ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЫ (СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ)

DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

© Д.А. Айыпова, Н.А. Бейшебаева, К.А. Узакбаев, Р.Р. Калиев
УДК 616.611-002-03 (575.2)

Д.А. Айыпова, Н.А. Бейшебаева, К.А. Узакбаев, Р.Р. Калиев

КЛИНИКО – МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Кыргызская Республика, Бишкек, Национальный центр кардиологии и терапии им. Академика М. Миррахимова, Национальный центр охраны материнства и детства; Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И. К.Ахунбаева

D.A. Aiypova, N.A. Beishebaeva, K.A. Uzakbaev, R. R. Kaliev

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF GLOMERULOPATHIES IN PATIENTS LIVING IN THE KYRGYZ REPUBLIC

Kyrgyz Republic, Bishkek, National Center for Cardiology and Therapy n.a. academician M.Mirrahimov, National center for protection of motherhood and childhood; Kyrgyz State Medical Academy n.a. I.K. Akhunbaev

Для цитирования: Айыпова Д.А., Бейшебаева Н.А., Узакбаев К.А., Калиев Р.Р. Клинико-морфологические особенности гломерулопатий у больных, проживающих в Кыргызской республике. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 55 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Aiypova D.A., Beishebaeva N.A., Uzakbaev K.A., Kaliev R.R. Clinical and morphological characteristics of glomerulopathies in patients living in the kyrgyz republic. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 55 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение. Эпидемиологическая ситуация в Кыргызской Республике по хронической болезни почек (ХБП) остается неблагоприятной, хотя отмечается тенденция к снижению частоты развития и смертности от осложнений почечной недостаточности. Среди многообразия причин, приводящих к этой ситуации, лидирующую позицию занимает рост заболеваемости идиопатическими и вторичными гломерулопатиями (ГП). При однотипной клинической картине могут наблюдаться различные морфологические изменения в ренальной паренхиме, поэтому нефробиопсия имеет решающее значение в диагностике, определении тактики ведения и оценке прогноза ГП. Однако в настоящее время в этой области в Кыргызской Республике остается много нерешенных вопросов.

Цель исследования. Охарактеризовать клинико–морфологические варианты ГП в детской и взрослой когорте населения в Кыргызской Республике.

Материалы и методы. В исследование включено 245 больных, которым было выполнено исследование образцов почечной ткани, полученной путем прижизненной чрескожной биопсии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD – EPI (2013), а стадии ХБП диагностированы согласно NKF K/DOQI, Guidelines, 2002. В первую группу вошли 98 больных детей, медиана возраста дебюта заболевания – 11,9 лет (1,0; 18,0). Вторая группа состояла из 147 взрослых больных с ГП, медиана возраста – 35,7 лет (18,1 – 70,0). Гендерное соотношение среди исследуемых: в детской группе преобладали девочки 1:1,4, во взрослой наоборот – мужчины 1,6:1. На момент исследования все больные проходили лечение в специализированных нефрологических клинических отделениях. Всем пациентам проводился комплекс общеклинических, биохимических, иммунологических, инструментальных и морфологических исследований.

Результаты. В первой группе наблюдался 41 больной (41,8%) с гематурией в сочетании с нефротической протеинурией, с одинаковой частотой встречались пациенты с нефритическим – 27 (27,5%) и нефротическим синдромом – 22 (22,4%) соответственно, мочевой синдром выявлен у 8 (8,16%) больных. Во взрослой когорте чаще фиксировалась протеинурия нефротического уровня – у 96 (65,3%) пациентов. Изолированный мочевой синдром отмечен у 30 (20,4%) больных.

Наиболее распространенными вариантами гломерулярного поражения в детской группе были IgA нефропатия (IgAН) и болезнь минимальных изменений (БМИ), которые выявлялись у 20,4% пациентов 19,3%, соответственно. Волчаночный нефрит (ВН) обнаружен у 14,2%, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – у 10,.2%, мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) также у 10,2% пациентов. Среди других вариантов ГП почти с одинаковой частотой зафиксированы наследственный нефрит (НН) (у 8,16%) и мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МЗПГН) (7,14%).

По сравнению с детьми взрослая когорта характеризовалась высокой распространенностью мембранозного нефрита (МН) – 38% и IgAН – 29,2% случаев. Далее в порядке убывания частоты следовали БМИ – 6,8%, ФСГС, МЗПГН, МПГН, ГН с полулуниями – 4,7%, амилоидоз – 4,0%. В целом, мы обнаружили значимую статистическую разницу в возрастных группах по определённым морфологическим формам ГП.

Выводы: Анализ результатов морфологического исследования ткани почки в Кыргызской республике продемонстрировал общемировые тенденции. Наиболее частой причиной проведения биопсии почки у детей и взрослых был нефротический синдром – изолированный или в сочетании с гематурией и нарушением функции почек. У взрослых среди гломерулярной патологии преобладали МН и IgA-нефропатия, реже – полиферативные формы ГН и амилоидоз. У детей наиболее часто выявлялись IgA-нефропатия и БМИ. Для определения тактики ведения и оценки прогноза пациентов с ГП недостаточно ориентироваться только на клинические появления болезни, необходимо проведение морфологического исследования ткани почки. Относительно высокая распространенность потенциально излечимых заболеваний почек среди пациентов с нефротической протеинурией также указывает на важность нефробиопсии и подчеркивает необходимость дальнейшего развития этого вида исследования в Кыргызской Республике.

© И.А. Бобылева, Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова, П.А. Кахсуруева, Е.В. Захарова, А.Г. Борисов, Е.Е. Филатова
УДК 616.61-002-071.3 : 576.08 (471)

И.А. Бобылева[1], Е.С. Камышова[1], И.Н. Бобкова[1], П.А. Кахсуруева[1], Е.В. Захарова[2], А.Г. Борисов[3], Е.Е. Филатова[1]

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРА ФОСФОЛИПАЗЫ А2 М-ТИПА (PLA2R1) И ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ II КЛАССА (HLA-DQA1) АССОЦИИРОВАНО С РАЗВИТИЕМ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ МЕБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

[1]Россия, Москва, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет); [2]Россия, Москва, ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ; [3]Россия, Москва, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко»

I.A. Bobyleva[1], E.S. Kamyshova[1], I.N. Bobkova[1], P.A. Kakhsurueva[1], E.V. Zakharova[2], A.G. Borisov[3], E.E. Filatova

INTERACTION BETWEEN VARIANTS OF M-TYPE PHOSPHOLIPASE A2 RECEPTOR (PLA2R1) GENE AND HLA COMPLEX CLASS II HLA-DQ -CHAIN 1 (HLA-DQA1) GENE ASSOCIATED WITH GENETIC SUSCEPTIBILITY TO IDIOPATHIC MEMBRANOUS NEPHROPATHY IN THE RUSSIAN POPULATION

[1]Russia, Moscow, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); [2]Russia, Moscow, City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, [3]Russia, Moscow, Main Military Clinical Hospital n.a. N.N. Burdenko

Для цитирования: Бобылева И.А., Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Захарова Е.В., Борисов А.Г., Филатова Е.Е. Взаимодействие между вариантами полиморфных маркеров генов рецептора фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R1) и главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DQA1) ассоциировано с развитием идиопатической мебранозной нефропатии в Российской популяции. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 57 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Bobyleva I.A., Kamyshova E.S., Bobkova I.N., Kakhsurueva P.A., Zakharova E.V., Borisov A.G., Filatova E.E. Interaction between variants of m-type phospholipase a2 receptor (pla2r1) gene and hla complex class ii hla-dq -chain 1 (hla-dqa1) gene associated with genetic susceptibility to idiopathic membranous nephropathy in the russian population. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 57 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение. Идиопатическая мембранозная нефропатия (ИМН) представляет собой наиболее частую причину нефротического синдрома (НС) у взрослых. В последнем десятилетии достигнут значительный прогресс в понимании патогенетических основ ее возникновения: показана ведущая роль мембран-ассоциированных белков подоцитов и в первую очередь трансмембранного рецептора фосфолипазы A_2 М-типа (PLA_2R). Однако факторы, способствующие выработке антител (АТ) к PLA2R и развитию ИМН, до сих пор не установлены. В качестве возможной причины обсуждается генетическая детерминированность, в частности вклад вариантов гена PLA2R1, кодирующего PLA_2R, и одного из генов главного комплекса гистосовместимости (HLA-DQA1).

Цель исследования. Изучить ассоциации полиморфных маркеров rs4664308 гена PLA2R1 и rs2187668 гена HLA-DQA1 с риском развития ИМН в выборке российских пациентов.

Материалы и методы. Генетическую предрасположенность к ИМН оценивали путем сравнения распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs4664308 гена PLA2R1 и rs2187668 гена HLA-DQA1 у 70 больных ИМН и в двух контрольных группах: у 100 доноров крови без заболеваний почек и у 40 пациентов с другими морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита (ХГН). Аллели исследуемых полиморфных маркеров идентифицировали методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Частота встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров представлена в таблице 1. В группе больных ИМН выявлено статистически значимое преобладание аллеля А и генотипа А/А полиморфного маркера rs4664308 гена PLA2R1 по сравнению с лицами из контрольных групп. Это ассоциировалось с повышенным риском развития ИМН у носителей аллеля А и генотипа А/А по сравнению со здоровыми донорами (отношение шансов

[ОШ] 2,98, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,79-4,98 и ОШ 3,97, 95% ДИ 2,09-7,52 соответственно) и пациентами с другими формами ХГН (ОШ 4,62, 95% ДИ 1,72-12,39 и ОШ 2,76, 95% ДИ 1,25-6,09 соответственно). Аналогичные данные получены при сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера rs2187668 гена HLA-DQA1 в группе ИМН и контрольных группах. В группе ИМН доля носителей аллеля А и генотипа А/А оказалась статистически значимо выше, чем в контрольных группах. Носительство аллеля А увеличивало риск развития ИМН примерно в 5 раз (ОШ 5,3, 95% ДИ 2,57-10,91 по сравнению со здоровыми донорами; ОШ 4,63, 95% ДИ 1,73-12,4 по сравнению с пациентами с другими формами ХГН), а генотипа А/А – почти в 10 раз (ОШ 10,14, 95% ДИ 2,19-46,9 по сравнению со здоровыми донорами; ОШ 8,06, 95% ДИ 1,01-6,67 по сравнению с пациентами с другими формами ХГН). При носительстве сочетания аллелей риска обоих полиморфных маркеров риск развития ИМН возрастал в 17 раз: ОШ 17,70 (95% ДИ 4,65-68,00; p<0,001) у пациентов-носителей генотипа А/А полиморфного маркера rs4664308 гена PLA2R1 и аллеля А полиморфного маркера rs2187668 гена HLA-DQA1.

