

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ АССОЦИАЦИЙ ПЕРВИЧНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ

Карзакова Л.М.¹, Автономова О.И.², Кудряшов С.И.¹, Журавлева Н.В.¹, Луткова Т.С.¹, Шамитова Е.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Чебоксары;

²Диализный центр «Фрезениус Непхрокеа», Новочебоксарск, e-mail: luizak58@mail.ru

Целью работы явилось изучение связи клинических проявлений первичного гломерулонефрита (ГН) с показателями иммунного статуса и цитокинового профиля больных. В группу исследования включены 116 больных ГН, получавших стационарное лечение в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии. Группа больных была разделена на 4 подгруппы в зависимости от клинического варианта ГН. 1-я подгруппа включала больных нефротическим вариантом ГН, 2-я – гипертоническим, 3-я – смешанным и 4-я – латентным (мочевым). Больным проводили стандартные клинико-лабораторные, инструментальные исследования, морфологическое исследование нефробиоптата методами световой и иммунофлюоресцентной микроскопии, иммунофенотипирование клеток с использованием моноклональных антител – CD3, CD4, CD8, CD20, определение IgG, IgA, IgM в сыворотке крови и моче иммунотурбидиметрическим методом, тестирование цитокинов (ИЛ-1 β , РАИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10) в сыворотке крови и моче методом иммуноферментного анализа. В ходе исследования обнаружена связь нефротического и мочевого вариантов ГН с определенными чертами иммунного статуса и цитокинового профиля больных. Нефротический вариант ГН ассоциирован с недостаточной активацией клеточного звена иммунного ответа и высокой активностью его гуморального компонента, с низкими уровнями ИЛ-10 (в сыворотке крови) и ИЛ-2 (в моче). При мочевом варианте заболевания установлена активация клеточного звена иммунного ответа на фоне недостаточной активации его гуморальной составляющей.

Ключевые слова: первичный гломерулонефрит, иммунный статус, цитокины, клинические проявления

STUDY OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASSOCIATIONS OF PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS

Karzakova L.M.¹, Avtonomova O.I.², Kudryashov S.I.¹, Zhuravleva N.V.¹, Lutkova T.S.¹, Shamitova E.N.¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «The Chuvash State University named after I.N. Ulyanov», Ministry of science and higher education of Russia, Cheboksary;

²Dialysis Center «Fresenius Nephroka», Novocheboksarsk, e-mail: luizak58@mail.ru

The aim of the work was to study the relationship of the clinical manifestations of primary glomerulonephritis (GN) with indicators of the immune status and cytokine profile of patients. The study group included 116 patients with GN who received inpatient treatment in the nephrology department of the Hospital Facility “Republican Clinical Hospital” of the Ministry of Health of Chuvashia. The group of patients was divided into 4 subgroups depending on the clinical variant of GN. The 1st subgroup included patients with a nephrotic variant of GN, the 2nd - hypertonic, the 3rd - mixed and the 4th - latent (urinary). Patients underwent standard clinical laboratory, instrumental studies, nephrobiopsy study using light and immunofluorescence microscopy, immunophenotyping of cells using monoclonal antibodies - CD3, CD4, CD8, CD20, determination of IgG, IgA, IgM in blood serum and urine by immunoturbidimetric method, cytokine testing (IL-1 β , RAIL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10) in blood serum and urine by enzyme-linked immunosorbent assay. The study revealed the relationship of nephrotic and urinary GN variants with certain features of the immune status and cytokine profile of patients. The nephrotic variant of GN is associated with insufficient activation of the cellular component of the immune response and high activity of its humoral component, with low levels of IL-10 (in serum) and IL-2 (in urine). In the urinary variant of the disease, the activation of the cellular link of the immune response against the background of insufficient activation of its humoral component was established.

