

На правах рукописи

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ХРОНИЗАЦИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

14.01.04 – внутренние болезни

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Чебоксары

2019

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Карзакова Луиза Михайловна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Сигитова Ольга Николаевна**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей врачебной практики, и. о. заведующего кафедрой

доктор медицинских наук, профессор **Балмасова Ирина Петровна**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский медико-стоматологический институт, лаборатория патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.01 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета
Д.м.н., профессор

Духанин Александр Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Гломерулонефрит (ГН) – это группа заболеваний с иммуновоспалительным поражением клубочков (Sethi S., 2012; 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) (Ayodele O.E., Alebiosu C.O., 2010). 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 ГН используют клинико-анамнестические данные, общелабораторные, биохимические исследования крови и мочи, лучевые методы исследования, определение скорости клубочковой фильтрации (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 удастся, когда уже произошли значительные, необратимые повреждения в почках с развитием нефросклероза и упущена возможность патогенетической терапии, предотвращающей прогрессирование патологического процесса в почках. Приведенное диктует необходимость поиска новых неинвазивных биомаркеров, использование которых позволило бы своевременно установить прогрессирование, хронизацию ГН и назначить патогенетическое лечение больных ГН. Решение данной задачи связано с углублением знаний об основных механизмах развития хронического течения ГН. Хорошо изучена роль неиммунологических механизмов прогрессирования ГН – гиперfiltrации клубочков, активации локальной продукции в почках ангиотензина II, вызывающих возникновение внутриклубочковой гипертензии (Ritz E. et al., 1999; Wei L. et al., 2017). Однако мало известно о механизмах повреждения почечной ткани. Предполагают, что неиммунологические механизмы, связанные с внутриклубочковой гипертензией, обуславливают рост и стимуляцию активности гломерулярных клеток, вызывая экспрессию цитокинов и хемокинов, которые, в свою очередь, стимулируют

пролиферацию мезангиального матрикса и способствуют повреждению клубочков (Toda N. et al., 2018).

Степень разработанности проблемы

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- β_1 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).

Проведенные в России исследования циркулирующих в крови цитокинов при ГН выявили снижение уровней 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).

Малочисленные данные по обсуждаемой проблеме показывают, что единого взгляда на понимание механизмов иммунопатогенеза острого и хронического ГН в настоящее время не существует. Не изучены особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов при ГН острого и хронического течения. Выяснение этих вопросов позволит понять механизмы хронизации ГН, разработать новые подходы к лечению ГН и профилактике трансформации острого ГН в хроническую форму.

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 исследования

Установлены клинико-эпидемиологические особенности постинфекционного гломерулонефрита у взрослых.

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

Определен 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 острого и хронического течения ПИГН.

Обоснована целесообразность использования нормализованных по мочевоmu 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 течения заболевания.

Представлены практические рекомендации для прогнозирования характера 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 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 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.

Достоверность и обоснованность научных результатов

Достаточное количество наблюдений, использование комплекса существующих базовых методик обследования больных нефрологического профиля, глубокий анализ обширного фактического материала и использование современных методик статистической обработки позволяют считать результаты проведенных исследований научно достоверными.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в практику нефрологического отделения БУ «Республиканская клиническая больница»

Министерства здравоохранения Чувашской Республики (МЗ ЧР), в терапевтических отделениях БУ «Центральная городская больница» и «Вторая городская больница» 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, а 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), 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. Диссертация 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.

