

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ С РЕФРАКТЕРНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2277-9425; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15. E-mail: medicpro21@mail.ru

СТЕНИНА МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0009-0007-0488-9598; докт. мед. наук, профессор кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова. E-mail: stenina_ma@mail.ru

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300, докт. мед. наук, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, тел.: +79033588289. E-mail: luizak58@mail.ru

СОКОЛОВА ЕВГЕНИЯ ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0009-0009-5427-756X; канд. мед. наук, доцент кафедры иммунологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова. E-mail: ev.v.sokolova@yandex.ru

СИДОРОВ ИВАН АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3658-6579, докт. мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15. E-mail: ivansv68@yandex.ru

БОРИСОВА ЛЮДМИЛА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1245-3811; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15. E-mail: lyudmilabor@mail.ru

ВОЗЯКОВА ТАТЬЯНА РОМАНОВНА, ORCID ID: 0009-0005-7588-1564; канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Минобрнауки России, Россия, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, +7 (903) 322-70-28. E-mail: trv5@mail.ru

Реферат. Введение. Изучение вопросов, касающихся гломерулонефритов с нефротическим синдромом, относится к важной проблеме современной медицины ввиду их распространенности среди населения всего мира и преимущественно в молодой возрастной группе, со значительностью доли больных с рефрактерным нефротическим синдромом (частые рецидивы, персистирующее течение). К настоящему времени отсутствуют способы прогнозирования развития гломерулонефритов с рефрактерным нефротическим синдромом. В связи с иммунологической природой гломерулонефритов представляется целесообразным поиск предикторов рефрактерного нефротического синдрома среди показателей, характеризующих иммунный статус человека. **Целью исследования** явилось изучение характерных черт иммунного статуса и их прогностического значения при гломерулонефритах с рефрактерным нефротическим синдромом. **Материал и методы.** Обследовано 136 больных гломерулонефритами с активным нефротическим синдромом, госпитализированных в нефрологическое отделение в 2015-2021 гг. Помимо общепринятых исследований больным проводили на 1-2-й дни стационарного лечения определение показателей гуморального и Т-клеточного иммунитета. Конечной точкой исследования явился 2022 год, когда была у больных проведена оценка характера клинического течения заболевания, и пациенты с нефротическим синдромом, проявившим рефрактерность к стероидной терапии, были объединены в одну группу, а пациенты с не рефрактерным нефротическим синдромом – в другую. В пределах выделенных групп больных было осуществлено сравнительное изучение демографических параметров, показателей стандартных исследований, адаптивного иммунного ответа. Показатели, связанные с рефрактерным течением нефротического синдрома, были подвергнуты ROC-анализу. **Результаты и их обсуждение.** У больных с рефрактерным течением заболевания установлено увеличение числа клеток с фенотипом Т-хелперов; активированных Т-клеток, несущих на своей поверхности маркеры активации – HLA-DR и CD38. Обнаружено уменьшение среди Т-хелперных клеток относительного содержания регуляторных (Treg) Т-клеток. В-система характеризовалась увеличением числа В-лимфоцитов, повышением уровней циркулирующих иммунных комплексов и IgM на фоне снижения уровня IgG. Выявленные изменения показателей гуморального и Т-клеточного иммунитета могут быть ключевыми в развитии рефрактерного нефротического синдрома. Наиболее важным в патогенезе рефрактерного нефротического синдрома представляется уменьшение числа Treg-клеток, коррелировавшего наиболее тесно с частотой рецидивов нефротического синдрома. **Выводы.** Рефрактерный нефротический синдром ассоциирован с выраженной активацией гуморального иммунитета и значительным дисбалансом между различными иммунорегуляторными и активированными субпопуляциями Т-лимфоцитов. Показатель содержания Treg-клеток в крови может служить прогностическим показателем: значения содержания Treg-клеток менее 1,9% свидетельствуют о высокой вероятности развития рефрактерного нефротического синдрома.

Ключевые слова: гломерулонефрит, рефрактерный нефротический синдром, иммунный статус.

Для ссылки: Кудряшов С.И., Стенина М.А., Карзакова Л.М. [и др.]. Особенности иммунного статуса у больных гломерулонефритами с рефрактерным нефротическим синдромом // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.22–28. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).22-28.