Keywords: primary glomerulonephritis, immune status, cytokines, clinical manifestations

В связи с повсеместным ростом распространенности в мире хронической болезни почек (ХБП) большой интерес вызывает углубление представлений о патогенетических механизмах гломерулонефритов (ГН), составляющих значительную долю среди всех причин

ХБП [1, 2]. ГН подразделяются на первичные и вторичные [3]. Выделяют 4 варианта клинического течения первичного ГН – нефротический, гипертонический, смешанный и латентный. Клинико-лабораторные проявления нефротического варианта укладываются в нефротический синдром. В основе гипертонического варианта лежит гипертонический синдром. Смешанный вариант ГН проявляется нефротическим синдромом в сочетании с гипертоническим. Латентный ГН включает изолированный мочевого синдром при отсутствии клинических симптомов заболевания [4].

Хорошо изучены общие механизмы иммунопатологического повреждения клубочков при ГН [5]. Однако не охарактеризованы особенности иммунологических проявлений различных клинических вариантов заболевания.

Цель исследования – изучить связь клинических проявлений ГН с показателями иммунного статуса и цитокинового профиля больных данным заболеванием.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены больные, получавшие стационарное лечение в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии в 2012–2017 гг. Группа больных была разделена на 4 подгруппы в зависимости от клинического варианта заболевания. 1-я подгруппа включала больных нефротическим вариантом ГН, 2-я – гипертоническим, 3-я – смешанным и 4-я – латентным (мочевым). При отборе больных в подгруппы производили их рандомизацию методом «копия – пара» по таким показателям, как возраст, пол, продолжительность заболевания, морфологическая форма ГН, вредные привычки пациентов. Критериями исключения являлись: 1) сопутствующие заболевания, кроме инфекционно-воспалительных заболеваний рото- и носоглотки и пиодермии; 2) признаки почечной недостаточности (сывороточный креатинин свыше 140 мкг/л, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин); 3) возраст старше 65 лет.

Больным проводили стандартные клинико-лабораторные, инструментальные исследования, морфологическое исследование нефробиоптата с использованием световой и люминесцентной микроскопии, иммунофенотипирование клеток методом прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (МКАТ) – CD3, CD4, CD8, CD20 и проточной цитометрии (Fc500, «BeckmanCoulter», США) в соответствии с методикой производителя МКАТ (Beckman Coulter), определение IgG, IgA, IgM в сыворотке крови и моче иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе (ILab 650, Япония – Италия), тестирование цитокинов (ИЛ-1 β , РАИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10) в сыворотке крови и моче методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием ИФА-тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) согласно инструкциям фирм – производителей тест-систем. При статистической обработке полученных данных

использовали непараметрические методы статистики. Значения показателей в подгруппах представляли в виде $Me [P_{25} - P_{75}]$, где Me – медиана, $P_{25} - P_{75}$ – межквартильный интервал. Для оценки различий показателей между подгруппами использовали дисперсионный анализ по критерию «Н» Краскела–Уоллиса, при выявлении различий проводили апостериорные сравнения показателей в парах подгрупп с помощью критерия Манна–Уитни. Различия между значениями показателей в подгруппах считали достоверными при $p_{m-u} < 0,05$.

Относительные показатели представляли в формате $P \pm m_p$, где p – доля в %, m_p – ошибка доли. Достоверность различий относительных величин определяли по критерию χ^2 . Достоверность считалась приемлемой при $\chi^2 < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице 1 представлена характеристика подгрупп больных, включенных в исследование. Приведенные в таблице показатели подгрупп статистически не различались между собой, что свидетельствует о корректной рандомизации подгрупп.