Выводы. 1) Варианты генов PLA2R1 и HLA-DQA1 ассоциированы с риском развития ИМН у российских пациентов. 2) Аллель А и генотип А/А полиморфных маркеров rs4664308 гена PLA2R1 и rs2187668 гена HLA-DQA1 ассоциированы с повышенным риском развития заболевания. 3) Носительство комбинации аллелей/генотипов высокого риска обоих полиморфных маркеров связано с дополнительным увеличением риска развития ИМН.

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs4664308 гена PLA2R1 и rs2187668 гена HLA-DQA1 в группе больных ИМН и здоровых доноров

Аллель/генотип	Больные ИМН	Здоровые	P*	Другие формы ХГН	P**
Полиморфный маркер rs4664308 гена PLA2R1					
A, n (%)	114 (81,4)	119 (59,5)	< 0,001	53 (66,3)	0,001
G, n (%)	26 (18,6)	81 (40,5)		27 (33,7)	
A/A, n (%)	47 (67,1)	34 (34,0)	< 0,001	17 (42,5)	0,010
A/G, n (%)	20 (28,6)	51 (51,0)	0,326	19 (47,5)	0,037
G/G, n (%)	3 (4,3)	15 (15,0)	0,020	4 (10,0)	0,216
Полиморфный маркер rs2187668 гена HLA-DQA1					
G, n (%)	107 (76,4)	189 (94,5)	< 0,001	75 (93,8)	0,002
A, n (%)	33 (23,6)	11 (5,5)		5 (6,3)	
G/G, n (%)	49 (70,0)	91 (91,0)	<0,001	36 (90,0)	0,012
G/A, n (%)	9 (12,9)	7 (7,0)	0,154	3 (7,5)	0,298
A/A, n (%)	12 (17,1)	2 (2,0)	0,001	1 (2,5)	0,018

Примечание: *по сравнению со здоровыми донорами; *по сравнению с пациентами с другими формами ХГН.

Е.О. Богданова, О.В. Галкина, Е.С. Саганова, И.М. Зубина, Е.Н. Левыкина, В.Г. Сиповский, А.В. Смирнов
УДК 616.611-002-001 : 612.398

Е.О. Богданова, О.В. Галкина, Е.С. Саганова, И.М. Зубина, Е.Н. Левыкина, В.Г. Сиповский, А.В. Смирнов

БЕТА-2 МИКРОГЛОБУЛИН РАННИЙ БИОМАРКЕР ГЛОМЕРУЛЯРНОГО И ТУБУЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛОМЕРУЛОПАТИЯМИ

Россия, Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

E. Bogdanova, O. Galkina, E. Saganova, I. Zubina, E. Levykina, V. Sipovski, A. Smirnov

BETA-2 MICROGLOBULIN IS AN EARLY BIOMARKER OF GLOMERULAR AND TUBULAR LESIONS IN PATIENTS WITH GLOMERULOPATHY

Russia, St.Petersburg, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Для цитирования: Богданова Е.О., Галкина О.В., Саганова Е.С., Зубина И.М., Левыкина Е.Н., Сиповский В.Г., Смирнов А.В. Бета-2 микроглобулин ранний биомаркер гломерулярного и тубулярного повреждения у пациентов с гломерулопатиями. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 59 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Bogdanova E., Galkina O., Saganova E., Zubina I., Levykina E., Sipovski V., Smirnov A. BETA-2 microglobulin is an early biomarker of glomerular and tubular lesions in patients with glomerulopathy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 59 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение Количественное определение экскретируемых белков при выраженной протеинурии может быть полезно для неинвазивной лабораторной диагностики патоморфологических изменений почки, оценки ответа на терапию и прогноза ХБП.

Цель исследования: выявление ранних биомаркеров гломерулярных и тубулоинтерстициальных (ТИ) повреждений у пациентов с гломерулопатией (ГП).

Материал и методы. В исследование были включены 97 пациентов [49 мужчин, 48 женщин; возраст Me (Q1-Q3) – 42 (28-56)] с первичными ГП, подтвержденными морфологически [22 мембранозная нефропатия/ 13 болезнь минимальных изменений/ 30 фокально-сегментарный гломерулосклероз/ 32 IgA нефропатия] с СКФ 76 (49-97) мл/мин/1,73 м^2, без ОПП, инфекционных заболеваний, сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности и онкологической патологии. Общий белок (TP), иммуноглобулин G (IGG), трансферрин (TRF), альфа-1 микроглобулин (α-1MG), бета-2 микроглобулин (β-2MG) измеряли в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом (анализатор CA-90, Furuno, Japan). Полученные результаты были стандартизованы по концентрации креатинина (Cr) в моче. Гломерулосклероз оценивали количественно, ТИ и сосудистое повреждение – полуколичественно. В зависимости от степени ТИ повреждения и сосудистых поражений все пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (0-1 балл) и группа 2 (2-3 балла). СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI (2009).

Результаты. Выявлена корреляция протеинурии и профиля исследуемых белков – β-2MG / Cr (r=0,24, p=0,025), α-1MG /Cr (r=0,38, p<0,001), IGG/Cr (r=0,67, p<0,001), TRF/Cr (r=0,78, p<0,001), а также корреляция между IGG и TRF (r=0,82, p<0,001) и низкомолекулярными белками – β-2MG и α-1MG (r=0,30, p=0,004). Экскреция низкомолекулярных белков (α-1MG/Cr, β-2MG/Cr) коррелировала с глобальным склерозом клубочков (r=0,28, p=0,010 и r=0,21, p=0,049 соответственно), связь протеинурии и экскреции высокомолекулярных белков с фибропластическими гломерулярными изменениями отсутствовала. В моче всех обследованных пациентов уровень IgG превышал физиологическую норму. Выраженность тубулоинтерстициального повреждения была ассоциирована только с экскрецией β-2MG (p<0,020).

Заключение. Высокая концентрация IgG свидетельствует о нарушении гломерулярного фильтра с потерей селективности у пациентов с гломерулопатиями. Бета-2 микроглобулин – общепринятый маркер канальцевого повреждения может рассматриваться как кандидатный интегральный биомаркер, указывающий на выраженность фибропластических изменений клубочков, тубулоинтерстиция и сосудов.

© А.Г. Борисов, В.П. Романов, С.А. Клопоцкий, Л.А. Кумахова
УДК 616.153.962 : 616.61

А.Г. Борисов[1,2], В.П. Романов[1], С.А. Клопоцкий[1], Л.А. Кумахова[3]

IGM-НЕФРОПАТИЯ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКЕ ПАРАЛЛЕЛИ

[1]Россия, Москва, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко МО РФ»,[2] ФГБОУДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», [3]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»

A. Borisov[1,2], V. Romanov[1], S. Klopockij[1], L. Kumahova[3]

IGM-NEPHROPATHY: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS

[1]Russia, Moscow, Main military Clinical Hospital name akad. N.N. Burdenko, [2]Russian Medical Academy of continuing professional education, [3]City Clinical Hospital № 52.

Для цитирования: Борисов А.Г., Романов В.П., Клопоцкий С.А., Кумахова Л.А. IgM-нефропатия: клинико-морфологическе параллели. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 60 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Borisov A., Romanov V., Klopockij S., Kumahova L. IgM-nephropathy: clinical and morphological parallels. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 60 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение: с середины 70-х годов предпринимаются попытки охарактеризовать и выделить в отдельную нозологию мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГ) с преимущественным свечением IgM в мезангии при иммунофлюоресцентом (ИФ) исследовании, однако до настоящего времени данные работы пока немногочисленные. По аналогии с IgA-нефропатией (IgAН) данную форму нефрита называют IgM-нефропатией (IgMН).

Цель исследования: на основании данных одного центра изучить распространенность, клинико-морфологические особенности и исходы лечения IgMН.

Материалы и методы: изучены клинико-лабораторные данные, результаты биопсий почек 147 пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН), проходивших лечение в ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. Диагноз IgMН устанавливали при наличии изолированной умеренно выраженной фиксации IgM в структурах почек по результатам ИФ при исключении вторичных причин нефропатии. Электронная микроскопия не выполнялась по техническим причинам.