Личный вклад автора

Автор лично разработал дизайн исследования, осуществил сбор и систематизацию материала, обобщение и интерпретацию полученных результатов, оформление диссертационного исследования. Внедрил в клиническую практику результаты собственного исследования.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные данные об ассоциации хронизации ПИГН с низкой экспрессией TLR2 и TLR4 на моноцитах периферической крови открывают перспективы для исследования эффекторной функциональной активности TLR у больных ПИГН: изучения реагирования TLR *in vitro* на TLR-лиганды – паттерны этиологически значимых микроорганизмов ПИГН (бактериальный липополисахарид *E.coli*, пептидогликан *S. aureus* и олигодезоксинуклеотид CpG, рассматриваемый в качестве паттерна вирусов). Результаты изучения лиганд-активированной экспрессии TLR *in vitro* у больных ПИГН позволят исследовать зависимость особенностей функционирования системы TLR у больных ПИГН от конкретных этиологически значимых инфекционных патогенов - *S. aureus*, *E.coli*, вирусов и, следовательно, оценить связь трансформации ПИГН в хроническую форму с конкретными этиологическими факторами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование включало 3 этапа. **На первом этапе** проанализированы амбулаторные карты, а также истории болезни всех случаев стационарного лечения больных ГН, находившихся на лечении в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР в 2007-2017 гг. **На втором этапе** в исследование включено 93 больных ПИГН в дебюте заболевания, поступивших на стационарное лечение в нефрологическое отделение БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР в 2012-2017 гг. Помимо общепринятых методов исследования (клиническое обследование, УЗИ почек, стандартные общеклинические лабораторные и биохимические исследования) больным проводили оценку иммунного статуса и цитокинового профиля. **На третьем этапе** проводили повторное обследование больных год спустя после манифестации заболевания. Пациенты, у которых наступило восстановление исходно измененных лабораторных показателей мочи и крови, отсутствовали симптомы заболевания, были отнесены в группу лиц с острым ПИГН (61 чел.), а пациентов, у которых сохранялись клинические симптомы, изменения в моче и/или были повышены уровни креатинина, мочевины в крови, были включены в группу больных с хроническим ПИГН (32 чел.). Из каждой группы отобраны путем рандомизации по 30 чел., которым проводили повторно оценку иммунного статуса и цитокинового профиля.

Методы исследования

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-1 β , а также компонентов комплемента – C3, C4 в моче и сыворотке крови выполняли с использованием ИФА-тест-систем ООО «Цитокин» (С-Петербург) на автоматическом анализаторе для выполнения иммуноферментного анализа Immunomat «Инститют Вирион/Серион ГмбХ", Германия) по методикам производителя лабораторных тест-систем.

Для идентификации лимфоцитов и их субпопуляций проводили иммунофенотипирование мононуклеарных клеток (МНК) периферической крови (ПК) 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 ILab 650 (Япония, Италия).

Определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке осуществляли методом осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ-6000) (Гриневич Ю.А., Алферов А.Н., 1981). Фагоцитарную активность лейкоцитов исследовали в латекс-тесте (Хаитов Р.М. и др., 1995).

Экспрессию TLR на МНК ПК исследовали на проточном цитофлюориметре Fc500 («BeckmanCoulter», США) с помощью МКАТ CD14, CD282 (TLR2) и CD 284 (TLR4), меченых Alexa Fluor 488 (e-Biosciences). На проточном цитометре определяли относительное число двойных позитивных клеток - CD14⁺TLR2⁺ и CD14⁺TLR4⁺-моноцитов.

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.

Методы статистической обработки

Полученные результаты обрабатывали с помощью статистического аппарата компьютерной программы «Statistica – v. 10.0» с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа. При установлении асимметричности распределения совокупности значений показателя использовали непараметрические методы статистического анализа: для оценки различий значений показателей в независимых группах исследования – критерий Манна-Уитни (p_{m-w}), в сопряженных группах – критерий Вилкоксона (p_w). При проведении

корреляционного анализа изучаемых показателей вычисляли коэффициент корреляции рангов Спирмена (r_s).

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): $ОР = (a + 0,5)(d + 0,5) / (b + 0,5)(c + 0,5)$, 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. Значение ОР, равное 1, свидетельствовало о равновероятности исхода заболевания в хронический ПИГН в сравниваемых группах больных. $ОР > 1$ расценивался как показатель положительной ассоциации показателя цитокинового профиля с хронизацией ПИГН. $ОР < 1$ 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 $p_F < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный нами на первом этапе исследования ретроспективный анализ катанамнестических данных больных ГН, поступивших на стационарное лечение в нефрологическое отделение БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии в 2007-2017 гг., 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.

На втором этапе проводили обследование 93 больных ПИГН в дебюте заболевания. Основанием для диагноза ПИГН служили связь гломерулярного повреждения с инфекцией, с морфологическими изменениями нефробиоптата по типу диффузного эндокапиллярного пролиферативного/экссудативного ГН, с гипоклементемией - со снижением содержания в сыворотке крови СЗ и/или С4. 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.) перед развитием ПИГН или во время ПИГН в 97% случаев. У 72% больных ПИГН сывороточный уровень СЗ-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.

