 154,9)	76,59 (22,3 - 189,7)	NS

Цитокин		Здоровые n=20	Острый ПИГН n=30	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
TNF α	пг/мл	1,96 (1,88 - 2,30)	2,03 (1,84 - 2,98)	NS
	<i>норм.</i>	0,19 (0,11 - 0,42)	0,38 (0,34 - 0,44)	0,01
IFN- γ	пг/мл	13,87 (9,40 - 22,78)	7,44 (2,82 - 12,93)	0,001
	<i>норм.</i>	1,41 (0,75 - 2,43)	1,40 (0,64 - 2,82)	NS
Креатинин	мкмоль/мл	11,3 (4,6- 19,3)	5,4 (1,0 - 9,6)	0,001

Примечания: *норм* – нормализованное по креатинину мочи значение уровня цитокина в пг/мкмоль креатинина мочи; NS – различие не достоверно (p>0,05).

У больных хроническим ПИГН также были повышены относительно здоровых нормализованные уровни большинства провоспалительных цитокинов (табл. 4.2.11). При этом в отличие от показателей группы пациентов с острым ПИГН, не отличалось от референсных значений нормализованное значение IL-17A и был повышен уровень IL-4 в нормализованном выражении. Обращало внимание то, что у больных хроническим ПИГН больше изменений в цитокиновом статусе обнаруживалось по нормализованным значениям, чем абсолютным. Так, если абсолютный уровень IL-2 не реагировал на заболевание, оставаясь на референсных значениях, то нормализованное значение этого цитокина было существенно выше, чем у здоровых.

Таблица 4.2.11

Содержание цитокинов в моче у больных хроническим ПИГН
в дебюте заболевания

Цитокин		Здоровые n=20	Хронический ПИГН n=30	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
IL-1 β	пг/мл	0,02 (0,01 - 0,08)	0,36 (0,04 - 27,85)	0,001
	<i>норм.</i>	0,00 (0,00 - 0,01)	0,08 (0,001 - 3,76)	0,001
IL-2	пг/мл	10,61 (8,06 - 96,00)	13,52 (10,41 - 4572)	NS
	<i>норм.</i>	1,16 (0,65 - 6,52)	3,2 (2,1 - 55,83)	0,01

Цитокин		Здоровые n=20	Хронический ПИГН n=30	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
IL-4	пкг/мл	2,39 (1,63 - 2,81)	1,56 (1,28 - 1,82)	0,001
	<i>норм.</i>	0,21 (0,12 - 0,53)	0,35 (0,26 - 0,74)	0,01
IL-8	пг/мл	0,19 (0,00 - 33,54)	11,68 (0,33 - 105,50)	0,01
	<i>норм.</i>	0,02 (0,00 - 3,66)	2,55 (0,03 - 17,67)	0,001
IL-10	пг/мл	2,99 (2,39 - 3,50)	3,63 (2,46 - 7,58)	0,01
	<i>норм.</i>	0,27 (0,15 - 0,57)	0,81 (0,23 - 2,69)	0,001
IL-17A	пг/мл	48,3 (33,6 - 71,6)	32,63 (24,72 - 48,50)	0,05
	<i>норм.</i>	4,55 (2,50 - 11,57)	7,20 (5,91 - 9,51)	NS
RAIL-1β	пг/мл	851,8 (304,1 - 1726)	621,90 (125,0 - 6900)	NS
	<i>норм.</i>	67,5 (48,4 - 154,9)	143,93 (29,1 - 1500)	NS
TNFα	пг/мл	1,96 (1,88 - 2,30)	2,07 (1,92 - 2,42)	0,01
	<i>норм.</i>	0,19 (0,11 - 0,42)	0,47 (0,33 - 0,53)	0,01
IFN-γ	пг/мл	13,87 (9,40 - 22,78)	12,07 (2,89 - 24,52)	NS
	<i>норм.</i>	1,41 (0,75 - 2,43)	2,2 (0,64 - 5,3)	NS
Креатинин	мкмоль/мл	11,3 (4,6 - 19,3)	4,5 (1,0 - 10,3)	NS

Примечания: *норм.* – нормализованное по креатинину мочи значение уровня цитокина в пг/мкмоль креатинина мочи; NS – различие не достоверно (p>0,05).

Особый интерес представляют в связи с поставленной целью исследования результаты сравнения показателей цитокинового статуса мочи у больных острым ПИГН и хроническим ПИГН между собой (табл. 4.2.12).

В дебюте заболевания нормализованные уровни типичных провоспалительных цитокинов – IL-1β, IL-8, IL-17A – у больных хроническим ПИГН оказались ниже по сравнению с соответствующими показателями пациентов с острым течением заболевания, а уровень RAIL-1β – выше. В то же время уровни цитокинов в абсолютном выражении у ряда указанных цитокинов, в частности IL-8, RAIL-1β не реагировали на характер клинического течения заболевания и имели практически совпадающие значения при остром и хроническом течении ПИГН. Уровни IL-4, IL-10, TNFα и IFN-γ не различались ни

по абсолютным, ни по нормализованным значениям в группах пациентов с острым и хроническим ПИГН.

Таблица 4.2.12

Содержание цитокинов в моче у больных ПИГН острого и хронического течения в дебюте заболевания

Цитокин		Острый ПИГН n=30	Хронический ПИГН n=30	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
IL-1β	пг/мл	6,99 (0,06 - 31,99) ^{***}	0,36 (0,04 - 27,85) ^{***}	0,05
	<i>норм.</i>	1,19 (0,01 - 20,22) ^{***}	0,08 (0,001 - 3,76) ^{***}	0,01
IL-2	пг/мл	12,8 (11,41 - 173,7) [*]	13,52 (10,41 - 4572)	NS
	<i>норм.</i>	2,19 (1,7 - 47,74) [*]	3,2 (2,1 - 55,83) ^{**}	NS
IL-4	пкг/мл	1,40 (0,86 - 3,36) ^{**}	1,56 (1,28 - 1,82) ^{***}	NS
	<i>норм.</i>	0,26 (0,15 - 0,62)	0,35 (0,26 - 0,74) ^{**}	NS
IL-8	пг/мл	28,8 (6,7 - 148,5) ^{***}	11,68 (0,33 - 105,50) ^{**}	NS
	<i>норм.</i>	6,75 (1,7 - 34,06) ^{***}	2,55 (0,03 - 17,67) ^{***}	0,01
IL-10	пг/мл	3,89 (1,99 - 6,24)	3,63 (2,46 - 7,58) ^{**}	NS
	<i>норм.</i>	0,73 (0,41 - 2,69) ^{***}	0,81 (0,23 - 2,69) ^{***}	NS
IL-17A	пг/мл	46,6 (36,47 - 62,89)	32,63 (24,72 - 48,50)	0,05
	<i>норм.</i>	8,85 (7,14 - 12,52) [*]	7,20 (5,91 - 9,51)	0,05
RAIL-1β	пг/мл	401,2 (259,2 - 943,8) [*]	621,90 (125,0 - 6900,0)	NS
	<i>норм.</i>	76,59 (22,3 - 189,7)	143,93 (29,07 - 1500,0)	0,05
TNFα	пг/мл	2,03 (1,84 - 2,38)	2,07 (1,92 - 2,42) ^{**}	NS
	<i>норм.</i>	0,38 (0,34 - 0,44) ^{**}	0,47 (0,33 - 0,53) ^{**}	NS
IFN-γ	пг/мл	7,44 (2,82 - 12,93) ^{***}	12,07 (2,89 - 24,52)	NS
	<i>норм.</i>	1,40 (0,64 - 2,82)	2,2 (0,64 - 5,3)	NS
Креатинин	мкмоль/мл	5,4 (1,0 - 9,6)	4,5 (1,0 - 10,3)	NS

Примечания: *норм* – нормализованное по креатинину мочи значение уровня цитокина в пг/мкмоль креатинина мочи; NS – различие не достоверно (p>0,05); звездочками обозначена степень различия показателя относительно референсных значений (* - p_{m-u}<0,05; ** - p_{m-u}<0,01; *** – p_{m-u}<0,001).

Анализ результатов исследования цитокинового профиля больных спустя 12 мес после проявления заболевания свидетельствовал о том, что при остром

течении заболевания снижались и восстанавливались до референсных значений большинство провоспалительных цитокинов, за исключением IL-8, абсолютное и нормализованное значения которого оставались выше референсных значений (табл. 4.2.13). Уровень противовоспалительного цитокина – IL-10 продолжал превышать показатель здоровых.

Таблица 4.2.13

Содержание цитокинов в моче у больных острым ПИГН
через 12 мес после манифестации заболевания

Цитокин		Здоровые n=20	Острый ПИГН n=30	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ – P ₉₀)	Me (P ₁₀ – P ₉₀)	
IL-1β	пг/мл	0,02 (0,01 - 0,08)	0,06 (0,03 - 0,11) ^{↓↓}	0,001
	<i>норм.</i>	0,00 (0,00 - 0,01)	0,005 (0,001 - 0,01) ^{↓↓}	NS
IL-2	пг/мл	10,61 (8,06 - 96,00)	20,55 (10,61 - 31,66) ^{↓↓}	NS
	<i>норм.</i>	1,16 (0,65 - 6,52)	1,99 (1,25 - 3,31) ^{↓↓}	NS
IL-4	пкг/мл	2,39 (1,63 - 2,81)	1,47 (1,16 - 3,39) ^{↑↑}	NS
	<i>норм.</i>	0,21 (0,12 - 0,53)	0,13 (0,11 - 0,34)	NS
IL-8	пг/мл	0,19 (0,00 - 33,54)	39,04 (1,04 - 55,72)	0,001
	<i>норм.</i>	0,02 (0,00 - 3,66)	3,51 (0,16 - 6,20)	0,01
IL-10	пг/мл	2,99 (2,39 - 3,50)	14,57 (3,58 - 101,0) ^{↑↑}	0,001
	<i>норм.</i>	0,27 (0,15 - 0,57)	1,30 (0,43 - 8,55)	0,001
IL-17A	пг/мл	48,3 (33,6 - 71,6)	54,98 (34,51 - 75,68)	NS
	<i>норм.</i>	4,55 (2,50 - 11,57)	5,18 (3,51 - 8,92) [↓]	NS
RAIL-1β	пг/мл	851,8 (304,1 - 1726)	1219 (804 - 2143)	0,01
	<i>норм.</i>	67,5 (48,4 - 154,9)	104 (74 – 204)	NS
TNFα	пг/мл	1,96 (1,88 - 2,30)	2,25 (1,07 - 2,35)	NS
	<i>норм.</i>	0,19 (0,11 - 0,42)	0,22 (0,20 - 0,24) ^{↓↓}	NS

Цитокин		Здоровые n=20	Острый ПИГН n=30	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ – P ₉₀)	Me (P ₁₀ – P ₉₀)	
IFN-γ	пг/мл	13,87 (9,40 - 22,78)	14,06 (8,00 - 17,79)	NS
	<i>норм.</i>	1,41 (0,75 - 2,43)	1,32 (0,74 - 1,75)	NS
Креатинин	мкмоль/мл	11,3 (4,6- 19,3)	10,2 (6,3-23,5) [↑]	NS

Примечания: *норм* – нормализованное по креатинину мочи значение уровня цитокина в пг/мкмоль креатинина мочи; стрелками обозначена степень достоверности различия значения показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона ([↓] (или [↑]) - p_w<0,05, ^{↓↓} (или ^{↑↑}) - p_w<0,001, ^{↓↓↓} (или ^{↑↑↑}) - p_w<0,001); NS – различие не достоверно (p_{m-u}>0,05).

Совершенно другая ситуация обнаруживалась в группе больных хроническим ПИГН (табл. 4.2.14): уровни большей части провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-8, IL-17A) оставались выше уровней здоровых, уровни IL-4 и IL-10 не отличались от соответствующих значений здоровых, уровень RAIL-1β оказался ниже уровня здоровых.

Таблица 4.2.14

Содержание цитокинов в моче у больных хроническим ПИГН
через 12 мес после манифестации заболевания

Цитокин		Здоровые n=20	Хронический ПИГН n=30	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ – P ₉₀)	Me (P ₁₀ – P ₉₀)	
IL-1β	пг/мл	0,02 (0,01 - 0,08)	23,32 (0,24 - 48,49) ^{↑↑↑}	0,001
	<i>норм.</i>	0,00 (0,00 - 0,01)	2,41 (0,02 - 4,61) ^{↑↑↑}	0,001
IL-2	пг/мл	10,61 (8,06 - 96,00)	57,3 (11,2 - 204,2) [↑]	0,01
	<i>норм.</i>	1,16 (0,65 - 6,52)	6,33 (2,13 - 23,81)	0,01
IL-4	пкг/мл	2,39 (1,63 - 2,81)	2,04 (1,43 - 4,43)	NS
	<i>норм.</i>	0,21 (0,12 - 0,53)	0,21 (0,13 - 0,41) ^{↓↓}	NS

Цитокин		Здоровые n=20	Хронический ПИГН n=30	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ – P ₉₀)	Me (P ₁₀ – P ₉₀)	
IL-8	пг/мл	0,19 (0,00 - 33,54)	25,25 (4,88 - 53,19)	0,001
	<i>норм.</i>	0,02 (0,00 - 3,66)	2,65 (0,57 - 5,63)	0,01
IL-10	пг/мл	2,99 (2,39 - 3,50)	2,92 (2,26 - 4,39) [↓]	NS
	<i>норм.</i>	0,27 (0,15 - 0,57)	0,31 (0,21 - 0,37) ^{↓↓↓}	NS
IL-17A	пг/мл	48,3 (33,6 - 71,6)	89,19 (50,8 - 124,2) [↑]	NS
	<i>норм.</i>	4,55 (2,50 - 11,57)	9,34 (5,5 - 16,60) [↑]	0,05
RAIL-1β	пг/мл	851,8 (304,1 - 1726)	343 (221 – 1101) [↓]	0,05
	<i>норм.</i>	67,5 (48,4 - 154,9)	35,8 (21,12 - 120,5) [↓]	0,05
TNFα	пг/мл	1,96 (1,88 - 2,30)	2,17 (1,89 - 2,54)	0,05
	<i>норм.</i>	0,19 (0,11 - 0,42)	0,23 (0,19 - 0,27) [↓]	NS
IFN-γ	пг/мл	13,87 (9,40 - 22,78)	10,26 (8,53 - 13,76)	0,05
	<i>норм.</i>	1,41 (0,75 - 2,43)	1,71 (0,79 - 1,88)	NS
Креати- нин	мкмоль/ мл	11,3 (4,6- 19,3)	9,5 (5,1- 12,8)	NS

Примечания: *норм* – нормализованное по креатинину мочи значение уровня цитокина в пг/мкмоль креатинина мочи; стрелками обозначена степень достоверности различия значения показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона ([↓] (или [↑]) - p_w < 0,05, ^{↓↓↓} (или ^{↑↑↑}) - p_w < 0,001); NS – различие не достоверно (p_{m-u} > 0,05).

При сравнении показателей цитокинового профиля мочи у больных острым и хроническим ПИГН через 12 мес наблюдения обнаружено, что у больных с хроническим ПИГН уровни в моче IL-1β, IL-2 и IL-4 в абсолютных и нормализованных значениях стали выше, в то время как уровень RAIL-1β (как в абсолютном, так и нормализованном выражении) – ниже, чем у пациентов с благоприятным исходом – острым течением заболевания (табл. 4.2.15). У больных хроническим ПИГН стали ниже показателей пациентов с острым ПИГН абсолютное и нормализованное значения IL-10, в то время как нормализованное значение IL-17A стало выше.

Содержание цитокинов в моче у больных ПИГН острого и хронического течения через 12 мес после манифестации заболевания

Цитокин		Острый ПИГН n=30	Хронический ПИГН n=30	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
IL-1β	пг/мл	0,06 (0,03 - 0,11)***↓	23,32 (0,24 - 48,49)***↑↑	0,001
	норм.	0,005 (0,001 - 0,01)↓	2,41 (0,02 - 4,61)***↑↑	0,001
IL-2	пг/мл	20,55 (10,61 - 31,66)↓	57,3 (11,2 - 204,2)**↑	0,05
	норм.	1,99 (1,25 - 3,31)↓	6,33 (2,13 - 23,81)**	0,001
IL-4	пкг/мл	1,47 (1,16 - 3,39)↑	2,04 (1,43 - 4,43)	0,01
	норм.	0,13 (0,11 - 0,34)	0,21 (0,13 - 0,41)↓	0,01
IL-8	пг/мл	39,04 (1,04 - 55,72)***	25,25 (4,88 - 53,19)***	NS
	норм.	3,51 (0,16 - 6,20)**	2,65 (0,57 - 5,63)**	NS
IL-10	пг/мл	14,57 (3,58 - 101,0)***↑	2,92 (2,26 - 4,39)↓	0,05
	норм.	1,30 (0,43 - 8,55)***	0,31 (0,21 - 0,37)↓↓	0,001
IL-17A	пг/мл	54,98 (34,51 - 75,68)	89,19 (50,8 - 124,2)↑	NS
	норм.	5,18 (3,51 - 8,92)↓	9,34 (5,5 - 16,60)*↑	0,01
RAIL-1β	пг/мл	1219 (804 - 2143)**	343 (221 - 1101)*↓	0,001
	норм.	104 (74 - 204)	35,8 (21,12 - 120,5)*↓	0,05
TNFα	пг/мл	2,25 (1,07 - 2,35)	2,17 (1,89 - 2,54)*	NS
	норм.	0,22 (0,20 - 0,24)↓	0,23 (0,19 - 0,27)↓	NS
IFN-γ	пг/мл	14,06 (8,00 - 17,79)	10,26 (8,53 - 13,76)*	NS
	норм.	1,32 (0,74 - 1,75)	1,71 (0,79 - 1,88)	NS
Креатинин	мкмоль/мл	10,2 (6,3 - 23,5)↑	9,5 (5,1 - 12,8)	0,05

Примечания: *норм.* – нормализованное по креатинину мочи значение уровня цитокина в пг/мкмоль креатинина мочи; звездочками обозначена степень различия показателя относительно референсных значений (* - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001); стрелками обозначена степень достоверности различия значения показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона (↓ (или ↑) - p_w<0,05, ↓↓ (или ↑↑) - p_w<0,001, ↓↓↓ (или ↑↑↑) - p_w<0,001); NS – различие не достоверно (p_{m-u}>0,05).

РЕЗЮМЕ

У больных ПИГН установлено в дебюте заболевания существенное повышение сывороточных уровней всех исследуемых цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-8, IL-10, IL-17A, RAIL-1β, TNFα, IFN-γ), за исключением уровня IL-4, не

отличавшегося от такового у здоровых. При этом у пациентов с хроническим течением ПИГН обнаруживались низкие уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A, TNF α и IFN- γ на фоне более высоких уровней противовоспалительных RAIL-1 β и IL-10, по сравнению с показателями пациентов с острым ПИГН. Спустя 12 мес сывороточные уровни IL-1 β , IL-17A, TNF α и IFN- γ у пациентов с острым течением ПИГН снизились до значений здоровых, а у больных хроническим ПИГН уровни IL-1 β , TNF α и IFN- γ оставались выше значений группы здоровых лиц. В результате, к 12 мес от манифестации заболевания у больных хроническим ПИГН оказались выше относительно группы пациентов с острым течением заболевания уровни провоспалительных цитокинов - IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A, TNF α , IFN- γ , а также противовоспалительных цитокинов – IL-4, IL-10.

Мочевые уровни RAIL-1 β и IL-8 зависели от мочевых уровней мочевины и в большей степени креатинина. С целью нивелирования влияния состояния экскреторной функции почек на содержание цитокинов в моче была проведена нормализация уровней цитокинов по мочевому уровню креатинина. Нормализованные значения преобладающего числа про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10, IL-17A и TNF α) существенно превышали в дебюте заболевания соответствующие показатели здоровых лиц. Исключение составили IL-4, RAIL-1 β и IFN- γ , мочевые уровни которых в нормализованном выражении не отличались от значений здоровых.

Нормализованные значения содержания цитокинов имели более выраженные различия в зависимости от характера клинического течения ПИГН, нежели их абсолютные значения. В дебюте заболевания нормализованные уровни типичных провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-8, IL-17A – у больных хроническим ПИГН оказались ниже по сравнению с соответствующими показателями пациентов с острым течением заболевания, а уровень RAIL-1 β – выше.

К моменту повторной госпитализации спустя 12 мес после манифестации заболевания в группе пациентов с острым ПИГН происходило снижение до

уровней здоровых большинства провоспалительных цитокинов, за исключением IL-8. Уровень последнего, как и противовоспалительного цитокина - IL-10 оставался выше уровня здоровых. В группе больных хроническим ПИГН уровни большей части провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A) оставались выше уровней здоровых, а уровень RAIL-1 β оказался ниже уровня здоровых.

Таким образом, результаты изучения цитокинового профиля у больных с острым течением ПИГН и у больных с хронизацией ПИГН демонстрируют принципиальные различия в характере сдвигов и динамики в процессе наблюдения спустя 12 мес от дебюта заболевания. При этом нормализованные значения мочевых уровней цитокинов оказались более информативными для анализа цитокинового профиля больных ПИГН.

4.3. Изучение взаимосвязи уровней цитокинов с иммунологическими показателями у больных постинфекционным гломерулонефритом

Известно, что продукция цитокинов теснейшим образом связана с различными компонентами иммунобиологического надзора организма человека, и иммунологические механизмы занимают ведущее место в патогенезе ГН, что определяет большой интерес к изучению корреляционных взаимоотношений между показателями цитокинового статуса и иммунологическими параметрами у больных ПИГН.

Связь уровней цитокинов с иммунологическими показателями периферической крови

В результате изучения корреляционных связей исходных уровней цитокинов в сыворотке крови с иммунологическими показателями периферической крови установлено преобладание корреляций показателей содержания цитокинов с уровнями сывороточных иммуноглобулинов и компонентов комплемента (табл. 4.3.1). Так, положительно влияли на конечное

содержание IgG в сыворотке крови уровни IL-1 β и IL-2. Исходный уровень RAIL-1 β был связан отрицательно с исходным уровнем IgM, положительно – с конечным уровнем этого же класса иммуноглобулинов. Исходный уровень IgA коррелировал положительно с уровнем IL-4, в то время как конечный его уровень – отрицательно с содержанием в крови IFN- γ и TNF α . Уровни 4-х цитокинов – IL-1 β , IL-4, IL-10 и TNF α влияли на уровни компонентов комплемента: IL-1 β – отрицательно на исходный уровень C3 и положительно на конечный уровень C3; IL-4 – отрицательно на исходный уровень C3, IL-10 – положительно на исходный уровень C4, TNF α – отрицательно на исходные уровни C3 и C4.

Сывороточные уровни IL-1 β и IL-10 были связаны с числом моноцитов, несущих TLR2: первый – положительно, второй – отрицательно. Уровни цитокинов мало влияли на показатели клеточного звена адаптивного иммунитета. Лишь конечное абсолютное число CD95⁺-клеток, несущих, как известно, Fas-рецептор апоптоза, имело связь с уровнями TNF α и IL-1 β : с первым – положительную, со вторым – отрицательную.

Таблица 4.3.1

Статистически значимые корреляционные связи
исходных сывороточных уровней цитокинов
с иммунологическими показателями крови у больных ПИГН

Цитокин	Иммунологический показатель	r	p _{rs}
IL-1 β (I)	IgG <i>сыв.</i> (II)	0,34	0,031
	C3 <i>сыв.</i> (I)	-0,34	0,031
	C3 (II)	0,32	0,024
	CD4 ⁺ CD25 ⁺ -клетки % (II)	0,39	0,031
	CD95 ⁺ -клетки <i>абс.</i> (II)	- 0,39	0,031
	CD14 ⁺ TLR2 ⁺ -клетки % (I)	0,36	0,022

Цитокин	Иммунологический показатель	r	p _{rs}
IL-2 (I)	IgG <i>сыв.</i> (I)	0,36	0,045
RAIL-1 β (I)	IgM <i>сыв.</i> (I)	-0,42	0,028
	IgM <i>сыв.</i> (II)	0,46	0,020
IL-4 (I)	C3 <i>сыв.</i> (I)	-0,71	0,022
	IgA <i>сыв.</i> (I)	0,76	0,011
IL-10 (I)	IgM <i>сыв.</i> (II)	0,32	0,002
	C4 <i>сыв.</i> (I)	0,75	0,020
	CD14 ⁺ TLR2 ⁺ -клетки % (I)	-0,46	0,022
	CD14 ⁺ TLR2 ⁺ -клетки % (II)	-0,32	0,028
TNF α (I)	C3 <i>сыв.</i> (I)	-0,77	0,009
	C4 <i>сыв.</i> (I)	-0,46	0,022
	IgA <i>сыв.</i> (II)	-0,62	0,054
	CD95 ⁺ -клетки <i>абс.</i> (II)	0,52	0,032
IFN- γ (I)	IgA <i>сыв.</i> (II)	-0,61	0,060

Примечания: *сыв.* – в сыворотке крови, *абс.* – абсолютное содержание в 1 л; (I) – значение показателя в дебюте ПИГН; (II) – значение показателя через 12 мес после манифестации ПИГН.

Анализ иммунологических показателей, связанных с В-клеточным звеном иммунного ответа, выявил в дебюте заболевания различие в пределах двух обследуемых групп больных лишь в одном показателе – в сывороточном уровне IgM, который был выше у больных острым ПИГН (табл. 4.3.2). За год наблюдения произошло снижение уровня IgM у больных данной группы, в результате его значение стало ниже соответствующего показателя группы пациентов с хроническим ПИГН. Уровни IgA исходно были повышены у больных обеих групп, но, если в группе пациентов с острым ГН уровень данного класса иммуноглобулинов существенно снизился к концу года наблюдения, то у больных хроническим ПИГН он остался практически на первоначальном уровне и стал превышать аналогичный показатель сравниваемой группы пациентов. Уровни

третьего класса иммуноглобулинов – IgG исходно не отличались от референсных значений в обеих группах больных, однако за год медиана его значений значительно снизилась в группе больных хроническим ПИГН и стала ниже, чем в группе пациентов с острым ПИГН.