Результаты: с 2014 по 2017 гг. выполнены 147 пункционных биопсий почки под ультразвуковым наведением. Всем пациентам помимо световой микроскопии выполнялась ИФ, при которой в 24 случаях выявлено отложение в структурах почечного клубочка IgM различной интенсивности, что составило 16,3% от всех выполненных биопсий. Клинически в 2-х случаях диагностирован ХГН гематурического типа, у 4-х пациентов выявлялся нефрит с изолированным мочевым синдромом, по 6 человек имели нефриты гипертонического типа и нефротического типа, в 5 случаях был диагностирован нефрит смешанного типа, у одного пациента быстропрогрессирующий гломерулонефрит. У половины больных ХГН со свечением IgM в биоптате почки наблюдались высокоактивные клинические варианты течения нефрита (нефротический, смешанный, быстропрогрессирующий). Свечение IgM минимальной (1+) интенсивности обнаружено в 12 почечных биоптатах, что составило 7,5% от общего числа нефробиопсий. В 5 случаях морфологически диагностирована IgAН, у 2-х больных выявлены признаки фокального глобального и сегментарного гломерулосклероза, по одному случаю были выявлены у пациентов с экстракапиллярным иммунокомплексным ГН, мембранопролиферативным ГН, диабетической нефропатией, фокальным пролиферативным ГН и фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). Высокая клиническая активность нефрита наблюдалась у 3 их 12 (25%) больных с минимальной интенсивностью свечения IgM в ткани почки. Свечение IgM умеренной (2+) интенсивности выявлялось также в 12 случаях, что составило 7,5% от общего числа биопсий почки. В 3-х случаях морфологически диагностирована мембранозная нефропатия, по одному случаю были представлены IgAН, диффузный пролиферативный ГН, мембранопролиферативный ГН, экстракапиллярный ГН, фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз и диабетическая нефропатия. Высокая клиническая активность ХГН наблюдалась у 9 из 12 (75%) пациентов с умеренной интенсивностью свечения IgM в ткани почки.

У 3 пациентов выявлялась изолированная умеренно выраженная фиксация IgM в ткани почки, были исключены ее вторичные причины, что

позволило диагностировать у данных больных IgMH (2,0% от общего числа выполненных биопсий). Все 3 пациента были лицами мужского пола в возрасте 18, 29, 72, лет. У 18-летнего пациента морфологически выявлялся МПГ, клинически проявляющийся гематурией, провоцируемой повышенной физической нагрузкой. У 72-летнего пациента также выявлен МПГ, заболевание дебютировало нефротическим синдромом (НС) на фоне мочекаменной болезни, которая более 10 лет находилась в ремиссии. Течение заболевания осложнилось острым почечным повреждением (ОПП), потребовавшим проведение гемодиализа. Развитие ОПП на фоне НС расценено как высокая активность нефрита, в связи с чем помимо приема преднизолона внутрь были проведены сочетанные в/венные «пульсы» солумедрола и циклофосфана. На этом фоне ОПП разрешилась, и после 6 месяцев лечения наступила полная ремиссия ГН. 29-летний пациент со стероидзависимым НС получал лечение циклоспорином 2,5 года, после отмены которого по причине нефротоксичности был отмечен очередной рецидив НС. Выполнено четырехкратное в/венное введение ритуксимаба из расчета 375 мг/м^2, в результате чего достигнута полная ремиссия нефропатии. Особенностью данного случая была трансформация морфологических изменений в почке из болезни минимальных изменений в МПГ с ФСГС.

Выводы: IgMH составляет в среднем 2,0 % от всех вариантов ХГН, выявленных при биопсии почки. Как правило, умеренно выраженная фиксация IgM в ткани почки сопровождается выраженной клинической активностью нефрита, более чем в половине случаев заболевание проявляется НС. При морфологическом исследовании биоптата почки, как правило, выявляются признаки МПГ, однако заболевание может проявляться как болезнь минимальных изменений и претерпевать в последующем морфологическую трансформацию. При наличии клинических признаков активности IgMH (нефротический, нефритический синдромы, быстропрогрессирующий ГН), требуется проведение активной глюкокортикоидной, цитостатической терапии. Попытка применения моноклональных антител к CD20 – ритуксимаба была успешной у пациента с непрерывно-рецидивирующим течением IgMH, однако требуется более длительное наблюдение на большей когорте больных.

© А.Г. Борисов, С.А. Чернов, Н.П. Потехин
УДК 616.921.5-06 + 616.24-005.1 +616.611-002

А.Г. Борисов[1,2], С.А. Чернов[1], Н.П. Потехин[1,2]

АНТИ-БМК-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА): ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

[1] Россия, Москва, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко» МО РФ; [2] ФГБОУДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

A.G. Borisov[1,2], S.A. Chernov[1], N.P. Potekhin[1,2]

ANTI-BMK-ASSOCIATED GLOMERULONEPHRITIS (GOODPASCHER SYNDROME): EXPERIENCE OF ONE CENTER

[1] Russia, Moscow, Main Military Clinical Hospital name akad. N.N. Burdenko; [2] Russian Medical Academy of continuing professional education

Для цитирования: Борисов А.Г., Чернов С.А., Потехин Н.П. Анти-БМК-ассоциированный гломерулонефрит (синдром Гудпасчера): опыт одного центра. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 61
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Borisov A.G., Chernov S.A., Potekhin N.P. Anti-bmk-associated glomerulonephritis (Goodpascher syndrome): experience of one center. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 61 (In Rus.)
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение. Легочно-почечный синдром (ЛПС) представляет собой остроразвивающееся сочетание тяжелого легочного поражения в виде геморрагического альвеолита с выраженной дыхательной недостаточностью и почек по типу быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН). Классическим вариантом ЛПС является синдром Гудпасчера (СГ), в основе почечного поражения при котором лежит анти-БМК-ассоциированный гломерулонефрит (анти-БМКГН).

Цель исследования: оценить выявляемость, клинические варианты и исходы лечения, анти-

БМКГН у пациентов, получавших лечение в нефрологическом отделении ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

Материалы и методы: в период с 2005 по 2019 годы обследовано 12 пациентов с анти-БМКГН, лечившихся в специализированном нефрологическом отделении. Всем пациентам наряду с рутинными методами исследования выполнялось определение в крови антител к базальной мембране клубочков (БМК), антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), проводилась компьютерная томография органов грудной клетки, биопсия почки выполнена 9 пациентам.

Результаты исследования: за 14 лет в отделении лечилось 12 пациентов с легочно-почечным повреждением, обусловленным избыточной продукцией антител к БМК (Синдром Гудпасчера), что составило 0,4% от числа всех лечившихся в специализированном отделении за этот период времени. Среди них наблюдалось 8 мужчин и 4 женщины. Средний возраст составил 28,3 [17;68] лет. В 9 случаях диагностирован ЛПС, в 3 было изолированное поражение почек. Повреждение почек клинически в 100% проявлялось БПГН, гематурия выявлялась у всех больных, макрогематурия была у половины обследованных. По данным морфологического исследования биоптатов почки, у всех 9 пациентов выявлялся экстракапиллярный нефрит, полулуния поражали до 71,4% клубочков. Изменения в легких клинически проявлялись кровохарканьем у 4 пациентов, легочным кровотечением тоже у 4-х больных. Рентгенографически и по данным компьютерной томографии у всех больных, за исключением 3 пациентов с изолированным поражением почек, наблюдались двусторонние инфильтраты легких с тенденцией к слиянию. Имелись признаки анемии, средний уровень гемоглобина в крови составил 89 [51;162] г/л. Уровень антител к БМК повышался от 1 до 56 норм, значимого повышения АНЦА отмечено не было. По показаниям 10(83%) пациентам выполнялся плазмаферез, всем пациентам назначались глюкокортикоиды в различных вариациях (пульс-терапия, прием внутрь), циколфосфамид получали 11(92%), гемодиализ проводился 10(83%). Мы получили следующие исходы лечения: у 5 (41,6%) больных развилась терминальная почечная недостаточность, 3 (25%) пациента погибли. Причинами летальных исходов были в двух случаях легочные кровотечения, в одном – инфекционные осложнения. За последние 8 лет смертей от СГ в отделении не было.

Выводы: Таким образом, подтверждается общепринятое суждение о том, что СГ встречается не часто, всего 0,4% пациентов в специализированном отделении за 14 лет. Заболевание чаще поражает мужчин молодого трудоспособного возраста, соотношение мужчин и женщин составляет 2:1. Заболевание имеет неблагоприятное течение, у 41,6% больных формируется терминальная почечная недостаточность, летальность остается высокой (погибает четверть больных). В тоже время, правильная диагностика и своевременная активная терапия глюкокортикоидами, цитостатиками, плазмаферезом позволила спасти жизнь 75% пациентов, а у 44,4% из них сохранить функцию почек.

© А.А. Виноградов, Н.В. Чеботарева, Е.Р. Каращук
УДК 616.611-002-036.12 : 577.15.04

А.А. Виноградов[1], Н.В. Чеботарева[1], Е.Р. Каращук[2]

УРОВЕНЬ БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА 90 И NFKB В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ БОЛЬНЫХ ХОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

[1]Россия, Москва, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет); [2]Россия, Москва, ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова

A.A. Vinogradov[1], N.V. Chebotareva[1], E.R. Karashchuk[2]

HEAT SHOCK PROTEIN 90 AND NFKB LEVELS IN SERUM AND URINE IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

[1]Russia, Moscow, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); [2]Russia, Moscow, Lomonosov Moscow State University

Для цитирования: Виноградов А.А., Чеботарева Н.В., Каращук Е.Р. Уровень белка теплового шока 90 и NFkB в сыворотке крови и моче больных хоническим гломерулонефритом. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 62 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Vinogradov A.A., Chebotareva N.V., Karashchuk E.R. Heat shock protein 90 and nfkb levels in serum and urine in chronic glomerulonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 62 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение. Белки теплового шока (БТШ) помимо участия в формировании и восстановлении структуры белков играют важную роль в процессах иммунного воспаления. В последние годы

обсуждается значение белка теплового шока 90 (БТШ-90) в активации иммунного воспаления, в том числе при хроническом гломерулонефрите (ХГН), через воздействие на ядерный фактор транскрипции kB (NFkB), контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

Цель исследования: У больных разными клиническими и морфологическими вариантами ХГН оценить степень активации системы «БТШ-90 – NFkB» на основании оценки их уровня в сыворотке крови и моче.