Таблица 1

Характеристика 4 подгрупп пациентов с различными клиническими вариантами ГН

Подгруппы больных ГН Показатели	1-я Нефротический вариант n=30 M±m _p % (абс.)	2-я Гипертонический вариант n=28 M±m _p % (абс.)	3-я Смешанный вариант n=28 M±m _p % (абс.)	4-я Мочевой вариант n=30 M±m _p % (абс.)
Больные с морфологическим диагнозом, в том числе:	70±8,37(21)	64,3±9,0(18)	67,86±8,83(19)	96,7±3,3(29)
мезангиопролиферативный ГН	61,9±10,6(13)	61,1±11,4(11)	63,1±11,0(12)	65,5±8,8(19)
мембранозная нефропатия	9,52±6,4(2)	11,1±7,4(2)	10,53±7,04(2)	10,3±5,6(3)
ГН с минимальными изменениями	9,52±6,4(2)	11,11±7,41(2)	10,53±7,04(2)	13,8 ±6,4(4)
мембранопролиферативный ГН	19,05±8,57(4)	16,67±8,78(3)	15,79±8,37(3)	10,3±5,6(3)
Больные мужского пола	60±8,94(18)	57,1±9,3(16)	57,1±9,3(16)	56,7±9,0(17)
Больные женского пола	40±8,94(12)	42,9±9,3(12)	42,9±9,3(12)	43,3±9,0(13)
Хроническое течение ГН	80±7,3(24)	82,1±7,2(23)	78,57±7,75(22)	80±7,3(24)
Острое течение ГН	20±7,3(6)	17,8±7,2(5)	21,43±7,75(6)	20±7,3(6)
Продолжительность заболевания менее 5 лет	33,33±8,61(10)	28,57±8,54(8)	35,71±9,05(10)	23,3±7,7(7)
Продолжительность заболевания 5–10 лет	43,33±9,05(13)	42,86±9,35(12)	50±9,45(14)	40,8±8,9(12)
Продолжительность заболевания более 10 лет	23,33±7,72(7)	28,57±8,54(8)	14,29±6,61(4)	36,6±8,8(11)

Дисперсионный анализ (с использованием критерия «Н» Краскела–Уоллиса) общеклинических и биохимических показателей крови больных ГН не выявил различий между группами пациентов с различными клиническими вариантами заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Общеклинические лабораторные и биохимические показатели крови при различных клинических вариантах ГН

Подгруппы больных ГН Показатели	Нефротический вариант	Гипертонический вариант	Смешанный вариант	Мочевой вариант
	<u>Me</u> P ₂₅ – P ₇₅			
Эритроциты, ×10 ¹² /л	<u>4,2</u> 3,9–4,5	<u>3,9</u> 3,6–4,3	<u>4,0</u> 3,9–4,6	<u>4,3</u> 3,9–4,5
Лейкоциты, ×10 ⁶ /л	<u>4,8</u> 4,2–5,6	<u>5,3</u> 4,5–5,6	<u>5,3</u> 4,6–6,9	<u>5,1</u> 4,4–6,0
Нейтрофилы, ×10 ⁶ /л	<u>2,3</u> 2,1–2,8	<u>2,9</u> 2,1–3,3	<u>3,3</u> 2,7–4,4	<u>3,1</u> 2,4–3,6
Лимфоциты, ×10 ⁶ /л	<u>1,8</u> 1,4–2,3	<u>1,5</u> 1,1–2,1	<u>1,4</u> 1,2–1,7	<u>1,6</u> 1,2–2,0
СОЭ, мм/ч	<u>31</u> 22–37	<u>15</u> 11–20	<u>19</u> 5–31	<u>14</u> 7–19
Мочевина, ммоль/л	<u>3</u> 3–7	<u>5</u> 4–6	<u>2</u> 1,5–4	<u>5</u> 4–6
Креатинин, мкмоль	<u>82</u> 72–105	<u>89</u> 67–132	<u>109</u> 85–115	<u>106</u> 93–117

Установлен ряд различий между подгруппами по показателям протеинограммы крови (табл. 3), в частности по уровню общего белка (N=10,89; p=0,012), по содержанию альбуминов (N=9,8; p=0,020), α₂-глобулинов (N=8,2; p=0,042) и γ-глобулинов (N=8,2; p=0,042), а также по концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка (С-РБ) (N=8,2; p=0,042). Наибольшее число различий выявлено между показателями двух подгрупп – подгруппы пациентов с мочевым вариантом ГН и подгруппы больных нефротическим вариантом заболевания.