Таблица 4.3.2

Показатели В-клеточного звена иммунного ответа
у больных ПИГН острого и хронического течения

Показатель		Острый ПИГН	Хронический ПИГН	Здоровые	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
1		2	3	4	2-3
CD20 ⁺ -клетки, %	I	18 (10 - 26)	15 (8 - 24)	14,3 (5 - 23)	NS
	II	16 (8 - 26)	15 (8 - 22)		NS
CD20 ⁺ -клетки, абс.	I	330 (150 - 840) ^{***}	280 (160 - 600)	289 (120 - 425)	NS
	II	330 (100 - 650)	320 (160 - 530)		NS
IgM, г/л	I	2,3 (0,92 - 2,7) ^{***}	1,2 (0,98 - 1,58)	1,17(0,4 - 1,3)	0,001
	II	1,5 (0,8 - 2,58) ^{** ↓↓}	2,4 (0,78 - 2,8) ^{**}		0,01
IgG, г/л	I	10,64 (5,6 - 19)	11,49 (7 - 16)	12,2(7,0 - 16,0)	NS
	II	12,5 (7 - 16,2)	10 (5,32 - 10,64) ^{↓↓}		0,001
IgA, г/л	I	1,8 (1,08 - 4,04) ^{***}	2,2 (1,18 - 2,8) ^{***}	1,5(0,7 - 2,1)	NS
	II	1,5 (0,8 - 2,6) ^{** ↓↓}	2,4 (1,5 - 3,6) ^{***}		0,01

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте ПИГН), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; абс. – абсолютное содержание в 1 л ($\times 10^6$ /л); звездочками обозначена степень достоверности различия показателя относительно референсных значений (* - p_{m-u}<0,05; ** - p_{m-u}<0,01; *** – p_{m-u}<0,001); стрелками обозначена степень достоверности различия показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона (↓↓ (или ↑↑) - p_w<0,01).

Большинство показателей, ассоциированных с клеточным механизмом адаптивного иммунного ответа, в дебюте заболевания мало отличалось от референсных значений (табл. 4.3.3). Исключением явились медианы относительного содержания CD3⁺-клеток (Т-лимфоцитов) и клеток, несущих рецептор к IL-2 (CD25), которые были ниже показателей здоровых. Показатели клеточного иммунного ответа практически не различались в дебюте заболевания

у больных с острым и хроническим течением ПИГН между собой, исключение составило лишь абсолютное содержание $CD4^+ CD25^+$ -клеток у больных с острым ПИГН, превышавшее аналогичный показатель у пациентов с хроническим течением заболевания. Различия возникали к концу года наблюдения. Так, у больных хроническим ПИГН становилась больше медиана абсолютного содержания в периферической крови $CD3^+$ -клеток, баланс иммунорегуляторных клеток сдвигался в сторону увеличения числа $CD3^+CD8^+$ -клеток. У пациентов с острым течением заболевания к году наблюдения происходило увеличение количества $CD3^+CD25^-$ и $CD4^+CD25^-$ -клеток, уменьшалось абсолютное содержание $CD95^+$ -клеток, экспрессирующих Fas-рецептор активационного апоптоза, в то же время у больных хроническим ПИГН эти показатели оставались на исходных уровнях. В результате у пациентов с острым ПИГН оказывалась больше медиана содержания $CD4^+ CD25^+$ -клеток на фоне уменьшения медианы числа $CD95^+$ -клеток.

Таблица 4.3.3

Количественные показатели Т-клеточного звена иммунного ответа
у больных ПИГН острого и хронического течения

Показатель		Острый ГН	Хронический ГН	Здоровые	$p_{m-u} <$
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
$CD3^+$ -клетки %	I	49 (28 - 61)**	48 (35 - 65)**	61 (52 - 72)	NS
	II	52 (42 - 65)	54 (38 - 68)		NS
$CD3^+$ -клетки абс.	I	910 (370 - 1660)	1000 (510 - 1470)	1246(900 - 1630)	NS
	II	1080 (670 - 1290)	1160 (710 - 1520)		0,02
$CD3^+CD4^+$ - клетки %	I	31 (17 - 46)	30 (18 - 41)	37 (32 - 45)	NS
	II	36 (28 - 48)	32,5 (22,5 - 43)		0,05
$CD3^+CD4^+$ - клетки, абс.	I	668 (204 - 1029)	612,7 (319,8- 966,4)	757 (510 - 990)	NS
	II	745 (383,6 - 1013)	672,8 (395,5- 997,6)		NS
$CD3^+CD8^+$ - клетки %	I	21 (13 - 31)	21 (13 - 29)	24 (18 - 30)	NS
	II	21 (17 - 24)	25 (18 - 31)		0,005
$CD3^+CD8^+$ - клетки, абс.	I	424,2 (178 - 670)	403,5 (224,2- 634,2)	470 (250 - 690)	NS
	II	424,8 (252 - 521)	521,1 (324,8 - 786,8)		0,003

Показатель		Острый ГН	Хронический ГН	Здоровые	P _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ / CD3 ⁺ CD8 ⁺	I	1,40 (1,03 - 2,19)	1,48 (0,9 - 2,18)	1,5 (1,2 - 2)	NS
	II	1,8 (1,47 - 2)	1,32 (0,9 - 1,8)		0,01
CD3 ⁺ CD25 ⁺ клетки, %	I	4 (3 - 7) **	5 (3 - 7) **	6,9 (4,5 - 12)	NS
	II	12,5 (4 - 25) ↑↑	5 (3 - 8)		0,01
CD3 ⁺ CD25 ⁺ клетки, абс.	I	85,3 (35,6 - 189,7)	99,65 (49,5 - 172,8)	143 (60 - 190)	NS
	II	212 (68 - 442) ↑↑	109,8 (64,2 - 165,9)		0,001
CD4 ⁺ CD25 ⁺ клетки, %	I	3 (2 - 5)	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	NS
	II	6 (4 - 8) ↑↑	3 (2 - 6)		0,01
CD4 ⁺ CD25 ⁺ клетки, абс.	I	84 (51 - 120) *	72 (44 - 82)	57 (30 - 76)	0,01
	II	130 (58 - 168) **↑	66 (38 - 103)		0,01
CD95 ⁻ клетки, %	I	17,5 (10 - 27)	13,5 (9 - 22)	19,7 (8 - 25)	NS
	II	11 (8 - 21)	15 (8 - 21)		NS
CD95 ⁻ клетки, абс.	I	271 (200 - 687,5)	259,2 (114,1 - 483)	393 (235 - 520)	NS
	II	164 (96 - 372,6) **↓↓	305,2 (143,4 - 505,8)		0,001

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте ПИГН), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; абс. – абсолютное содержание в 1 л ($\times 10^6$ /л); звездочками обозначена степень достоверности различия показателя относительно референсных значений (** - p_{m-u}<0,01); стрелками обозначена степень достоверности различия показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона (↓↓ (или ↑↑) - p_w<0,01).

Анализ показателей фагоцитарного звена иммунной защиты выявил ряд различий в показателях двух рассматриваемых групп больных ПИГН (табл. 4.3.4).

Таблица 4.3.4

Показатели фагоцитарного звена, концентрация ЦИК
у больных ПИГН острого и хронического течения

Показатель		Острый ГН	Хронический ГН	Здоровые	P _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
CD16 ⁺ CD56 ⁺ клетки, %	I	11,5 (8 - 30)	13 (8 - 18)	17 (14 - 23)	NS
	II	14 (8 - 22)	14 (10 - 20)		NS
CD16 ⁺ CD56 ⁺ клетки, абс.	I	322,4 (71,2 - 627)	273,6 (146,7 - 397,8) *	340 (230 - 460)	NS
	II	305 (160 - 449)	288 (211,2 - 424,2)		NS

Показатель		Острый ГН	Хронический ГН	Здоровые	$P_{m-u} <$
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
Фагоцитарный индекс, %	I	55 (41 - 70)	55 (48 - 64)	62,8 (49 - 75)	NS
	II	52 (42 - 63)	56 (46 - 64)		NS
Фагоцитарное число	I	4,3 (2,8 - 6,7)	3,9 (3,1 - 4,8)	4,2 (2,8 - 5,2)	NS
	II	3,5 (2,8 - 4,7)	3,85 (2,98 - 4,5)		NS
С3, г/л	I	0,49 (0,2 - 0,82)**	0,622 (0,4 - 1,25)**	1,5 (0,92- 1,85)	0,01
	II	1,41 (0,7 - 1,9)↑↑	0,40 (0,1 - 0,72)***↓		0,001
С4, г/л	I	0,105 (0,05 - 0,3)**	0,25 (0,1 - 0,45)	0,35 (0,1 - 0,5)	0,01
	II	0,31 (0,05 - 0,395)	0,12 (0,05 - 0,24)***↓		0,05
ЦИК, у.е.	I	26,4 (6,2 - 35,2)***	35,2 (9,3 - 51,2)***	16,2 (4 - 24)	0,01
	II	14,5 (4,5 - 23,8)↓↓	32,2 (18,3 - 54,1)***		0,001

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте ПИГН), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; абс. – абсолютное содержание в 1 л ($\times 10^6$ /л); звездочками обозначена степень достоверности различия показателя относительно референсных значений (* - $p_{m-u} < 0,05$; ** - $p_{m-u} < 0,01$; *** – $p_{m-u} < 0,001$); стрелками обозначена степень достоверности различия показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона (\downarrow (или \uparrow) - $p_w < 0,05$, $\downarrow\downarrow$ (или $\uparrow\uparrow$) - $p_w < 0,01$, $\downarrow\downarrow\downarrow$ (или $\uparrow\uparrow\uparrow$) - $p_w < 0,001$).

Так, в дебюте ПИГН для группы больных с хроническим течением заболевания были характерны более высокие значения содержания в сыворотке крови С3, С4, ЦИК, а также низкие уровни содержания моноцитарных клеток (CD14⁺), экспрессирующих TLR2 и TLR4 (рис. 5). Через год наблюдения у пациентов обеих групп произошло повышение содержания CD14⁺TLR4⁺-клеток, в более выраженной степени в группе с хроническим течением заболевания: у пациентов с острым ПИГН с 23,2 (14,2 - 32,1) до 34,3 (28 - 47)%, в то время как у больных с острым ПИГН с 14,6 (8,3 - 19,1) до 31 (24 - 47) %. У пациентов с острым ПИГН повысился уровень циркулирующего в крови С3, в то время как у больных с хроническим течением заболевания, напротив, снизились уровни С3 и С4. В результате этих изменений исчезло в группах больных различие в числе CD14⁺TLR4⁺-клеток, сывороточные уровни С3 и С4 стали ниже в группе больных с хронизацией ПИГН. У больных хроническим ПИГН была выше

концентрация ЦИК как в дебюте заболевания, так и к исходу первого года наблюдения.

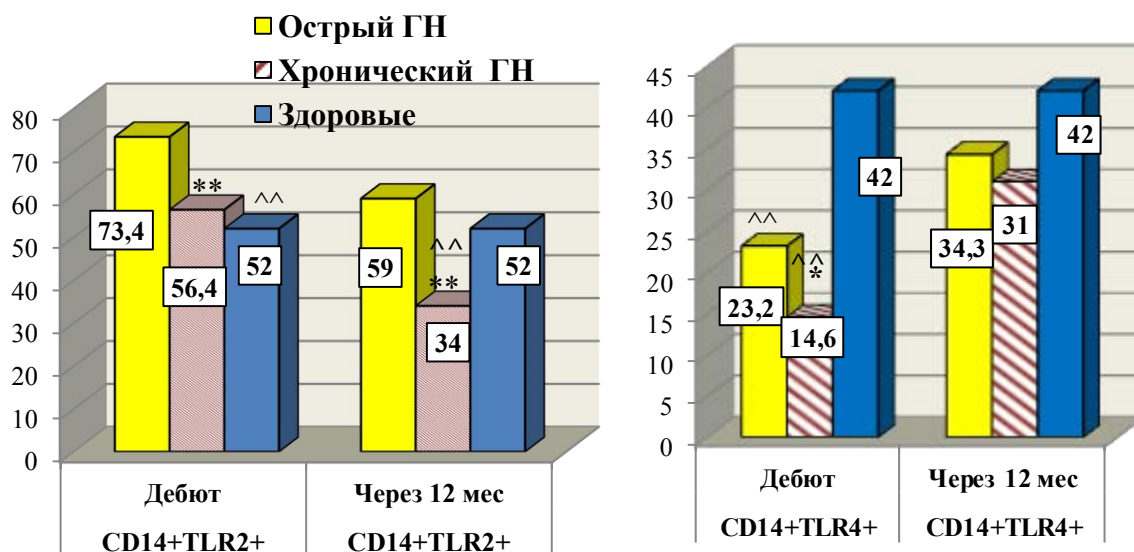


Рис. 5. Показатели содержания моноцитарных клеток, несущих TLR, у больных ПИГН острого и хронического течения

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ – степень достоверности различия медианы показателя относительно значения группы больных острым ПИГН,

^^ - $p < 0,01$ – степень достоверности различия медианы показателя относительно значения здоровых лиц.

Выявленные особенности в цитокиновом профиле двух групп больных могут, в свою очередь, обуславливать через описанные выше корреляционные взаимосвязи различия в иммунологических показателях. Так, обнаруженное к исходу года наблюдения у больных хроническим ПИГН снижение сывороточного уровня IgG (табл. 4.3.2) может быть обусловлено влиянием исходно сниженного уровня IL-1 β , который был связан положительно с уровнем данного класса иммуноглобулинов. Повышенный уровень IgA, обнаруженный к данному сроку исследования у этих же больных, может быть связан с исходно повышенным уровнем IL-10, проявлявшим прямую корреляцию с содержанием в сыворотке крови IgA. Кроме того, у больных с хронизацией ГН было увеличено к концу наблюдения число CD95⁺-клеток, что можно объяснить прямым влиянием повышенного уровня IL-1 β , коррелировавшего положительно с числом лимфоцитов данной субпопуляции. Различия в содержании CD14⁺TLR2⁺-клеток у больных сравниваемых групп больных могут быть связаны с особенностями цитокинового профиля больных хроническим ПИГН: со

сниженными уровнями IL-1 β в моче и сыворотке крови, коррелировавшими положительно с числом данных клеток, а также с повышенным нормализованным значением RAIL-1 β и сывороточным уровнем IL-10, проявлявшими отрицательную связь с исходным, а уровень IL-10 и с конечным содержанием CD14⁺TLR2⁺-клеток.

Связь уровней цитокинов с иммунологическими показателями мочи

Изучение корреляционных связей мочевых уровней цитокинов с иммунологическими показателями выявило взаимосвязь содержания провоспалительных ряда цитокинов с концентрацией компонентов комплемента – C3 и C4 (табл. 4.3.5).

Таблица 4.3.5

Статистически значимые корреляционные связи исходных показателей цитокинового статуса в моче с иммунологическими показателями в дебюте ПИГН

Цитокин в моче	Иммунологические показатели в моче								Иммунологические показатели в крови		
	C3	C3 <i>норм</i>	C4	C4 <i>норм</i>	IgA	IgA <i>норм</i>	IgG	IgG <i>норм</i>	C3	IgA	CD14 ⁺ TLR2 ⁺ - клетки
IL-1 β							0,40				0,34
IL-1 β <i>норм.</i>					0,60		0,44		-0,32	-0,34	0,52
IL-2							0,52	0,50			
IL-2 <i>норм.</i>					0,77						
IL-4		0,49		0,52			-0,32				
IL-8	-0,41	-0,66		-0,31	0,88	0,94					
IL-8 <i>норм.</i>	-0,69				0,57						
IL-10		-0,44	0,32	-0,49	-0,61			-0,48			
IL-17A	-0,45	0,57			0,73	0,58					
IL-17A <i>норм.</i>	-0,45				0,79					-0,52	
RAIL-1 β		-0,42	0,30		0,58	0,45					
RAIL-1 β <i>норм.</i>	-0,44								0,44		-0,63

Цитокин в моче	Иммунологические показатели в моче								Иммунологические показатели в крови		
	C3	C3 <i>норм</i>	C4	C4 <i>норм</i>	IgA	IgA <i>норм</i>	IgG	IgG <i>норм</i>	C3	IgA	CD14 ⁺ TLR2 ⁺ - клетки
TNF α	-0,26	-0,44									
TNF α <i>норм.</i>	-0,37		-0,33		0,79						
IFN- γ	-0,44	-0,38	-0,27		0,41	0,54					
IFN- γ <i>норм.</i>	-0,47				0,61						

Примечание: *норм.* – нормализованное по уровню креатинина в моче значение показателя.

Обращало внимание отрицательная связь уровней IL-8, IL-17A, TNF α и IFN- γ с содержанием в моче C3. Нормализованный и абсолютный уровни RAIL-1 β коррелировали отрицательно с сывороточным уровнем C3. Абсолютные уровни IL-10 и RAIL-1 β коррелировали положительно с абсолютным содержанием в моче C4. Что касается уровней иммуноглобулинов, чаще других классов участвовал в корреляционных связях с цитокинами IgA: уровни (абсолютные и/или нормализованные значения) всех провоспалительных цитокинов прямо коррелировали с уровнем IgA в моче, в то время как нормализованные уровни IL-1 β и IL-17A проявляли отрицательную связь с сывороточным уровнем данного иммуноглобулина. Из противовоспалительных цитокинов абсолютный уровень RAIL-1 β также проявлял положительную связь с уровнем IgA в моче, в то время как уровень IL-10 коррелировал с данным классом иммуноглобулинов отрицательно. С концентрацией другого класса иммуноглобулинов – IgG в моче коррелировали положительно уровни IL-1 β и IL-2, а отрицательно – IL-4 и IL-10. Нормализованные уровни IL-1 β и RAIL-1 β коррелировали с содержанием в крови CD14⁺TLR2⁺-клеток: первый – положительно, а второй – отрицательно.

Представленные в табл. 4.3.6 данные по содержанию в моче иммуноглобулинов, C3 и C4 демонстрируют более высокие значения содержания в моче C3, нежели C4. Так исходные значения C3 были в 3 раза выше соответствующих значений C4. К 12 мес эта разница приближалась к двум.

В дебюте ПИГН наблюдалось снижение абсолютного содержания в моче С3, С4 на фоне повышения абсолютных и нормализованных уровней IgA и IgG. Нормализованное значение С4 не отличалось от аналогичного показателя здоровых, а нормализованное значение С3 оказалось повышенным. IgM в моче не обнаруживался ни у больных, ни у здоровых лиц.

Таблица 4.3.6

Содержание иммуноглобулинов и компонентов комплемента
в моче у больных ПИГН и здоровых лиц

Показатель			Здоровые n=20	Больные ПИГН n=60	p _{m-u} <
			Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
С3	I	мг/мл	0,012 (0,006 - 0,023)	0,009 (0,006 - 0,015)	0,01
		<i>норм.</i>	0,001 (0,000 - 0,002)	0,0018 (0,001 - 0,006)	0,01
	II	мг/мл	0,012(0,006 - 0,023)	0,018 (0,006 - 0,058)	NS
		<i>норм.</i>	0,001 (0,000 - 0,002)	0,0018 (0,0006 - 0,005)	0,05
С4	I	мг/мл	0,007 (0,001 - 0,022)	0,003 (0,001 - 0,005)	0,05
		<i>норм.</i>	0,0006 (0,000 - 0,002)	0,0006 (0,000 - 0,002)	NS
	II	мг/мл	0,007 (0,001 - 0,022)	0,009 (0,001 - 0,030)	NS
		<i>норм.</i>	0,0006 (0,000 - 0,002)	0,0009 (0,000 - 0,003)	NS
IgA	I	мг/мл	0,030 (0,000 - 0,150)	0,848 (0,000 - 2,800)	0,01
		<i>норм.</i>	0,002 (0,000 - 0,012)	0,187 (0,000 - 0,378)	0,01
	II	мг/мл	0,030 (0,000 - 0,150)	0,175 (0,000 - 0,400)	0,01
		<i>норм.</i>	0,002 (0,000 - 0,012)	0,016 (0,000 - 0,022)	0,05
IgM	I	мг/мл	0	0	
		<i>норм.</i>	0	0	
	II	мг/мл	0	0	
		<i>норм.</i>	0	0	
IgG	I	мг/мл	0,780 (0,000 - 3,900)	6,162 (0,700 - 10,400)	0,001
		<i>норм.</i>	0,070 (0,000 - 0,352)	1,316 (0,095 - 2,400)	0,001
	II	мг/мл	0,780 (0,000 - 3,900)	2,688 (0,100 - 4,600)	0,05
		<i>норм.</i>	0,070 (0,000 - 0,352)	0,241 (0,012 - 0,425)	NS
Креа- тинин	I	мкмоль/мл	11,3 (4,6- 19,3)	5,0 (1,0 – 11,6)	0,001
	II	мкмоль/ мл	11,3 (4,6- 19,3)	9,8 (5,5- 18,8)	NS

Примечания: *норм.* – нормализованное по креатинину мочи значение уровня цитокина в пг/мкмоль креатинина мочи; I – значение показателя в дебюте ПИГН; II – значение показателя через 12 мес после манифестации ПИГН; NS – различие не достоверно (p_{m-u} >0,05).

При анализе показателей, определенных повторно спустя 12 мес после проявления ПИГН, обращало внимание сохранение повышенного значения нормализованного уровня С3, при этом исходно сниженные абсолютные значения С3 и С4 сравнивались с показателями здоровых лиц. Произошло существенное снижение абсолютных уровней IgA и IgG, однако они продолжали превышать значения группы здоровых. В большей степени, чем абсолютные уровни, снизились нормализованные значения иммуноглобулинов, в результате нормализованное значение IgG перестало отличаться от значения здоровых.

Для обеих анализируемых групп больных ПИГН – с острым течением заболевания и хроническим – было характерно в дебюте заболевания снижение абсолютных уровней С3, С4 и повышение уровней IgG (табл. 4.3.7). При этом выявлялись некоторые различия в значениях других показателей. В частности, группа пациентов с острым ПИГН отличалась повышенным (относительно показателей группы здоровых и больных с хроническим ПИГН) нормализованным уровнем С3 на фоне снижения нормализованного уровня С4. В этой же группе уровни IgA превышали показатели здоровых, в то время как в группе пациентов с хроническим ПИГН находились в пределах референсных значений.

Через 12 мес от дебюта заболевания произошла нормализация исходно сниженного абсолютного содержания С3 у пациентов с острым ПИГН, но в группе больных с хроническим ПИГН этот показатель оставался ниже значения здоровых лиц и становился также ниже соответствующего показателя у пациентов с острым течением заболевания. Исходно высокие уровни IgA существенно снизились у пациентов с острым ПИГН, но сохранялось слабое ($p < 0,05$) превышение референсных значений. Повышенные в дебюте заболевания уровни IgG (абсолютный и нормализованный) существенно снизились к году наблюдения у пациентов с острым ПИГН, сравнившись со значениями здоровых лиц. В группе больных хроническим ПИГН эти показатели изменились незначительно и продолжали оставаться выше аналогичных показателей здоровых.

Таблица 4.3.7

Содержание иммуноглобулинов и компонентов комплемента в моче
у больных ПИГН острого и хронического течения

Показатель			Острый ПИГН n=30	Хронический ПИГН n=30	Здоровые n=20	p _{m-u} <
			Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
1			2	3	4	2-3
С3	I	мг/мл	<u>0,0094</u> (0,0056 - 0,0149)*	<u>0,0063</u> (0,0056 - 0,0177)*	<u>0,0116</u> (0,006 - 0,023)	NS
		норм.	<u>0,0019</u> (0,0008 - 0,0064)*	<u>0,0014</u> (0,0012 - 0,001)	<u>0,0010</u> (0 - 0,002)	0,01
С3	II	мг/мл	<u>0,020</u> (0,0062 - 0,028)	<u>0,014</u> (0,005 - 0,012)*	<u>0,0116</u> (0,0058 - 0,0234)	0,01
		норм.	<u>0,0019</u> (0,00014 - 0,0012)*↓↓	<u>0,0015</u> (0,0005 - 0,003)*	<u>0,0012</u> (0,0004 - 0,0022)	NS
С4	I	мг/мл	<u>0,003</u> (0,0013 - 0,006)*	<u>0,003</u> (0,0018 - 0,008)*	<u>0,0066</u> (0,0013 - 0,0216)	NS
		норм.	<u>0,00055</u> (0,0001 - 0,0015)*	<u>0,00075</u> (0,0002 - 0,003)	<u>0,0006</u> (0 - 0,002)	0,05
	II	мг/мл	<u>0,009</u> (0,0013 - 0,0301)	<u>0,0068</u> (0,001 - 0,008)	<u>0,007</u> (0,001 - 0,022)	NS
		норм.	<u>0,0008</u> (0,0003 - 0,0094)	<u>0,0005</u> (0 - 0,0028)	<u>0,0006</u> (0 - 0,002)	NS
IgA	I	мг/мл	<u>1,2</u> (0 - 2,8)***	<u>0</u> (0 - 0,9)	<u>0,03</u> (0 - 0,15)	0,01
		норм.	<u>0,22</u> (0 - 0,48)***	<u>0</u> (0 - 0,2)	<u>0,002</u> (0 - 0,012)	0,01
	II	мг/мл	<u>0,18</u> (0 - 0,5)*↓↓↓	<u>0,17</u> (0 - 0,2)	<u>0,03</u> (0 - 0,15)	NS
		норм.	<u>0,017</u> (0 - 0,03)*↓↓↓	<u>0,015</u> (0 - 0,019)	<u>0,002</u> (0 - 0,012)	NS
IgM	I	мг/мл	0	0	0	
	II	мг/мл	0	0	0	
IgG	I	мг/мл	<u>7,5</u> (0,7 - 10,4)***	<u>3,65</u> (0,8 - 8,8)***	<u>0,78</u> (0 - 3,9)	NS
		норм.	<u>1,4</u> (0,09 - 2,4)***	<u>0,8</u> (0,02 - 1,2)	<u>0,07</u> (0 - 0,35)	NS
	II	мг/мл	<u>1,2</u> (0,3 - 3,6)↓↓↓	<u>2,75</u> (3,1 - 6,8)*	<u>0,78</u> (0 - 3,9)	0,01
		норм.	<u>0,152</u> (0,9 - 0,4)↓↓↓	<u>0,27</u> (0,219 - 0,55)*	<u>0,070</u> (0 - 0,35)	NS
Креа- тинин	I	мкмоль/мл	<u>5,4</u> (1,0 - 9,6)	<u>4,5</u> (1,0 - 10,3)	<u>11,3</u> (4,6 - 19,3)	NS
	II	мкмоль/мл	<u>10,2</u> (6,3 - 23,5)↑↑↑	<u>9,5</u> (5,1 - 12,8)	<u>11,3</u> (4,6 - 19,3)	0,05

Примечания: I – исходное значение показателя (в дебюте ПИГН), II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; звездочками обозначена степень достоверности различия показателя относительно референсных значений (* - p_{m-u}<0,05; ** - p_{m-u}<0,01; *** - p_{m-u}<0,001); стрелками обозначена степень достоверности различия показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона (↓↓ (или ↑↑) - p_w<0,01, ↓↓↓ (или ↑↑↑) - p_w<0,001); NS – различие не достоверно (p_{m-u}>0,05).