Материалы и методы: В исследование включены 33 больных с активным ХГН – 12 женщин и 21 мужчина в возрасте от 21 до 75 лет. Всем пациентам была проведена биопсия и верифицирован морфологический диагноз: у 9 – фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), у 7 – мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН), у 8 – мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГН), у 7 – мембранозная нефропатия (МН), у 1 – болезнь минимальных изменений, у 2 – нефросклероз. Группа контроля состояла из 6 здоровых людей. В зависимости от степени активности ХГН пациенты были разделены на две группы. I группа состояла из 22 пациентов с нефротическим синдромом (НС). Во II группу вошли 11 пациентов без НС с протеинурией от 1 до 3г/сут. Уровни БТШ-90 в сыворотке крови и моче и NFkB p65 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты: Уровень БТШ-90 в сыворотке крови больных ХГН был достоверно выше, чем у здоровых лиц (35,78 [27,29–74,33] нг/мл и 27,49 [23,48-31,41] нг/мл соответственно, p<0,05), а у больных ХГН с НС достоверно выше, чем у пациентов без НС (49,25 [33,31- 77,25] нг/мл и 22,32 [16,51–30,83] нг/мл соответственно, p<0,05). При этом выявлены достоверные обратные корреляции данного показателя с уровнем альбумина и общего белка сыворотки крови (Rs=-0,45, p<0,05, Rs=-0,38, p<0,05). Уовень БТШ-90 в сыворотке крови у больных с СКФ<60 мл/мин был достоверно ниже, чем при СКФ>60 мл/мин (35,85 [25,85–77,47] нг/мл и 34,51 [29,56–49,25] нг/мл соответственно, p<0,05), а также у больных с наличием тубуло-интерстициального фиброза (ТИФ), по сравнению с больными без ТИФ (54,48 [28,34–74,44] нг/мл и 25,3 [10,55-61,43] соответственно, p<0,05).

Подобно БТШ-90, уровень NFkB p65 в сыворотке крови у больных ХГН был достоверно выше (0,109 нг/мл [0 – 0,191] нг/мл), чем у здоровых лиц (ниже чувствительности метода), и прямо коррелировал с уровнем суточной протеинурии (Rs= 0,44, p<0,01), отражая более выраженное повреждение в ткани почки при НС. Уровень NFkB в сыворотке крови также был выше у больных с СКФ <60 мл/мин (0,0935 нг/мл [0-0,1725]нг/мл), по сравнению с группой больных с СКФ >60 мл/мин (0,092 [0,00–0,175] нг/мл), и у больных с наличием ТИФ, по сравнению с больными без ТИФ (0,139 [0,059-0,191] нг/мл vs 0,0435 [0,00-0,175] нг/мл, p<0,05). Сывороточные показатели БТШ-90 и NFkB прямо коррелировали друг с другом (Rs= 0,32, p<0,05).

Более высокие показатели БТШ-90 и NFkB в сыворотке крови отмечены при морфологических формах ХГН, протекающих преимущественно с НС - ФСГС и мембранозной нефропатии (БТШ-90 69,11[35,85-77,25] нг/мл и NFkB 0,139 [0,105–0,175] нг/мл – для ФСГС; БТШ-90 30,63 [28,72-39,58] нг/мл и NFkB 0,0485 [0-0,217] нг/мл - для МН], по сравнению с другими морфологическими вариантами (БТШ-90 32,07 [24,37– 41,28] и 16,56 [14,48–26,15] нг/мл, NFkB 0,154 [0–0,191] и 0,059 [0,0–0,122] нг/мл для МПГН и МКГН соответственно).

Экскреция БТШ-90 с мочой в целом отражала закономерности, полученные для сывороточного показателя. Показатель БТШ-90 в моче был выше у больных ХГН (0,0845 [0,0545–0,753] нг/мл), по сравнению со здоровыми (0,077 [0,065–0,154] нг/мл, p<0,05), особенно у больных с НС (0,097 [0,053-0,758] нг/мл).

Выводы: У больных с активным течением ХГН (особенно с НС) и при его прогрессировании (снижение СКФ, формирование ТИФ) отмечается активация в общей циркуляции и локально в почке системы «БТШ-90 – NFkB», модулирующей процессы почечного повреждения. Воздействие на это звено патогенеза представляется перспективным направлением торможения развития иммунного воспаления и нефросклероза при ХГН.

© А.Д. Карасева, М.Ю. Швецов, Т.А. Семерюк, А.Г. Серова, Л.В. Козловская
УДК 616.611-002 : 616-003.261-008.64 : 576.385.4

А.Д. Карасева, М.Ю. Швецов, Т.А. Семерюк, А.Г. Серова, Л.В. Козловская

ВЛИЯНИЕ ЭКСКРЕЦИИ С МОЧОЙ БИОМАРКЕРОВ НАРУШЕНИЯ АНГИОГЕНЕЗА И ТУБУЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НА АНТИПРОТЕИНУРИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Россия, Москва, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

A. Karaseva, M. Shvetsov, T. Semeruk, A. Serova, L. Kozlovskaya

ASSOCIACION OF DISANGIOGENESIS AND TUBULAR INJURY BIOMARKERS URINARY EXCRETION WITH ANTIPROTEINURIC TREATMENT EFFECT IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

Russia, Moscow, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Для цитирования: Карасева А.Д., Швецов М.Ю., Семерюк Т.А., Серова А.Г., Козловская Л.В. Влияние экскреции с мочой биомаркеров нарушения ангиогенеза и тубулярного повреждения на антипротеинурический эффект терапии у больных хроническим гломерулонефритом. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 64
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Karaseva a., Shvetsov M., Semeruk T., Serova A., Kozlovskaya L. Associacion of disangiogenesis and tubular injury biomarkers urinary excretion with antiproteinuric treatment effect in chronic glomerulonephritis patients. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 64 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение. Важнейшим показателем активности хронического гломерулонефрита (ХГН), неблагоприятным прогностическим фактором и целевым показателем при назначении иммуносупрессивной и нефропротективной терапии является протеинурия. Однако у значительной части больных, несмотря на современные методы лечения, выраженная протеинурия персистирует, а у отвечающих на терапию антипротеинурический эффект может развиваться спустя несколько месяцев от ее начала. Это определяет актуальность разработки диагностических тестов, позволяющих предсказывать антипротеинурический эффект лечения у больных ХГН. В качестве возможных биомаркеров-предикторов антипротеинурического ответа могут обсуждаться регуляторы ангиогенеза – сосудистый эндотелиальный фактор роста А типа (VEGF-A) и его антагонисты тромбоспондин-1 (THBS1) и ангиопоэтин-2 (ANGPT2), которые ассоциированы с иммунным воспалением в почечных клубочках, гемодинамическим повреждением эндотелия, репарацией гломерулярного и перитубулярного капиллярного русла; маркер повреждения клеток канальцевого эпителия липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), маркер повреждения базальной мембраны капилляров клубочка и фиброгенеза коллаген IV типа (COL4) и уромодулин (UMOD), белок, секретируемый клетками эпителия восходящей части петли Генле и отражающий выраженность тубулоинтерстициального фиброза.

Цель. Изучить влияние исходного уровня мочевой экскреции VEGF-A, THBS1, ANGPT2, NGAL, COL4, UMOD на антипротеинурический ответ, на иммуносупрессивное и нефропротективное лечение у больных ХГН.

Методы. Обследовано 50 больных ХГН, 44% мужчин, 56% женщин, возраст (среднее (95% ДИ)) 42,1 (37,3; 47) лет, систолическое АД 131 (126; 136) мм рт.ст., число получаемых антигипертензивных препаратов 1,5 (1,1; 1,8), суточная протеинурия (СПУ) 3,9 (2,9; 5,0) г, уровень креатинина сыворотки 102 (86; 118) мкмоль/л, СКФ CKD EPI 82 (73; 91) мл/мин/1,73 м^2. Диагноз верифицирован путем морфологического исследования нефробиоптата у 25 человек, наиболее частым был мезангиопролиферативный ГН (40%), мембранозная нефропатия отмечалась у 20%, мембранопролиферативный ГН у 16%, болезнь минимальных изменений у 16%, фокальный сегментарный гломерулосклероз у 4%, диффузный нефросклероз у 4%. Иммуносупрессивная терапия проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями у 68% больных, ингибиторы АПФ получали 54%, блокатоы рецепторов ангиотензина II – 16%. Больные наблюдались проспективно в течение 2,5 (2,1; 2,9) лет. Благоприятным антипротеинурическим эффектом на лечение считали достижение уровня

протеинурии ниже 0,5 г/сут (полная ремиссия) или 0,5-0,9 г/сут (частичная ремиссия). Персистирование высокой протеинурии (≥ 1 г/сут) считали неблагоприятным антипротеинурическим ответом. Учитывая разный срок наблюдения, для оценки ассоциации исследуемых биомаркеров с антипротеинурическим эффектом лечения использовали регрессионную анализ выживаемости по D.R. Cox с пошаговым исключением переменных. Концентрацию VEGF-A, THBS1, ANGPT2, NGAL, COL4, UMOD в утренней порции мочи оценивали методом ELISA. Полученный результат стандартизировали на концентрацию креатинина мочи.