Таблица 3

Показатели протеинограммы крови при различных клинических вариантах ГН

Подгруппы больных ГН Показатели	Нефротический вариант	Гипертонический вариант	Смешанный вариант	Мочевой вариант	p _{m-u}
	<u>Me</u> P ₂₅ – P ₇₅				
	1	2	3	4	
Общий белок, г/л	<u>59,5</u> 53–64	<u>67</u> 64–74	<u>61</u> 60,5–71,5	<u>70</u> 67–78	^{1,4} p=0,021

Альбумины, %	<u>47,7</u> 42,6–50,9	<u>50,3</u> 43,7–54,1	<u>49,3</u> 43,7–54,1	<u>53,9</u> 51,6–57,8	^{1,4} p=0,021
α ₁ -глобулины, %	<u>7,0</u> 5,6–8,4	<u>7,5</u> 5,3–8,8	<u>7,8</u> 4,9–7,5	<u>5,7</u> 5,2–6,5	NS
α ₂ -глобулины, %	<u>12,9</u> 10,1–15,5	<u>10,7</u> 8,9–15,1	<u>11,8</u> 8,2–14,9	<u>9,1</u> 8,1–10,0	^{1,4} p=0,043
β-глобулины, %	<u>15,7</u> 11,7–17,3	<u>12,6</u> 9,3–18,3	<u>12,7</u> 10,3–16,4	<u>11,8</u> 11,1–13,3	NS
γ-глобулины, %	<u>16,5</u> 13,8–17,3	<u>18,8</u> 17,2–19,2	<u>18,1</u> 16,2–19,2	<u>18,8</u> 16,5–22,0	^{1,4} p=0,028
С-РБ, г/мл	<u>12,0</u> 7,5–14,0	<u>5,0</u> 4,0–6,0	<u>7,0</u> 5,0–8,0	<u>10,0</u> 5,5–12,0	^{1,2} p=0,019

В результате проведения дисперсионного анализа обнаружены различия между подгруппами по четырем иммунологическим показателям крови (табл. 4). Так, у пациентов с мочевым вариантом ГН были выше показатель Т-клеточного звена иммунного ответа – относительное число Т-лимфоцитов, а также уровни IgG и ИЛ-10 в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями у больных нефротическим ГН. Кроме того, в группе пациентов с мочевым вариантом ГН содержание Т-хелперных клеток превышало соответствующий показатель у больных смешанным вариантом заболевания, а уровень ИЛ-10 – аналогичный показатель у больных гипертоническим вариантом.

Таблица 4

Иммунологические показатели крови
при различных клинических вариантах ГН

Подгруппы больных ГН	Нефротический вариант	Гипертонический вариант	Смешанный вариант	Мочевой вариант	p _{m-u}
	<u>Me</u> P ₂₅ – P ₇₅				
	1	2	3	4	
CD3 ⁺ -клетки (Т-лимфоциты), %	<u>52,5</u> 46–57	<u>56</u> 50–61	<u>54,5</u> 48–68	<u>70</u> 67–78	^{1,4} p=0,021
CD4 ⁺ -клетки (Т-хелперы), %	<u>47,7</u> 42,6–50,9	<u>36</u> 32–42	<u>24,5</u> 21–31,5	<u>53,9</u> 51,6–57,8	^{3,4} p=0,013
CD8 ⁺ -клетки (цитотоксические Т-лимфоциты), %	<u>5,95</u> 5,6–6,4	<u>16,5</u> 13–21,5	<u>18,5</u> 12–24	<u>19,05</u> 14,1–29,0	NS
CD20 ⁺ -клетки (В-лимфоциты), %	<u>15</u> 11,7–17,3	<u>16,5</u> 11–23	<u>10,5</u> 8–16,5	<u>11,8</u> 11,1–13,3	NS
IgG, г/л	<u>8,5</u> 6,1–10,8	<u>9,1</u> 6,8–11,2	<u>8,7</u> 7,2–11,7	<u>12,0</u> 10,1–14,0	^{1,4} p=0,035
IgA, г/л	<u>1,9</u> 1,5–3,0	<u>1,9</u> 1,5–3,0	<u>1,5</u> 1,2–2,1	<u>2,1</u> 1,4–2,3	NS
IgM, г/л	<u>1,7</u> 1,0–2,5	<u>1,7</u> 1,0–2,5	<u>1,5</u> 1,0–2,2	<u>1,5</u> 1,2–2,0	NS
ИЛ-1β, пг/мл	<u>68,3</u> 15,3–216,7	<u>13,8</u> 5,3–141,6	<u>13,7</u> 5,2–141,5	<u>13,0</u> 6,0–40,5	NS
РАИЛ -1β, пг/мл	<u>1335</u>	<u>521</u>	<u>520</u>	<u>442</u>	NS