IMMUNE STATUS CHARACTERISTICS OF GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS WITH REFRACTORY NEPHROTIC SYNDROME

KUDRYASHOV SERGEY I., ORCID ID: 0000-0003-2277-9425; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Chuvash State University, 15 Moskovskii Ave., 428015 Cheboksary, Russia. Tel.: +7 (917) 652-34-99. E-mail: medicpro21@mail.ru

STENINA MARINA A. ORCID ID: 0009-0007-0488-9598; Dr. sc. med., Professor at the Department of Immunology of Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: stenina_ma@mail.ru

KARZAKOVA LOUISE M., ORCID ID: 0000-0002-5899-6352; SCOPUS Author ID: 56916027300, Dr. sc. med., Head of the Department of Internal Medicine, Chuvash State University, 15 Moskovskii Ave., 428015 Cheboksary, Russia. E-mail: luizak58@mail.ru

SOKOLOVA EVGENIYA V., ORCID ID: 0009-0009-5427-756X; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Immunology of Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., 117997 Moscow, Russia. E-mail: ev.v.sokolova@yandex.ru

SIDOROV IVAN A., ORCID ID: 0000-0003-3658-6579, Dr. sc. med., Professor at the Department of Internal Medicine, Chuvash State University, 15 Moskovskii Ave., 428015 Cheboksary, Russia. E-mail: ivansv68@yandex.ru

BORISOVA LYUDMILA V., ORCID ID: 0000-0002-1245-3811; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Chuvash State University, 15 Moskovskii Ave., 428015 Cheboksary, Russia. Tel.: +7 (917) 652-34-99. E-mail: lyudmilabor@mail.ru

VOZYAKOVA TATYANA R., ORCID ID: 0009-0005-7588-1564; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Chuvash State University, 15 Moskovskii Ave., 428015 Cheboksary, Russia. Tel.: +7 (903) 322-70-28. E-mail: trv5@mail.ru

Abstract. Introduction. Research in the issues related to glomerulonephritis with nephrotic syndrome is an important problem of modern medicine due to their prevalence among the global population and mainly in the younger age group, with a significant proportion of patients with refractory nephrotic syndrome (frequent relapses, persistent course). Currently, there are no ways to predict the development of glomerulonephritis with refractory nephrotic syndrome. Due to the immunological nature of glomerulonephritis, it seems advisable to search for predictors of refractory nephrotic syndrome among the indicators characterizing the patient's immune status. **Aim** of the study was to study the characteristic features of the immune status and their prognostic value in glomerulonephritis with refractory nephrotic syndrome. **Materials and Methods.** We examined 136 glomerulonephritis patients with active nephrotic syndrome, hospitalized in the nephrology department in 2015-2021. Along with conventional examinations, humoral and T-cell immunity indicators were tested in the patients. The end point of the study was in 2022 where the clinical course of the disease was assessed in patients, and patients with nephrotic syndrome who showed refractory to steroid therapy were placed into one group, while those with non-refractory nephrotic syndrome were placed into another one. Within the selected groups of patients, we performed the comparative study of demographic, clinical and laboratory parameters, the indicators of humoral and T-cell immunity, and the ROC analysis of indicators correlating with the nephrotic syndrome recurrence frequency. **Results and Discussion.** In the group of patients with a refractory course of the disease, an increase was detected in the number of T helper phenotype cells and of the activated T cells carrying activation markers, HLA-DR and CD38, on their surfaces. At the same time, the relative content of regulatory T cells (Treg) among T helper cells decreased. The B system was characterized by an increase in the number of B lymphocytes, an increase in the levels of circulating immune complexes and IgM, and a decrease in IgG levels. The changes detected in the parameters of humoral and T-cell immunity may be essential to the development of refractory nephrotic syndrome. In the refractory nephrotic syndrome pathogenesis, the most important is the decrease in the number of Tregs, which correlated most closely with the nephrotic syndrome recurrence frequency. **Conclusions.** An association was found between refractory nephrotic syndrome and the pronounced activation of humoral immunity, and a significant imbalance was detected between various immunoregulatory and activated T-lymphocyte subpopulations. The Treg content in the blood can be a prognostic indicator: Treg content values of under 1.9% indicate a high probability of developing refractory nephrotic syndrome.

Keywords: glomerulonephritis, refractory nephrotic syndrome, immune status.

For reference: Kudryashov SI, Stenina MA, Karzakova LM, et al. Immune status characteristics of glomerulonephritis patients with refractory nephrotic syndrome. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024;17 (1): 22-28. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).22-28.

Введение. Гломерулонефриты (ГН) с нефротическим синдромом (НС) распространены во всем мире и преимущественно у молодых людей трудоспособного возраста. Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) является инициальным этапом их лечения при обнаружении высокого риска нарушения функции почек [1]. 10-15 % пациентов не отвечает на терапию пероральными стероидными препаратами. Такие случаи НС относят к стероидрезистентным. Примерно у 30% больных ГН с стероидчувствительным НС развиваются рецидивы заболевания. При повторном назначении стероидов может развиваться стероидзависимость. Как стероидрезистентный НС, так и его стероидзависимый