Через год после манифестации острого ПИГН у 66 % пациентов была достигнута клиническая ремиссия, у 34 % заболевание приобретало хроническое течение. На третий этап было отобрано 2 группы пациентов – группа с острым ПИГН и группа с хроническим ПИГН (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Показатели	Острый ПИГН	Хронический ПИГН
Число больных (%):		
Общее	30 (100%)	30 (100%)
Мужчин	21 (70%)	20 (66,7%)
Женщин	9 (30%)	10 (33,3%)
Связь с перенесенной ОРВИ	2 (6,7%)	6 (20%)
Связь с острой инфекцией или обострением хронического очага инфекции рото- или носоглотки	5 (16,7%)	3 (10%)
Связь с инфекцией кожи	2 (6,7%)	3 (10%)
Связь с гепатитом В	0	2 (6,7%)
Связь с гепатитом С	0	1 (3,3%)
Инфекционный эндокардит	1(3,3%)	0
Холангит, ассоциированный с <i>K. pneumonia</i> и <i>K. oxytoca</i>	0	1 (3,3%)
Лимфаденопатия, субфебрилитет, субклиническое течение хронических инфекций рото-, носоглотки, урогенитального тракта, ассоциированные с лабораторными маркерами инфекций (<i>Str. haemolyticus</i> -β, <i>S.aureus</i> , <i>E.coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса 6 типа, антистрептолизин-О >100 Ед/л и др.)	20 (66,7 %)	14 (23,3 %)
Сахарный диабет	0	1 (3,33%)
Злоупотребление алкоголем	2 (6,67%)	3 (10%)
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 результатов клинических, лабораторно-инструментальных исследований, в том числе морфологических, лучевых, не выявил существенных различий в дебюте ПИГН в зависимости от характера клинического течения заболевания. В 37% случаев ПИГН не было определенных клинических симптомов ГН, выявлялись лишь лабораторные признаки заболевания. Не выявлено различий в частоте встречаемости этиологических факторов и маркеров различных инфекций: чаще всего ПИГН был ассоциирован с *S. aureus* (21,6%), *Str. haemolyticus*-в (18,3%), *E.coli* (7%), вирусами Эпштейна-Барр (10%), герпеса 6 типа (8%).

Год спустя после дебюта заболевания обнаруживались существенные различия в показателях общеклинических исследований крови и мочи. В частности, у больных с хроническим ПИГН наблюдались по сравнению с показателями группы пациентов с острым ПИГН: снижение концентрации в крови гемоглобина ($p<0,001$), повышение СОЭ ($p<0,001$), сыровоточного уровня креатинина ($p<0,001$), снижение концентрационной и фильтрационной функций почек при сохранении маркеров повреждения клубочков (протеинурия, гематурия – $p<0,01$ для обоих показателей).

В поисках новых информативных биомаркеров хронизации ПИГН, которые позволили бы осуществить раннее прогнозирование хронического течения заболевания, нами было проведено исследование роли цитокинов в хронизации данного заболевания, учитывая решающую значимость в гломерулярном повреждении иммунологических факторов и связанных с ними цитокинов.

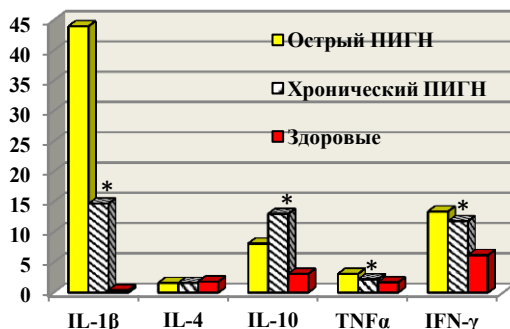
Цитокины в сыровотке крови у больных ПИГН

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 (рис. 1). Мы обнаружили существенные различия в цитокиновом профиле у больных в зависимости от характера клинического течения заболевания – острого и хронического. У больных с хроническим течением ПИГН обнаруживались низкие уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β ($p_{m-u}<0,001$), IL-17A ($p_{m-u}<0,01$), TNF α ($p_{m-u}<0,05$) и IFN- γ ($p_{m-u}<0,01$) на фоне более высоких уровней противовоспалительных RAIL-1 β ($p_{m-u}<0,05$) и IL-10 ($p_{m-u}<0,05$), по сравнению с показателями пациентов с острым ПИГН.