Результаты. Из обследованных больных у 12 исходный уровень протеинурии был менее 1,0 г/сут, у одного из них за время наблюдения развилось обострение, у остальных сохранялась ремиссия. Они характеризовались наиболее низкими значениями маркеров нарушения ангиогенеза VEGF-A, THBS1, ANGPT2, маркеров повреждения NGAL и COL4, а также самым высоким уровнем UMOD, отражающим низкую в данной подгруппе степень тубулоинтерстициального фиброза (Таблица 1). Пациент с развившимся в последующем обострением отличался по исходному профилю биомаркеров от всей подгруппы больных с исходно умеренной СПУ в два раза более высоким уровнем VEGF-A и в 4 раза более низким уровнем UMOD. Самый высокий уровень маркеров нарушения ангиогенеза и канальцевого повреждения, а также самый низкий уровень UMOD выявлен у больных с исходно высокой протеинурией, не ответивших на лечение. Больные ХГН с достигнутой за время наблюдения частичной и полной ремиссией занимали по спектру биомаркеров промежуточное положение (Таблица 1).

Для уточнения характера ассоциации мочевой экскреции исследованных биомаркеров с антипротеинурическим ответом проведен многофакторный регрессионный анализ по D.R. Cox с пошаговым исключением переменных. Анализ проводился у 38 больных с исходно высокой СПУ (≥1,0 г/сут). В исходную модель в качестве независимых переменных включили экскрецию с мочой всех исследованных биомаркеров – VEGF-A, THBS1, ANGPT2, NGAL, COL4, UMOD. В конечной модели осталась экскреция с мочой UMOD (B 0,05, ст.ошибка 0,003, Wald 2,199, df 1, p 0,138, Exp (B) 1,005). Однако данная модель была недостоверной (-2 Log Likelihood 73,946, χ2 2,312, df 1, p 0,128). Среди традиционных клинико-лабораторных показателей тяжести/активности ХГН антипротеинурический эффект предсказывал исходный уровень протеинурии (B -0,155, ст.ошибка 0,088, Wald 3,104, df 1, p 0,078, Exp (B) 0,857). Однако данная модель также была недостоверной (-2 Log Likelihood 143,637, χ2 3,322, df 1, p 0,068), добавление к ней новых биомаркеров ее не улучшало.

Выводы. В обследованной группе мы не выявили достоверных предикторов антипротеинурического ответа у больных ХГН, что может быть связано с небольшим количеством больных и их неоднородностью как по исходным клиническим показателям, так и по применявшейся терапии. Из новых биомаркеров наиболее перспективным представляется UMOD, однако нужны дальнейшие исследования.

Таблица 1

Исходный уровень мочевых биомаркеров у больных ХГН с благоприятным и неблагоприятным почечным исходом

Биомаркеры	Группы по изменению СПУ, г/сут					F	p
	стойко <1,0, n=11	<1,0 → обострение, n=1	≥1,0 → полная ремиссия, n=7	≥1,0 → частичная ремиссия, n=9	персист. ≥1,0, n=22		
VEGF-A, нг/г	18,74 (2,88; 34,6)	31,68	52,45 (20,04; 84,85)	39,76 (14,49; 65,04)	74,04 (50,22; 97,87)	3,19	0,02
THBS1, мкг/г	0,16 (-0,07; 0,39)	0,23	0,16 (-0,1; 0,42)	0,25 (-0,07; 0,57)	0,89 (0,15; 1,62)	1,08	0,38
ANGPT2, нг/г	0,1 (-0,13; 0,33)	0,13	1,63 (-1,62; 4,88)	3,41 (-3,93; 10,75)	26,24 (-5,62; 58,11)	0,75	0,57
NGAL, мкг/г	0,11 (0; 0,22)	0,08	0,4 (-0,14; 0,95)	1,73 (-1,5; 4,96)	2,2 (0,54; 3,86)	1,02	0,41
COL4, мкг/г	1,4 (1,14; 1,67)	2,31	3,3 (1,46; 5,15)	5,24 (-1,33; 11,82)	6,56 (2,18; 10,93)	0,92	0,46
UMOD, мкг/г	68,44 (-3,72; 140,6)	15,61	99,1 (2,99; 195,22)	66,56 (12,7; 120,42)	58,81 (26,71; 90,92)	0,41	0,80

Представлены средние значения и 95% доверительные интервалы, достоверность различий рассчитана по критерию Фишера.

© Е.С. Саганова, О.В. Галкина, В.Г. Сиповский, А.В. Смирнов
УДК 616.611-002-07 : 615.384 + 612.112.91

Е.С. Саганова, О.В. Галкина, В.Г. Сиповский, А.В. Смирнов

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, В КАЧЕСТВЕ РАННЕГО ПРЕДИКТОРА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯМИ

Россия, Санкт-Петербург, ГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова

E.S. Saganova, O.V. Galkina, V.G. Sipovskii, A.V. Smirnov

DIAGNOSTIC VALUE OF URINARY NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN AS EARLY PREDICTOR OF MORPHOLOGICAL LESIONS IN PATIENTS WITH PRIMARY GLOMERULOPATHIES

Russia, St.Petersburg, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

Для цитирования: Саганова Е.С., Галкина О.В., Сиповский В.Г., Смирнов А.В. Диагностическое значение экскреции липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в качестве раннего предиктора морфологических изменений у пациентов с первичными гломерулопатиями. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 66 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Saganova E.S., Galkina O.V., Sipovskii V.G., Smirnov A.V. Diagnostic value of excretion of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early predictor of morphological changes in patients with primary glomerulopathy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 66 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение: в настоящее время достаточно хорошо изучена диагностическая роль нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) в качестве маркера острого повреждения почек (ОПП). Однако, вопрос предиктивной роли NGAL при хронической болезни почек (ХПБ), в особенности, в оценке характера и выраженности необратимых морфологических изменений почечной паренхимы, являющихся морфологическим субстратом прогрессии гломерулопатий (ГП), остаётся до настоящего времени окончательно не решенным.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость мочевой экскреции NGAL в качестве предиктора склеротических и атрофических процессов почечной паренхимы при первичных ГП.

Материалы и методы: в исследование включено 78 человек [46 (59%) мужчин, 32 (41%) женщины; Me возраста (18; 83) – 39,5 (29; 56) лет]. По данным нефробиопсии (светооптическое, иммунофлуоресцентное и ультраструктурное исследование) подтверждено наличие наличие первичной гломерулярной патологии: в 18% случаях – болезни минимальных изменений (БМИ), в 24% – фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), в 27% – мембранозной нефропатии, в 30% – IgA-нефропатии. Критериями невключения были: переносимое ОПП, инфекционные заболевания, тяжелая сердечная и дыхательная недостаточность, онкопатология, прием ГКС (более 10 мг/сут по преднизолону), нарушение тиреоидного статуса, проведение заместительной почечной терапии как в анамнезе, так и на момент включения в исследование, злоупотребление алкоголем, выполнение рентгенконтрастных процедур в течение 1 года до момента обследования. Исследование экскреции NGAL (uNGAL) с мочой (иммуноферментный анализ) проводилось из суточной мочи, собранной накануне нефробиоспии. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин/1,73м^2) проводился по нескольким методикам: как с использованием креатинина сыворотки крови (клиренс креатинина, формула MDRD, CKD-EPICr 2009), цистатина С сыворотки крови (формула Hoek, CKD-EPICysC 2012), так и их комбинации (CKD-EPICr-CysC 2012). При патоморфологическом исследовании использовались как количественные (оценка фокального и глобального гломерулосклероза), так и полуколичественные методики (оценка тубулоинтерстициального склероза и атрофии эпителия канальцев). Для комплексной оценки гломерулосклероза использовался показатель общего гломерулосклероза (ОГ), рассчитанный как сумма доли клубочков с фокальным и тотальным склерозом от общего числа клубочков в исследуемом нефробиоптате. Статистический анализ был проведен с использованием статистических программ Statistica v.12

Таблица 1

Диагностическая ценности экскреции NGAL с мочой в отношении различных морфологических изменений при первичных гломерулопатиях

	Суточная экскреция NGAL с мочой									
	ПЗ uNGAL, нг/сут	ЧВ, %	СП, %	ДТ, %	AUC	ППЦ	ОПЦ	ПОП	ООП	p
А. Гломерулосклероз 25% (0/1)*	1445,4	90,6	56,3	73,4	0,743	67,40	85,7	2,07	0,17	<0,001
Б. Атрофия канальцев 50% (0/1)**	4897,8	81,8	64,3	70,3	0,739	54,5	87,1	2,29	0,28	<0,001

Примечания: uNGAL – NGAL мочи, p – уровень статистической значимости; ПЗ – пороговое значение показателя, ЧВ – чувствительность, СП– специфичность, ДТ – диагностическая точность, AUC – площадь под ROC-кривой, ПОП – положительное отношение правдоподобия, ООП – отрицательное отношение правдоподобия, ППЦ – положительная прогностическая ценность, ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность.

* Гломерулосклероз 25%: 0 – соответствовало <25% глобального гломерулосклероза в исследуемом биоптате; 1 – соответствовало ≥25% глобального гломерулосклероза в исследуемом биоптате.