РЕЗЮМЕ

В ходе корреляционного анализа установлена взаимосвязь между системой цитокинов, с одной стороны, и иммунологическими параметрами – с другой.

При ПИГН в дебюте заболевания происходило независимо от характера клинического течения заболевания повышение сывороточных уровней IgA, ЦИК на фоне снижения уровня С3-компонента комплемента и уменьшения относительного содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+$), лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к IL-2 ($CD4^+D25^+$) и моноцитарных клеток, экспрессирующих TLR4 ($CD14^+TLR4^+$). Особенности группы больных хроническим ПИГН явились: отсутствие повышения уровня IgM и уменьшения содержания моноцитарных клеток, экспрессирующих TLR2 ($CD14^+TLR2^+$), а также отсутствие снижения содержания С4 в периферической крови, в отличие от группы пациентов с острым течением заболевания.

К исходу года наблюдения у пациентов с острым ПИГН увеличились до значения здоровых относительное содержание $CD4^+CD25^-$, $CD14^+TLR4^+$ -клеток и уровень С3; снизился до нормы уровень ЦИК, абсолютное содержание $CD95^+$ -клеток стало ниже, чем у здоровых. При этом уровни IgA и IgM существенно снизились, но сохранялись на значениях, выше референсных значений. В это же время у больных хроническим ПИГН становились выше медианы содержания IgM, ЦИК, по сравнению с показателями как группы пациентов с острым ПИГН, так и группы здоровых, а медианы $CD14^+TLR2^+$ -клеток, уровни С3, С4 и IgG – ниже в сравнении с этими же группами.

Что касается иммунологических показателей мочи, для обеих анализируемых групп больных ПИГН было характерно в дебюте заболевания снижение абсолютных уровней С3, С4 и повышение уровня IgG. При этом у пациентов с острым ПИГН были выше, чем у больных хроническим ПИГН, нормализованный уровень С3 и уровни IgA на фоне сниженного нормализованного уровня С4. Через 12 мес от дебюта заболевания произошла

нормализация исходно сниженного абсолютного содержания СЗ у пациентов с острым ПИГН, но в группе больных с хроническим ПИГН этот показатель оставался ниже значения здоровых лиц и становился также ниже показателя у пациентов с острым течением заболевания. Исходно высокие уровни IgA и IgG существенно снизились у пациентов с острым ПИГН. В группе больных хроническим ПИГН эти показатели изменились не существенно и продолжали оставаться выше аналогичных показателей здоровых.

Таким образом, можно полагать, что выявленные в ходе настоящего исследования особенности цитокинового профиля у больных с острым и хроническим течением ПИГН ассоциированы с характерными чертами изменений иммунологических показателей в рассматриваемых группах больных через описанные корреляционные взаимозависимости.

4.4. Прогностическое значение показателей цитокинового статуса при постинфекционном гломерулонефрите

Выше были представлены данные, свидетельствующие о существенных различиях в характере изменений цитокинового профиля у больных ПИГН в зависимости от характера клинического течения заболевания – острого и хронического, а также – об ассоциации особенностей цитокинового статуса с показателями различных звеньев иммунного ответа у больных данным заболеванием. Однако остается открытым вопрос, какие показатели цитокинового профиля пригодны и информативны в клинической практике при ведении больных ПИГН. Для решения этого вопроса был проведен корреляционный анализ уровней цитокинов с общелабораторными показателями крови и мочи, с акцентом на те параметры, которые дают информацию о воспалительных процессах в организме и функциональном состоянии почек.

4.4.1. Прогностическое значение сывороточных уровней цитокинов при постинфекционном гломерулонефрите

Судя по уровням циркулирующих в крови цитокинов, можно заключить, что в дебюте заболевания для пациентов с хроническим ПИГН характерна менее выраженная активация образования провоспалительных цитокинов, чем для больных острым ПИГН. В дебюте хронического ПИГН были выше уровни противовоспалительных цитокинов – IL-10 и RAIL-1 β . У пациентов с острым течением ПИГН к исходу года наблюдения происходило снижение до значений здоровых уровней большинства повышенных в дебюте заболевания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-17A, TNF α и IFN- γ) и противовоспалительного цитокина – IL-10, в то время как у больных с хронизацией ПИГН уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF α) оставались выше значений здоровых и группы пациентов с острым ПИГН. При этом показатели содержания в крови IL-17A, IL-4, IL-10 и IFN- γ , не превышая референсные значения, пребывали на уровнях выше соответствующих показателей пациентов с острым течением заболевания.

Учитывая, что среди цитокинов, подвергающихся наиболее динамичным изменениям и определяющих специфические черты динамики цитокинового профиля у больных хроническим и острым ПИГН, фигурируют провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-17A, TNF α и IFN- γ , среди противовоспалительных – IL-10 и RAIL-1 β , был проведен поиск цитокиновых индексов, которые могли бы стать интегральными показателями цитокинового профиля каждой обследуемой группы больных, отражая соотношение уровней про- и противовоспалительных цитокинов. В результате были выбраны индексы – IL-1 β /RAIL-1 β и IFN- γ /IL-10, каждый из которых содержал и про-, и противовоспалительный цитокин. Независимо от характера клинического течения ПИГН значения индекса IL-1 β /RAIL-1 β в дебюте заболевания превышали в разной степени референсные уровни (табл. 4.4.1.1) При этом у пациентов с острым ПИГН медиана IL-1 β /RAIL-1 β превышала медиану больных с

хронизацией ПИГН в 3,2 раза. Медиана IFN- γ /IL-10 при остром течении ПИГН превышала значение здоровых, но не отличалась от показателя сравниваемой группы больных. За год наблюдения у больных острым ПИГН снизились значения обоих индексов и в результате сравнялись с референсными значениями. У больных хроническим ПИГН, напротив, повысилась медиана индекса IFN- γ /IL-10 в 1,7 раза, а медиана IL-1 β /RAIL-1 β в 2 раза.

Таблица 4.4.1.1

Цитокиновые индексы (крови) у больных ПИГН
острого и хронического течения

Индекс		Острый ПИГН n=30	Хронический ПИГН n=30	Здоровые n=20	$p_{m-u} <$
		\underline{Me} ($P_{10} - P_{90}$)	\underline{Me} ($P_{10} - P_{90}$)	\underline{Me} ($P_{10} - P_{90}$)	
1		2	3	4	2-3
IL-1 β /RAIL-1 β	I	$\underline{0,09}$ (0,04 - 0,12)***	$\underline{0,029}$ (0,005 - 0,09)**	$\underline{0,0011}$ (0,0004-0,04)	0,01
	II	$\underline{0,008}$ (0,001 - 0,06)↓↓↓	$\underline{0,06}$ (0,04 - 0,115)*** ↑	$\underline{0,0011}$ (0,0004-0,04)	0,001
IFN- γ /IL-10	I	$\underline{1,7}$ (1,2 - 21,3)**	$\underline{1,1}$ (0,46 - 7,1)	$\underline{1,55}$ (0,48 - 1,9)	NS
	II	$\underline{0,43}$ (0,47 - 0,72)↓↓↓	$\underline{1,9}$ (0,7 - 7,3) ↑	$\underline{1,75}$ (0,48 - 1,9)	0,001

Примечания: I – исходное значение показателя, II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; звездочками обозначена степень достоверности различия показателя относительно референсных значений (** - $p_{m-u} < 0,01$; *** – $p_{m-u} < 0,001$); стрелками обозначена степень достоверности различия показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона (\downarrow (или \uparrow) - $p_w < 0,05$, $\downarrow\downarrow$ (или $\uparrow\uparrow$) - $p_w < 0,001$); NS – различие не достоверно ($p_{m-u} > 0,05$).

Корреляционный анализ сывороточных уровней цитокинов с общелабораторными параметрами крови и мочи не выявил значимых корреляций в дебюте ПИГН, в то время как показатели, определенные спустя 12 мес после манифестации, проявляли ряд корреляционных взаимосвязей (табл. 4.4.1.2). Больше всего связей имел уровень TNF α , коррелировавший прямо с содержанием в сыворотке крови $\alpha 2$ -глобулинов, с числом сегментоядерных нейтрофилов, а отрицательно – с числом эритроцитов в крови, содержанием в

сыворотке крови общего белка и удельным весом мочи. На основании обнаруженных корреляционных взаимоотношений TNF α с общелабораторными показателями его эффект можно характеризовать в целом как преимущественно провоспалительный, к тому же, видимо, он ассоциирован с канальцевой дисфункцией, о чем свидетельствует его отрицательное влияние на удельный вес мочи. IL-1 β был связан отрицательно с продолжительностью тромбинового времени, что позволяет предположить, что он оказывает влияние на прокоагулянтную активность крови. IL-2 влиял отрицательно на число эритроцитов в крови и удельный вес мочи, что свидетельствует о наличии у данного цитокина нефротоксического влияния. Уровень RAIL-1 β коррелировал отрицательно с числом лейкоцитов и эритроцитов в моче, что свидетельствует о его нефропротективном влиянии при ПИГН. Уровень IL-8 имел прямую связь с числом лейкоцитов в моче, в связи с чем можно говорить о его ассоциации с нефротоксичным эффектом.

Таблица 4.4.1.2

Статистически значимые корреляционные связи сывороточных уровней цитокинов с общеклиническими лабораторными показателями через 12 мес после дебюта ПИГН

Цитокин	Общелабораторные показатели крови и мочи	r _s	p _{rs}
IL-1 β	Тромбиновое время	-0,77	0,072
RAIL-1 β	Лейкоциты в моче	-0,94	0,005
	Эритроциты в моче	-0,77	0,072
IL-2	Удельный вес мочи	-0,83	0,042
	Эритроциты в крови	-0,85	0,016
IL-8	Лейкоциты в моче	0,94	0,005
TNF α	Эритроциты в крови	-0,81	0,027
	Сегментоядерные нейтрофилы	0,86	0,014
	Удельный вес мочи	-0,77	0,072
	Общий белок в крови	-0,90	0,037
	α 2-глобулин в крови	0,90	0,037

Подытоживая представленные данные, можно заключить, что цитокиновые индексы IL-1 β /RAIL-1 β и IFN- γ /IL-10, рассчитанные на основе определения сывороточных уровней цитокинов, малопригодны для прогноза характера клинического течения ПИГН вследствие отсутствия корреляционных взаимоотношений исходных сывороточных уровней с общелабораторными показателями.

4.4.2. Прогностическое значение уровней цитокинов в моче при постинфекционном гломерулонефрите

В соответствии с полученными результатами исследования, цитокиновый профиль мочи при ПИГН зависел во многом от характера клинического течения заболевания. У пациентов с хроническим течением ПИГН в дебюте заболевания были повышены относительно референсных значений нормализованные уровни большинства провоспалительных цитокинов и уровень противовоспалительного цитокина IL-10, как и у пациентов с острым ПИГН, но не был повышен уровень IL-17A. При этом у больных с хроническим ПИГН были ниже, по сравнению с показателями группы пациентов с острым ПИГН, уровни провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-8, IL-17A, а уровень RAIL-1 β – выше.

К моменту повторной госпитализации спустя 12 мес после манифестации заболевания в группе пациентов с острым ПИГН происходило снижение (до нормализованных уровней здоровых) первостепенных провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-17A, TNF α , а также IL-2. Уровень противовоспалительного цитокина – IL-10 оставался выше уровня групп здоровых и больных хроническим ПИГН. В группе больных хроническим ПИГН нормализованные уровни основных провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-17A) повысились относительно исходных значений и оставались выше уровней здоровых, а уровни IL-10 и RAIL-1 β снизились и оказались ниже показателей здоровых.

Результаты корреляционного анализа мочевых уровней цитокинов с общелабораторными параметрами у больных ПИГН свидетельствовали о совпадении в целом характера корреляционных связей абсолютных и нормализованных уровней большинства цитокинов. При этом для

корреляционных связей нормализованных показателей содержания в моче цитокинов были характерны более высокие коэффициенты корреляции, нежели для их абсолютных значений, в связи с чем для уменьшения громоздкости информации приведены в табл. 4.4.2.1 статистически значимые корреляционные связи лишь нормализованных значений мочевых уровней цитокинов с общеклиническими показателями мочи и крови. Исходные значения мочевых уровней цитокинов коррелировали значимо преимущественно с конечными значениями общелабораторных показателей, определенными спустя 12 мес после дебюта ПИГН.

Таблица 4.4.2.1

Статистически значимые корреляционные связи мочевых уровней цитокинов с общелабораторными показателями крови и мочи

Уровень цитокина в моче в дебюте ПИГН	Общелабораторный показатель через 12 мес после дебюта ПИГН	r_s	P_{rs}
IL-1 β <i>норм.</i>	Палочкоядерные нейтрофилы	0,69	0,000
	Креатинин в крови	0,73	0,001
	Мочевина в крови	0,84	0,000
	Протромбиновый индекс	0,58	0,019
	Тромбиновое время	-0,78	0,000
	Удельный вес	-0,49	0,015
	Белок в моче	0,69	0,000
	Гиалиновые цилиндры	0,74	0,000
	$\alpha 1$ – глобулины, %	0,90	0,000
	γ – глобулины, %	-0,42	0,050
RAIL-1 β <i>норм.</i>	Лейкоциты в крови	-0,59	0,000
	Палочкоядерные нейтрофилы, %	-0,74	0,000
	Мочевина в крови	0,84	0,000
	Протромбиновый индекс	-0,58	0,019

Уровень цитокина в моче в дебюте ПИГН	Общелабораторный показатель через 12 мес после дебюта ПИГН	r_s	P_{rs}
RAIL-1 β <i>норм.</i>	Белок в моче	-0,74	0,000
	Лейкоциты в моче	-0,46	0,002
	Гиалиновые цилиндры	-0,45	0,022
	Альбумины, %	0,45	0,005
	$\alpha 1$ – глобулины, %	-0,90	0,000
	β – глобулины, %	0,38	0,018
	γ – глобулины, %	0,42	0,050
IL-2 <i>норм.</i>	Эритроциты в крови	0,44	0,023
	Лейкоциты в крови	-0,60	0,001
	Палочкоядерные нейтрофилы	-0,59	0,002
	Креатинин крови	0,73	0,001
	Мочевина крови	0,84	0,000
	Протромбиновый индекс	0,84	0,000
	Белок в моче	0,42	0,005
	Лейкоциты в моче	-0,63	0,001
	Гиалиновые цилиндры	0,49	0,001
	Общий белок	0,47	0,027
	Альбумины, %	-0,73	0,000
	$\alpha 1$ – глобулины, %	-0,42	0,050
	γ – глобулины, %	0,37	0,022
	$\alpha 2$ – глобулины, %	-0,88	0,000
Эритроциты в крови	-0,43	0,001	
IL-4 <i>норм.</i>	Эритроциты в крови	-0,72	0,000
	Лейкоциты в крови	-0,45	0,004
	Палочкоядерные нейтрофилы	-0,47	0,002

Уровень цитокина в моче в дебюте ПИГН	Общелабораторный показатель через 12 мес после дебюта ПИГН	r_s	P_{rs}
IL-4 <i>норм.</i>	Креатинин в крови	0,52	0,028
	Мочевина в крови	0,80	0,000
	Протромбиновый индекс	-0,74	0,001
	Удельный вес	-0,91	0,000
	Белок в моче	-0,53	0,005
	Лейкоциты в моче	0,47	0,002
	Эритроциты в моче	0,54	0,000
	Гиалиновые цилиндры	-0,74	0,000
	Общий белок	-0,86	0,000
	$\alpha 1$ – глобулины, %	-0,73	0,000
	Палочкоядерные нейтрофилы	0,43	0,018
IL-8 <i>норм.</i>	Протромбиновый индекс	0,84	0,000
	Белок в моче	0,36	0,019
	Лейкоциты в моче	0,33	0,031
	Эритроциты в моче	0,59	0,002
	Гиалиновые цилиндры	0,45	0,022
	$\alpha 1$ – глобулины, %	0,48	0,024
	β – глобулины, %	-0,57	0,006
	Эритроциты в крови	-0,32	0,016
IL-10 <i>норм.</i>	Эритроциты в крови	-0,55	0,003
	Палочкоядерные нейтрофилы	-0,42	0,033
	Креатинин в крови	-0,51	0,006
	Удельный вес	-0,63	0,001
	Белок в моче	-0,47	0,016
	Эритроциты в моче	-0,40	0,041

Уровень цитокина в моче в дебюте ПИГН	Общелабораторный показатель через 12 мес после дебюта ПИГН	r_s	P_{rs}
IL-10 <i>норм.</i>	Эритроциты в крови	-0,55	0,003
	Палочкоядерные нейтрофилы	-0,42	0,033
	Креатинин в крови	-0,51	0,006
	Удельный вес	-0,63	0,001
	Белок в моче	-0,47	0,016
	Эритроциты в моче	-0,40	0,041
	Гиалиновые цилиндры	-0,45	0,022
	Общий белок	0,74	0,000
	Альбумины, %	0,33	0,046
	$\alpha 1$ – глобулины, %	-0,59	0,000
	β – глобулины, %	0,47	0,027
	γ – глобулины, %	0,80	0,000
	$\alpha 2$ – глобулины, %	-0,47	0,003
Лейкоциты в крови	-0,53	0,002	
IL-17A <i>норм.</i>	Креатинин в крови	0,63	0,006
	Мочевина в крови	0,98	0,000
	Лейкоциты в моче	0,63	0,000
	Общий белок	-0,43	0,005
	β – глобулины, %	0,42	0,009
	γ – глобулины, %	-0,45	0,035
	$\alpha 2$ – глобулины, %	0,40	0,013
	Эритроциты в крови	-0,32	0,016
TNF α <i>норм.</i>	Мочевина в крови	0,98	0,000
	Белок в моче	0,40	0,008
	Лейкоциты в моче	0,61	0,001

Уровень цитокина в моче в дебюте ПИГН	Общелабораторный показатель через 12 мес после дебюта ПИГН	r_s	P_{rs}
TNF α <i>норм.</i>	Эритроциты в моче	0,31	0,047
	Гиалиновые цилиндры	0,71	0,001
	Общий белок	-0,39	0,013
	Альбумины, %	-0,47	0,027
	Лейкоциты в крови	0,38	0,003
IFN- γ <i>норм.</i>	Креатинин в крови	0,63	0,006
	Мочевина в крови	0,89	0,000
	Белок в моче	0,54	0,005
	Лейкоциты в моче	0,57	0,000
	Эритроциты в моче	0,47	0,002
	Гиалиновые цилиндры	0,60	0,000
	Альбумины, %	-0,36	0,028
	γ – глобулины, %	-0,31	0,035
IL-1 β /RAIL-1 β	Палочкоядерные нейтрофилы	0,89	0,000
	Креатинин в крови	0,83	0,001
	Мочевина в крови	0,84	0,000
	Протромбиновый индекс	-0,58	0,019
	Тромбиновое время	-0,69	0,000
	Удельный вес	-0,49	0,015
	Белок в моче	0,69	0,000
	Гиалиновые цилиндры	0,50	0,001
	α 1 – глобулины, %	0,80	0,000
	γ – глобулины, %	-0,54	0,043
IFN- γ /IL-10	Креатинин в крови	0,63	0,006
	Белок в моче	0,54	0,005
	α 1 – глобулины, %	0,64	0,001
	γ – глобулины, %	-0,45	0,035

Примечание: *норм* – нормализованное по креатинину мочи значение уровня цитокина в моче.

На основе оценки характера влияния цитокинов на общелабораторные параметры эффекты цитокинов квалифицировали как провоспалительные, противовоспалительные, нефротоксические и нефропротекторные. Так, корреляционные связи уровня IL-1 β с общелабораторными показателями свидетельствуют о его провоспалительных влияниях (положительная корреляция с числом палочкоядерных нейтрофилов, уровнем α 1-глобулинов), нефротоксических (прямая связь с числом гиалиновых цилиндров, уровнем белка в моче) и прокоагулянтных (прямая связь с протромбиновым индексом, отрицательная – с тромбиновым временем).

Корреляционные связи нормализованного уровня RAIL-1 β характеризуют противовоспалительные (прямая связь с содержанием альбумина в крови, обратная связь с числом лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови, уровнем α 1-глобулинов), нефропротективные (обратная связь с уровнем белка, с числом лейкоцитов и гиалиновых цилиндров в моче), а также, возможно, и антикоагулянтные свойства (обратная связь с протромбиновым индексом) данного цитокина.

В целом корреляционные связи IL-2 (обратная связь с числом палочкоядерных нейтрофилов, α 1-глобулинов) позволяют оценивать его эффекты при ПИГН как противовоспалительные. Прямые связи с содержанием в моче белка, эритроцитов, гиалиновых цилиндров; в крови – с уровнями креатинина, мочевины свидетельствует в пользу нефротоксического действия данного цитокина.

Эффекты другого цитокина – IL-4, связанного, как известно, с гуморальным механизмом адаптивного иммунного ответа, можно квалифицировать как противовоспалительные (обратная связь с числом лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови) и нефротоксические (прямая связь с числом эритроцитов, гиалиновых цилиндров, лейкоцитов в моче). Отрицательная связь уровня IL-4 с тромбиновым временем дает основание предполагать, что он обладает прокоагулянтным действием на систему свертывания крови.

Эффекты IL-8 в целом можно отнести к разряду нефротоксических (прямая корреляция с содержанием белка, эритроцитов, лейкоцитов, гиалиновых цилиндров в моче).

Нормализованный уровень IL-10 имел положительную связь с сывороточным уровнем общего белка, альбуминов, отрицательную – с сывороточными уровнями острофазовых глобулинов, числом гиалиновых цилиндров, эритроцитов, лейкоцитов, уровнем белка в моче, что в целом демонстрирует преимущественно противовоспалительный и нефропротективный эффекты.

Уровень IL-17A имел прямую связь с содержанием лейкоцитов в моче, с уровнями острофазовых белков крови (α 2-, β -глобулинов) на фоне обратной связи с содержанием общего белка, эритроцитов в крови, что позволяет сделать вывод о преобладании провоспалительных и нефротоксических влияний данного цитокина.

Корреляционные связи TNF α в целом свидетельствовали о преобладании провоспалительного (положительная корреляция с лейкоцитозом в крови при наличии обратной связи с уровнем альбуминов и общего белка в сыворотке крови) и нефротоксического действия (прямая связь с содержанием белка, эритроцитов, лейкоцитов моче, с уровнем мочевины в крови).

Уровень IFN- γ коррелировал прямо с содержанием в моче белка, лейкоцитов, гиалиновых цилиндров, эритроцитов, что ассоциируется с нефротоксическим влиянием. При этом уровень IFN- γ имел обратную связь с содержанием альбуминов в крови, что косвенно свидетельствует о его провоспалительном эффекте.

Значения индекса IL-1 β /RAIL-1 β коррелировали положительно с сывороточными уровнями острофазовых белков, азотистых шлаков, с содержанием белка и цилиндров в моче, с числом палочкоядерных нейтрофилов, отрицательно – с протромбиновым и тромбиновым временем, что свидетельствует о превалировании провоспалительных, нефротоксических, прокоагулянтных эффектах. У другого индекса – IFN- γ /IL-10 обнаруженные

немногочисленные связи позволяли отнести его эффекты к разряду провоспалительных и нефротоксических.

Выявленные особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов у больных с различным характером течения ПИГН интегрируются в различиях в исходных значениях и характере изменений к исходу года наблюдения цитокиновых индексов – IL-1 β /RAIL-1 β и IFN- γ /IL-10 (табл. 4.4.2.2).

Таблица 4.4.2.2

Цитокиновые индексы мочи у больных острым и хроническим ПИГН

Индекс		Острый ПИГН n=30	Хронический ПИГН n=30	Здоровые n=20	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
1		2	3	4	2-3
IL-1 β /RAIL-1 β	I	<u>0,017</u> (0,00014 - 0,06)***	<u>0,0005</u> (0,000026 - 0,019)***	<u>0,00002</u> 0,000015 - 0,00005	0,001
	II	<u>0,00005</u> (0,000025 - 0,00007) $\downarrow\downarrow$	<u>0,03</u> (0,00041 - 0,116)*** $\uparrow\uparrow$	<u>0,00002</u> 0,000015 - 0,00005	0,001
IFN- γ /IL-10	I	<u>1,57</u> (0,96 - 4,29)*	<u>3,9</u> (1,12 - 7,07)	<u>2,6</u> (1,2 - 6,2)	0,01
	II	<u>1,4</u> (0,97 - 3,30)* \downarrow	<u>2,76</u> (1,8 - 4,34)	<u>2,6</u> (1,2 - 6,2)	NS

Примечания: I – исходное значение показателя, II – значение показателя через 12 мес после манифестации заболевания; звездочками обозначена степень достоверности различия показателя относительно референсных значений (* - p_{m-u} < 0,05; *** – p_{m-u} < 0,001); стрелками обозначена степень достоверности различия показателя относительно исходного значения по критерию Вилкоксона (\downarrow (или \uparrow) - p_w < 0,05, $\downarrow\downarrow$ (или $\uparrow\uparrow$) - p_w < 0,001); NS – различие не достоверно (p_{m-u} > 0,05).

Так, у пациентов с острым ПИГН обнаруживались в дебюте заболевания высокие значения IL-1 β /RAIL-1 β , снижавшиеся в процессе наблюдения до референсных значений и становившиеся к 12 мес ниже значения группы больных с хронизацией ГН. У больных с хроническим ПИГН медиана IL-1 β /RAIL-1 β повышалась к исходу года наблюдения, существенно превышая значение здоровых. Значения индекса IFN- γ /IL-10 в дебюте заболевания были выше у больных хроническим ПИГН, в процессе лечения у этих больных не претерпевали статистически значимых изменений. Видимо, статистическая достоверность динамики показателя отсутствовала из-за большого размаха

индивидуальных значений в дебюте заболевания. Исходно сниженные значения $IFN-\gamma/IL-10$ у лиц с острым течением ГН за год наблюдения еще больше снизились относительно показателя здоровых.