	506–2425	416–1729	416–1729	266–634	
ИЛ-2, пг/мл	<u>36,1</u> 22,9–40,0	<u>32,6</u> 17,6–81,4	<u>23,6</u> 14,7–142,1	<u>29,6</u> 11,7–136,2	NS
ИЛ-4, пг/мл	<u>7,9</u> 5,0–12,1	<u>4,1</u> 2,5–7,2	<u>8,1</u> 5,2–13,6	<u>2,3</u> 1,9–4,3	NS
ИЛ-10, пг/мл	<u>2,9</u> 2,2–3,6	<u>2,7</u> 1,8–3,5	<u>3,9</u> 2,9–4,7	<u>5,2</u> 4,3–8,6	^{1,4} p=0,024 ^{2,4} p=0,019

В результате сравнения иммунологических показателей мочи (табл. 5) были выявлены различия между подгруппами больных по уровню IgG (N=10,02; p=0,006), РАИЛ-1β (N=9,2; p=0,009), ИЛ-2 (N=15; p=0,0005) и ИЛ-4 (N=11,7; p=0,0028).

Таблица 5

Иммунологические показатели мочи
при различных клинических вариантах ГН

Подгруппы больных ГН Показатели	Нефротический вариант	Гипертонический вариант	Смешанный вариант	Мочевой вариант	p _{m-u}
	<u>Me</u> P ₂₅ – P ₇₅				
	1	2	3	4	
IgG, г/л	<u>10,4</u> 4,9–10,6	<u>5,3</u> 2,4–8,2	<u>8,7</u> 3,2–9,4	<u>0,8</u> 0,7–3,4	^{1,4} p=0,005 ^{3,4} p=0,009
IgA, г/л	<u>0</u> 0–2,8	<u>0,8</u> 0–1,6	<u>0</u> 0–2,1	0	NS
IgM, г/л	0	0	0	0	NS
ИЛ-1β, пг/мл	<u>8,3</u> 0,1–16,2	<u>3,6</u> 0,09–4,5	<u>5,7</u> 1,2–15,5	<u>6,7</u> 0,3–7,0	NS
РАИЛ-1β, пг/мл	<u>317</u> 289–401	<u>737</u> 621–1183	<u>320</u> 216–629	<u>259</u> 176–891	^{1,2} p=0,039 ^{2,4} p=0,011
ИЛ-2, пг/мл	<u>12,3</u> 11,7–12,8	<u>15,3</u> 11,9–18,1	<u>11,8</u> 10,7–12,6	<u>18,4</u> 13,5–24,4	^{1,4} p=0,001 ^{3,4} p=0,001
ИЛ-4, пг/мл	<u>1,7</u> 1,4–7,4	<u>1,3</u> 1,2–1,4	<u>1,4</u> 1,2–3,2	<u>1,2</u> 0,3–3,4	^{1,2} p=0,001
ИЛ-10, пг/мл	<u>3,1</u> 2,0–3,9	<u>3,6</u> 3,4–6,1	<u>3,2</u> 2,9–3,7	<u>4,7</u> 3,2–4,9	NS