** Атрофия канальцев 50% (0/1): 0 – соответствовало <50% атрофии эпителия канальцев в исследуемом биоптате; 1 – соответствовало ≥50% атрофии эпителия канальцев в исследуемом биоптате

(Statsoft Inc., USA) и MedCalc Statistical Software v.15.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium)

Результаты: uNGAL обратно коррелировал с величиной СКФ, вне зависимости от методики ее расчета (p <0.001 r= -0,53) и прямо коррелировала с уровнем суточной протеинурии (p <0.001 r=0.46). Также выявлены значимые прямые корреляции с общим гломерулосклерозом и атрофией канальцевого эпителия (p <0,001 r=0,48; p=0,002 r=0,39, соответственно). По данным ROC-анализа величина uNGAL не превышающая 1445,4 нг/сут с достаточно высокой достоверностью указывала на наличие ГСК (Таблица 1А), выраженностью не более 25% (ЧВ – 90,6%, СП – 56,3%, ДТ – 73,4%, AUC – 0,743, ППЦ – 67,40, ОПЦ – 85,7, ПОП – 2,07, ООП – 0,17, p <0,001), а uNGAL с мочой более 4897,8 нг/сут с высокой достоверностью позволяет говорить о наличии атрофии канальцев (Таблица 1Б) 50% и более выраженности (ЧВ – 81,8%, СП – 64,3%, ДТ – 70,3%, AUC – 0,739, ППЦ – 54,5, ОПЦ – 87,1, ПОП – 2,29 ООП – 0,28, p <0,001). Данные пороговые уровни uNGAL, соответствовали величине суточной протеинурии равной 3,8 и 4,8 г/сут (соответственно), которые в свою очередь, не обладали статистической значимостью в отношении гломеруло- и тубулоинтерстициального склероза, а также атрофии канальцевого эпителия (p > 0,05).

Выводы: величина экскреция NGAL с мочой является достоверным маркером начальных стадий формирования гломерулосклероза (25% степени выраженности) при пороговом уровне – 1445,4 нг/сут, а также отражает продвинутые стадии атрофии канальцевого эпителия при ее увеличении до 4987,8 нг/сут у пациентов с первичной гломерулярной патологией.

©Т.А. Семерюк, М.Ю. Швецов, А.Д. Карасева, А.Г. Серова, Л.В. Козловская
УДК 616.611-002 : 616-003.261-008.64 :576.385.4

Т.А. Семерюк, М.Ю. Швецов, А.Д. Карасева, А.Г. Серова, Л.В. Козловская

ВЛИЯНИЕ ЭКСКРЕЦИИ С МОЧОЙ БИОМАРКЕРОВ НАРУШЕНИЯ АНГИОГЕНЕЗА И ТУБУЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НА ПОЧЕЧНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Россия, Москва, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

T. Semeruk, M. Shvetsov, A. Karaseva, A. Serova, L. Kozlovskaya

ASSOCIACION OF DISANGIOGENESIS AND TUBULAR INJURY BIOMARKERS URINARY EXCRETION WITH RENAL SURVIVAL IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

Russia, Moscow, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Для цитирования: Семерюк Т.А., Швецов М.Ю., Карасева А.Д., Серова А.Г., Козловская Л.В. Влияние экскреции с мочой биомаркеров нарушения ангиогенеза и тубулярного повреждения на почечную выживаемость у больных хроническим гломерулонефритом. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 68 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Semeruk T., Shvetsov M., Karaseva A., Serova A., Kozlovskaya L. Associacion of disangiogenesis and tubular injury biomarkers urinary excretion with renal survival in chronic glomerulonephritis patients. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 68 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение. Хронический гломерулонефрит (ХГН), несмотря на современные возможности иммуносупрессивной и нефропротективной терапии, остается одной из ведущих причин терминальной почечной недостаточности (ТПН). Это определяет актуальность разработки новых диагностических тестов, превосходящих рутинные методы лабораторной диагностики в возможности предсказывать прогрессирование ХГН. В качестве возможных биомаркеров-предикторов развития ТПН могут обсуждаться регуляторы ангиогенеза – сосудистый эндотелиальный фактор роста А типа (VEGF-A), участвующий в ответе капилляров клубочка на иммунное и гемодинамическое повреждение, его антагонисты тромбоспондин-1 (THBS1) и ангиопоэтин-2 (ANGPT2), маркер тубулярного повреждения липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), уже используемый в диагностике ОПП, маркер повреждения базальной мембраны капилляров клубочка и фиброгенеза коллаген IV типа (COL4) и уромодулин (UMOD), белок, секретируемый клетками эпителия восходящей части петли Генле и отражающий степень сохранности тубулярной системы нефрона.

Цель. Изучить влияние исходного уровня мочевой экскреции VEGF-A, THBS1, ANGPT2, NGAL, COL4, UMOD на почечные исходы у больных ХГН.

Методы. Обследовано 50 больных ХГН, 44% мужчин, 56% женщин, возраст (среднее (95% ДИ)) 42,1 (37,3; 47) лет, систолическое АД 131 (126; 136) мм рт.ст., число получаемых антигипертензивных препаратов 1,5 (1,1; 1,8), суточная протеинурия (СПУ) 3,9 (2,9; 5,0) г, уровень креатинина сыворотки 102 (86; 118) мкмоль/л, СКФ CKD EPI 82 (73; 91) мл/мин/1,73 м^2. Диагноз верифицирован путем морфологического исследования нефробиоптата у 25 человек, наиболее частым был мезангиопролиферативный ГН (40%), мембранозная нефропатия отмечалась у 20%, мембранопролиферативный ГН у 16%, болезнь минимальных изменений у 16%, фокальный сегментарный гломерулосклероз у 4%, диффузный нефросклероз у 4%. Иммуносупрессивная терапия проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями у 68% больных. Больные наблюдались проспективно в течение 2,5 (2,1; 2,9) лет. Неблагоприятным почечным исходом считали удвоение исходного уровня креатинина сыворотки или снижение СКФ до уровня ниже 15 мл/мин/1,73 м^2. Влияние клинико-лабораторных показателей на почечную выживаемость оценивали с помощью регрессионного анализа по D.R. Cox с пошаговым исключением переменных. Концентрацию VEGF-A, THBS1, ANGPT2, NGAL, COL4, UMOD в утренней порции мочи оценивали методом ELISA. По-

Таблица 1

Исходный уровень мочевых биомаркеров у больных ХГН с благоприятным и неблагоприятным почечным исходом

Биомаркеры	Цензурированные наблюдения	Неблагоприятный почечный исход	F	p
VEGF-A, нг/г	45,9 (34,44; 57,35)	99,91 (17,22; 182,6)	8,09	0,007
THBS1, мкг/г	0,47 (0,1; 0,84)	0,75 (-0,34; 1,83)	0,29	0,596
ANGPT2, нг/г	3,61 (-1,58; 8,81)	77,54 (-51,81; 206,88)	15,38	0,000
NGAL, мкг/г	0,9 (0,17; 1,63)	4,86 (-1,07; 10,79)	99,78	0,003
COL4, мкг/г	3,3 (1,87; 4,73)	14,53 (-2,09; 31,14)	14,46	0,000
UMOD, мкг/г	68,89 (43,27; 94,52)	54,04 (-19,69; 127,77)	0,17	0,679

Представлены средние значения и 95% доверительные интервалы, достоверность различий рассчитана по критерию Фишера.

лученный результат стандартизировали на концентрацию креатинина мочи.

Результаты. Неблагоприятный почечный исход развился за время наблюдения у 12% обследованных больных. У больных с неблагоприятным почечным исходом к моменту начала наблюдения были отмечены более высокие значения мочевой экскреции VEGF-A, ANGPT2, NGAL, COL4 (Таблица 1). Однако выявлены сильные и достоверные внутренние корреляции исследованных биомаркеров. Так, уровни VEGF-A с THBS1, ANGPT2 NGAL, COL4 высоко коррелировали между собой, уровень COL4 также коррелировал с уровнем UMOD. Кроме того, уровень мочевой экскреции всех исследованных биомаркеров, кроме UMOD, коррелировал с уровнем СПУ, а уровень COL4 также находился в отрицательной корреляции с СКФ CKD EPI.

Для уточнения характера ассоциации мочевой экскреции исследованных биомаркеров с почечным прогнозом проведен многофакторный регрессионный анализ по D.R. Cox. Создана традиционная клиническая модель, куда исходно включали возраст, длительность ХБП, систолическое АД, СПУ, СКФ CKD EPI; и вторая модель, включавшая все исследованные новые биомаркеры – VEGF-A, THBS1, ANGPT2, NGAL, COL4, UMOD. Среди традиционных клинических факторов после пошагового удаления наименее значимых для почечного прогноза переменных в конечной модели, наиболее точно предсказывающей почечный прогноз (-2 Log Likelihood 32,907, $\chi 2$ 13,892, df 1, p 0,000), в качестве единственного независимого фактора остался уровень СПУ (B 0,294, ст.ошибка 0,099, Wald 8,856, df 1, p 0,003, Exp (B) 1,342). В конечной модели, построенной с участием новых биомаркеров (-2 Log Likelihood 36,473, $\chi 2$ 10,116, df 1, p 0,001), после пошагового исключения переменных в качестве единственного независимого фактора осталась экскреция с мочой VEGF-A (B 0,018, ст.ошибка 0,006, Wald 7,549, df 1, p 0,006, Exp (B) 1,018). Добавление в клиническую модель VEGF-A и других исследованных новых биомаркеров не повысило ее прогностическую силу, в комбинированной модели, построенной на основе традиционных и новых биомаркеров, единственной независимой переменной осталась СПУ.

Выводы. Экскреция с мочой новых биомаркеров, отражающих нарушение регуляции ангиогенеза и повреждение эпителия почечных канальцев VEGF-A, THBS1, ANGPT2, NGAL, COL4, UMOD ассоциирована с неблагоприятным почечным прогнозом – ускоренными темпами нарастания дисфункции почек. Наиболее значимой для почечной выживаемости была экскреция VEGF-A. Однако новые биомаркеры не превосходят традиционный показатель повреждения почек – протеинурию, которая оставалась наиболее сильным предиктором неблагоприятного почечного исхода и единственным независимым фактором в комбинированной модели.