Индексы $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ и $IFN-\gamma/IL-10$ могут претендовать на роль показателей, позволяющих прогнозировать хронизацию ПИГН. Однако значения индекса $IFN-\gamma/IL-10$ мало отличались от референсных значений. Не столь были выражены различия в значениях этого индекса в группах больных. К тому же его значения имели меньше корреляционных связей с общелабораторными показателями, характеризующими воспалительные и нефротоксические процессы, происходящие в почках при гломерулопатии. Следовательно, при выборе показателя, пригодного для использования в клинической практике при ведении пациентов с ПИГН, в частности для прогнозирования характера клинического течения данной патологии почек, целесообразно предпочесть индекс $IL-1\beta/RAIL-1\beta$.

Для определения прогностических значений исходили из перцентильных значений данного индекса (см. табл. 4.4.2.2). Его значения у больных с хронизацией ГН и острым течением заболевания пересекались в интервале от 0,00014 (наименьшее значение перцентильного предела пациентов с острым ПИГН, соответствующее P_{10}) до 0,019 (значение P_{90} у больных с хроническим ПИГН). Значения этого интервала (**0,00014 – 0,019**) можно рассматривать как «серую» зону, в пределах которой невозможно дать прогноз в отношении хронизации ПИГН или острого течения заболевания.

Значения $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ в интервале **0,000026 - 0,00014** наблюдались преимущественно в группе больных с хроническим течением, в то время как для пациентов с острым гломерулонефритом были характерны значения **0,019 - 0,056**.

С целью определения степени ассоциации индекса $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ с хронизацией ПИГН было проведено пошаговое определение относительного риска (ОР) хронизации при различных значениях данного цитокинового индекса в диапазоне от 0,000026 до 0,00014 (табл. 4.4.2.3). При этом сначала (шаг 1) определяли значение ОР хронического течения ПИГН с использованием

четырёхпольных таблиц при условии $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ менее 0,00014. Затем пошагово уменьшали значения $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ с шагом 0,000010. Шаг 2 предполагал определение ОР при значениях цитокинового индекса ниже 0,000094. На последнем шаге ОР определялся при условии $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ ниже 0,000034. Следующий шаг предполагал бы условие значений $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ ниже 0,000024, что уже выходило за пределы обозначенного интервала, поэтому он был исключен и ОР при этом условии не определялся.

Таблица 4.4.2.3

Ассоциации значений индекса $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ с хроническим течением ПИГН

$IL-1\beta/RAIL-1\beta$ в дебюте заболевания	Число больных с наличием признака		ОР	p_F
	Хронический ПИГН	Острый ПИГН		
<0,000034	6	0	15,5	0,024
<0,000044	6	0	15,5	0,024
<0,000054	8	0	22,0	0,0047
<0,000064	8	0	22,0	0,0047
<0,000074	8	0	22,0	0,0047
<0,000084	8	0	22,0	0,0047
<0,000094	8	0	22,0	0,0047
<0,00014	8	5	1,67	0,53

Примечание: p_F - достоверность по двустороннему точному методу Фишера для четырёхпольных таблиц.

Полученные результаты показывают, что статистически достоверная ассоциация индекса $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ с хроническим течением ПИГН проявляется лишь при его значениях <0,000094. При этом ОР, составляя 22, показывает, что у больных в дебюте ПИГН значения ниже 0,000094, но превышающие 0,000041, повышают риск хронизации ПИГН в 22 раза. Значения $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ <0,000044 приводят к некоторому ослаблению этой ассоциации (ОР=15,5).

Итак, при значениях IL-1 β /RAIL-1 β **меньше 0,000094** у больных в дебюте ПИГН с большой вероятностью можно прогнозировать развития хронического течения заболевания.

Выше было отмечено, что перцентильные значения IL-1 β /RAIL-1 β больных острым и хроническим ГН перекрещиваются в диапазоне 0,00014(наименьшее значение перцентильного предела пациентов с острым ГН, соответствующее P₁₀) – 0,019 (значение P₉₀ у больных с хроническим ГН). Для группы больных с острым течением заболевания были характерны более высокие значения цитокинового индекса, нежели для больных с хроническим течением. С целью определения значений IL-1 β /RAIL-1 β , позволяющих прогнозировать острое течение ПИГН, был использован прием, аналогичный описанному выше, примененному для определения вероятности развития хронизации ПИГН. В частности, пошагово определялся ОР развития острого ГН при различных значениях IL-1 β /RAIL-1 β в пределах от 0,019 до 0,056, соответствующему значению P₉₀ у больных с острым ПИГН (табл. 4.4.2.4). Кроме того, был рассчитан ОР для значения IL-1 β /RAIL-1 β , не входящего в рассматриваемый диапазон значений этого индекса, но меньшего на один шаг наименьшего значения диапазона.

Таблица 4.4.2.4

Ассоциации значений индекса IL-1 β /RAIL-1 β с острым течением ПИГН

IL-1 β /RAIL-1 β в дебюте заболевания	Число больных с наличием признака		ОР	p _F
	Хронический ПИГН	Острый ПИГН		
=0,009	6	2	0,34	0,25
>0,019	2	18	17,4	0,001
>0,029	0	12	42,5	0,001
>0,039	0	12	42,5	0,001
>0,049	0	6	16,7	0,024
=0,056	0	2	5,5	0,49

Примечание: p_F - достоверность по двустороннему точному методу Фишера для четырехпольных таблиц.

Достоверная ассоциация индекса 4.4.2.3 с развитием острого ГН выявляется при его значении больше 0,019. Наибольший ОР (42,5) развития острого течения ПИГН соответствует значениям $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ в пределах 0,029 - 0,049. При значении цитокинового индекса 0,056 ОР, равный 5,5, оказывается статистически не достоверным. Следовательно, вероятность развития острого течения ПИГН ассоциируется с повышением индекса $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ выше 0,019, но меньше, чем 0,056.

Для иллюстрации возможности использования значений индекса $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ для прогнозирования характера клинического течения постинфекционного, в частности для прогноза 1) хронизации заболевания и 2) благополучного течения острого ПИГН с выздоровлением, приводим клинические примеры.

Пример №1 (хроническое течение ПИГН). Больной С-в, 21 год, история болезни №2651/134, студент, обратился к участковому врачу по поводу пастозности стоп, параорбитальных отеков, сохранения температуры тела в пределах $37,2-37,5^{\circ}C$, общую слабость. Перенес обострение хронического тонзиллита 3 недели назад, которое проявлялось затруднением глотания, повышением температуры тела до $38,5^{\circ}C$, ознобом, головной болью. Был вызван врач на дом. По назначению врача принимал амоксициллин по 0,5 г x 3 раза в день, тонзилгон, имудон. Через 1 неделю от начала приема медикаментов состояние улучшилось: температура нормализовалась, боль в горле исчезла. Пациент возобновил посещение учебных занятий. Примерно через 2 недели после улучшения состояния появилась общая слабость, «ощущение жара», при измерении температуры тела фиксировалось ее повышение независимо от времени суток. При проведении общелабораторных анализов крови и мочи обнаружены изменения в общем анализе мочи: протеинурия до 2,3 г/л, гематурия – сплошь в поле зрения, лейкоциты – 3-4- в поле зрения, гиалиновые цилиндры – 3-4 в поле зрения. Пациент госпитализирован с диагнозом «Острый постинфекционный гломерулонефрит» в нефрологическое отделение БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии 14.11.2015г.

При осмотре врачом нефрологического отделения установлено: состояние пациента удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, видимых отеков нет, пальпируются подчелюстные лимфоузлы 2×1,5 см, плотноватой консистенции, не спаянные с окружающими тканями, безболезненные. Легкие: легочной перкуторный звук, везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы относительной и абсолютной тупости сердца в пределах нормы. Пульс - ритмичный, удовлетворительного наполнения, 78 ударов в минуту, артериальное давление (АД) - 120/85 мм рт. ст. Язык влажный, густо обложен белым налетом. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный, участвует в дыхании, правильной конфигурации, симметричный. Перкуторные размеры печени по Курлову: 9–8–7 см, длинник селезенки 8 см, при пальпации в поясничной области обнаруживается болезненность при положительном симптоме поколачивания. При лабораторном исследовании на 2-й день нахождения в стационаре выявили протеинурию, макрогематурию, повышение уровней АлАТ и АсАТ (табл. 4.4.2.5). Содержание С3 в сыворотке крови 0,6 г/л. Проведено определение уровней цитокинов, креатинина в моче. Значение IL-1 β /РАIL-1 β составило 0,000065, что меньше порога 0,000094, и уже на 2-й день от момента поступления больного в стационар позволяет прогнозировать хроническое течение заболевания. Пациенту назначена антибактериальная терапия (азитромицин 0,5 г/сут), гепарин 10000 Ед/сут, дипиридамол 200 мг/сут.

При бактериологическом посеве из ротоглотки, осуществленном на 2-й день стационарного лечения (до назначения антибактериальной терапии), выявлен массивный рост *Str. haemolyticus*- β , чувствительный к макролидам, цефалоспорином, ципрофлоксацину, но резистентный к амоксициллину. Антистрептолизин-О в сыворотке крови (на 2-й день стационарного лечения) составил 350 ЕД (при норме – до 200 ЕД).

К 15-му дню стационарного у пациента практически нормализовалось содержание белка в моче и протеинограмма крови. Больной выписан через 18 дней пребывания в стационаре с диагнозом: «Острый постстрептококковый гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом. Хронический

тонзиллит». При выписке рекомендовано амбулаторное долечивание, продолжение нефропротективной терапии (дипиридабол – 200 мг/сут), консультация оториноларинголога для решения вопроса о хирургическом лечении по поводу хронического тонзиллита.

Повторная госпитализация больного в нефрологическое отделение осуществлена спустя 13 мес после первого стационарного лечения – 12.12.2016г.

Таблица 4.4.2.5

Лабораторные показатели крови и мочи больного С-ва

Стационарное лечение, сутки	Анализ мочи					
	Удельный вес мочи г/л	Лейкоциты $\times 10^6$ в 1 л (по Нечипоренко)	Эритроциты $\times 10^6$ в 1 л (по Нечипоренко)	Цилиндры $\times 10^5$ в 1 л (по Нечипоренко)	Белок г/л	Суточный диурез, мл
2-е	1021	4	6	2	2,343	800
8-е	1020	4	4	2	2,142	1350
15-е	1014	2	2	1	0,032	2100

Стационарное лечение, сутки	Общий анализ крови					
	Лейкоциты $\times 10^6$ в 1 л	Эритроциты $\times 10^9$ в 1 л	Гемоглобин г/л	П/я нейтрофилы %	С/я нейтрофилы %	СОЭ мм/ч
2-е	7000	4700	122	6	53	28
15-е	6800	4100	134	1	68	23

Примечания: П/я – палочкоядерные, С/я – сегментоядерные.

Стационарное лечение, сутки	Биохимические анализы крови							СКФ, мл/мин
	Общий белок, г/л	Альбумин, %	α_1 -глобулины %	γ -глобулины, %	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	Креатинин, мкмоль/л	
2-е	55	42	6,7	16,8	44	42	114	52
7-е	63	52	5,0	16,2				
15-е	74	52,5	5,0	20,1	30	20	112	54,6

Стационарное лечение, сутки	Цитокины, пкг/мл		IL-1 β /RAIL-1 β
	IL-1 β	RAIL-1 β	
2-е	0,4	6153	0,000065

За 3 мес до госпитализации больному проведена тонзиллэктомия. Пациент при поступлении в стационар жаловался на общую слабость, темный цвет мочи, тяжесть в области спины. Результаты обследования свидетельствовали о

прогрессировании гломерулонефрита: протеинурия составила 0,6 г/л, обнаруживались гематурия ($1,5 \times 10^6$ в 1 л), цилиндрурия ($1,5 \times 10^5$ в 1 л), СКФ – 75 мл/мин. Пациенту выполнена нефробиопсия, морфологическое исследование выявило хронический диффузный эндокапиллярный гломерулонефрит. Выставлен клинический диагноз «Хронический постстрептококковый гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом. Состояние после тонзиллэктомии»

Приведенный случай примечателен тем, что уже в дебюте заболевания была прогнозирована большая вероятность хронизации гломерулонефрита по результатам определения цитокинов в моче, в частности на основании снижения значения IL-1 β /RAIL-1 β до 0,000065, что ниже 0,000094 и, следовательно, подпадает под критерий вероятности хронизации гломерулонефрита.

Пример №2 (острое течение ПИГН).

Больная В., 18 лет, история болезни № 2712/423, учащаяся, обратилась к участковому врачу с жалобами на изменение цвета (покраснение) мочи, уменьшение количества мочи, боли в поясничной области. Также жаловалась на общую слабость, повышение температуры до 37,6 С°. Со слов больной, перенесла острую респираторную инфекцию около месяца назад, к врачу не обращалась, никакие медикаменты не принимала. Но в течение последней недели стала замечать изменение цвета мочи (покраснение) и тянущие боли в поясничной области. При проведении общелабораторных анализов: 1) общий анализ мочи: цвет - бурый, выраженной мутности, удельный вес - 1013, белок - 1,9 г/л, плоский эпителий - 1-2 в поле зрения, эритроциты свежие - сплошь в поле зрения, лейкоциты - 2-4 в поле зрения, солей нет, зернистые цилиндры - 0-1 в поле зрения. Общий анализ крови: эритроциты - $3,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 113 г/л, лейкоциты - $5,7 \times 10^9$ /л, эозинофилы - 2%, нейтрофилы: палочкоядерные - 4%, сегментоядерные - 39%, лимфоциты - 48%, моноциты - 6%; СОЭ - 26 мм/ч. Таким образом, в анализе мочи обращает внимание гематурия, умеренная протеинурия, а в анализе крови определяется анемия легкой степени, лимфоцитоз, ускорение СОЭ.

Пациентка госпитализирована с диагнозом «Острый постинфекционный гломерулонефрит» в нефрологическое отделение БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии 12.05.2015г. При осмотре врачом нефрологического отделения установлено: состояние пациентки удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, видимых отеков нет, пальпируются передние шейные и подчелюстные лимфоузлы 2,5×1,5 см, плотноватой консистенции, не спаянные с окружающими тканями, безболезненные. Легкие: легочной перкуторный звук, везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы относительной и абсолютной тупости сердца в пределах нормы. Пульс ритмичный, частота — 80 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения, нормальной величины. АД - 125/90 мм рт.ст. Язык влажный, густо обложен белым налетом. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный, участвует в дыхании, правильной конфигурации, симметричный. Перкуторные размеры печени по Курлову: 9–8–7 см, длинник селезенки 7,5 см, при пальпации в поясничной области обнаруживается болезненность при положительном симптоме поколачивания с обеих сторон. При лабораторном исследовании на 2-й день нахождения в стационаре выявлена протеинурия, макрогематурия, (табл. 4.4.2.6), гипокомплементемия С3 – 0,55 г/л. Выставлен диагноз: Острый постстрептококковый гломерулонефрит. Проведено определение уровней цитокинов, креатинина в моче. Значение IL-1 β /RAIL-1 β составило 0,031, что уже на 2-й день от момента госпитализации больной в стационар позволяет прогнозировать острое течение гломерулонефрита. Пациентке назначена антибактериальная терапия (ципрофлоксацин 0,4 г/сут), гепарин 10000 Ед/сут, пентоксифиллин 300 мг/сут.

При бактериологическом посеве (на 2-й день стационарного лечения, до назначения антибактериальной терапии) мазка из ротоглотки выявлен массивный рост *Str. haemolyticus*- β (10^6 /л), чувствительный к цефалоспорином, ципрофлоксацину, но резистентный к макролидам и пенициллину. Антистрептолизин-О в сыворотке крови (на 2-й день стационарного лечения) составил 110 ЕД.

Лабораторные показатели крови и мочи больной В.

Стационарное лечение, сутки	Анализ мочи					
	Удельный вес мочи г/л	Лейкоциты $\times 10^6$ в 1 л (по Нечипоренко)	Эритроциты $\times 10^6$ в 1 л (по Нечипоренко)	Цилиндры $\times 10^5$ в 1 л (по Нечипоренко)	Белок г/л	Суточный диурез, мл
2-е	1013	2,1	20	5	1,90	950
8-е	1014	1,5	9	1	1,13	1200
15-е	1014	0,5	0,2	0,1	0,02	1700

Стационарное лечение, сутки	Общий анализ крови					
	Лейкоциты $\times 10^6$ в 1 л	Эритроциты $\times 10^9$ в 1 л	Гемоглобин г/л	П/я нейтрофилы %	С/я нейтрофилы %	СОЭ мм/ч
2-е	5700	3600	113	4	39	26
15-е	6100	4700	117	4	46	21

Примечания: П/я – палочкоядерные, С/я – сегментоядерные.

Стационарное лечение, сутки	Биохимические анализы крови							СКФ, мл/мин
	Общий белок, г/л	Альбумин, %	α_1 -глобулины %	γ -глобулины, %	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	Креатинин, мкмоль/л	
2-е	61	45	7,1	15,7	18	33	125	51
7-е	66	49	6,6	16,3	20	32	118	55
15-е	72	48	6,2	18,2	21	26	109	60

Стационарное лечение, сутки	Цитокины, пкг/мл		IL-1 β /RAIL-1 β
	IL-1 β	/RAIL-1 β	
2-е	15,2	434,1	0,035

К 15-му дню стационарного у пациентки практически нормализовалось содержание белка в моче и протеинограмма крови. Больная выписана через 18 дней пребывания в стационаре с диагнозом: Острый постстрептококковый гломерулонефрит, с изолированным мочевым синдромом. Хронический тонзиллит, обусловленный вегетацией Str. haemolyticus- β . При выписке рекомендовано амбулаторное долечивание, санация очагов инфекции, прием препаратов:

- пентоксифиллин 300 мг/сут до 1 мес;

- продолжить прием фитоуросептиков (канефрон по 2 таблетки 3 раза в день) до 1 мес.

Повторная госпитализация больной в нефрологическое отделение осуществлена 15.11.2016г. В течение данного промежутка времени пациентка не болела острыми вирусными инфекциями и инфекциями верхних дыхательных путей. Пациентка при поступлении в стационар активно жалоб не предъявляла, лишь на незначительные изменения в анализах мочи. Результаты обследования свидетельствовали о регрессии гломерулонефрита: протеинурия составила 0,05 г/л, СКФ – 87 мл/мин.

Приведенный случай продемонстрировал, что уже в дебюте заболевания можно было предположить благоприятное течение гломерулонефрита с выздоровлением по результатам определения цитокинов в моче, в частности основываясь на значении IL-1 β /RAIL-1 β , составляющем 0,031 и входящем в интервал значений 0,019 - 0,056, соответствующих острому течению ПИГН.

Пример 3 (хроническое течение ПИГН).

Больной С., 39 лет, история болезни № 2614/244, геолог, обратился в поликлинику по поводу изменения цвета мочи, напоминавшего цвет пива, недомогание, общую слабость. Данные симптомы возникли после того, как переболел ангиной (2-3 недели назад). Из анамнеза известно, что в возрасте 6-15 лет часто болел гнойными формами ангины, лечился с диагнозом «Хронический тонзиллит». В юношеские годы и до последнего случая ангиной не болел. При обращении к участковому врачу были назначены лабораторные исследования, и результаты общего анализа мочи демонстрировали гематурию и умеренную протеинурию. Пациента госпитализировали в нефрологическое отделение. Результаты общего осмотра в стационаре: состояние удовлетворительное, нормального питания, кожные покровы обычной окраски, отеки не обнаружены, пальпируются поднижнечелюстные лимфатические узлы 1,5×2 см, мягкие, не спаяны с окружающими тканями, безболезненные. При аускультации: над легкими – легочной перкуторный звук, дыхание везикулярное,

хрипов нет. Границы относительной тупости сердца – без патологических изменений. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, 68 ударов в 1 минуту, АД 125/80 мм рт. ст. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Обращает внимание гипертрофия небных миндалин, бугорчатость, рубцовые изменения, на задней стенке глотки лимфоидные гранулемы. Живот мягкий, правильной конфигурации, безболезненный при пальпации. Размеры печени по Курлову не изменены и составляют: 9–8–7 см, селезенка имеет в длиннике 9 см, в ширине 4 см, при пальпации нижний отдел спины безболезненный, симптом поколачивания слабо положительный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено – до 5-6 раз в сутки, безболезненно. Стул регулярный, один раз в сутки, оформленный. В общем анализе мочи обнаружена протеинурия, умеренная лейкоцитурия, массивная гематурия (табл. 4.4.2.7), снижение уровня С3 (0,7 г/л). Гистологическое исследование нефробиоптата: Проанализировано 25 клубочков. Картина диффузного эндокапиллярного пролиферативного гломерулонефрита. В 2-х клубочках из 25 обнаружены полулуния. При иммунофлуоресцентной микроскопии определены: в клубочках IgG+, C3+, очагово-гранулярного характера. При электронной микроскопии обнаружены субэпителиально расположенные электронноплотные депозиты. Клинико-лабораторные данные соответствуют картине мочевого варианта ПИГН. Проведен бактериологический посев из ротоглотки на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Назначена эмпирическая антибактериальная терапия, не дожидаясь результатов микробиологического исследования. Назначены: амоксиклав 1,2 x 3 раза в сутки внутримышечно, нестероидное противовоспалительное средство – нимесулид 200 мг/сут и препараты неиммунной нефропротекторной терапии: берлиприл 10 мг/сут, курантил 200 мг/сут. На 8-й день стационарного лечения получен результат микробиологического исследования: в мазке из ротоглотки обнаружены массивный рост *S. aureus* (чувствительный к амоксиклаву, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, ванкомицину, линезолиду, резистентный к гентамицину, ампициллину, цефотаксиму) и *Klebsiella pneumoniae*

(чувствительный к амоксиклаву, гентамицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, ванкомицину, линезолиду, резистентный к бензилпенициллину, ампициллину, цефотаксиму). Решено продолжить антибиотикотерапию амоксиклавом курсом в 10 дней.

Таблица 4.4.2.7

Лабораторные показатели крови и больного С.

Стационарное лечение, сутки	Анализ мочи					
	Удельный вес мочи г/л	Лейкоциты $\times 10^6$ в 1 л (по Нечипоренко)	Эритроциты $\times 10^6$ в 1 л (по Нечипоренко)	Цилиндры $\times 10^5$ в 1 л (по Нечипоренко)	Белок г/л	Суточный диурез, мл
2-е	1022	4,5	6	4	1,3	1300
8-е	1018	3,4	3	2	1,1	1500
15-е	1020	1,8	0,8	1-2	0,4	1450

Стационарное лечение, сутки	Общий анализ крови					
	Лейкоциты $\times 10^6$ в 1 л	Эритроциты $\times 10^9$ в 1 л	Гемоглобин г/л	П/я нейтрофилы %	С/я нейтрофилы %	СОЭ мм/ч
2-е	4000	5100	140	3	43	18
15-е	5800	5000	140	2	60	24

Примечания: П/я – палочкоядерные, С/я – сегментоядерные.

Стационарное лечение, сутки	Биохимические анализы крови							СКФ, мл/мин
	Общий белок, г/л	Альбумин, %	α_1 -глобулины %	γ -глобулины, %	АлАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л	Креатинин, мкмоль/л	
2-е	62	54,5	4,5	20,1	18	14	90	148
7-е	60	52,0	5,0	21,0	20	20	92	145
14-е	64	53,5	4,5	18,0	25	20	86	155

Стационарное лечение, сутки	Цитокины, пкг/мл		IL-1 β /RAIL-1 β
	IL-1 β	RAIL-1 β	
2-е	0,4	6153	0,000083

К концу стационарного лечения нормализовался анализ мочи по Нечипоренко, существенно снизилась протеинурия. Пациент выписан на амбулаторный этап лечения с диагнозом «Острый постинфекционный гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом. Хронический

фаринготонзиллит, ассоциированный с вегетацией *S. aureus* и *Klebsiella pneumoniae*». Цитокиновый индекс в дебюте заболевания составил 0,000083, что позволило прогнозировать хронизацию заболевания. Учитывая высокий риск хронизации больному рекомендованы: тонзиллэктомия через 2 мес после выписки из стационара, смену профессии геолога на работу в офисных условиях, избегать переохлаждения, диспансерное наблюдение у нефролога, оториноларинголога и иммунолога, продолжить прием нефропротекторной терапии - берлиприл 10 мг/сут до нормализации уровня белка в моче.

Повторный осмотр через 3 мес: пациент не предъявляет жалоб, месяц назад успешно проведена тонзиллэктомия, при бакпосеве из ротоглотки выявлен *Str. haemolyticus-α* 2×10^3 /л (клинически не значимая микрофлора). В анализе мочи патологических изменений не обнаружено: эритроциты – 1-2 в поле зрения, лейкоциты - 2-3 в поле зрения, белок 0,01 г/л. Больной сменил профессиональную деятельность: работает преподавателем в вузе. Учитывая нормализацию содержания белка в моче, отменено назначение берлиприла.

Повторная госпитализация через год в нефрологическое отделение не выявило никаких клинико-лабораторных изменений. СКФ – 140 мл/мин. Исход ПИГН расценен как благоприятный: «Острый постинфекционный гломерулонефрит с выздоровлением».

Данный случай примечателен тем, что при прогнозировании в дебюте заболевания риска хронизации ПИГН был своевременно удален очаг инфекции – проведена тонзиллэктомия уже через 2 мес после первого стационарного лечения по поводу ПИГН, пациент продолжал получать нефропротективную терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента – берлиприла в течение 3 мес, который был отменен лишь после нормализации содержания белка в моче. В результате своевременно принятых мер удалось предотвратить трансформацию впервые манифестировавшего ПИГН в хронический гломерулонефрит.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, определение уровней цитокинов IL-1 β и RAIL-1 β в моче и цитокинового индекса IL-1 β /RAIL-1 β позволяет в дебюте заболевания прогнозировать характер клинического течения ПИГН, риск его хронизации. Значения индекса IL-1 β /RAIL-1 β меньше 0,000094 у больных в дебюте ПИГН позволяют прогнозировать возможность развития хронического течения заболевания, значения индекса IL-1 β /RAIL-1 β выше 0,019, но меньше, чем 0,056 повышают возможность острого течения ПИГН. Предлагаемый способ прогнозирования характера клинического течения ПИГН в дебюте заболевания является доступным, малоинвазивным методом.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы большое внимание уделяется медицинским сообществом проблеме ХБП, имеющей широкую распространенность во всем мире (KDIGO, 2012). Терминальная почечная недостаточность, развивающаяся в финале ХБП, является тяжелым бременем для мировой экономики в связи с необходимостью использования дорогостоящей заместительной терапии для поддержания жизни больных. В Российской Федерации среди причин развития терминальной почечной недостаточности лидирует хронический ГН (Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2016). В развитых странах ГН занимает 3-е место среди причин ХБП (KDIGO, 2012). Классическим представителем группы ГН является ПИГН, который диагностируется на основании обнаружения его ассоциации с инфекцией, с морфологическими изменениями в почках по типу диффузного эндокапиллярного ГН и со снижением в сыворотке крови компонентов комплемента – С3 и С4 (Wallace E. et al., 2014; Prasad N., Patel M.R., 2018).