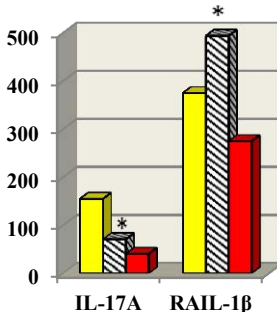
Спустя 12 мес после дебюта ПИГН сыровоточные уровни IL-1 β , IL-17A, TNF α и IFN- γ у пациентов с острым течением ПИГН снизились до значений здоровых, а у больных хроническим ПИГН уровни «первостепенных» провоспалительных цитокинов – IL-1 β , TNF α оставались выше значений группы здоровых лиц (рис. 2). 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 ($p_{m-u}<0,001$), IL-2 ($p_{m-u}<0,05$), IL-8 ($p_{m-u}<0,001$), IL-17A ($p_{m-u}<0,01$), TNF α ($p_{m-u}<0,05$), IFN- γ ($p_{m-u}<0,05$), а также противовоспалительных цитокинов – IL-4 ($p_{m-u}<0,05$), IL-10 ($p_{m-u}<0,05$).

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). Очевидно, что результаты нашего исследования и обнаруженные литературные данные не дают однозначного понимания особенностей цитокинового профиля крови при хроническом ПИГН.

пг/мл



пг/мл



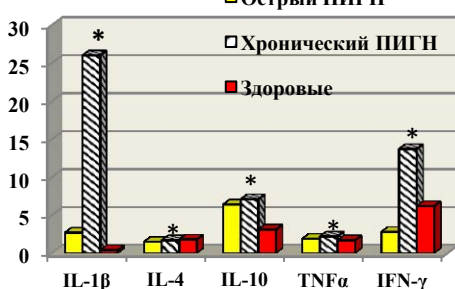
* - достоверная разница

относительно показателя больных с острым ПИГН

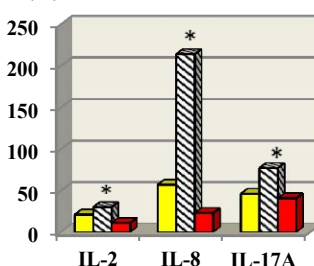
Рис. 1. Сывороточные уровни цитокинов у больных ПИГН острого и хронического течения в дебюте заболевания

Противоречивость данных, полученных разными авторами (Автономова О.И., 2014; Жизневская И.И. и др., 2014) при изучении особенностей цитокинового профиля на основе определения сывороточных уровней цитокинов у больных хроническим ГН, можно объяснить плохой воспроизводимостью результатов исследования циркулирующих в крови цитокинов в связи с возможностью их блокирования собственными растворимыми рецепторами или рецепторными антагонистами (Al-Eisa A.A. et al., 2017). Приведенный довод ограничивает использование показателей содержания цитокинов в крови в целях оценки цитокинового статуса при различных патологических состояниях. К тому же нами установлено, что сывороточные уровни цитокинов слабо коррелируют с общеклиническими лабораторными параметрами крови и мочи, являющимися маркерами инфекционно-воспалительного процесса и повреждения в почках.

пг/мл



пг/мл



* - достоверная разница относительно показателя больных с острым ПИГН

Рис. 2. Сывороточные уровни цитокинов у больных ПИГН через 12 мес после манифестации заболевания

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.

Цитокины в моче у больных ПИГН

У больных ПИГН и здоровых людей мочевые уровни большинства цитокинов в несколько раз превышали соответствующие сывороточные уровни, что позволяет думать, что экскретируемые с мочой цитокины не являются продуктами фильтрации крови, а продуцируются в почках, в том числе и у здоровых. 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. У больных ПИГН независимо от характера клинического течения обнаружено повышение преобладающего большинства провоспалительных цитокинов (табл. 2).

Таблица 2

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
	норм.	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
	норм.	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
	норм.	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
	норм.	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
	норм.	0,73 (0,4 - 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
	норм.	8,85 (7,14 - 12,52)*	7,20 (5,91 - 9,51)	0,05

Окончание табл. 2

Цитокин		Острый ПИГН n=30	Хронический ПИГН n=30	$p_{m-u} <$
RAIL-1 β	пг/мл	401,2 (259,2 - 943,8)*	621,90 (125 - 6900)	NS
	норм.	76,59 (22,3 - 189,7)	143,93 (29,07 - 1500)	0,05
TNF α	пг/мл	2,03 (1,84 - 2,38)	2,07 (1,92 - 2,42)**	NS
	норм.	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 (4,89 - 44,52)	NS
	норм.	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 значение; Ме – медиана, P_{10} – значение 10-го перцентиля, P_{90} – значение 90-го перцентиля; звездочками обозначены различия относительно референсных значений (* - $p_{m-u} < 0,05$; ** - $p_{m-u} < 0,01$; *** - $p_{m-u} < 0,001$).