© В.Г. Сиповский, Е.Б. Сиповская, А.В. Смирнов
УДК 616.61 : 611.018.7 +577.126

В.Г. Сиповский, Е.Б. Сиповская, А.В. Смирнов

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ТУБУЛЯРНОГО ЭПИТЕЛИЯ (VIMENTIN-КАК МАРКЕР ПРОЦЕССА) И ФИБРОПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИИ У БОЛЬНЫХ С IGA-НЕФРОПАТИЕЙ

Россия, Санкт-Петербург, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

V.G. Sipovskii, E.B. Sipovskaya, A.V. Smirnov

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF TUBULAR EPITHELIUM DEDIFFERENTIAITON (VIMENTIN AS A MARKER) AND FIBROPLASIC CHANGES OF TUBUOINTERSTITIUM IN PATIENTS WITH IGA-NEPHROPATHY

Russia, St.Petersburg, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Для цитирования: Сиповский В.Г., Сиповская Е.Б., Смирнов А.В. Иммуногистохимический анализ дедифференцировки тубулярного эпителия (Vimentin-как маркер процесса) и фибропластических изменений в тубулоинтерстиции у больных с IGA-нефропатией. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 70 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Sipovskii V.G., Sipovskaya E.B., Smirnov A.V. Immunohistochemical analysis of tubular epithelium dedifferentiaiton (vimentin as a marker) and fibroplasic changes of tubuointerstitium in patients with iga-nephropathy. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 70 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение. Тубулоинтерстициальный фиброз является существенным фактором, влияющим на темпы прогрессирования IgA нефропатии (IgAN) [O.Bogenschüz et al. 1990]. Дедифференцировка (ДД) эпителия почечных канальцев представляет собой важный механизм тубулоинтерстициального фиброза [Y. Liu 2006, M. Zeisberg et al. 2004]. Однако к настоящему времени имеются лишь единичные исследования, посвященные оценке влияния ДД эпителиальных клеток почечных канальцев на прогноз IgA-нефропатии.

Цель исследования. Оценить интенсивность ДД эпителия канальцев почки при фибропластических процессах в тубулоинтерстиции почек у пациентов с IgAN.

Материалы и методы. В исследование включено 30 пациентов с IgAN, которые были разделены на 5 подгрупп в зависимости от степени тяжести патоморфологических изменений (В.Г.Сиповский, 2015)

1 гр. – стадия минимальных изменений (1ст)
2 гр. – стадия мезангиально-пролиферативных изменений (2ст)
3 гр. – стадия фокально сегментарного склероза (3ст)
4 гр. – стадия пролиферативно-мембранозных изменений (4ст)
5 гр. – стадия склеротических изменений (5 ст).

У всех пациентов были исследованы уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), креатинина сыворотки крови (Cr) ммоль/л, суточной потери белка (СПБ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI.

На гистологических препаратах анализировались полуколичественно: очаговый склероз, периваскулярный склероз, эластофиброз, склерозированные клубочки (0 – отсутствие, 1- до 25%, 2- до 50%, 3- более 50% объема гистологического компартмента). Склероз клубочков определялся в % от общего числа клубочков, выдели глобальный гломерулосклероз и сегментарный гломерулосклероз.

Проводилось иммуногистохимическое исследование ткани с использованием антител к α-гладкомышечному актину (α-SMA) (Dako, клон 1A4 Дания) и виментину (Vimentin, Dako, Дания). Для оценки активности миофибробластов в ТИН проводился подсчет SMA-позитивных клеток в 20 полях зрения при увеличении объектива x40. Виментин, как маркер ДД, анализировался в эпителии канальцев коры почечной паренхимы, для анализа степени выраженности ДД в 20 неперекрещивающихся полях зрения при увеличении объектива x40 подсчитывалось количество канальцев с положительным продуктом реакции. Статистическую обработку полученных данных

проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 8.0 for Windows).

Результаты. Имелась четкая тенденция к увеличению показателей Ccr, ДАД, САД, СПБ и уменьшения СКФ от 1 к 5 группе. Показатели СПБ и Ccr в 4гр. были достоверно выше, чем в 1 и 2 группах. Светооптически достаточно отчетливо наблюдалась тенденция более существенного проявления фибропластичсеких процессов в группах 3-5 по сравнению с гр.1, 2, хотя статистический анализ соотношения количества «SMA+» клеток в интерстиции и количества канальцев с «Vimentin+» клетками в исследованных группах достоверных статических различий не установил. Корреляционный анализ в общей группе больных с IgAN документировал достоверные связи между количеством «Vimentin+» клеток эпителия (т.е. клетками эпителия с признаками ДД) и «SMA+» клеток в ТИН (т.е. миофибробластами) (r=0,46, p<0,05).

Заключение. Таким образом, проведенный анализ документировал процесс ДД эпителия канальцев почки при IgAN и показал его взаимосвязь с маркером фиброзных процессов в тубулоинтерстиции почки – активностью α-SMA-позитивных миофибробластов.

© Н.В. Чеботарева, А.А. Виноградов, Е.А. Таршина, И.Н. Бобкова, В.А. Варшавский
УДК 616.611-002-036.12 : 577.175.14

Н.В. Чеботарева, А.А. Виноградов, Е.А. Таршина, И.Н. Бобкова, В.А. Варшавский

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В МОЧЕ И Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК В ТКАНИ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Россия, Москва, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

N.V. Chebotareva, A.A. Vinogradov, E.A.Tarshina, I.N. Bobkova, V.A. Varshavskiy

EVALUATION OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES URINARY LEVELS AND KIDNEY TISSUE T-REGULATORY CELLS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Russia, Moscow, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Виноградов А.А., Таршина Е.А., Бобкова И.Н., Варшавский В.А. Определение ПРО- и противовоспалительных цитокинов в моче и Т-регуляторных клеток в ткани почки у больных хроническим гломерулонефритом. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 71
doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Chebotareva N.V., Vinogradov A.A., Tarshina E.A., Bobkova I.N., Varshavskiy V.A. Evaluation of pro- and anti-inflammatory cytokines urinary levels and kidney tissue t-regulatory cells in patients with chronic glomerulonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 71 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение. Хронический гломерулонефрит (ХГН) с нефротическим синдромом (НС) является заболеванием с неуклонно прогрессирующим течением, в основе которого лежит воспаление с активацией иммунных клеток, причем не только в гломерулах, но и в тубулоинтерстиции почек. До конца 90-х годов ведущее значение в иммунном воспалении отводили Т лимфоцитам хелперам 1 типа (Th1), позднее была установлена не менее важная роль Th17 клеток, продуцирующих интерлейкин 17 (ИЛ-17). Выраженность воспалительной реакции в ткани почки определяется балансом локально воздействующих повреждающих факторов и защитных механизмов, к которым относят, в частности, продукцию Т-регуляторными лимфоцитами (Т-рег) противовоспалительных цитокинов. Изучение процессов, способных модулировать выраженность воспаления в почке, приобретает особый интерес для понимания основных закономерностей прогрессирования ХГН.

Цель исследования: определить значение уровня про- и противоспалительных цитокинов в моче и _Т-регуляторных (Т-рег) клеток в ткани почки для оценки активности и прогрессирования ХГН с НС.

Материалы и методы: В исследование были включены 98 больных ХГН – 37 женщин и 61 муж-

Таблица

ИЛ-17, ФНО-α в моче и Трег клетки в ткани почки больных ХГН

	ИЛ-17, нг/мл	ФНО-α, нг/мл	Трег клетки, кл/1.5мм^2
ФСГС	3,07[2,99-3,02]*	21,79[18,52-30,0]*	0,03[0,01-0,09]*
МН	2,37 [2,95-2,98]	16,61[11,2-25,32]	0,01[0,01-0,05]*
МЗПГН	2,98 [2,97-2,99]	14,20[14,0-19,20]	2,05 [1,20-11,1]
МБПГН	2,99 [2,96-2,99]	16,61[14,0-19,30]	4,20 [0,03-14,3]

*p<0,05 по сравнению с другими морфологическими формами

чина в возрасте от 17 до 75 лет. В зависимости от степени активности ХГН пациенты были разделены на две группы. I группа состояла из 51 пациента (52%) с ХГН с нефротическим синдромом (НС). У 21 исследуемого была выявлено снижение СКФ <60мл/мин. Во II группе было 47 пациентов (48%) с протеинурией от 1 до 3 г/сут. У 26 больных наблюдалось снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м^2.

65 пациентам (71,4%) была проведена биопсия почки и верифицирован морфологический диагноз: у 20 – мезангиопролиферативный ГН (МЗПГН), у 16 – мембранозная нефропатия (МН), у 18 – фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), у 11 – мембранопролиферативный ГН (МБПГН). Группа контроля состояла из 15 здоровых людей. Уровни ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, фактора некроза опухоли α (ФНОα) в моче определяли с помощью иммуноферментного анализа. У 39 пациентов в биоптате оценили экспрессию ядерного фактора FoxP3 как маркера Т-рег клеток, определили количество FoxP3-положительных клеток в воспалительном интерстициальном инфильтрате коркового слоя на участке 1,5 мм^2.

Результаты. В общей группе больных ХГН отмечалось повышение в моче уровня продуцируемых Th17, Th1 и T reg цитокинов (ИЛ-17 −3,05 [2,98-3,1] пг/мл; ФНОα −18,4 [14,3–24,1] нг/мл; ИЛ-10 −0,55 [0–0,91] нг/мл) по сравнению со здоровыми лицами (ИЛ-17 −2,98[2,92-2,94] пг/мл; ФНО-α −6,07 [4,21-9,3] нг/мл; ИЛ-10 −0 [0-0,03] нг/мл, p<0,05). Повышение уровня ИЛ-6 в моче больных с высокой клинической активностью ХГН (с НС и дисфункцией почек) было более выраженным, чем у пациентов с НС и сохранной функцией почек (13,5 [10,5–15,6] нг/мл vs 5,67 [3,45-7,2] нг/мл, p<0,05). У больных ХГН с НС, по сравнению с пациентами без НС было отмечено уменьшение количества Т-рег клеток в интерстиции почки (2,0 [0,4– 4,0] кл/1.5мм^2 vs 8,5 [3,0-16,0] кл/1.5мм^2, p<0.05) и снижение продукции противовоспалительного ИЛ-10 (0,3548 [0,21–0,52] нг/мл vs 0,7468 [0,51– 0,88] нг/мл, p<0,05). Наиболее значимые изменения цитокинового профиля с повышением уровня в моче провоспалительных цитокинов, снижением Т-рег клеток в ткани почки и противовоспалительного ИЛ-10 в моче (0,21 [0-0,62] нг/мл) были отмечены у больных ФСГС с НС (Таблица).