Проведенный нами ретроспективный катанамнестических данных больных ГН, поступивших на стационарное лечение в нефрологическое отделение БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии в 2007-2017гг., показал, что в 21,3% ГН был ассоциирован с инфекционными факторами. Эту цифру можно считать показателем частоты ПИГН среди госпитализированных нефрологических больных Чувашии, учитывая, что все нефрологические больные госпитализируются преимущественно в единственное на территории Чувашской Республики специализированное нефрологическое отделение Республиканской клинической больницы. Ассоциированная с ПИГН инфекция проявлялась клинически (фарингит, тонзиллит, пиодермия, флегмона подкожной клетчатки, острая респираторная инфекция верхних дыхательных путей, цистит-уретрит, холангит, инфекционный эндокардит и др.) в 97% случаев – за 1-3 недели до развития ПИГН или же во время манифестации ПИГН. Лабораторные маркеры инфекций обнаруживали бактериологическими и/или молекулярно-генетическими (ПЦР) методами исследования у 90 % пациентов.

У 4 (6,6%) пациентов инфекция (преимущественно острая инфекция верхних дыхательных путей) манифестировала клинически, но не обнаруживалась при лабораторном тестировании. Через год после манифестации острого ПИГН у 66 % пациентов была достигнута клиническая ремиссия, у 34 % заболевание приобретало хроническое течение. Ретроспективный анализ результатов клинических, лабораторно-инструментальных исследований, в том числе морфологических, лучевых, не выявил существенных различий в дебюте ПИГН в зависимости от характера клинического течения заболевания (см. табл. 3.1-3.7). У 37% больных ПИГН не было определенных клинических симптомов ГН, выявлялись лишь лабораторные признаки заболевания. Не выявлено различий в частоте встречаемости этиологических факторов и маркеров различных инфекций у больных ПИГН в зависимости от характера клинического течения. Чаще всего ПИГН был ассоциирован с *S. aureus* (21,6%), *Str. haemolyticus-β* (18,3%), *E.coli* (7%), вирусами Эпштейна-Барр (10%), герпеса 6 типа (8%). Среди морфологических вариантов и при остром ПИГН, и хроническом течении заболевания преобладал диффузный эндокапиллярный пролиферативный ГН. У 72% больных ПИГН сывороточный уровень С3-компонента комплемента был ниже 0,9 г/л (референсные значения – от 0,9 до 1,8 г/л) и его среднее значение в группе обследования больных составило $0,52 \pm 0,11$ г/л.

Год спустя после дебюта заболевания обнаруживались существенные различия в показателях общелабораторных исследований крови и мочи: у больных с хроническим ПИГН наблюдалась депрессия показателей красного ростка крови, повышение СОЭ (см. табл. 3.3), сывороточных уровней креатинина и мочевины (табл. 3.5), снижение концентрационной и фильтрационной функций почек при сохранении маркеров повреждения клубочков (протеинурия, гематурия) (табл. 3.7).

В поисках новых информативных биомаркеров хронизации ПИГН, которые позволили бы осуществить раннее прогнозирование хронического течения заболевания, провести необходимую патогенетическую терапию и профилактику развития хронического ПИГН нами было проведено исследование роли

цитокинов в хронизации данного заболевания, учитывая решающую значимость в гломерулярном повреждении иммунологических факторов и связанных с ними цитокинов.

Цитокины в сыворотке крови у больных ПИГН

Результаты определения уровней циркулирующих в крови цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17A, RAIL-1 β , TNF α , IFN- γ) у больных ПИГН в дебюте заболевания демонстрировали существенное повышение всех цитокинов, за исключением уровня IL-4, не отличавшегося от такового у здоровых (см. табл. 4.2.4). Результаты ранее проведенных исследований, известных из литературных источников, также свидетельствуют об общей тенденции повышения содержания у больных разными формами ГН уровней про- и противовоспалительных цитокинов (Жизневская И.И. и др., 2014; Simmons E.M. et al., 2004; Zhang Z. et al., 2016; Al-Eisa A.A. et al., 2017). Мы обнаружили существенные различия в цитокиновом профиле у больных в зависимости от характера клинического течения заболевания – острого и хронического. У больных хроническим течением ПИГН обнаруживались низкие уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A, TNF α и IFN- γ на фоне более высоких уровней противовоспалительных RAIL-1 β и IL-10, по сравнению с показателями пациентов с острым ПИГН (см. табл. 4.2.7). Спустя 12 мес после дебюта ПИГН сывороточные уровни IL-1 β , IL-17A, TNF α и IFN- γ у пациентов с острым течением ПИГН снизились до значений здоровых, а у больных с хроническим ПИГН уровни провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-8, TNF α оставались выше значений группы здоровых лиц. В результате, к 12 мес от манифестации заболевания у больных хроническим ПИГН оказались выше относительно группы пациентов с острым течением заболевания уровни провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A, TNF α , IFN- γ , а также противовоспалительных цитокинов – IL-4, IL-10. В единичных публикациях, посвященных исследованию различий в цитокиновом статусе у больных острым и хроническим ГН, указывается на снижение уровня RAIL-1 β и IL-4 у пациентов с хроническим течением заболевания (Жизневская И.И. и др., 2014). В других

исследованиях установлено при хроническом ГН снижение продукции RAIL-1 β на фоне повышения уровня IFN- γ (Автономова О.И., 2014). Видно, что результаты нашего исследования и обнаруженные литературные данные не дают однозначного понимания особенностей цитокинового профиля крови при хроническом течении ГН.

Противоречивые данные разных авторов по изменению содержания цитокинов в сыворотке крови при хроническом течении ГН, вероятно, объясняются плохой воспроизводимостью результатов исследования циркулирующих в крови цитокинов в связи с тем, что цитокины в крови могут быть блокированы собственными растворимыми рецепторами или рецепторными антагонистами (Al-Eisa A.A. et al., 2017). Приведенные доводы ограничивают использование показателей содержания цитокинов в крови в целях оценки цитокинового статуса при различных патологических состояниях. Не вызывает сомнения, что цитокины оказывают свое действие *in situ* в месте своей продукции, следовательно изучение содержания цитокинов в моче при заболеваниях почек может быть более информативным, чем определение их сывороточных уровней. К настоящему времени не известны научные исследования и публикации, посвященные изучению особенностей цитокинового профиля мочи при остром и хроническом течении ПИГН.

Цитокины в моче у больных ПИГН

Прежде чем приступить к оценке особенностей содержания цитокинов в моче у больных ПИГН, целесообразен анализ цитокинового профиля в группе здоровых лиц. Общее число корреляционных связей между мочевыми уровнями цитокинов у здоровых лиц, равнясь 14, намного превышало количество таковых между сывороточными уровнями, равного 8 (см. табл. 4.1.2), что свидетельствует о более тесной связи мочевых уровней между собой, нежели сывороточных. Это, возможно, обусловлено тем, что экскретируемые с мочой цитокины образуются локально в почках и подчиняются общим закономерностям продукции цитокинов, одним из принципов которой является

каскадность активации их продукции, когда одни цитокины индуцируют синтез других (Beal A. L., Cerra F. B., 1994; Suzuki K. et al., 2002).

У здоровых лиц и у больных ПИГН мочевые уровни цитокинов превышали соответствующие сывороточные уровни (см. табл. 4.1.1, табл. 4.2.5, табл. 4.2.9), что также позволяет думать, что экскретируемые с мочой цитокины не являются продуктами фильтрации крови, а продуцируются в почках, в том числе и у здоровых. Это положение подтверждается данными других авторов о локальной продукции цитокинов в почках (Wada T. et al., 1999; Stangou M. et al., 2016). Уровни экскретируемых с мочой ряда цитокинов – IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TNF α у здоровых не превышали 2-3 пкг/мл, в то время как уровни экскреции IL-2, IFN- γ и IL-17A в целом были на порядок выше уровней первого ряда цитокинов. Максимальные значения имел уровень выделяемого с мочой противовоспалительного цитокина RAIL-1 β . Результаты исследований Sugama K. и соавторов демонстрируют примерно такие же уровни цитокинов в моче у спортсменов (Sugama K. et al., 2013). Таким образом, можно полагать, что концентрации экскретируемых с мочой цитокинов связаны с уровнями их продукции в почках.

Обнаружение прямой связи мочевого уровня RAIL-1 β с экскрецией креатинина с высоким значением коэффициента корреляции ($r_s=0,76$) и такая же связь мочевого уровня IL-8 и креатинина, но менее тесная ($r_s=0,66$) позволяют думать о том, что содержание цитокинов в моче зависит от экскреторной функции почек. Однако корреляционный анализ не позволил обнаружить связь мочевого уровня остальных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, IL-17A, TNF α , IFN- γ) с содержанием креатинина в моче и сыворотке крови, что можно объяснить отчасти малыми абсолютными значениями данных цитокинов, коротким временем существования и быстрой утилизацией в печени и почках.

Значения СКФ, отражающей фильтрационную функцию почек, а также удельного веса мочи, связанного с канальцевой функцией почек, в большей степени зависели от уровня креатинина в моче: коэффициенты корреляции – 0,56 и 0,92 соответственно (см. табл. 4.1.4). В связи с большим влиянием на

экскреторную функцию почек концентрации в моче креатинина и с целью нивелирования влияния состояния экскреторной функции почек на содержание цитокинов в моче в нашем исследовании была проведена нормализация уровней цитокинов по мочевоому уровню креатинина (мочевой уровень цитокина в пг/мл делили на уровень креатинина в моче мкмоль/мл), и при оценке цитокинового профиля мочи учитывали абсолютные и нормализованные значения содержания цитокинов в моче.

Абсолютные значения содержания в моче 5 цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10 и TNF α – были повышены у больных в дебюте ПИГН относительно значений здоровых, в то время как абсолютные уровни IL-4, IL-17A и IFN- γ оказались ниже показателей здоровых (см. табл. 4.2.9). Нормализованные значения преобладающего числа про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10, IL-17A и TNF α) существенно превышали соответствующие показатели здоровых лиц. Исключение составили IL-4, RAIL-1 β и IFN- γ , мочевые уровни которых в нормализованном выражении не отличались от значений здоровых.

Полученные данные показывают, что абсолютные значения цитокинов в моче могут искажать истинную картину цитокинового профиля мочи при патологии почек. Так, в группе больных ПИГН в дебюте заболевания установлено снижение относительно уровней здоровых абсолютного содержания IL-4, IL-17A и IFN- γ , что совсем не укладывается в картину активации цитокиновой сети, характерной для повреждения почек. В то же время обнаруживалось повышение нормализованных по креатинину уровней большинства про- и противовоспалительных цитокинов, что согласуется с данными других авторов о повышении уровней провоспалительных цитокинов в моче при гломерулярной патологии (Al-Eisa A.A. et al., 2017), а также – об одновременном повышении в моче содержания как про-, так и противовоспалительных цитокинов при различных формах ГН (Kalavrizioti D. et al., 2015). Опубликовано достаточно много работ, свидетельствующих о важной роли провоспалительных цитокинов в повреждении почечных клубочков

(Noronha I.L. et al., 1995; Cho B.S et al., 1999; Kanai T. et al., 2009; Shao X.S. et al., 2009; Kurts C. et al., 2013; Meng X.M. et al., 2014; Pereira Wde F. et al., 2014; Bai J. et al., 2018).

Показано, что один из основных провоспалительных цитокинов – IL-1 β образуется гломерулярными макрофагами и мезангиальными клетками, активированными в результате взаимодействия паттерн-распознающих рецепторов (PRR) данных клеток с PAMP инфекционных патогенов или продуктами повреждения собственных тканей (DAMP). В экспериментальных условиях продуцируемый в почках IL-1 β способствовал гломерулярному некрозу, образованию полулуний в клубочках и повреждению почечных канальцев (Lichtnekert J. et al., 2011).

IL-8 (хемокин CXCL-8) вызывал повышение проницаемости базальной мембраны клубочков и протеинурию у крыс за счет уменьшения синтеза протеогликанов гепарансульфата (Pan Q. et al., 2014).

Образующийся в почках TNF α инициировал повреждение подоцитов гломерул, а также активировал ренин-ангиотензиновую систему (Zhang J. et al., 2014; Pedigo C.E. et al., 2016).

IL-17A считается одним из основных провоспалительных цитокинов при ГН, продуцируется Т-лимфоцитами, является хемоаттрактантом для нейтрофилов, способствует накоплению макрофагов в клубочках и блокирует супрессирующее действие T_{reg}-клеток на аутоиммунные процессы (Korn T. et al., 2007; Zhou L. et al., 2008; Velden J. et al., 2012).

Данных о прямом повреждающем действии IL-2 на почки не получено, однако опубликованы положительные результаты использования в лечении больных ГН высоких доз метилпреднизолона и циклоспорина, подавляющих, как известно, выработку IL-2 (Shishido S. et al., 2013; Shin J.I. et al., 2015).

IFN- γ способствовал развитию оксидативного стресса, повреждению мезангиальных клеток, накоплению внеклеточного матрикса и в конечном итоге развитию нефросклероза (Hua K. F. et al., 2013; Gao J. et al., 2017; Bai J. et al., 2018).

IL-4 индуцировал у лабораторных мышей повреждение почек и протеинурию (Kim A.H. et al., 2017).

Двум другим цитокинам – IL-10 и RAIL-1 β – свойственны выраженные противовоспалительные и нефропротективные свойства. В ранее проведенных экспериментах введение RAIL-1 β лабораторным животным с разными формами ГН вызывало торможение развития воспалительного процесса в почках, снижало протеинурию, восстанавливало функции почек (Lan H.Y. et al., 1993; Chen A. et al., 1997).

IL-10 предотвращал образование и отложение ИК в почечных клубочках, а также препятствовал прогрессированию ГН (Yin Z. et al., 2002; Zhang R. et al., 2013).

Результаты проведенного нами корреляционного анализа у больных ПИГН также подтверждают провоспалительные, нефротоксические свойства IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A и IFN- γ и противовоспалительные, нефропротективные влияния IL-10 и RAIL-1 β при ПИГН (см. табл. 4.4.2.1).

Нормализованные значения цитокинов проявили себя как более чувствительные показатели, нежели абсолютные значения и в ходе анализа различий в цитокиновом профиле у больных ПИГН острого и хронического течения. Так, уже в дебюте ПИГН при хроническом течении заболевания можно было отметить определенные особенности в цитокиновом профиле мочи – сниженные (относительно показателей группы больных с острым ПИГН) уровни провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-8 и IL-17A на фоне повышенного уровня RAIL-1 β . О снижении уровня IL-1 β и IL-17A свидетельствовали как абсолютные, так и нормализованные значения содержания цитокинов в моче, в то время как снижение уровня IL-8 и повышение RAIL-1 β обнаруживались лишь благодаря использованию нормализованных значений, так как абсолютные значения данных цитокинов не реагировали в дебюте ПИГН на характер клинического течения заболевания.

Спустя 12 мес наблюдения произошла инверсия характера выявленных различий в уровнях IL-1 β , IL-17A и RAIL-1 β : так, абсолютное и нормализованное

значения исходно низкого уровня провоспалительного цитокина IL-1 β стали выше при хроническом ПИГН, как и нормализованное значение IL-17A, а уровень противовоспалительного цитокина RAIL-1 β – ниже, чем у пациентов с благоприятным исходом – острым течением заболевания. Сохранение у больных ПИГН высоких (относительно показателей групп здоровых и пациентов с острым ПИГН) уровней цитокинов с провоспалительными и нефротоксическими свойствами (IL-1 β , IL-17A) на фоне снижения (относительно показателей групп здоровых и пациентов с острым ПИГН) уровня противовоспалительного цитокина – RAIL-1 β , по всей видимости, способствует прогрессированию гломерулярного повреждения.

Полученные нами данные позволяют предположить, что хроническое течение ПИГН связано с исходно сниженной функциональной активностью клеток врожденного иммунитета – снижением способности продуцировать «ранний» провоспалительный цитокин – IL-1 β и сопряженных с ними других провоспалительных цитокинов – IL-8 и IL-17A на фоне повышенной продукции RAIL-1 β . Действительно, в ходе корреляционного анализа установлена взаимосвязь между системой цитокинов, с одной стороны, и показателями различных звеньев иммунобиологического надзора организма (см. табл. 4.3.1, табл. 4.3.5).

Иммунологические показатели крови у больных ПИГН

При ПИГН в дебюте заболевания происходило независимо от характера клинического течения заболевания повышение сывороточных уровней IgA, ЦИК на фоне снижения уровня C3-компонента комплемента и уменьшения относительного содержания Т-клеток (CD3⁺), а также лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к IL-2 (CD4⁺D25⁺) и моноцитарных клеток, экспрессирующих TLR4 (CD14⁺TLR4⁺).

Особенностями группы больных хроническим ПИГН явились: отсутствие повышения содержания CD4⁺ CD25⁺-клеток, уровня IgM и моноцитарных клеток, экспрессирующих TLR2 (CD14⁺TLR2⁺), а также отсутствие снижения содержания C4 в периферической крови, в отличие от группы пациентов с острым

течением заболевания. В группе больных с хроническим ПИГН обнаружены более высокие значения содержания в сыворотке крови С3, С4 и низкого уровня IgM, что может быть отражением влияния повышенных уровней противовоспалительных цитокинов – IL-10, RAIL-1 β и сниженного содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: с уровнями компонентов комплемента коррелировали отрицательно провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF α), положительно – уровень ИЛ-10; с уровнем IgM имел обратную связь уровень RAIL-1 β . Сниженные в этой же группе значения содержания CD14⁺TLR2⁺ -, CD4⁺D25⁺-клеток (относительно группы пациентов с острым ПИГН) были ассоциированы с низким уровнем продукции IL-1 β (см. табл. 4.3.1). Возможно, уменьшенное содержание клеток, экспрессирующих TLR2 (которые нацелены при распознавании инфекционных патогенов на паттерны грамположительных бактерий, являющихся наиболее частыми этиологическими факторами ПИГН), обуславливает слабую активацию продукции раннего провоспалительного цитокина – IL-1 β . С другой стороны известно, что IL-1 β , имея во внутриклеточной части гомологичные структуры с TLR – домены TIR (*om Toll-Il-1 Receptor*) и используя одинаковый с TLR путь активации клеток, может выступать в роли TLR и инициировать активность клеток врожденного иммунного ответа (Krutzik S.R. et al., 2001; Martinon F. et al., 2002). Приведенное вполне удовлетворительно объясняет связь низкого содержания CD14⁺TLR2⁺-клеток с низким уровнем продукции IL-1 β и других провоспалительных цитокинов, активация продукции которых, как известно, происходит по механизму каскадной реакции благодаря первоначальной продукции IL-1 β .

К исходу года наблюдения у пациентов с острым ПИГН увеличились до значения здоровых относительное содержание CD3⁺CD25⁺-, CD14⁺TLR4⁺-клеток и уровень С3; снизился до нормы уровень ЦИК, абсолютное содержание CD95⁺-клеток стало ниже, чем у здоровых; сохранялось увеличение абсолютного содержания CD4⁺ CD25⁺-клеток. При этом уровни IgA и IgM существенно снизились, но сохранялись на значениях, выше референсных значений. В это же время у больных хроническим ПИГН становились выше медианы IgM, ЦИК,

по сравнению с показателями как группы пациентов с острым ПИГН, так и группы здоровых, а медианы $CD14^+TLR2^+$ - клеток, уровни С3, С4 и IgG – ниже в сравнении с показателями этих же групп. Низкие уровни содержания IgG, С3, С4, $CD4^+CD25^+$ - клеток, увеличенное содержание $CD95^+$ -клеток, обнаруженные у больных хроническим ПИГН при повторном исследовании пациентов спустя год после дебюта заболевания, могут быть связаны с исходно низким уровнем продукции $IL-1\beta$, коррелировавшим прямо с конечными показателями (определенными 12 мес спустя после дебюта заболевания) содержания в крови С3, $CD4^+CD25^+$ -клеток, отрицательно – с абсолютным значением $CD95^+$ -клеток. Высокие уровни IgM, IgA можно объяснить исходно повышенными уровнями $RAIL-1\beta$ и $IL-10$, коррелировавшими положительно с конечным уровнем IgM, и сниженным уровнем $TNF\alpha$, имевшим отрицательную связь с уровнем IgA.

Иммунологические показатели мочи у больных ПИГН

Характер корреляционных связей уровней цитокинов с иммунологическими показателями в моче зачастую имел противоположный характер тому, что было выявлено в сыворотке между парами данных лабораторных показателей (см. табл. 4.3.5). Так, например, если сывороточные уровни $IL-4$ и С3 коррелировали отрицательно ($r_s = -0,71$), то их мочевые уровни были связаны положительно ($r_s = 0,49$).

Установленные в дебюте заболевания у пациентов с хроническим течением ПИГН характерные относительно группы с острым ПИГН изменения иммунологических показателей – снижение абсолютного и нормализованного уровней IgA, нормализованного уровня С3 могут быть обусловлены сниженным уровнем продукции $RAIL-1\beta$, коррелировавшим положительно с уровнями IgA и С3. Невозможно было объяснить корреляционными взаимоотношениями цитокинов и иммунологических показателей обнаруженное высокое исходное значение нормализованного уровня С4 у больных хроническим ПИГН. К тому же, обращало внимание то, что нормализованное значение С3 в группе пациентов с острым ПИГН к году наблюдения оказалось неожиданно сниженным относительно исходного значения и показателя здоровых, в то время как

абсолютное значение сравнивалось с показателем здоровых. При этом были разнонаправленны к данному сроку у больных хроническим ПИГН изменения абсолютных и нормализованных значений СЗ относительно группы здоровых: абсолютное значение было ниже, а нормализованное значение, напротив, выше. Такое же несовпадение направления изменений абсолютного и нормализованного значений относительно показателей здоровых прослеживалось и у уровня С4. Так, в дебюте заболевания у больных острым ПИГН медиана нормализованного уровня С4 была ниже таковой у здоровых, а абсолютное значение, достоверно не отличаясь от показателя здоровых, имело тенденцию к росту. Проявляли противоположный характер корреляционные связи некоторых цитокинов с абсолютным и нормализованным уровнями СЗ: нормализованный уровень IL-17A коррелировал отрицательно с абсолютным уровнем СЗ и положительно с нормализованным уровнем этого же иммунологического показателя. Выявленные противоречия можно объяснить тем, что при развитии ПИГН происходит снижение абсолютного содержания в моче СЗ и С4, снижается и уровень креатинина в моче (см. табл. 4.3.6). Если медиана содержания в моче СЗ у больных ПИГН снижается относительно показателя группы здоровых в 1,3 раза, то концентрация креатинина – в 2,3 раза. При расчете нормализованных по креатинину значений нормализованный уровень СЗ у больных оказывается выше соответствующего показателя здоровых. Другая ситуация складывается при расчете нормализованных значений цитокинов и иммуноглобулинов: их абсолютные значения при ПИГН в большинстве случаев повышаются относительно показателей здоровых, при этом сравнение их нормализованных значений не только не меняет направление их отличия от показателя здоровых, а напротив, даже повышает выраженность отличия в связи с тенденцией к снижению уровня мочевого креатинина при гломерулярном повреждении. Следовательно, нормализованные значения пригодны для изучения цитокинового профиля мочи, а также особенностей содержания иммуноглобулинов в моче при гломерулярной патологии, но не приемлемы для изучения изменений уровней СЗ

и С4 в моче в связи с искусственным снижением при математических вычислениях их нормализованным значений относительно показателей здоровых.

Таким образом, уже в дебюте ПИГН хронического течения можно обнаружить специфические черты цитокинового профиля, в целом проявляющиеся в недостаточной активации продукции провоспалительных цитокинов на фоне повышенного образования противовоспалительного цитокина – RAIL-1 β , ассоциированные с уменьшением экспрессии TLR2, TLR4 на моноцитарных клетках, снижением содержания IgM в периферической крови и IgA в моче, повышением относительно показателей группы пациентов с острым ПИГН сывороточных уровней С3, С4, ЦИК.

TLR, являясь рецепторами, распознающими паттерны на микроорганизмах, выступают в качестве основного компонента врожденного иммунного ответа. Их активация обуславливает инициацию каскада реакций, обеспечивающих включение сети цитокиновой продукции. Селективность реагирования TLR проявляется, например, в том, что TLR2 реагируют на паттерны грамположительных бактерий, а TLR4 – преимущественно на полисахариды грамотрицательных бактерий. Этиологическими факторами ПИГН могут выступать как грамположительные, так и отрицательные микроорганизмы. Однако в большинстве случаев у взрослых развитие ПИГН ассоциировано с *S. aureus*, нефритогенными штаммами *Str. haemolyticus*- β . Обнаруженная у больных хроническим ПИГН недостаточная экспрессия TLR2 и TLR4 на моноцитах периферической крови, видимо, обуславливает недостаточность активации врожденного иммунитета и, как следствие, ослабление противоинфекционной защиты, приводящей к персистенции инфекционных микроорганизмов, аутоиммунизации и хронизации ГН. В соответствии с результатами ранее проведенного исследования, дисфункции в системе TLR, особенно TLR2, обуславливают хронизацию и рецидивирование инфекции, обусловленной колонизацией *S. aureus* (Сорокина Е.В., 2012.). Участие TLR2 и TLR4 в аутоиммунных процессах демонстрируют данные ряда авторов (Sutmuller R.P. et al., 2006; Nawijn M.C. et al., 2013; Jia Y.P. et al., 2017). Показано,

что TLR2 и TLR4 могут модулировать клетки T_{reg} . Количество T_{reg} уменьшалось у мышей с дефицитом дефицитом TLR2 (Sutmuller R.P. et al., 2006). У гетерозиготных мышей TLR2^{+/-} и TLR4^{+/-}, инфицированных бактериями, количество T_{reg} было больше, чем у гомозиготных TLR2^{-/-} и TLR4^{-/-} мышей (Jia Y.P. et al., 2017). В наших исследованиях у больных хроническим ПИГН обнаруживалось уменьшение числа CD4⁺CD25⁺-клеток, по сравнению с пациентами с острым ПИГН, что, возможно, ассоциировано с уменьшением числа T_{reg} , входящих, как известно, в популяцию клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺ (Attridge K., Walker L.S., 2014). T_{reg} обладают иммуносупрессирующим действием, роль их дефицита в патогенезе аутоиммунных процессов продемонстрирована при многих заболеваниях (Demir N. et al., 2012; Vent-Schmidt J. et al., 2014; Tselios K. et al., 2015; Naciute M. et al., 2017; Khalili A. et al., 2018).