Результаты проведенного исследования показывают, что из обследованных подгрупп больных различными вариантами ГН особое место занимает подгруппа больных нефротическим ГН. У последних обнаружены наибольшие различия в протеинограмме сыворотки крови относительно других групп больных, в частности снижение сывороточных уровней общего белка, альбуминов, γ-глобулинов, что обусловлено, по всей видимости, потерей белков с мочой вследствие повышенной проницаемости клубочкового фильтра. Сниженный уровень IgG в сыворотке крови у больных нефротическим ГН может быть также следствием потери его с мочой. У пациентов данной подгруппы медиана экскретируемого с

мочой IgG была наибольшей среди всех подгрупп больных. Потеря отрицательных зарядов клубочковой капиллярной стенки вследствие воспалительного процесса приводит к увеличению «эффективного» малого радиуса пор гломерулярного фильтра по сравнению с отрицательно заряженными макромолекулами до $\sim 4,5$ нм, в результате альбумин проходит через клубочковый фильтр. Более крупные белки, такие как IgG (радиус молекул 5,5 нм) или IgM (радиус молекул 12 нм), не могут пройти через эти поры. IgG проходит через стенки гломерулярного капилляра лишь при образовании больших по диаметру пор [6]. Потеря IgG с мочой указывает на увеличение плотности крупных пор. Уровни других классов иммуноглобулинов – IgA и IgM – у больных нефротическим ГН не отличались от таковых при других вариантах заболевания, что объясняется тем, что молекулы данных классов имеют большую молекулярную массу и не способны проходить через клубочковый фильтр даже через крупные поры; для их прохождения необходимо образование шунтовых путей, возникающих, как правило, при значительном повреждении тубулоинтерстициальной ткани и эндотелия сосудов [7, 8]. Максимальные значения содержания в крови С-РБ и α_2 -глобулинов, обнаруженные при нефротическом варианте ГН, свидетельствуют о большей выраженности воспалительного процесса в клубочках при данном варианте заболевания по сравнению с другими вариантами. Действительно, для цитокинового статуса больных нефротическим ГН было характерно снижение циркулирующего в крови уровня ИЛ-10, являющегося, как известно, незаменимым противовоспалительным цитокином, играющим важную роль в качестве негативного регулятора иммунных реакций на микробные антигены. ИЛ-10 снижает выраженность воспалительной реакции при развитии инфекции [9, 10]. В условиях экспериментально созданной модели ГН на животных показано, что ИЛ-10 способен подавлять процесс повреждения клубочков [11].

У больных нефротическим вариантом ГН установлены минимальное значение медианы числа Т-лимфоцитов и максимальное значение уровня продукции IgG, равное 18,9 г/л, полученное в итоге сложения медиан сывороточного и мочевого уровней данного класса иммуноглобулинов, в то время как суммарные концентрации IgG при гипертоническом, смешанном и мочевом вариантах составили 14,4; 17,4 и 12,8 г/л соответственно. Таким образом, результаты исследования иммунного статуса у больных нефротическим вариантом ГН свидетельствуют об активации гуморального звена адаптивного иммунитета на фоне количественной недостаточности его клеточного компонента.

Особенности протеинограммы, иммунологических показателей крови и мочи у пациентов с мочевым вариантом ГН контрастировали с таковыми у больных нефротическим ГН. Так, для группы больных мочевым вариантом были характерны максимальные значения медианы содержания общего белка, альбуминов, γ -глобулинов и наименьшие значения α_2 -

глобулинов и С-РБ, что можно объяснить слабой выраженностью воспалительных процессов и повреждений в клубочках. Причиной тому, вероятно, является высокий уровень продукции противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 при мочевом варианте ГН, сывороточный уровень которого был достоверно выше, чем у больных нефротическим и гипертоническим вариантами заболевания. Возможно, что у пациентов с мочевым вариантом ГН, имеющих максимальные значения медиан общего числа Т-клеток и Т-хелперных клеток на фоне минимального значения уровня IgG, активировано клеточное звено адаптивного иммунитета, что подтверждается обнаружением в этой же группе больных повышенного мочевого уровня ИЛ-2. Известно, что ИЛ-2 играет ключевую роль в адаптивном иммунном ответе, обладает регулирующим действием на Т-клеточное звено иммунного ответа. Кроме того, ИЛ-2 является ростовым фактором Т-клеток, участвует в дифференцировке и гомеостазе эффекторных субпопуляций Т-клеток, включая CD8⁺-Т-клетки памяти [12].