Выводы. У больных ХГН с НС, особенно при ФСГС, отмечается дисбаланс цитокинов, характеризующийся повышенным уровнем в моче провоспалительных ИЛ-17, ИЛ-6, ФНО-α, сниженным уровнем противовоспалительного ИЛ-10 и Т-регуляторных лимфоцитов в ткани почки. Нарастающий характер этих нарушений отражает несостоятельность противовоспалительного звена «системы самозащиты почки» и указывает на риск прогрессирования ХГН.

© М.Ю. Швецов, Ю.Д. Сорокин, Л.В. Козловская
УДК 616.611-002-036.12 : 612.14

М.Ю. Швецов, Ю.Д. Сорокин, Л.В. Козловская

ВОЗМОЖНОСТИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ВЫЯВЛЕНИИ МАСКИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Россия, Москва, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

M. Shvetsov, Yu. Sorokin, L. Kozlovskaya

ROLE OF BLOOD PRESSURE MONITORING IN REVEALING OF THE MASKED ARTERIAL HYPERTENSION IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

Russia, Moscow, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Для цитирования: Швецов М.Ю., Сорокин Ю.Д., Козловская Л.В. Возможности суточного мониторирования артериального давления в выявлении маскированной артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом. Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 73 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74
For citation: Shvetsov M., Sorokin Yu., Kozlovskaya L. Possibilities of 24-hour monitoring of arterial pressure in identification of masked arterial hypertension in patients with chronic glomerulonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (supplement 1): 73 (In Rus.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) – важнейший неиммунный фактор риска прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН), а ее коррекция по данным проспективных исследований достоверно снижает риск развития неблагоприятных почечных исходов. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью портативных автоматических устройств у больных эссенциальной АГ значительно расширяет ее диагностику. Однако возможности данного метода у больных с вторичной почечной АГ изучены мало.

Цель. Изучить хронобиологические характеристики АД и их связь с клинико-лабораторными показателями активности и тяжести ХГН, возможности диагностики АГ методом СМАД при ХГН в сравнении с традиционными каузальными измерениями АД врачом.

Методы. Обследовано 124 больных ХГН, 73% мужчин, 27% женщин, возраст (среднее (95% ДИ)) 37,5 (34,5; 40,5) лет, суточная протеинурия (СПУ) 1,1 (0,7; 1,4) г, уровень креатинина сыворотки 167,2 (143,1; 191,4) мкмоль/л, СКФ CKD EPI < 60 мл/мин/1,73 м^2 у 52% больных, индекс массы тела 27,2 (26; 28,4) кг/м^2, общий холестерин сыворотки 7,1 (6,4; 7,7) ммоль/л, триглицериды 1,9 (1,6; 2,2) ммоль/л, мочевая кислота 398,6 (376,1; 421,1) мкмоль/, частота анемии 21,8%. СМАД проводили с помощью портативных мониторов TM 2420 («A&D Engineering», Япония), BPLab («Петр Телегин», Россия). Длительность мониторирования составляла 24 часа, частота измерений: днем (8:00–22:59) – каждые 15 минут, ночью (23:00–7:59) – каждые 30 минут. Повышенными значениями АД по данным СМАД считали, в соответствии с современными международными и отечественными клиническими рекомендациями, в дневной период – уровень систолического АД (САД) ≥ 135 мм рт. ст. и/или уровень диастолического АД (ДАД) ≥ 85 мм рт. ст.; в ночной период – уровень САД ≥ 120 мм рт. ст. и/или уровень ДАД ≥ 70 мм рт. ст.

Результаты. В среднем по группе уровень среднедневного САД (САД ср.дн.) составил 139,4 (136,8; 142,1), среднедневного ДАД (ДАД ср.дн.) – 84,7 (82,8; 86,6), средненочного САД (САД ср.ночн.) – 130,7 (127,3; 134), средненочного ДАД (ДАД ср.ночн.) – 77,8 (75,2; 80,4) мм рт.ст. У большинства обследованных больных (60,5%) отмечали повышение АД (САД и/или ДАД) как в дневной, так и в ночной период измерения, кроме того у 22,6% выявлено изолированное повышение АД в ночные часы; изолированное повышение АД в дневные часы при нормальном его уровне ночью встречалось редко – у 4% обследованных. Наибольший вклад в формирование АГ вносило повышение САД. Изолированное повышение САД в дневные часы отмечалось у 20,2% больных, в ночные часы – у 14,5%, изолированное повышение ДАД, соответственно, только в 6,5% и 9,7% случаев.

Сопоставление результатов СМАД и традиционных каузальных измерений АД врачом показало, что, несмотря на их достоверную корреляцию,

у более чем одной трети больных они не совпадали и соответствовали разным категориям. Особенно существенные различия наблюдались при сопоставлении с данными каузальных измерений средненочного АД – у 21% обследованных выявлены повышенные значения средненочного САД и у 29% повышенные значения средненочного ДАД при нормальном его уровне по данным каузальных измерений врачом. В целом, в результате сопоставления результатов каузальных измерений АД врачом с данными СМАД в дневной и ночной период, частота «истинной нормотонии» (то есть нормальных цифр САД и ДАД по данным как каузальных измерений, так и СМАД) составила 5,6%. У 94,4% больных ХГН АД было повышенным: в 67,7% случаев – по данным как каузальных измерений, так и СМАД («истинное повышение АД»), почти у каждого пятого (19,4%) – только по данным СМАД («маскированное повышение АД»), у 7,3% – повышенное АД при каузальном измерении врачом, не получающее подтверждения при СМАД (феномен «гипертонии на белый халат»).

Дополнительные показатели, характеризующие «гипертоническую нагрузку» на сердечно-сосудистую систему – дневной и ночной индексы измерений (ИИ) САД и ДАД, то есть процент измерений, превышавших рекомендованный для данного периода времени суток уровень, также были повышены у большинства пациентов. В большей степени «гипертоническая нагрузка» определялась повышением САД, чем ДАД. Наиболее высокий процент измерений, превышавших норму, отмечали в ночные часы – для САД он достигал в среднем по группе 70,1%, для ДАД 46,2%.

Показатель, отражающий суточный ритм АД, – «степень ночного снижения» (СНС) составлял в среднем по группе для САД 6,3%, для ДАД 8,7%, то есть был ниже оптимального диапазона 10-20%. СНС <0% (в соответствии с принятой классификацией, night-peakers) отмечалась у 22,6% обследованных для САД и 25,0% для ДАД, СНС 0-9% (non-dippers) – у 46,8% и 33,1%, оптимальное ночное снижение АД до 10-20% (dippers) – у 25,0% и 29,0%, избыточная СНС >20% (over-dippers) – у 5,6% и 12,9%.

Между СНС САД и САД ср.дн. уровнем САД по данным измерения врачом не было корреляции, это же отмечалось и в отношении СНС ДАД и ДАД ср.дн., ДАД по данным измерения врачом. То есть нормальные значения АД в дневное время не исключали нарушение суточного ритма АД с развитием изолированной «ночной АГ». Изолированное снижение СНС САД при нормальном САД ср.дн. выявлено у 28,2% обследованных, ДАД – у 31,5%.

Нарушения хронобиологических показателей АД были ассоциированы с показателями повреждения и дисфункции почек. Протеинурия высоко коррелировала с уровнем САД ср.дн., индексами гипертонической нагрузки ИИ, а, кроме того, с вариабельностью САД и ДАД. Снижение СКФ достоверно коррелировало со среднедневными значениями САД и ДАД, и дневными ИИ, вариабельностью САД и ДАД. «Критической точкой», начиная с которой наблюдалось значительное повышение вариабельности САД и ДАД был уровень СКФ 60 мл/мин/1,73 м^2. Из традиционных факторов сердечно-сосудистого риска наибольшее влияние на среднедневное и средненочное АД, ИИ АД оказывали старший возраст, гиперлипидемия, гиперурикемия. В отличие от других показателей, СНС не была связана с маркерами повреждения и дисфункции почек, но коррелировала с длительностью повышения АД (Rs -0,209 для САД и -0,207 для ДАД. $p<0,05$). У больных с избыточным снижением САД в ночные часы отмечался достоверно более высокий ИМТ по сравнению с пациентами, у которых СНС САД находилась в пределах оптимальных значений. Других ассоциаций СНС с клинико-лабораторными характеристиками ХГН не выявлено.

Выводы. Применение СМАД значительно расширяет возможности диагностики АГ у больных ХГН, позволяя обнаружить маскированную АГ у 19,4% за счет исследования уровня АД в период ночного отдыха. Выявленная особенность больных ХГН, характеризующаяся нарушением у подавляющего большинства из них суточного ритма АД с развитием «ночной АГ», обосновывает важность СМАД как для диагностики АГ, так и для определения тактики назначения препаратов. Недостаточность СНС АД наблюдается у больных ХГН с высокой частотой вне зависимости от тяжести и активности заболевания почек, но зависит от давности АГ.