Таким образом, уменьшение числа CD14⁺TLR2⁺-клеток в периферической при ПИГН может быть ответственно за уменьшение популяции CD4⁺CD25⁺- T_{reg} , что в свою очередь, обуславливает сдвиг баланса регулирующих и эффекторных клеток в сторону преобладания T_{eff} , развитие аутоиммунных процессов и хронизацию ПИГН.

К исходу года наблюдения у больных хроническим ПИГН становится меньше, чем у здоровых число клеток врожденного иммунного ответа, в частности моноцитов периферической крови, экспрессирующих рецептор TLR2. При этом увеличивается число клеток, несущих TLR4, относительно дебютного показателя. Клетки врожденного иммунитета продолжают синтезировать провоспалительные цитокины, свидетельством тому являются превышающие значения здоровых уровни IL-1 β , IL-2, IL-17A в моче, в то время как у пациентов с благоприятным исходом снижаются до уровней здоровых лиц исходно повышенные нормализованные значения IL-17A и IL-1 β . Сохранение у больных ПИГН высоких уровней цитокинов с провоспалительными и нефротоксическими свойствами (IL-1 β , IL-2, IL-17A и IL-4) на фоне снижения уровней противовоспалительных цитокинов – RAIL-1 β и IL-10 (см. табл. 4.2.15),

по всей видимости, способствует хроническому течению гломерулярного повреждения.

Экскреция цитокинов с мочой при ГН, несомненно, является результатом воспалительного процесса и местной продукции цитокинов в клубочках. При этом обнаруженное нами повышение уровней циркулирующих в крови больных ПИГН цитокинов может быть связано проникновением их из почек в кровоток и зависеть от уровня продукции цитокинов в почках. Однако корреляционный анализ мочевых и сывороточных уровней цитокинов у больных ПИГН показал, что уровни сывороточных уровней лишь у двух цитокинов – IL-1 β и TNF α , относящихся, как известно, к типичным провоспалительным цитокинам – зависели от их мочевых уровней (см. табл. 4.2.8). У здоровых также лишь у двух, но у других цитокинов (IL-2, RAIL-1 β) прослеживалась прямая связь между мочевыми и сывороточными уровнями (см. табл. 4.1.3). Независимость сывороточных уровней большинства цитокинов – L-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-17A, RAIL-1 β и IFN- γ – от мочевых уровней у больных ПИГН может быть основанием для предположения о том, что на сывороточные уровни цитокинов могут влиять и другие факторы, не связанные с патологическим процессом в почках. У большинства пациентов с ПИГН выявлялись очаги инфекции в рото- и носоглотке, которые могли положительно влиять на сывороточные уровни цитокинов. К тому же, у больных были повышены уровни ЦИК, что с данными литературы (Ohyama K. et al., 2015; Dumestre-Pérard C. et al., 2018) свидетельствует о системности патологических процессов, ассоциированных с аутоиммунным характером иммунологических изменений, происходящих при ГН.

Обнаруженные корреляционные связи уровней про- и противовоспалительных цитокинов с общеклиническими лабораторными показателями крови, мочи, а также иммунологическими параметрами, видимо, являются определяющими в формировании различий между значениями общелабораторных, биохимических, коагулологических показателей крови (см. табл. 3.4, 3.6, 3.7, 3.8), а также – иммунологических параметров мочи (табл. 4.4.3.2) исследуемых групп больных.

Прогностическое значение определения уровней цитокинов при ПИГН

Учитывая, что среди цитокинов, подвергающихся наиболее динамичным изменениям и определяющих специфические черты динамики цитокинового профиля у больных хроническим и острым ПИГН, фигурируют провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-17A, TNF α и IFN- γ , а среди противовоспалительных – IL-10 и RAIL-1 β , был проведен поиск цитокиновых индексов, которые могли бы стать интегральными показателями цитокинового профиля каждой обследуемой группы больных, отражая соотношение уровней про- и противовоспалительных цитокинов. В результате были выбраны индексы – IL-1 β /RAIL-1 β и IFN- γ /IL-10, каждый из которых содержал и про-, и противовоспалительный цитокин.

Цитокиновый индекс IFN- γ /IL-10, рассчитанный на основе определения сывороточных уровней цитокинов, не пригоден для прогноза характера клинического течения ПИГН в связи с отсутствием различия между его значениями в группах больных. Индекс IL-1 β /RAIL-1 β , вычисленный по сывороточным уровням цитокинов, также не целесообразно использовать в этих целях из-за отсутствия корреляционных взаимоотношений исходных сывороточных уровней цитокинов с общелабораторными показателями крови и мочи.

В отличие от сывороточных уровней, исходные мочевые уровни цитокинов, определенные в дебюте заболевания, имели корреляционные связи с рядом общелабораторных показателей крови и мочи, среди которых важны те, которые характеризуют про- и противовоспалительные, нефротоксические и нефропротективные влияния цитокинов. Характер связей абсолютных уровней преобладающего числа цитокинов совпадал с таковым у нормализованных их значений. При этом корреляционные связи нормализованных уровней отличались более высокими коэффициентами корреляции. Корреляции нормализованного уровня IL-1 β с общеклиническими лабораторными показателями крови и мочи свидетельствовали о его провоспалительных (положительная корреляция с числом палочкоядерных нейтрофилов, уровнем

α 1-глобулинов), нефротоксических (прямая связь с числом гиалиновых цилиндров, уровнем белка в моче) и прокоагулянтных (прямая связь с протромбиновым индексом, отрицательная – с тромбиновым временем) влияниях при ПИГН (см. табл. 4.4.2.2). Судя по корреляционным связям нормализованного уровня RAII-1 β , можно считать, что у него преобладают при ПИГН противовоспалительные (прямая связь с содержанием альбумина в крови, обратная связь с числом лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови, уровнем α 1-глобулинов), нефропротективные (обратная связь с уровнем белка, с числом лейкоцитов и гиалиновых цилиндров в моче), а также, возможно, и антикоагулянтные свойства (обратная связь с протромбиновым индексом) влияния.

Нормализованный уровень IL-10 коррелировал прямо с сывороточным уровнем общего белка, альбуминов, отрицательно – с сывороточными уровнями острофазовых глобулинов, числом гиалиновых цилиндров, эритроцитов, лейкоцитов, уровнем белка в моче, что в целом демонстрирует преимущественно противовоспалительный и нефропротективные свойства данного цитокина при ПИГН. Корреляционные связи IFN- γ (прямые связи с содержанием в моче белка, лейкоцитов, гиалиновых цилиндров, эритроцитов на фоне обратной связи с содержанием альбуминов в крови) свидетельствовали о его нефротоксических эффектах.

Корреляционные связи нормализованных уровней каждого из следующих цитокинов – IL-2, IL-17A и TNF α демонстрировали их провоспалительные и нефротоксические влияния. У IL-4 преобладали противовоспалительные, нефротоксические и прокоагулянтные влияния при ПИГН. У IL-8 обнаруживались нефротоксические свойства.

Возможно, обнаруженные корреляционные связи уровней про- и противовоспалительных цитокинов с лабораторными показателями крови, мочи, а также с иммунологическими параметрами, являются определяющими в формировании различий между значениями общелабораторных, биохимических, коагулологических показателей (см. табл. 3.4, 3.6, 3.7, 3.8), а также –

иммунологических параметров мочи (см. табл. 4.4.3.2) исследуемых групп больных.

Отмеченные выше особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов у больных с различным характером течения ПИГН интегрируются в различиях в исходных значениях и характере изменений к исходу года цитокиновых индексов – $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ и $IFN-\gamma/IL-10$. Последние могут претендовать на роль показателей, позволяющих прогнозировать хронизацию ПИГН. Однако значения индекса $IFN-\gamma/IL-10$ мало отличались от референсных значений (см. табл. 4.4.2.2). Не столь были выражены различия в значениях этого индекса и в группах больных. К тому же его значения имели меньше корреляционных связей с общелабораторными показателями, характеризующими воспалительные и нефротоксические процессы, происходящие в почках при гломерулопатии. Значения $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ коррелировали положительно с сывороточными уровнями острофазовых белков, азотистых шлаков, с содержанием белка и цилиндров в моче, с числом палочкоядерных нейтрофилов, отрицательно – с протромбиновым и тромбиновым временем, что свидетельствует о превалировании провоспалительных, нефротоксических, прокоагулянтных влияний при ПИГН.

Следовательно, при выборе показателя, пригодного для использования в клинической практике при ведении пациентов с ПИГН, в частности для прогнозирования характера клинического течения данной патологии почек, целесообразно предпочесть индекс $IL-1\beta/RAIL-1\beta$, достаточно хорошо коррелирующий с общелабораторными показателями, имеющий существенную разницу в группах исследования. Анализ перцентильных P_{10} - P_{90} значений данного индекса в группах больных с хроническим и острым течением заболевания с исключением совпадающих значений в интервале от 0,00014 (наименьшее значение перцентильного предела пациентов с острым ПИГН, соответствующее P_{10}) до 0,019 (значение P_{90} у больных с хроническим ПИГН) позволил установить значения, характерные для хронического и острого ПИГН. Значения $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ ниже 0,00014 характерны для больных с хроническим

ПИГН. С целью определения степени ассоциации индекса $IL-1\beta/RAN-1\beta$ с хронизацией ПИГН было проведено пошаговое определение относительного риска – ОР при различных значениях данного цитокинового индекса в диапазоне от 0,00014 до 0,000026 (см. табл. 4.4.2.3). Полученные результаты показывают, что статистически достоверная ассоциация индекса $IL-1\beta/RAN-1\beta$ с хроническим течением ПИГН проявляется лишь при его значениях $<0,000094$. Для группы больных с острым течением заболевания были характерны значения $IL-1\beta/RAN-1\beta$ выше 0,019. Пошаговое определение ОР развития острого ГН при различных значениях $IL-1\beta/RAN-1\beta$ позволило установить, что значения индекса $IL-1\beta/RAN-1\beta$ выше 0,019, но меньше, чем 0,056 повышают возможность острого течения ПИГН (см. табл. 4.4.2.4).

Таким образом, отношение $IL-1\beta/RAN-1\beta$, вычисленное на основе определения содержания цитокинов в моче, целесообразно использовать в качестве прогностического индекса для определения хронизации ПИГН в его дебюте.

Еще один важный вывод касается результатов анализа уровней цитокинов в группе пациентов с острым ПИГН – с благополучным течением заболевания, у которых к исходу года наблюдения наступало выздоровление. Сывороточные уровни преобладающего большинства провоспалительных цитокинов у этих пациентов спустя 12 мес от дебюта заболевания оказывались на значениях здоровых лиц, свидетельствуя об обратном развитии заболевания. Однако мочевые уровни свидетельствовали об обратном: на высоких уровнях оставались уровни продукции провоспалительных цитокинов – $IL-1\beta$ и $IL-17A$ с нефротоксическими и провоспалительными свойствами. Видимо влияния данных цитокинов уравновешивается выраженной продукцией противовоспалительного и нефропротективного цитокина – $RAN-1\beta$ и за счет повышения и восстановления до уровня здоровых значения $IL-1\beta/RAN-1\beta$. Однако повышенные уровни провоспалительных цитокинов свидетельствуют о незавершенности воспалительного процесса в почках, несмотря на достижение клинической ремиссии. Следовательно, ориентация лишь на временной фактор –

12 мес от манифестации заболевания – не достаточна для определения состояния воспалительного процесса в почках при ПИГН и установления его исхода.

Заключение

Результаты наших исследований подтверждают сложность патогенетических механизмов ПИГН в целом и хронизации ПИГН в частности. Условием хронизации ПИГН является расстройство баланса активирующейся в процессе гломерулярного повреждения продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Определение показателей цитокинового профиля крови мало информативно при ПИГН из-за плохой воспроизводимости результатов определения циркулирующих в крови цитокинов в связи с тем, что цитокины в крови могут быть блокированы собственными растворимыми рецепторами или рецепторными антагонистами. С этим же, вероятно, связана слабая выраженность корреляции уровней циркулирующих в крови цитокинов с содержанием цитокинов в моче, а также с общеклиническими лабораторными показателями крови и мочи, являющимися маркерами инфекционно-воспалительного процесса и повреждения в почках. Более информативно для анализа происходящих в почках патологических процессов, в том числе при ПИГН, изучение содержания цитокинов в моче. Экскретируемые с мочой цитокины, безусловно, являются продуктами их продукции внутрипочечными клетками врожденного и приобретенного иммунного ответа, мезангиальными клетками клубочков. Мочевые уровни большинства цитокинов в несколько раз превышают сывороточные уровни цитокинов в сыворотке не только у больных ПИГН, но и у здоровых лиц. Наши исследования показали, что абсолютные значения содержания цитокинов в моче могут искажать истинную картину цитокинового профиля мочи при патологии почек вследствие их зависимости от экскреторной функции почек. В связи с этим мы ориентировались при анализе показателей цитокинового профиля больных ПИГН на нормализованные по мочевому уровню креатинина уровни цитокинов в моче.

Для цитокинового профиля пациентов с острым ПИГН в дебюте заболевания характерно повышение продукции провоспалительных цитокинов при неизменном уровне типичного противовоспалительного цитокина – RAIL-1 β , в то же время для профиля хронического ПИГН свойственна недостаточная активация продукции провоспалительных цитокинов, усугубляющаяся я повышенной продукцией RAIL-1 β . Активация системы цитокинов, как известно, теснейшим образом связана с клетками врожденного иммунного ответа. Об этом свидетельствуют и полученные нами результаты корреляционного анализа между показателями цитокинового профиля и иммунологическими параметрами крови и мочи, среди которых наиболее важным является прямая связь дебютных значений нормализованного уровня IL-1 β и содержания в периферической крови CD14⁺TLR2⁺-клеток ($r_s=0,52$).

Сниженные уровни провоспалительных цитокинов в дебюте заболевания у больных с хроническим ПИГН – результат недостаточной активации клеток врожденного иммунитета в почках – макрофагов и мезангиальных клеток, имеющих рецепторы для распознавания внешних и внутренних патогенов – в частности TLR. Внутрпочечные макрофаги – рекрутированные из кровотока моноциты. В соответствии с нашими данными, у больных с хроническим течением ПИГН в дебюте заболевания уменьшено число моноцитов, экспрессирующих TLR2 и TLR4, что, возможно, обуславливает недостаточность восполняемости почек активными макрофагами – продуцентами провоспалительных цитокинов. К тому же из экспериментальных данных известно, что дефицит TLR2⁺ - и TLR4⁺ - клеток может вызывать недостаток T_{reg}-клеток и преобладание T_{eff}-клеток, что приводит к развитию аутоиммунных процессов, прогрессированию и хронизации гломерулярного повреждения. Свидетельством аутоиммунных процессов, включающихся в патогенез хронического ПИГН, являются изменения иммунологических показателей крови к 12 мес от момента дебюта заболевания: повышение ЦИК, уменьшение CD4⁺CD25⁺- клеток (в состав которых входит T_{reg}-клетки), снижение в сыворотке крови концентрации C3 и C4, рост содержания IgM и IgA (содержание IgG

снижено вследствие его повышенной экскреции с мочой как самого низкомолекулярного класса иммуноглобулинов, легко проходящих через поврежденный клубочковый фильтр). Возникает вопрос – в чем причина сниженного содержания $CD14^{+}TLR2^{+}$ -, $CD14^{+}TLR4^{+}$ -клеток у больных хроническим ПИГН? Возможно, это связано с генетическими причинами – генетическим полиморфизмом, наследованием больными с хроническим течением ПИГН аллелей генов TLR, обуславливающих слабость их экспрессии на моноцитах и недостаточную активацию клеток врожденного иммунитета. Недостаточная активации клеток врожденного иммунитета может быть связана и с недостаточностью их активации компонентами комплемента, которые также способны активировать макрофаги. Причем изменения в системе комплемента также могут быть связаны с генетическими факторами. Каковы бы ни были механизмы недостаточной активации продукции провоспалительных цитокинов в дебюте хронического ПИГН, результаты проведенного исследования свидетельствуют об определяющей роли особенностей цитокинового профиля в хронизации ПИГН.

Обнаруженные особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов у больных с различным характером течения ПИГН интегрируются в различиях в исходных значениях и характере изменений к исходу года цитокиновых индексов – $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ и $IFN-\gamma/IL-10$. Однако цитокиновый индекс $IFN-\gamma/IL-10$, рассчитанный на основе определения сывороточных уровней цитокинов, не пригоден для прогноза характера клинического течения ПИГН в связи с отсутствием различия между его значениями в группах больных. Индекс $IL-1\beta/RAIL-1\beta$ также не целесообразно использовать в этих целях из-за отсутствия корреляционных взаимоотношений исходных сывороточных уровней цитокинов с общелабораторными показателями крови и мочи.

Наиболее информативным показателем цитокинового профиля для прогнозирования характера клинического течения ПИГН является отношение $IL-1\beta/RAIL-1\beta$, рассчитанное по мочевым уровням $IL-1\beta$ и $RAIL-1\beta$: его значения меньше 0,000094 у больных в дебюте ПИГН являются предиктором развития

хронического течения заболевания. Для определения значения IL-1 β /RAIL-1 β достаточно использовать исследование содержания в моче лишь двух цитокинов. Не требуется вычисление нормализованных значений в связи с тем, что при вычислении отношения уровня IL-1 β к уровню RAIL-1 β сводится на нет влияние на этот показатель цитокинового профиля состояния экскреторной функции почек. Преимущество использования мочевых показателей содержания цитокинов – в неинвазивности данного способа определения показателей цитокинового статуса в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Постинфекционный гломерулонефрит у взрослых, встречающийся у 21,3% госпитализированных в 2007-2017гг. нефрологических больных Чувашии, характеризовался преобладанием среди этиологических факторов бактериальных и вирусные инфекций, склонностью с субклиническому течению в 37% и хронизации в 34 % случаев.

2. Особенности цитокинового профиля в дебюте постинфекционного гломерулонефрита определяют характер его клинического течения. Цитокиновый профиль мочи, характеризующийся в дебюте заболевания повышенными нормализованными уровнями провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A, TNF α и противовоспалительного цитокина IL-10, обуславливает благоприятное течение постинфекционного гломерулонефрита с исходом в выздоровление. Недостаточная активация продукции IL-1 β , IL-8, IL-17A, проявляющаяся в цитокиновом профиле мочи сниженными (относительно показателей группы пациентов с острым ПИГН) нормализованными уровнями провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-8, IL-17A и повышенным нормализованным уровнем противовоспалительного цитокина RAIL-1 β , ассоциированы с хроническим течением ПИГН.

3. Выявленные в дебюте заболевания у больных с хроническим течением гломерулонефрита специфические черты цитокинового профиля ассоциированы

с уменьшением содержания в периферической крови моноцитов, экспрессирующих TLR2 и TLR4.

4. Нормализованные по концентрации в моче креатинина значения мочевых уровней цитокинов более информативны для оценки цитокинового профиля у больных постинфекционным гломерулонефритом, чем абсолютные значения их содержания в моче и сыворотке крови.

5. В качестве прогностического индекса хронизации постинфекционного гломерулонефрита целесообразно использовать отношение $IL-1\beta/RAN-1\beta$, определенное по содержанию цитокинов в моче.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки цитокинового профиля у больных ПИГН следует использовать нормализованные по концентрации в моче креатинина показатели содержания цитокинов в моче.

2. В качестве прогностического показателя характера клинического течения ПИГН необходимо использовать индекс $IL-1\beta/RAN-1\beta$: его значения меньше 0,000094 у больных в дебюте ПИГН прогнозируют возможность развития хронического течения заболевания, а при значениях индекса $IL-1\beta/RAN-1\beta$ выше 0,019, но меньше, чем 0,056 прогнозируют возможность острого течения ПИГН.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АП – альтернативный путь активации системы комплемента

АПК – антигенпредставляющая клетка

ГКС – глюкокортикостероиды

ГН – гломерулонефрит

ГЧЗТ – гиперчувствительность замедленного типа

ГЧНТ – гиперчувствительность немедленного типа

ДК – дендритная клетка

ИК – иммунные комплексы

ЛП – лектиновый путь активации системы комплемента

МезПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит

МНК – мононуклеарные клетки

МНП – мембранозная нефропатия

МПГН – мембранознопролиферативный гломерулонефрит

НПМИ – нефропатия с минимальными изменениями

НС – нефротический синдром

ПИГН – постинфекционный гломерулонефрит

ПСГН – постстрептококковый гломерулонефрит

СК – система комплемента

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

С-РБ – С-реактивный белок

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

CD – Cluster of Differentiation (кластер дифференцировки)

HLA (Human Leukocyte Antigens) – главный комплекс гистосовместимости человека

IFN- γ – интерферон-гамма

IL – интерлейкин

MBL – mannose binding lectin (маннозо-связывающий лектин)

MHC (Major Histocompatibility Complex) – главный комплекс гистосовместимости

NK – естественные киллеры

PAMP – патогенассоциированные молекулярные паттерны

RAIL-1 β – рецепторный антагонист интерлейкина-1 β

Th1 – Т-хелперы первого типа

Th2 – Т-хелперы второго типа

TNF – фактор некроза опухоли

TLR – Толл-подобный рецептор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автономова, О.И. Цитокиновый баланс у больных гломерулонефритом острого и хронического течения / О.И. Автономова, Л.М. Карзакова // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 65. - № 4.3. – С. 368-374.

2. Бикбов, Б.Т. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по данным российского регистра заместительной почечной терапии. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества. Часть вторая / Б.Т. Бикбов, Н.А.Томилина // Нефрология и диализ. – 2016. – Т. 18. - № 2. – С. 98-164.

3. Варшавский, В.А. Об уточнении клинико-морфологической классификации хронического гломерулонефрита. / В.А. Варшавский, Е.П. Проскурнева, А.Б. Гасанов, Л.О. Севергина, Л.А. Шестакова // Нефрология и диализ. – 1999. – Т. 1. - № 2–3. – С. 100-106.

4. Куликова, Е.В. Конституциональная характеристика и течение хронического гломерулонефрита / Е.В. Куликова, А.В. Кухтевич, В.Г. Зилов // Нефрология и диализ. – 2003. – Т- 5. - №3. – С. 148-152

5. Жизневская, И.И. Динамика иммунологических показателей при острых и хронических гломерулонефритах у детей / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская, Н.С. Разинькова, З.Н. Калинина // Фундаментальные исследования. – 2014. - Т. 4. - №2. – С. 269-273 [Электронный журнал] URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33826> (дата обращения: 27.08.2017).

6. Жизневская, И.И. Особенности иммунного статуса у детей с острым и хроническим гломерулопатиями / И.И. Жизневская, И.Г. Хмелевская, Н.С. Разинькова и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2017. - № 4. – С. 42-45.

7. Иллек, Я.Ю. Показатели системного иммунитета у детей с острым и хроническим гломерулонефритом в разные периоды заболеваний / Я.Ю. Иллек,

Г.А. Зайцева, Е.Д. Тарасова и др. // Вятский медицинский вестник. – 2009. - № 2/4. - С. 66-69.

8. Картамышева, Н.Н. Некоторые патогенетические аспекты прогрессирования хронического гломерулонефрита у детей / Н.Н. Картамышева, А.Г. Кучеренко, О.В. Чумакова // Нефрология и диализ. - 2003. - № 1. С.48-51.

9. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.

10. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник /Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.

11. Лоскутова, С.А. Выживаемость больных первичным гломерулонефритом, дебютировавшим в детском возрасте / С.А. Лоскутова, А.В. Чупрова, Е.А. Мовчан // Педиатрия. - 2005. - № 4. - С. 29-33.

12. Мухин, Н.А. Диагностика и лечение болезней почек / Н.А. Мухин, И.Е. Тареева, Е.М. Шилов и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 384 с.

13. Певницкий, Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями / Л.А.Певницкий // Вестник АМН СССР. - 1988. - №7. - С. 48-51.

14. Ракитянская, И.А. Этиологические факторы развития острого пролиферативного гломерулонефрита / И.А. Ракитянская, А.А. Михайлов, Ваза Абу-Асба Наджиб // Нефрология. - 2000. - Т. 4. - № 1. - С. 7-9.

15. Рябов, С.И. Хронический гломерулонефрит / С.И. Рябов // Клин. мед. - 1984. - № 1. - С. 24-30.

16. Сигитова, О.Н. Хроническая болезнь почек у взрослого населения Республики Татарстан / О.Н. Сигитова, Е.В. Архипов, Э.И. Бикмухаметова // Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии: сб. науч. тр. V Поволжской межрегион. конф. РДО, 23-24 мая 2011 г. – Казань, 2011. – С. 95-96.

17. Сорокина, Е.В. Toll-подобные рецепторы и первичное распознавание патогена при дерматозах инфекционной и неинфекционной этиологии

/Е.В. Сорокина // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. - № 2. – С. 6-15.

18. Томилина, Н.А. Эпидемиология хронических заболеваний почек по данным Московского нефрологического центра почечной недостаточности / Н.А. Томилина, Б.Т. Бикбов // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7. – № 3. – С. 281-282.

19. Шилов, Е.М. Иммунологические механизмы развития нефритов / Е.М. Шилов Е.М. // Нефрология. – 1995. - № 1. – С. 125.

20. Шулутко, Б.И. Болезни печени и почек / Шулутко Б.И. - СПб.: Изд-во С.-Петербург. сан. - гигиен. мед. ин-та, 1993. - 479 с.

21. Akira, S. Toll-like receptor signaling / S. Akira, K. Takeda // Nat. Rev. Immunol. – 2004. - Vol. 4. - № 7. - P. 499-511.