Лабораторные показатели больных гипертоническим и смешанным вариантами не имели ярких особенностей. Однако следует отметить, что ряд показателей подгруппы больных смешанным ГН приближался к группе больных нефротическим ГН по характеру различий от значений других групп. В частности, при смешанном варианте, как и при нефротическом, медиана мочевого уровня IgG была выше, а уровень ИЛ-2 в моче – ниже, чем у пациентов с мочевым вариантом заболевания.

Заключение. На формирование клинического варианта ГН могут оказывать влияние особенности иммунного ответа и продукции цитокинов больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях недостаточной активации клеточного звена иммунного ответа и высокой активности его гуморального компонента, ассоциированных с низкими уровнями ИЛ-10 в сыворотке крови и ИЛ-2 в моче, формируется нефротический вариант ГН. При активации клеточного звена иммунного ответа на фоне недостаточной активации его гуморальной составляющей возникают условия для развития мочевого, латентного, варианта заболевания.

Список литературы

1. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012. vol. 2. P. 139-274.
2. Ng J.K., Li P.K. Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it? *Nephrology (Carlton)*. 2018. vol. 23. suppl. 4. P.116-120. DOI: 10.1111/nep.13464.
3. Kutlugun A.A., Tokgoz B., Sipahioglu M.H., Oymak O., Utas C. Comparison of the Clinical and Laboratory Presentations of Primary and Secondary Glomerular Diseases. *Ren. Fail.* 2011. vol.

33. no. 8. P. 781-784. DOI: 10.3109/0886022X.2011.600495.

4. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. Диагностика и лечение болезней почек. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 384 с.

5. Couser W.G. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis – an update. *J. Bras. Nefrol.* 2016. vol. 38. no. 1. P. 107-122. DOI: 10.5935/0101-2800.20160016.

6. Bakoush O., Tencer J., Tapia J., Rippe B., Torffvit O. Higher urinary IgM excretion in type 2 diabetic nephropathy compared to type 1 diabetic nephropathy. *Kidney International.* 2002. vol. 61. P. 203–208. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00108.x.

7. Tencer J., Torffvit O., Thysell H., Rippe B., Grubb A. Proteinuria selectivity index based upon α 2-macroglobulin or IgM is superior to the IgG based index in differentiating glomerular diseases. *Kidney International.* 1998. vol. 54. no. 6. P. 2098-2105.

8. Torffvit O., Kalani M., Apelqvist J., Eliasson B., Eriksson J.W., Brismar K., Jörneskog G. Increased Urine IgM and IgG(2) Levels, Indicating Decreased Glomerular Size Selectivity, Are Not Affected by Dalteparin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes. *Biochem. Res. Int.* 2012. 480529. Epub 2012 Feb 12. DOI:10.1155/2012/480529.

9. Yao Y., Simard A.R., Shi F.D., Hao J. IL-10-producing lymphocytes in inflammatory disease. *Int. Rev. Immunol.* 2013. vol. 32. no. 3. P. 324-336. DOI: 10.3109/08830185.2012.762361.

10. Rutz S., Ouyang W. Regulation of Interleukin-10 Expression. In: Ma X. (eds) *Regulation of Cytokine Gene Expression in Immunity and Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2016. vol. 941. Springer, Dordrecht.

11. Ostmann A., Paust H.J., Panzer U., Wegscheid C., Kapffer S., Huber S., Flavell R.A., Erhardt A., Tiegs G. Regulatory T cell-derived IL-10 ameliorates crescentic GN. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. vol. 24. no. 6. P. 930-942. DOI:10.1681/ASN.2012070684.

12. Létourneau S., Krieg C., Pantaleo G., Boyman O. IL-2- and CD25-dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009. vol. 123. no. 4. P. 758-762. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.02.011.