Опубликовано достаточно много работ, свидетельствующих о важной роли провоспалительных цитокинов в повреждении почечных клубочков (Noronha I.L. et al., 1995; Meng X.M. et al., 2014; Pereira Wde F. et al., 2014; Bai J. et al., 2018). Результаты проведенного нами корреляционного анализа мочевых уровней цитокинов с общеклиническими лабораторными показателями мочи и крови, являющимися маркерами воспалительных процессов и гломерулярного повреждения (белковые фракции сыворотки крови; лейкоцитоз, эритроциты в крови и моче; лейкоциты, эритроциты, цилиндры в моче; удельный вес мочи, СКФ и др.) у больных ПИГН также подтвердили провоспалительные, нефротоксические свойства IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A, IFN- γ и противовоспалительные, нефропротективные влияния IL-10, RAIL-1 β при ПИГН. У IL-4, судя по корреляционным связям с общеклиническими лабораторными показателями крови и мочи, прослеживались противовоспалительные и нефротоксические влияния при ПИГН.

Уже в дебюте заболевания выявлялись различия в показателях содержания цитокинов в моче в зависимости от характера клинического течения заболевания. Так, для цитокинового профиля пациентов с острым ПИГН в дебюте заболевания было характерно повышение нормализованных уровней провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-17A, TNF α и противовоспалительного цитокина IL-10, по сравнению с показателями здоровых лиц. В то же время для цитокинового профиля хронического ПИГН была свойственна недостаточная активация (по сравнению с острым ПИГН) продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, IL-17A), усугубляющаяся повышенной продукцией RAIL-1 β (см. табл. 2).

Сниженные уровни продукции 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 (Patole P.S. et al., 2006; Devarapu S.K., Anders H.J., 2018). Внутрпочечные макрофаги – рекрутированные из кровотока моноциты. В соответствии с нашими данными, у больных с хроническим течением ПИГН в дебюте заболевания меньше в периферической крови, чем у больных с острым ПИГН, число моноцитов, экспрессирующих TLR2 и TLR4 (рис. 3).

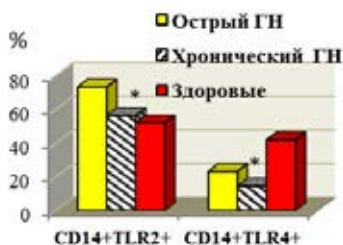
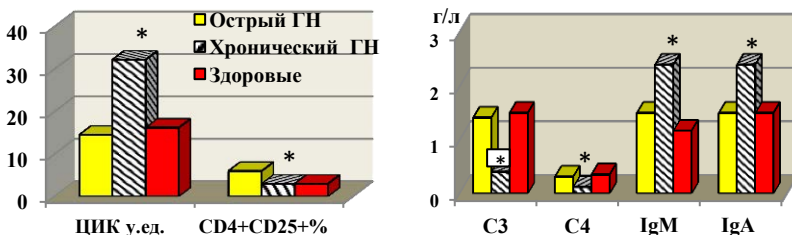


Рис. 3. Уровни содержания CD14⁺TLR2⁺, CD14⁺TLR4⁺-клеток у больных ПИГН острого и хронического течения в дебюте заболевания

* - достоверная разница относительно значения больных с острым ПИГН

Возможно, уменьшенное содержание в крови CD14⁺TLR2⁺, CD14⁺TLR4⁺-клеток 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 регуляторных клеток – T_{рег} и преобладание эффекторных клеток – T_{эф}, что обуславливает развитие аутоиммунных процессов (Sutmuller R.P. et al., 2006; Jia Y.P. et al., 2017). По всей видимости, дефицит CD14⁺TLR2⁺, CD14⁺TLR4⁺-клеток и сниженный уровень продукции провоспалительных цитокинов у больных ПИГН создают условия для развития аутоиммунного процесса 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 уровня ЦИК, уменьшение CD4⁺CD25⁺- клеток (в состав которых, как известно, входят T_{рег}-клетки), снижение в сыворотке крови концентрации С3 и С4, рост содержания IgM и IgA (рис.4).