22. Al-Eisa, A.A. Urinary excretion of IL-1 β , IL-6 and IL-8 cytokines during relapse and remission of idiopathic nephrotic syndrome / A.A. Al-Eisa, M. Al Rushood, R.J. Al-Attiyah // J. Inflamm. Res. - 2017. - Vol. 10. - P. 1-5.

23. Álvarez, K. Damage-associated molecular patterns and their role as initiators of inflammatory and auto-immune signals in systemic lupus erythematosus / K. Álvarez, G. Vasquez // Int. Rev. Immunol. – 2017. - Vol. 36. - № 5. - P. 259-270.

24. Anand, M. IgA-Dominant Acute Postinfectious Glomerulonephritis Presenting as Acute Renal Failure in a Kidney Transplant Recipient / M. Anand, J.P. Arroyo, H. Alhalabi et al. // Kidney Int. Rep. - 2017. - Vol. 2. - № 4. - P. 766-769.

25. Anders, H.J. Activation of toll-like receptor-9 induces progression of renal disease in MRL-Fas(lpr) mice / H.J. Anders, V. Vielhauer, V. Eis et al. // FASEB J. - 2004. - Vol. 18. - P. 534-536.

26. Anders, H.J. Bacterial CpG-DNA aggravates immune complex glomerulonephritis: role of TLR9-mediated expression of chemokines and chemokine receptors / H.J. Anders, B. Banas, Y. Linde et al. // J. Am. Soc. Nephrol. - 2003. - Vol. 14. - P. 317-326.

27. Anders, H.J. Beyond tissue injury-damage-associated molecular patterns, toll-like receptors, and inflammasomes also drive regeneration and fibrosis / H.J. Anders, L. Schaefer // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. - Vol. 25. - P. 1387–1400.

28. Anders, H.J. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 β and IL-1 α in Kidney Disease / H.J. Anders // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2016. - Vol. 27. - № 9. - P. 2564-2575.

29. Anderson, S. Current concepts of renal hemodynamics in diabetes / S. Anderson, J.P. Vora // *J. Diabetes Complications.* - 1995. - Vol. 9. - № 4. - P. 304-307.

30. Arango Duque G. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases / G. Arango Duque, A. Descoteaux // *J.Front. Immunol.* - 2014. - Vol. 5. – P. 491.

31. Atkins, R.C. The epidemiology of chronic kidney disease / R.C. Atkins // *Kidney Int.* - 2005. - Vol. 67. - № 94. - P. 14-18.

32. Atkinson, C. Low-dose targeted complement inhibition protects against renal disease and other manifestations of autoimmune disease in MRL/lpr mice / C. Atkinson, F. Qiao, H. Song et al. // *J. Immunol.* - 2008. - Vol. 180. - P. 1231–1238.

33. Attridge, K. Homeostasis and function of regulatory T cells (Tregs) in vivo: Lessons from TCR-transgenic Tregs / K. Attridge, L.S. Walker // *Immunol. Rev.* - 2014. - Vol. 259. - № 1. - P. 23–39.

34. Vent-Schmidt, J. The role of FOXP3 in regulating immune responses / J. Vent-Schmidt, J.M. Han, K.G. MacDonald, M.K. Levings // *Int. Rev. Immunol.* - 2014. - Vol. 33. - № 2. - P. 110–128.

35. Ayodele, O.E. Burden of chronic kidney disease: an international perspective / O.E. Ayodele, C.O. Alebiosu // *Adv. Chronic Kidney Dis.* - 2010. - Vol. 17. - P. 215-224.

36. Bai, J. Suppressor of Cytokine Signaling-1/STAT1 Regulates Renal Inflammation in Mesangial Proliferative Glomerulonephritis Models / J. Bai, L. Wu, X. Chen et al. // *Front. Immunol.* - 2018. - Vol. 9. - P. 1982.

37. Bakr, A. Tumor necrosis factor-alpha production from mononuclear cells in nephrotic syndrome / A. Bakr, M. Shokeir, F. El-Chenawi et al. // *Pediatr. Nephrol.* - 2003. - Vol. 18. - № 6. - P. 516-520.
38. Balow, J. E. Kidney disease in systemic lupus erythematosus / J. E. Balow // *Rheumatol. Int.* - 1991. - Vol. 11. - P. 113–115.
39. Batal, I. Glomerular inflammation correlates with endothelial injury and with IL-6 and IL-1 β secretion in the peripheral blood / I. Batal, S.A. De Serres, B.G. Mfarrej et al. // *Transplantation.* - 2014. - Vol. 97. - № 10. - P. 1034-1042.
40. Beal, A.L. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction / A.L. Beal, F.B. Cerra // *JAMA.* - 1994. - Vol. 271. - № 3. - P. 226-233.
41. Beck, L.H. Jr. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy / L.H. Beck Jr., R.G. Bonegio, G. Lambeau et al. // *N. Engl. J. Med.* 2009. - Vol. 361. - № 1. - P. 11-21.
42. Berger, S.P. Complement in glomerular injury / S.P. Berger, M.R. Daha // *Semin. Immunopathol.* - 2007. - Vol. 29. - P. 375–384.
43. Berthoux, F. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy / F. Berthoux, H. Suzuki, L. Thibaudin et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2012. - Vol. 23. – P. 1579–1587.
44. Besbas, N. Monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 levels in children with acute poststreptococcal glomerulonephritis / N. Besbas, F. Ozaltin, F. Catal et al. // *Pediatr. Nephrol.* - 2004. - Vol. 19. - P. 864–868.
45. Bomback, A.S. Complement-Mediated Glomerular Diseases: A Tale of 3 Pathways /A.S. Bomback, G.S. Markowitz, G.B. Appel // *Kidney Int. Rep.* - 2016. - Vol. 1. - № 3. - P. 148-155.
46. Brähler, S. Opposing Roles of Dendritic Cell Subsets in Experimental GN / S. Brähler, B.H. Zinselmeyer, S. Raju et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2017. - Vol. 29. - № 1. - P. 138-154.

47. Buckner, J.H. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases / J.H. Buckner // *Nat. Rev. Immunol.* - 2010. - Vol. 10. - № 12. - P. 849-859.

48. Caramalho, I. Regulatory T Cells Selectively Express Toll-like Receptors and Are Activated by Lipopolysaccharide / I. Caramalho, T. Lopes-Carvalho, D. Ostler et al. // *The Journal of Experimental Medicine.* - 2003. - Vol. 197. - № 4. - P. 403-411.

49. Carapetis, J.R. The global burden of group A streptococcal diseases / J.R. Carapetis, A.C. Steer, E.K. Mulholland et al. // *Lancet Infect. Dis.* - 2005. - Vol. 5. - P. 685–694.

50. Chadban, S.J. Interleukin-10 differentially modulates MHC class II expression by mesangial cells and macrophages in vitro and in vivo / S.J. Chadban, G.H. Tesch, R. Foti et al. // *Immunology.* - 1998. - Vol. 94. - № 1. - P. 72-78.

51. Chadban, S.J. Glomerulonephritis / S.J. Chadban, R.C. Atkins // *Lancet.* - 2005. - Vol. 365. - P. 1797.

52. Chandler, C.E. Bacterial lipids: powerful modifiers of the innate immune response / C.E. Chandler, R.K. Ernst // *F 1000 Research.* - 2017. - Vol. 6. - P. 1334.

53. Chávez, V. V. Epidemiology of glomerular disease in adults: a database review / V. V. Chávez, C.C. Orizaga, F.J.G.Becerra et al. // *Gac. Med. Mex.* - 2014. - Vol. 150. - № 5. - P. 403-408.

54. Chen, A. Interleukin-1 receptor antagonist modulates the progression of a spontaneously occurring IgA nephropathy in mice / A. Chen, L.F. Sheu, W.Y. Chou et al. // *Am. J. Kidney Dis.* - 1997. - Vol. 30. - № 5. - P. 693–702.

55. Chen, W.Y. Emerging Roles of IL-33/ST2 Axis in Renal Diseases / W.Y. Chen, L.C. Li, J.L. Yang // *Int. J. Mol. Sci.* - 2017. - Vol. 18. - № 4. - P. 783.

56. Chen, X. Acute postinfectious glomerulonephritis with a large number of crescents caused by *Mycoplasma pneumoniae* / X. Chen, W. Xu, J. Du et al. // *Indian J. Pathol. Microbiol.* - 2015. - Vol. 58. - № 3. - P. 374-376.

57. Chen, X. Toll-like receptor 4 is involved in a protective effect of rhein on immunoglobulin A nephropathy / X. Chen, S. Peng, H. Zeng et al. // *Indian Journal of Pharmacology.* - 2015. - Vol. 47. - № 1. - P. 27-33.

58. Cho, B.S. Upregulation of interleukin-4 and CD23/Fc epsilon RII in minimal change nephrotic syndrome / B.S. Cho, S.R. Yoon, J.Y. Jang et al. // *Pediatr. Nephrol.* - 1999. - Vol. 13. - № 3. - P. 199–204.
59. Cochrane, C.G. Immune complex disease in experimental animals and man / C.G. Cochrane, D. Koffler // *Adv. Immunol.* - 1973. - Vol. 16. - P. 185-264.
60. Colin, E.M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis / E.M. Colin, P.S. Asmawidjaja, J.P. van Hamburg et al. // *Arthritis Rheum.* - 2010. - Vol. 62. - № 1. - P. 132–42.
61. Couser, W.G. Basic and Translational Concepts of Immune-Mediated Glomerular Diseases / W.G. Couser // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2012. - Vol. 23. - № 3. - P. 381-399.
62. Couser, W.G. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis – an update / W.G. Couser // *J. Bras. Nefrol.* - 2016. - Vol. 38. - № 1. - P. 107-122.
63. Couser, W.G. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis / W.G. Couser // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - Vol. 13. - P. 10–15.
64. Couser, W.G. Primary Membranous Nephropathy / W.G. Couser // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2017. - Vol. 12. - № 6. - P. 983-997.
65. Cronkite, D.A. The Regulation of Inflammation by Innate and Adaptive Lymphocytes / D.A. Cronkite, T.M. Strutt // *J. Immunol. Res.* - 2018; 2018:1467538. Published online 2018 Jun 11. doi: 10.1155/2018/1467538.
66. D'Agati, V.D. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal / V.D. D'Agati, A.B. Fogo, J.A. Bruijn et al. // *Am. J. Kidney Dis.* - 2004. - Vol. 43. - P. 368-382.
67. De Groote, D. Direct stimulation of cytokines (IL-1 beta, TNF-alpha, IL-6, IL-2, IFN-gamma and GM-CSF) in whole blood. I. Comparison with isolated PBMC stimulation / D. De Groote, P.F. Zangerle, Y. Gevaert et al. // *Cytokine.* - 1992. - Vol. 4. - № 3. - P. 239-248.

68. Debiec, H. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies / H. Debiec, V. Guignonis, B. Mougenot et al. // *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol. 346. - № 26. - P. 2053-2060.

69. Debiec, H. Immune response against autoantigen PLA2R is not gambling: Implications for pathophysiology, prognosis and therapy / H. Debiec, P. Ronco // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2016. - Vol. 27. - P. 1275–1277.

70. Demir, N. sCTLA-4, CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in Behçet's disease patients / N. Demir, F. Ilhan, T. Demir, A. Godekmerdan // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 2012. - Vol. 30. - № 3. - P. 116–117.

71. Devarapu, S.K. Toll-like receptors in lupus nephritis / S.K. Devarapu, H.J. Anders // *J. Biomed. Sci.* - 2018. - Vol. 25. - № 1. - P. 35.

72. Duffield, J.S. Macrophages and immunologic inflammation of the kidney / J.S. Duffield // *Semin. Nephrol.* - 2010. - Vol. 30. - P. 234–254.

73. Dumestre-Pérard, C. Antibodies targeting circulating protective molecules in lupus nephritis: Interest as serological biomarkers / C. Dumestre-Pérard, G. Clavarino, S. Colliard et al. // *Autoimmun. Rev.* - 2018. - Vol. 17. - № 9. - P. 890-899.

74. Ehlers, S. Differentiation of T cell lymphokine gene expression: the in vitro acquisition of T cell memory / S. Ehlers, K.A. Smith // *J. Exp. Med.* - 1991. - Vol. 173. - № 1. - P. 25-36.

75. Eisenstein, E.M. The T(reg)/Th17 cell balance: A new paradigm for autoimmunity / E.M. Eisenstein, C.B. Williams // *Pediatr. Res.* - 2009. - Vol. 65. - № 5/2. - P. 26–31.

76. Espinosa, M. Spanish Group for Study of Glomerular D Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy / M. Espinosa, R. Ortega, M. Sanchez et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2014. - Vol. 9. – P. 897–904.

77. Feng, Q. Y-box protein 1 stimulates mesangial cell proliferation via activation of ERK1/2 / Q. Feng, S. Huang, A. Zhang et al. // *Nephron. Exp. Nephrol.* - 2009. - Vol. 113. - № 1. - P. 16-25.

78. Ferrario, F. The detection of monocytes in human glomerulonephritis / F. Ferrario, A. Castiglione, G. Colasanti et al. // *Kidney Int.* 1985. - Vol. 28. - P. 513–519.
79. Floege, J. Primary glomerulonephritides / J. Floege, K. Amann // *Lancet.* - 2016. - Vol. 387. - P. 2036-2048.
80. Fogo, A.B. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis / A.B. Fogo // *Nat. Rev. Nephrol.* - 2014. - Vol. 11. - № 2. - P. 76-87.
81. Francis, J.M. Membranous nephropathy: A journey from bench to bedside / J.M. Francis, L.H. Beck Jr., D.J. Salant // *Am. J. Kidney Dis.* - 2016. - Vol. 68. - P. 138–147.
82. Furrie, E. Toll-like receptors-2, -3 and -4 expression patterns on human colon and their regulation by mucosal-associated bacteria / E. Furrie, S. Macfarlane, G. Thomson // *Immunology.* - 2005. - Vol. 115. - № 4. - P. 565-574.
83. Furuichi, K. Interleukin-1-dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemiareperfusion injury / K. Furuichi, T. Wada, Y. Iwata et al. // *Crit. Care Med.* - 2006. - Vol. 34. - № 9. - P. 2447-2455.
84. Futrakul, N. Hemodynamic maladjustment and disease progression in nephrosis with FSGS / N. Futrakul, P. Siriviriyakul, T. Deekajorndej, P. Futrakul // *Ren. Fail.* - 2004. - Vol. 26. - № 3. - P. 231-236.
85. Gale, D.P. Galactosylation of IgA1 is associated with common variation in C1GALT1 / D.P. Gale, K. Molyneux, D. Wimbury et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2017. - Vol. 28. – P. 2158-2166.
86. Gao, J. Association Between IFN- γ Gene Polymorphisms and IgA Nephropathy in a Chinese Han Population / J. Gao, L. Wei, X. Liu et al. // *Kidney Blood Press. Res.* - 2017. - Vol. 42. - № 1. - P. 136-144.
87. Garrett-Sinha, L.A. IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus / L.A. Garrett-Sinha, S. John, S.L. Gaffen // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2008. - Vol. 20. - P. 519–525.

88. Glassock, R.J. Rapidly progressive glomerulonephritis /R.J. Glassock, A.H. Cohn, S.G. Adler // in: B.M. Brenner (Ed.) The Kidney, 5th ed. Philadelphia: W.B. Sanders Co., 1996. - P. 1402–1410.

89. Haas, C. IFN-gamma is essential for the development of autoimmune glomerulonephritis in MRL/lpr mice / C. Haas, B. Ryffel, M. Le Hir // J. Immunol. - 1997. - Vol. 158. - № 11. - P. 5484-5491.

90. Hall, B.M. T Cells: Soldiers and Spies—The Surveillance and Control of Effector T Cells by Regulatory T Cells / B.M. Hall // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2015. - Vol. 10. - № 11. - P. 2050–2064.

91. Heil, F. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8 / F. Heil, H. Hemmi, H. Hochrein et al. // Science. - 2004. - Vol. 303. - P. 1526-1529.

92. Hemmi, H. Toll-like receptor recognizes bacterial DNA / H. Hemmi, O. Takeuchi, T. Kawai et al. // Nature. - 2000. - Vol. 408. – P. 740-745.

93. Herlitz L.C. IgA Nephropathy with Minimal Change Disease / L.C. Herlitz, A.S. Bomback, M.B. Stokes et al. // J. Am. Soc. Nephrol. - 2014. - Vol. 6. – P. 1033–1039.

94. Hisano, S. Mesangial IgA2 deposits and lectin pathway-mediated complement activation in IgA glomerulonephritis / S. Hisano, M. Matsushita, T. Fujita et al. // Am. J. Kidney. Dis. - 2001. - Vol. 38. – P. 1082–1088.

95. Hoe, E. The contrasting roles of Th17 immunity in human health and disease / E. Hoe, J. Anderson, J. Nathanielsz et al. // Microbiol. Immunol. - 2017. - Vol. 61. - № 2. - P. 49-56.

96. Hogan, J.J. Drug-induced glomerular disease: immune-mediated injury / J.J. Hogan, G.S. Markowitz, J. Radhakrishnan // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2015. - Vol. 10. - № 7. - P. 1300-1310.

97. Holdsworth, S.R. Abrogation of macrophage-dependent injury in experimental glomerulonephritis in the rabbit. Use of an antimacrophage serum / S.R. Holdsworth, T.J. Neale, C.B. Wilson // J. Clin. Invest. - 1981. - Vol. 68. - P. 686–698.

98. Holdsworth, S.R. Cytokines: Names and Numbers You Should Care About / S.R. Holdsworth, P.Y. Gan // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2015. - Vol. 10. - № 12. - P. 2243-2254.

99. Hricik, D.E. Glomerulonephritis / D.E. Hricik, M. Chung-Park, J.R. Sedor // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol. 339. - P. 888–899.

100. Hua, K.F. Osthole mitigates progressive IgA nephropathy by inhibiting reactive oxygen species generation and NF- κ B/NLRP3 pathway / K.F. Hua, S.M. Yang, T.Y. Kao et al. // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8. - № 10. – e.77794.

101. Huang, H.D. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in Chinese patients with end-stage renal disease secondary to IgA nephropathy / H.D. Huang, F.J. Lin, X.J. Li et al. // *Chin. Med. J.* - 2010. - Vol. 123. - P. 3238-3242.

102. Imtiaz, S. Analysis of renal diseases detected in renal biopsies of adult patients: A single-center experience / S. Imtiaz, M.F. Drohliya, K. Nasir et al. // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* - 2017. - Vol. 28. - № 2. - P. 368-378.

103. Ito, Y. IL-1 as a target in inflammation / Y. Ito, N. Kaneko, T. Iwasaki et al. // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* - 2015. - Vol. 15. - № 3. - P. 206-211.

104. Iwasaki, A. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses / A. Iwasaki, R. Medzhitov // *Nat. Immunol.* - 2004. - Vol. 5. - P. 987-995.

105. Iwatani, H. CD16⁺CD56⁺ cells are a potential culprit for hematuria in IgA nephropathy / H. Iwatani, Y. Nagasawa, R. Yamamoto et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* - 2015. - Vol. 19. - № 2. - P. 216-224.

106. Janeway, C.A.Jr. Innate immune recognition / C.A. Janeway Jr., R. Medzhitov // *Annu. Rev. Immunol.* - 2002. - Vol. 20. - P. 197-216.

107. Jha, V. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives / V. Jha, G. Garcia-Garcia, K. Iseki et al. // *Lancet.* - 2013. - Vol. 382. - P. 260–272.

108. Ji, M. C5a Induces the Synthesis of IL-6 and TNF- α in Rat Glomerular Mesangial Cells through MAPK Signaling Pathways / M. Ji, Y. Lu, C. Zhao et al. // *PLoS One.* - 2016. - Vol. 11. - № 9. – e.0161867.

109. Jia, Y.P. TLR2/TLR4 activation induces Tregs and suppresses intestinal inflammation caused by *Fusobacterium nucleatum* in vivo / Y.P. Jia, K. Wang, Z.J. Zhang et al. // *PLoS One*. - 2017. - Vol. 12. - № 10. – e.0186179.

110. Jordan, S.C. Serum interleukin-2 levels in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. Relationship to clinical course and cyclosporin A therapy / S.C. Jordan, S.U. Querfeld, M. Toyoda, J. Prehn // *Pediatr. Nephrol.* - 1990. - Vol. 4. - № 2. - P. 166-168.

111. Kalavrizioti, D. T helper (Th)-cytokines in the urine of patients with primary glomerulonephritis treated with immunosuppressive drugs: can they predict outcome? / D. Kalavrizioti, M. Gerolymos, M. Rodi et al. // *Cytokine*. - 2015. - Vol. 76. - № 2. - P. 260–269.

112. Kambham, N. Postinfectious glomerulonephritis / N. Kambham // *Adv. Anat. Pathol.* - 2012. - Vol. 19. - № 5. - P. 338-347.

113. Kanai, T. Macrophage inflammatory protein-1beta and interleukin-8 associated with idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome / T. Kanai, T. Yamagata, M.Y. Momoi // *Pediatr. Int.* - 2009. - Vol. 51. - № 4. - P. 443–447.

114. Kanjanabuch, T. An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide / T. Kanjanabuch, W. Kittikowit, S. Eiam-Ong // *Nat. Rev. Nephrol.* - 2009. - Vol. 5. - P. 259-269.

115. Karauzum, H. Adaptive Immunity against *Staphylococcus aureus* / H. Karauzum, S.K.Datta // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* - 2017. - Vol. 409. - P. 419-439.

116. Khalili, A. CD4+CD25+CD127low FoxP3+ regulatory T cells in Crohn's disease / A. Khalili, S. Ebrahimpour, I. Maleki et al. // *Rom. J. Intern. Med.* - 2018. - Vol. 56. - № 3. - P. 158-166.

117. Kim, A.H. B cell-derived IL-4 acts on podocytes to induce proteinuria and foot process effacement / A.H. Kim, J.J. Chung, S. Akilesh et al. // *JCI Insight*. - 2017. - Vol. 2. - № 21. – e.81836.

118. Kimura, J. Overexpression of Toll-like receptor 8 correlates with the progression of podocyte injury in murine autoimmune glomerulonephritis / J. Kimura, O. Ichii, K. Miyazono et al. // *Scientific Reports*. - 2014. - Vol. 4. – P. 7290.

119. Kitching, A.R. Dendritic cells in progressive renal disease: some answers, many questions / A.R. Kitching // *Nephrol. Dial. Transplant*. - 2014. - Vol. 29. - № 12. - P. 2185-2193.

120. Kitching, A.R. Interleukin-10 inhibits experimental mesangial proliferative glomerulonephritis / A.R. Kitching, M. Katerelos, S.J. Mudge et al. // *Clin. Exp. Immunol.* - 2002. - Vol. 128. - № 1. - P. 36-43.

121. Korn, T. Myelin-specific regulatory T cells accumulate in the CNS but fail to control autoimmune inflammation / T. Korn, J. Reddy, W. Gao et al. // *Nat. Med.* - 2007. - Vol. 13. - № 4. - P. 423–431.

122. Korn, T. IL-17 and Th17 Cells / T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, V.K. Kuchroo // *Annu. Rev. Immunol.* – 2009. - Vol. 27. - P. 485–517.

123. Krebs, C.F. T helper type 17 cells in immune-mediated glomerular disease / C.F. Krebs, T. Schmidt, J.H. Riedel, U. Panzer // *Nat. Rev. Nephrol.* - 2017. - Vol. 13. - № 10. - P. 647-659.

124. Krieg, A.M. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects / A.M. Krieg // *Annu. Rev. Immunol.* - 2002. - Vol. 20. - P. 709-760.

125. Krieg, A.M. CpG motifs in bacterial DNA trigger direct B-cell activation / A.M. Krieg, A.K. Yi, S. Matson et al. // *Nature*. - 1995. - Vol. 374. - P. 546-549.

126. Kronbichler, A. The Influence and Role of Microbial Factors in Autoimmune Kidney Diseases: A Systematic Review / A. Kronbichler, J. Kerschbaum, G. Mayer // *J. Immunol. Res.* - 2015; 2015:858027. Published online 2015 May 18. doi: 10.1155/2015/858027

127. Krug, A. Herpes simplex virus type 1 activates murine natural interferon-producing cells through toll-like receptor 9 / A. Krug, G.D. Luker, W. Barchet et al. // *Blood*. - 2004. - Vol. 103. - P. 1433-1437.

128. Krutzik S.R. The role of Toll-like receptors in host defense against microbial infection / S.R. Krutzik, P.A. Sieling, R.L. Modlin // *Current Opinion in Immunology* 2001. – Vol. 13. – P. 104–108.

129. Kurts, C. The immune system and kidney disease: Basic concepts and clinical implications / C. Kurts, U. Panzer, H.J. Anders, A.J. Rees // *Nat. Rev. Immunol.* - 2013. - Vol. 13. - № 10. - P. 738–753.

130. Kwilasz, A.J. The therapeutic potential of interleukin-10 in neuroimmune diseases / A.J. Kwilasz, P.M. Grace, P. Serbedzija et al. // *Neuropharmacology.* - 2015. - Vol. 96 (Pt A). - P. 55-69.

131. Lai, K.N. Podocyte injury induced by mesangial-derived cytokines in IgA nephropathy / K.N. Lai, J.C. Leung, L.Y. Chan et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 24. - № 1. - P. 62-72.

132. Lan, H.Y. Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist / H.Y. Lan, D.J. Nolic-Paterson, M. Zarama et al. // *Kidney Int.* - 1993. - Vol. 43. - № 2. - P. 479–485.

133. Lanier, L.L. Up on the tightrope: Natural killer cell activation and inhibition / L.L. Lanier // *Nat. Immunol.* - 2008. - Vol. 9. - P. 495–502.

134. Latz, E. TLR9 signals after translocating from the ER to CpG DNA in the lysosome / E. Latz, A. Schoenemeyer, A. Visintin et al. // *Nat. Immunol.* - 2004. - Vol. 5. - P. 190-198.

135. Lau, Y.K. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: its impact on IgAN and its progression to end-stage renal failure among Chinese in Singapore / Y.K. Lau, K.T. Woo, H.L. Choong et al. // *Nephron. Physiol.* - 2004. - Vol. 97. - P. 1-8.

136. Lech, M. The pathogenesis of lupus nephritis / M. Lech, H.J. Anders // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2013. - Vol. 24. - P. 1357–1366.

137. Lichtnekert, J. Anti-GBM glomerulonephritis involves IL-1 but is independent of NLRP3/ASC inflammasome-mediated activation of caspase-1 / J. Lichtnekert, O.P. Kulkarni, S.R. Mulay et al. // *PLoS One.* - 2011. - Vol. 6. - № 10. - e.26778.

138. Lichtnekert, J. Trif is not required for immune complex glomerulonephritis: dying cells activate mesangial cells via Tlr2/Myd88 rather than Tlr3/Trif / J. Lichtnekert, V. Vielhauer, D. Zecher et al. // *American Journal of Physiology: Renal Physiology*. - 2009. - Vol. 296. - P. 867–874.

139. Liu, Q. The molecular mechanisms of TLR-signaling cooperation in cytokine regulation. / Q. Liu, J.L. Ding // *Cell. Biol.* - 2016. - Vol. 94. - № 6. - P. 538-542.

140. Lorenz, G. Neutrophils, dendritic cells, toll-like receptors, and interferon-alpha in lupus nephritis / G. Lorenz, H.J. Anders // *Semin. Nephrol.* -2015. - Vol. 35. - P. 410–426.

141. Łukawska, E. The role of the alternative pathway of complement activation in glomerular diseases / E. Łukawska, M. Polcyn-Adamczak, Z.I. Niemir // *Clinical and Experimental Medicine*. - 2018. - Vol. 18. - № 3. - P. 297-318.

142. Luo, C. Long-term prognosis for Chinese adult patients with acute postinfectious glomerulonephritis / C. Luo, Z. Tang, D. Chen et al. // *Clin. Nephrol.* - 2011. - Vol. 76. - P. 186–194.

143. Maillard, N. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy / N. Maillard, R.J. Wyatt, B.A. Julian et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2015. - Vol. 26. – P. 1503–1512.

144. Malafrente, P. Paulista Registry of glomerulonephritis: 5-year data report / P. Malafrente, G. Mastroianni-Kirsztajn, G.N. Betônico et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2006. - Vol. 21. - P. 3098-3105.

145. Martinon, F. The inflammasome: a molecule platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1 β /F. Martinon, K. Burns, J. Tschopp // *Mol. Cell.* – 2002. - Vol. 10. – P. 417-426.

146. Maruyama, K. Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in childhood IgA nephropathy / K. Maruyama, M. Yoshida, H. Nishio et al. // *Pediatr. Nephrol.* – 2001. - Vol. 16. - P. 350-355.

147. Meng, X.M. Inflammatory processes in renal fibrosis / X.M. Meng, D.J. Nikolic-Paterson, H.Y. Lan // *Nat. Rev. Nephrol.* - 2014. - Vol. 10. - № 9. - P. 493–503.
148. Mills, J.A. Systemic lupus erythematosus / J.A. Mills // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - Vol. 330. - P. 1871–1879.
149. Montseny, J.J. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature / J.J. Montseny, A. Meyrier, D. Kleinknecht et al. // *Medicine (Baltimore)*. - 1995. - Vol. 74. - P. 63–73.
150. Mori, H. Monocyte chemoattractant protein-1 A-2518G gene polymorphism and renal survival of Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy / H. Mori, Y. Kaneko, I. Narita et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* - 2005. - Vol. 9. - № 4. - P. 297-303.
151. Moroni, G. Long-term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infection in adults / G. Moroni, C. Pozzi, S. Quaglini et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2002. - Vol. 17. - P. 1204–1211.
152. Moroni, G. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must / G. Moroni, C. Ponticelli // *Autoimmun. Rev.* - 2014. - Vol. 13. - № 7. - P. 723-729.
153. Murali-Krishna K. Counting antigen-specific CD8 T cells: a reevaluation of bystander activation during viral infection / K. Murali-Krishna, J.D. Altman, M. Suresh et al. // *Immunity*. - 1998. - Vol. 8. - № 2. - P. 177-187.
154. Naciute, M. Increased Numbers of CD4+CD25+ and CD8+CD25+ T-Cells in Peripheral Blood of Patients with Rheumatoid Arthritis with Parvovirus B19 Infection / M. Naciute, G. Maciunaite, D. Mieliauskaite et al. // *In Vivo*. - 2017. - Vol. 31. - № 2. - P. 181-185.
155. Nasr, S.H. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature / S.H. Nasr, G.S. Markowitz, M.B. Stokes et al. // *Medicine (Baltimore)*. - 2008. - Vol. 87. - P. 21–32.
156. Nasr, S.H. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults / S.H. Nasr, J. Radhakrishnan, V.D. D'Agati // *Kidney Int.* - 2013. - Vol. 83. - № 5. - P. 792-803.

157. Nasr, S.H. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease / S.H. Nasr, V.D. D'Agati // *Nephron. Clin. Pract.* - 2011. - Vol. 119. - P. 18–25.

158. Nawijn, M.C. TLR-2 activation induces regulatory T cells and long-term suppression of asthma manifestations in mice / M.C. Nawijn, A.C. Motta, R. Gras et al. // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8. - № 2. – e.55307.

159. Nayer, A. IgA-dominant post-infectious glomerulonephritis; making another case in support of renal biopsy in type 2 diabetic nephropathy / A. Nayer, G. Davda, R. Pai, L.M.Ortega // *J. Renal Inj. Prev.* - 2016. - Vol. 5. - № 1. - P. 45-47.

160. Nguyen, M.T. Lipoproteins of Gram-Positive Bacteria: Key Players in the Immune Response and Virulence / M.T. Nguyen, F. Götz // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* - 2016. - Vol. 80. - № 3. - P. 891-903.

161. Noris, M. Genetics of Immune-Mediated Glomerular Diseases: Focus on Complement / M. Noris, G. Remuzzi // *Semin. Nephrol.* - 2017. - Vol. 37. - № 5. - P. 447-463.

162. Noronha, I.L. Cytokines and growth factors in renal disease / I.L. Noronha, Z. Niemir, H. Stein, R. Waldherr // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1995. - Vol. 10. - № 6. - P. 775–786.

163. Novak, J. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy / J. Novak, B.A. Julian, J. Mestecky, M.B. Renfrow // *Semin. Immunopathol.* - 2012. - Vol. 34. - № 3. - P. 365-382.

164. Ohyama, K. Proteomic profiling of antigens in circulating immune complexes associated with each of seven autoimmune diseases / K. Ohyama, M. Baba, M. Tamai et al. // *Clin Biochem.* - 2015. - Vol. 48. - № 3. - P. 181-185.

165. Okamoto, A. Kidney-infiltrating CD4+ T-cell clones promote nephritis in lupus-prone mice / A. Okamoto, K. Fujio, N.H. Tsuno et al. // *Kidney Int.* - 2012. - Vol. 82. - № 9. - P. 969-979.

166. Omokawa, A. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in patients with membranous nephropathy and anti-U1 ribonucleoprotein antibody / A. Omokawa,

A. Komatsuda, M. Nara et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2012. - Vol. 27. - № 5. – P.1937-1941.

167. Ortega, L.M. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease / L.M. Ortega, A. Fornoni // *Int. J. Interferon Cytokine Mediator Res.* - 2010. - Vol. 2. – P. 49-62.

168. Ostmann, A. Regulatory T cell-derived IL-10 ameliorates crescentic GN / A. Ostmann, H.J. Paust, U. Panzer et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2013. - Vol. 24. - №6. - P. 930-942.

169. Ozinsky, A. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors / A. Ozinsky, D.M. Underhill, J.D. Fontenot et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2000. - Vol. 97. - P. 13766-13771.

170. Pan, Q. Role of basophils in the pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: a literature review / Q. Pan, J. Wu, J.Tao et al. // *Exp. Ther. Med.* - 2014. - Vol. 8. - № 4. - P. 1027–1031.

171. Patole, P.S. Expression and regulation of Toll-like receptors in lupus-like immune complex glomerulonephritis of MRL-Fas(lpr) mice / P.S. Patole, R.D. Pawar, M. Lech et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2006. - Vol. 21. - № 11. - P. 3062–3073.

172. Patole, P.S. Viral double-stranded RNA aggravates lupus nephritis through Toll-like receptor 3 on glomerular mesangial cells and antigen-presenting cells / P.S. Patole, H.J. Gröne, S. Segerer et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 1326-1338.

173. Pawar, R.D. Toll-like receptor-7 modulates immune complex glomerulonephritis / R.D. Pawar, P.S. Patole, D. Zecher et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - Vol. 17. - № 1. - P. 141-149.

174. Pedigo, C.E. Local TNF causes NFATc1-dependent cholesterol-mediated podocyte injury / C.E. Pedigo, G.M. Ducasa, F. Leclercq et al. // *J. Clin. Invest.* - 2016. - Vol. 126. - № 9. - P. 3336-3350.

175. Pei, Y. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients / Y. Pei, J. Scholey, K. Thai et al. // *J. Clin. Invest.* – 1997. - Vol. 100. - P. 814-820.

176. Pereira, Wde F. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome: a review of clinical and experimental studies / Wde F. Pereira, G.E. Brito-Melo, F.T. Guimarras et al. // *Inflamm. Res.* - 2014. - Vol. 63. - № 1. - P. 1–12.

177. Peters, H. Angiotensin II blockade and low-protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis / H. Peters, W.A. Border, N.A. Noble // *Kidney Int.* - 2000. - Vol. 57. - № 4. - P. 1493-1501.

178. Phoon, R.K. T-bet deficiency attenuates renal injury in experimental crescentic glomerulonephritis / R.K. Phoon, A.R. Kitching, D. Odobasic et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2008. - Vol. 19. - P. 477–485.

179. Pisetsky, D.S. Systemic lupus erythematosus: a matter of life and death / D.S. Pisetsky, L. Rönnblom // *Arthritis Rheum.* - 2009. - Vol. 60. - P. 1567–1570.

180. Placier, S. Renal hemodynamics and development of renal fibrotic lesions during hypertension / S. Placier, M. Flamant, J.J. Boffa et al. // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 2006. - Vol. 99. - № 7-8. - P. 697-700.

181. Polhill, T. IL-2/IL-2Ab complexes induce regulatory T cell expansion and protect against proteinuric CKD / T. Polhill, , G.Y. Zhang, M. Hu et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2012. - Vol. 23. - № 8. - P. 1303-1308.

182. Prakash, S. Prediction of susceptible biomarkers for end stage renal disease among North Indians / S. Prakash, A.N. Sarangi, G. Tripathi et al. // *Nephrology (Carlton)*. - 2016. - Vol. 21. - № 7. - P. 592-600.

183. Prasad, N. Infection-Induced Kidney Diseases / N. Prasad, M.R. Patel // *Front. Med. (Lausanne)*. - 2018. - Vol. 5. - P. 327.

184. Remuzzi, A. Effect of angiotensin II antagonism on the regression of kidney disease in the rat / A. Remuzzi, E. Gagliardini, C. Donadoni et al. // *Kidney Int.* - 2002. - Vol. 62. - № 3. - P. 885-894.

185. Ricardo, S.D. Macrophage diversity in renal injury and repair / S.D. Ricardo, G.H. Van, A.A. Eddy // *J. Clin. Invest.* - 2008. - Vol. 118. - P. 3522–3530.

186. Rijnink, E.C. Idiopathic non-lupus full-house nephropathy is associated with poor renal outcome / E.C. Rijnink, Y.K. Teng, T. Kraaij et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2017. - Vol. 32. - № 4- P. 654–662.

187. Ring, T. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: proof of principle and conundrum? / T. Ring, B.B. Pedersen, G. Salkus et al. // *Clin. Kidney J.* - 2015. - Vol. 8. – P. 489–491.

188. Ritz, E. Effect of renovascular hypertension on experimental glomerulonephritis in rats / E. Ritz, S. Orth, T. Weinreich, J. Wagner // *J. Lab. Clin. Med.* - 1999. - Vol. 134. - № 3. - P. 292-303.

189. Rodriguez-Iturbe, B. Attack rate of poststreptococcal nephritis in families. A prospective study / B. Rodriguez-Iturbe, L. Rubio, R. Garcia // *Lancet.* - 1981. - Vol. 1. - P. 401–403.

190. Rosenblad, T. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy / T. Rosenblad, J. Rebetz, M. Johansson et al. // *Pediatr. Nephrol.* - 2014. - Vol. 29. – P. 2225–2228.

191. Rutishauser, R.L. Generating diversity: transcriptional regulation of effector and memory CD8 T-cell differentiation / R.L. Rutishauser, S.M. Kaech // *Immunol. Rev.* - 2010. - Vol. 235. - № 1. - P. 219-233.

192. Salant, D.J. Membranous nephropathy. Chapter 20 /D.J. Salant, D.C. Cattran // In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th Ed., edited by Floege J., Johnson R.J., Feehally J. - St. Louis, MI, Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2015. – P. 239–251.

193. Satoskar, A.A. Acute postinfectious glomerulonephritis and glomerulonephritis caused by persistent bacterial infection / Satoskar A.A., Nadasdy T., Silva F.G. In: Jennette J.C., Olson J.L., Silva F.G., D'Agati V.D., eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 7th Ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2015. - P. 367-436.

194. Schena, F.P. Progression of renal damage in human glomerulonephritis: Is there sleight of hand in winning the game? / F.P. Schena, L. Gesualdo, G. Grandaliano, V. Montinaro // *Kidney Int.* - 1997. - Vol. 52. - P. 1439–1457.

195. Sean, E.K. Macrophages and progressive tubulointerstitial disease / E.K. Sean, P. Cockwell // *Kidney Int.* - 2005. - Vol. 68. - P. 437–455.
196. Sekine, H. Enrichment of anti-glomerular antigen antibody-producing cells in the kidneys of MRL/MpJ-Fas(lpr) mice / H. Sekine, H. Watanabe, G. S. Gilkeson // *J. Immunol.* - 2004. - Vol. 172. - P. 3913–3921.
197. Sethi, S. C3 Glomerulonephritis: clinicopathologic findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment and follow-up / S. Sethi, F.C. Fervenza, Y. Zhang et al. // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82. – P. 465-473.
198. Sethi, S. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN / S. Sethi, M. Haas, G.S. Markowitz et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2015. - Vol. 27. - № 5. - P. 1278-1287.
199. Sethi, S. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis / S. Sethi, F.C. Fervenza // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2018. doi: 10.1093/ndt/gfy220. [Epub ahead of print]
200. Shahzad, K. Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy / K. Shahzad, F. Bock, W. Dong et al. // *Kidney Int.* 2015. - Vol. 87. - № 1. - P. 74-84.
201. Shao, X.S. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephrotic syndrome / X.S. Shao, X.Q. Yang, X.D. Zhao et al. // *Pediatr. Nephrol.* - 2009. - Vol. 24. - № 9. – P. 1683–1690.
202. Simmons, E.M. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure / E.M. Simmons, J. Himmelfarb, M.T. Sezer et al. // *Kidney Int.* - 2004. - Vol. 65. - № 4. - P. 1357-1365.
203. Shin, J.I. Inverse relationship between soluble urokinase receptors and estimated glomerular filtration rate: a role for IL-2? / J.I. Shin // *Kidney Int.* - 2015. - Vol. 87. - № 5. - P. 1074.
204. Shishido, S. Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation / S. Shishido,

H. Satou, M. Muramatsu et al. // Clin. Transplant. - 2013. - Vol. 27. - № 2. - P. 143–150.

205. Smeltz, R.B. Inhibition of autoimmune T cell responses in the DA rat by bone marrow-derived NK cells in vitro: Implications for autoimmunity / R.B. Smeltz, N.A. Wolf, R.H. Swanborg // J. Immunol. - 1999. - Vol. 163. - P. 1390–1397.

206. Solak, Y. Glomerulonephritis associated with tuberculosis: a case report and literature review / Y. Solak, A. Gaipov, M. Anil et al. // Med. Sci. – 2013. – Vol. 29. - № 6. – P. 337-342.

207. Spada, R. NKG2D ligand overexpression in lupus nephritis correlates with increased NK cell activity and differentiation in kidneys but not in the periphery / R. Spada, J.M. Rojas, S. Pérez-Yagüe et al. // J. Leukoc. Biol. - 2015. - Vol. 97. - № 3. - P. 583-598.

208. Srisawat, N. The clinicopathology and outcome of post-infectious glomerulonephritis: experience in 36 adults / N. Srisawat, L. Aroonpoonsub, S. Lewsuwan et al. // J. Med. Assoc. Thai. - 2006. - Vol. 89. - P. 157–162.

209. Stangou, M. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis / M. Stangou, C. Bantis, M. Skoularopoulou et al. // Indian J. Nephrol. - 2016. - Vol. 26. - № 3. - P. 159-166.

210. Steinmetz, O.M. The Th17-defining transcription factor ROR γ promotes glomerulonephritis / O.M. Steinmetz, S.A. Summers, P.Y. Gan // J. Am. Soc. Nephrol. - 2011. - Vol. 22. - P. 472–483.

211. Stratta, P. New trends of an old disease: the acute post infectious glomerulonephritis at the beginning of the new millennium / P. Stratta, C. Musetti, A. Barreca, G. Mazzucco // J. Nephrol. - 2014. - Vol. 27. - № 3. - P. 229–239.

212. Sugama, K. Urinary excretion of cytokines versus their plasma levels after endurance exercise / K. Sugama, K. Suzuki, K. Yoshitani et al. // Exerc. Immunol. Rev. - 2013. - Vol. 19. - P. 29-48.

213. Suttmuller, R.P. Toll-like receptor 2 controls expansion and function of regulatory T cells / R.P. Suttmuller, M.H. den Brok, M. Kramer et al. // J. Clin. Invest. - 2006. - Vol. 116. - № 2. - P. 485–494.

214. Suzuki, H. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes / H. Suzuki, M. Raska, K. Yamada et al. // *J. Biol. Chem.* - 2014. - Vol. 289. - № 8. - P. 5330-5339.

215. Suzuki, K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics / K. Suzuki, S. Nakaji, M. Yamada et al. // *Exerc. Immunol. Rev.* - 2002. - Vol. 8. - P. 6-48.

216. Syrjänen, J. Polymorphism of the cytokine genes and IgA nephropathy / J. Syrjänen, M. Hurme, T. Lehtimäki et al. // *Kidney International* - 2002. - Vol. 61. - № 3. - P. 1079 – 1085.

217. Takeuchi, O. Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6 / O. Takeuchi, T. Kawai, P.F. Muhlradt et al. // *Int. Immunol.* - 2001. - Vol. 13. - P. 933-940.

218. Tipping, P.G. T cells in crescentic glomerulonephritis / P.G. Tipping, S.R. Holdsworth // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - Vol. 17. - № 5. - P. 1253–1263.

219. Toda, N. CTGF in kidney fibrosis and glomerulonephritis / N. Toda, M. Mukoyama, M. Yanagita, H. Yokoi // *Inflamm. Regen.* - 2018. - Vol. 38. - P. 14.

220. Tselios, K. The influence of therapy on CD4+CD25 (high)FOXP3+ regulatory T cells in systemic lupus erythematosus patients: A prospective study / K. Tselios, A. Sarantopoulos, I. Gkougkourelas, P. Boura // *Scand. J. Rheumatol.* - 2015. - Vol. 44. - P. 29–35.

221. Tumlin, J.A. Idiopathic IgA nephropathy: Pathogenesis, histopathology, and therapeutic options / J.A. Tumlin, M.P. Madaio, R. Hennigar // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2007. - Vol. 2. - P. 1054–1061.

222. Van Den Berg, J.G. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome / J.G. Van Den Berg, J.J. Weening // *Clin. Sci. (Lond).* - 2004. - Vol. 107. - № 2. - P. 125-136.

223. Velden, J. Renal IL-17 expression in human ANCA-associated glomerulonephritis / J. Velden, H.J. Paust, E. Hoxha et al. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2012. - Vol. 302. - № 12. - P. 1663–1673.

224. Vernon, K.A. Acute presentation and persistent glomerulonephritis following streptococcal infection in a patient with heterozygous complement factor H-related protein 5 deficiency / K.A. Vernon, E. Goicoechea de Jorge, A.E. Hall et al. // *Am. J. Kidney Dis.* - 2012. - Vol. 60. - № 1. - P. 121-125.

225. Viehmann, S.F. The multifaceted role of the renal mononuclear phagocyte system / S.F. Viehmann, A.M.C. Böhrer, C. Kurts, S. Brähler // *Cell Immunol.* - 2018. - Vol. 330. - P. 97-104.

226. Wada, T. MIP-1alpha and MCP-1 contribute to crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis / T. Wada, K. Furuichi, C. Segawa-Takaeda et al. // *Kidney Int.* - 1999. - Vol. 56. - № 3. - P. 995–1003.

227. Wagner, H. Immunostimulatory DNA sequences help to eradicate intracellular pathogens / H. Wagner, H. Hacker, G.B. Lipford // *Springer Semin. Immunopathol.* - 2000. - Vol. 22. - P. 147-152.

228. Waite, J.C. Th17 response and inflammatory autoimmune diseases / J.C. Waite, D. Skokos // *Int. J. Inflam.* - 2012; 2012:819467. Published online 2011 Nov 15. doi: 10.1155/2012/819467.

229. Wallace, E. Immune profile of IgA-dominant diffuse proliferative glomerulonephritis / E. Wallace, N. Maillard, H. Ueda et al. // *Clin. Kidney J.* - 2014. - Vol. 7. - № 5. - P. 479-483.

230. Walport, M.J. Complement and systemic lupus erythematosus / M.J. Walport // *Arthritis Res.* - 2002. - Vol. 4. - P. 279–293.

231. Wang, D. Acute postinfectious glomerulonephritis associated with scabies in the elderly: A case report / D. Wang, L. Li, L. Wei et al. // *Parasitol. Int.* - 2017. – Vol. 66. - № 6. – P. 802-805.

232. Wang, Y. Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5 / Y. Wang, Q. Hu, J.A. Madri et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* - 1996. - Vol. 93. - P. 8563–8568.

233. Wei, L. Rosiglitazone Inhibits Angiotensin II-Induced Proliferation of Glomerular Mesangial Cells via the $G\alpha_q/Plc\beta_4/TRPC$ Signaling Pathway / L. Wei, J. Mao, J. Lu et al. // *Cell. Physiol. Biochem.* - 2017. - Vol. 44. - № 6. - P. 2228-2242.
234. Weidenbusch, M. The innate immune system in human systemic lupus erythematosus / M. Weidenbusch, O.P. Kulkarni, H.J. Anders // *Clin. Sci. (Lond)* - 2017. - Vol. 131. - P. 625–634.
235. Wilson, C.B. Diagnosis of immunopathologic renal disease / C.B. Wilson, F.J. Dixon // *Kidney Int.* - 1974. - Vol. 5. - № 6. - P. 185-264.
236. Worawichawong, S. Immunoglobulin A-dominant postinfectious glomerulonephritis: frequent occurrence in nondiabetic patients with *Staphylococcus aureus* infection / S. Worawichawong, L. Girard, K. Trpkov et al. // *Hum. Pathol.* - 2011. - Vol. 42. - № 2. - P. 279–284.
237. Yamamoto, M. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway / M. Yamamoto, S. Sato, H. Hemmi et al. // *Science.* - 2003. - Vol. 301. - P. 640–643.
238. Yang, C. The Regulatory T-cell Transcription Factor Foxp3 Protects against Crescentic Glomerulonephritis / C. Yang, X-R. Huang, E.Fung et al. // *Sci. Rep.* - 2017. - Vol. 7. - № 1. - P. 1481.
239. Yang, R.B. Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signaling / R.B. Yang, M.R. Mark, A. Gray et al. // *Nature.* - 1998. - Vol. 395. - P. 284-288.
240. Yang, Y. The spectrum of biopsy-proven glomerular disease in china: A systematic review / Y. Yang, Z. Zhang, L. Zhuo et al. // *Chin. Med. J.* - 2018. - Vol. 131. - P. 731-735.
241. Yeo, S.C. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy / S.C. Yeo, C.K. Cheung, J.Barratt // *Pediatric. Nephrology.* - 2018. - Vol. 33. - № 5. – P.763-777.
242. Yin, Z. IL-10 regulates murine lupus / Z. Yin, G. Bahtiyar, N. Zhang et al. // *J. Immunol.* - 2002. - Vol. 169. - № 4. - P. 2148–2155.

243. You, Y.W. Gene polymorphism of renin angiotensin system in IgA nephropathy patients with renal damage / Y.W. You, F.F. Yang, Z. Lin, J. Wang // *Chin. Gen. Pract.* - 2013. - Vol. 16. - P. 2365-2368.

244. Zhang, J. Tumor necrosis factor- α produced in the kidney contributes to angiotensin II-dependent hypertension / J. Zhang, M.B. Patel, R. Griffiths et al. // *Hypertension.* - 2014. - Vol. 64. - № 6. - P. 1275-1281.

245. Zhang, R. Regulation of pathogenic Th17 cell differentiation by IL-10 in the development of glomerulonephritis / R. Zhang, Q. Li, P.Y. Chuang et al. // *Am. J. Pathol.* - 2013. - Vol. 183. - № 2. - P. 402-412.

246. Zhang, Sy. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome / Sy. Zhang, V. Audard, Q. Fan et al. // *Contributions to Nephrology, Karger.* - 2011. - Vol. 169. - P. 94-106.

247. Zhang, Z. Increased soluble ST2 and IL-4 serum levels are associated with disease severity in patients with membranous nephropathy / Z. Zhang, X. Liu, H. Wang et al. // *Mol. Med. Rep.* - 2018. - Vol. 17. - № 2. - P. 2778-2786.

248. Zhang, Z. Serum Levels of Soluble ST2 and IL-10 Are Associated with Disease Severity in Patients with IgA Nephropathy / Z. Zhang, H. Wang, L. Zhang et al. // *Immunol. Res.* - 2016. - Vol. 16. - e.6540937.

249. Zhou, L. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T (H) 17 cell differentiation by antagonizing ROR γ function / L. Zhou, J.E. Lopes, M.M. Chong et al. // *Nature.* - 2008. - Vol. 453. - № 7192. - P. 236-240.

250. Zwiech R. Macrophage migration inhibitory factor urinary excretion revisited – MIF a potent predictor of the immunosuppressive treatment outcomes in patients with proliferative primary glomerulonephritis / R. Zwiech // *BMC Immunol.* - 2015 - Vol.16. - P. 47. Published online 2015 Aug 14. doi: 10.1186/s12865-015-0112-1.