* - достоверная разница относительно значения больных с острым ПИГН

Рис. 4. Иммунологические показатели у больных ПИГН острого и хронического течения спустя 12 мес после манифестации заболевания

Спустя 12 мес наблюдения произошла инверсия характера выявленных различий в уровнях IL-1 β , IL-17A и RAIL-1 β у больных сравниваемых групп: так, исходно низкий уровень провоспалительного цитокина IL-1 β стал 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 (табл. 3). 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) уровней противовоспалительного цитокина – RAIL-1 β , по всей видимости, способствует прогрессированию гломерулярного повреждения.

Таблица 3

Содержание цитокинов в моче у больных ПИГН острого и хронического течения спустя 12 мес после дебюта заболевания

Цитокин		Острый ПИГН n=30	Хронический ПИГН n=30	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
IL-1 β	норм.	0,005 (0,001 - 0,01) $\downarrow\downarrow$	2,4 (0,02 - 4,6) $^{***\uparrow\uparrow}$	0,001
IL-2	норм.	1,99 (1,25 - 3,31) $\downarrow\downarrow$	6,33 (2,13 - 23,8) **	0,001
IL-4	норм.	0,13 (0,11 - 0,34)	0,21 (0,13 - 0,41) $\downarrow\downarrow$	0,01
IL-8	норм.	3,51 (0,16 - 6,20) **	2,65 (0,57 - 5,63) **	NS
IL-10	норм.	1,30 (0,43 - 8,5) ***	0,31 (0,21 - 0,37) $\downarrow\downarrow\downarrow$	0,001
IL-17A	норм.	5,18 (3,51 - 8,92) $\downarrow$	9,34 (5,5 - 16,60) $^{*\uparrow}$	0,01
RAIL-1 β	норм.	104 (74 - 204)	35,8 (21,1 - 120,5) $^{*\downarrow}$	0,05
TNF α	норм.	0,22 (0,20 - 0,24) $\downarrow\downarrow$	0,23 (0,19 - 0,27) $\downarrow$	NS
IFN- γ	норм.	1,32 (0,74 - 1,75)	1,71 (0,79 - 1,88) $\downarrow$	NS
Креатинин	мкмоль/ мл	10,2 (6,3 - 23,5) $\uparrow$	9,5 (5,1 - 12,8)	0,05

Примечания: 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 ($\downarrow$ (или $\uparrow$) - p_w <0,05, $\downarrow\downarrow$ (или $\uparrow\uparrow$) - p_w <0,001, $\downarrow\downarrow\downarrow$ (или $\uparrow\uparrow\uparrow$) - p_w <0,001); норм. – нормализованное значение; NS – различие не достоверно (p_{m-u} > 0,05).

Прогностическое значение определения уровней цитокинов в моче

Отмеченные выше особенности продукции про- и противовоспалительных цитокинов у больных с острым и хроническим течением ПИГН интегрируются в различия в исходных значениях и характере изменений к исходу года цитокиновых индексов – IL-1 β /RAIL-1 β и IFN- γ /IL-10. Последние могут претендовать на роль показателей, позволяющих прогнозировать хронизацию ПИГН. 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 нецелесообразно использовать в этих целях из-за отсутствия корреляционных взаимоотношений исходных сывороточных уровней цитокинов с общеклиническими и биохимическими лабораторными показателями крови и мочи.

В отличие от сывороточных уровней, исходные мочевые уровни цитокинов, определенные в дебюте заболевания, имели корреляционные связи с рядом лабораторных 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. Судя по корреляционным связям нормализованного уровня RAIL-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 влияния (обратная связь с уровнем белка, с числом лейкоцитов и гиалиновых цилиндров в моче), а также, возможно, и антикоагулянтные свойства (обратная связь с протромбиновым индексом).

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.

Особый интерес представляли результаты корреляционного анализа цитокиновых индексов – IL-1 β /RAIL-1 β и IFN- γ /IL-10, претендующих на роль прогностических индексов. Значения IL-1 β /RAIL-1 β коррелировали положительно с сывороточными уровнями острофазовых белков, креатинина и мочевины, с числом палочкоядереных нейтрофилов; с содержанием белка и цилиндров в моче, отрицательно – с протромбиновым и тромбиновым временем, что свидетельствует о превалировании провоспалительных, нефротоксических, прокоагулянтных влияниях при ПИГН. Значения IFN- γ /IL-10 проявляли малое количество корреляционных связей.

Значения цитокиновых индексов – IL-1 β /RAIL-1 β и IFN- γ /IL-10, вычисленных по мочевым уровням цитокинов, имели существенные различия в зависимости от характера клинического течения ПИГН (табл. 4).

Таблица 4

Цитокиновые индексы мочи у больных ПИГН острого и хронического течения

Индекс		Острый ПИГН n=30	Хронический ПИГН n=30	p _{m-u} <
		Me (P ₁₀ - P ₉₀)	Me (P ₁₀ - P ₉₀)	
IL-1 β / RAIL-1 β	I	<u>0.017</u> (0,00014 - 0,06)***	<u>0.0005</u> (0,000026 - 0,019)***	0,001
	II	<u>0.00005</u> (0,000025 - 0,00007) $\downarrow\downarrow$	<u>0.03</u> (0,00041 - 0,116)*** $\uparrow\uparrow$	0,001
IFN- γ /IL-10	I	<u>1.57</u> (0,96 - 4,29)*	<u>3.9</u> (1,12 - 7,07)	0,01
	II	<u>1.4</u> (0,97 - 3,30)* $\downarrow$	<u>2.76</u> (1,8 - 4,34)	NS

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

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 значений IL-1 β /RAIL-1 β повышалась к исходу года наблюдения, существенно превышая значения здоровых, медиана которых составляла 0,00002, а перцентильный размах от 0,000015 до 0,00005. Значения индекса IFN- γ /IL-10 в дебюте заболевания были выше у больных хроническим ПИГН, не претерпевая статистически значимых изменений в процессе лечения. Исходно сниженные значения IFN- γ /IL-10 у лиц с острым течением ГН за год наблюдения еще больше снизились относительно показателя здоровых.

Итак, индексы IL-1 β /RAIL-1 β и IFN- γ /IL-10 могут претендовать на роль показателей, позволяющих прогнозировать хронизацию ПИГН. Однако значения данного индекса IFN- γ /IL-10 мало отличались от референсных значений. Не столь были выражены различия в значениях этого индекса в группах больных с острым и хроническим течением ПИГН. 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 β /RAIL-1 β , 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 β /RAIL-1 β ниже 0,00014 были характерны для больных с хроническим ПИГН. С целью определения степени ассоциации индекса IL-1 β /RAIL-1 β с хронизацией ПИГН было проведено пошаговое определение относительного риска – ОР при различных значениях данного цитокинового индекса в диапазоне от 0,00014 до 0,000026 (табл. 5). Полученные результаты показывают, что статистически достоверная ассоциация индекса IL-1 β /RAIL-1 β с хроническим течением ПИГН проявляется лишь при его значениях <0,000094.

Для группы больных с острым течением заболевания были характерны значения IL-1 β /RAIL-1 β выше 0,019. Пошаговое определение ОР развития острого ГН при различных значениях IL-1 β /RAIL-1 β позволило установить, что значения индекса IL-1 β /RAIL-1 β выше 0,019, но меньше, чем 0,056 повышают возможность острого течения ПИГН.

Таблица 5

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

IL-1 β /RAIL-1 β 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 четырехпольных таблиц.

Итак, наиболее информативным показателем цитокинового профиля для прогнозирования характера клинического течения ПИГН является отношение IL-1 β /RAIL-1 β : 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 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, встречавшийся у 21,3% госпитализированных в 2007-2017 гг. нефрологических больных Чувашии, характеризовался преобладанием среди этиологических факторов бактериальных и вирусных инфекций, склонностью к 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 β /RAIL-1 β , определяемое 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 β /RAIL-1 β : его значения меньше 0,000094 у больных в дебюте ПИГН прогнозируют возможность развития хронического течения заболевания, а при значениях индекса IL-1 β /RAIL-1 β выше 0,019, но меньше, чем 0,056 прогнозируют возможность острого течения ПИГН.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кудряшов С.И. Особенности иммуно-гематологических проявлений острого и хронического течения гломерулонефрита / О.И. Автономова, Е.И. Геранюшкина, Н.А. Комелягина, С.И. Кудряшов // **Вестник Чувашского университета. – 2013. – № 3. – С. 323-330.**

2. Кудряшов С.И. Цитокины и особенности иммунного статуса при различных клинических вариантах гломерулонефрита / Л.М. Карзакова, О.И. Автономова, С.И. Кудряшов // Перспективы развития современной медицины: Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Воронеж, 2014. – С. 83-86.

3. Кудряшов С.И. Особенности цитокинового статуса при различных клинических вариантах гломерулонефрита / Л.М. Карзакова, О.И. Автономова, С.И. Кудряшов, Н.А. Комелягина // **Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60. – № 6. – С. 33-36.**

4. Кудряшов С.И. Роль циркулирующих цитокинов и тиреоидных гормонов в развитии нефротического варианта гломерулонефрита / Л.М. Карзакова, О.И. Автономова, С.И. Кудряшов, Н.А. Комелягина, Н.Д. Ухтерова // **Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60. – № 3. – С. 76-82.**

5. Кудряшов С.И. К вопросу о патогенезе гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом / Л.М. Карзакова, О.И. Автономова, С.И. Кудряшов, Н.А. Комелягина, Э.С. Гаврилова, Т.С. Луткова // **Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 114.**

6. Кудряшов С.И. Оценка взаимосвязи показателей тиреоидного профиля и иммунологических, клинико-лабораторных параметров у больных гломерулонефритом / Л.М. Карзакова, О.И. Автономова, С.И. Кудряшов, Т.С. Луткова // «Спешите делать добро»: материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти заведующего кафедрой госпитальной терапии №1 д-ра мед. наук, проф. Владимира Николаевича Саперова. – Чебоксары: Изд-во Чувашского университета – 2016. – С. 76-80.

7. Кудряшов С.И. Современные особенности клинико-иммунологических проявлений гломерулонефрита / С.И. Кудряшов, Е.В. Леонтьева, Л.М. Карзакова // Acta medica Eurasica. – 2017. – № 2. – С. 13-18. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2017/2/3/>

8. Кудряшов С.И. Клинико-лабораторные критерии адаптации пациентов с хронической почечной недостаточностью к программному гемодиализу / Л.М. Карзакова, И.И. Белогузов, А.А. Ефремова,

А.В. Карпунина, С.И. Кудряшов, Э.С. Гаврилова // **Врач-аспирант. – 2017. – № 6.3(85) – С. 351-358.**

9. Кудряшов С.И. К вопросу об иммунопатоморфогенезе нефротического варианта гломерулонефрита /Л.М. Карзакова, О.И. Автономова, С.И. Кудряшов, Н.Д. Ухтерова // Морфология в теории и практике: Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 95-летию со дня рождения д-ра мед. наук, проф. Дины Сергеевны Гордон. – Вып. 3. – Чебоксары: Изд-во Чувашского университета. – 2017. – С. 157-160.

10. Кудряшов С.И. Особенности гуморального звена адаптивного иммунного ответа у больных постинфекционным гломерулонефритом острого и хронического течения / С.И. Кудряшов // Актуальные проблемы современной медицины: материалы Республиканской научно-практической конференции / под ред. Л.М. Карзаковой. – Чебоксары: Изд-во Чувашского университета. – 2017. – С. 79-84.

11. Кудряшов С.И. Особенности экспрессии TLR2 и TLR4 на мононуклеарных клетках периферической крови у больных постинфекционным гломерулонефритом / С.И. Кудряшов, В.В. Захарова, Л.И. Федотова, М.В. Хорева // Актуальные проблемы современной медицины: материалы Республиканской научно-практической конференции / под ред. Л.М. Карзаковой. – Чебоксары: Изд-во Чувашского университета. – 2017. – С. 84-88.

Патент на изобретение

Кудряшов С.И. Способ прогнозирования тяжести течения гломерулонефрита / Л.М. Карзакова, О.И. Автономова, И.М. Степанова, С.И. Кудряшов // Патент на изобретение РФ №2583937. – Опубликовано 10.05.2016. – Бюл. №13.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГН – гломерулонефрит

ПИГН – постинфекционный гломерулонефрит

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХБП – хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

IFN-γ – интерферон-гамма

IL – интерлейкин

PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

RAIL-1β – рецепторный антагонист IL-1β

TNF – фактор некроза опухоли

TLR – Толл-подобный рецептор