вариант, способны вызвать развитие рефрактерного НС, отличающегося часто рецидивирующим или персистирующим течением. У половины больных ГН с рефрактерным НС в течение 10 лет развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности, которая требует перевода больных на дорогостоящую заместительную почечную терапию. [2]. В соответствии с международными рекомендациями по лечению гломерулярных заболеваний в редакции от 2021 года [3], ритуксимаб (селективный ингибитор В-системы иммунитета) наряду со стероидами может быть препаратом выбора при назначении инициальной иммуносупрессивной терапии больным ГН с НС. Раннее определение

вероятности развития рефрактерного к стероидной терапии НС позволило бы сделать выбор между этими препаратами, не дожидаясь результатов терапии стероидами. Однако к настоящему времени отсутствуют способы раннего прогнозирования рефрактерности НС к стероидной терапии. Приведенное диктует необходимость поиска предикторов ГН с рефрактерным НС. Результаты ранее проведенных собственных исследований, выявивших ассоциации ГН с иммунологическими показателями [4], позволили предположить, что особенности функционирования иммунной системы могут оказывать влияние на характер клинического проявления НС.

Целью исследования явилось изучение характерных черт иммунного статуса и их прогностического значения при ГН с рефрактерным НС.

Материал и методы. Обследовано 136 больных ГН с активным НС, получавших стационарное лечение в нефрологическом отделении БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики в 2015-2022 гг. ГН диагностировали, основываясь на данных клинических, лабораторных, лучевых и гистоморфологических исследований. Комплекс стандартных для пациентов с гломерулярными заболеваниями исследований включал: анализ анамнеза; объективный осмотр и физикальное обследование; ультразвуковое исследование почек, органов брюшной полости и сердца с помощью аппарата для ультразвукового исследования «Mindray DC-7» (Китай); общеклинические, биохимические, коагулологические лабораторные анализы в соответствии с Номенклатурой клинических лабораторных тестов, которые были утверждены Министерством здравоохранения РФ приказом №64 от 21.02.2000г.; тонкоигольную чрезкожную нефробиопсию с последующим морфологическим исследованием нефробиоптата с применением световой, иммуногистохимической и электронной микроскопии; определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), пользуясь формулой СКД-ЕРІ.

Помимо общепринятых исследований больным проводили определение показателей Т- и В-системы иммунитета. Фенотип лимфоцитов различных популяций определяли с использованием моноклональных антител (МКА) к дифференцировочным маркерам – CD (от англ. *Cluster of differentiation*). Использовали МКА к CD Т-клеток (CD3, CD4, CD8, CD45), маркеров активации Т-клеток (HLA-DR, CD38), В-клеток (CD19), Тreg-клеток (CD4, CD25, CD45). Кроме того, для идентификации Тreg-клеток использовали МКА к CD127, отсутствие свечения в ответ на использование данного МКА подтверждало принадлежность тестируемых клеток к популяции Тreg-клеток. Фенотип лимфоцитов, концентрации иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли с помощью ранее описанных стандартных методов оценки иммунного статуса человека [5]. Вышеуказанный спектр исследований проводили на 1-2-й дни стационарного лечения. Конечной точкой исследования явился 2022 год, когда была проведена у больных оценка характера клинического течения заболевания, и

пациенты с НС, проявившим рефрактерность к стероидной терапии, были объединены в одну группу, а пациенты с «не рефрактерным» нефротическим синдромом – в другую. Рефрактерными считали случаи НС, которые имели персистирующее течение или часто рецидивировали (более 2 раз в течение 6 месяцев или более 4 раз в течение 12 месяцев) несмотря на проводимое лечение [6]. В пределах выделенных групп больных было осуществлено сравнительное изучение демографических, клинико-лабораторных показателей, параметров Т- и В-систем иммунитета.

Статистический анализ проводили на основе компьютерных программ Statistica-10.0 и MedCalc 19.0.4 для Windows. Совокупность приемов статистического анализа, использованных в работе, включала оценку типа распределения значений показателей в выборках (по Холмогорову-Смирнову), применение параметрических методов (описательная статистика, критерий Стьюдента) и непараметрических методов (расчет межквартильных значений, критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ по Спирмену). Для сравнения качественных показателей использовали метод « χ^2 » и четырехпольные таблицы. С целью определения предикторов рефрактерного течения НС проводили ROC-анализ исследуемых показателей с определением площади под кривой – Area Under Curve (AUC) и порогового значения «cut-off» – точки отсечения, соответствующей оптимально высокому сочетанию чувствительности и специфичности предиктора.

Результаты и их обсуждение. Возраст отобранных в исследование больных колебался от 18 до 65 лет, среди них – 91 мужчина и 45 женщин. У 91 (66,9%) пациента диагноз был верифицирован в результате гистоморфологического исследования нефробиоптата и/или определены в сыворотке крови маркера мембранозной нефропатии (МНП) – анти-PLA2R-антител. В результате у 87 пациентов установлена МНП, у 3 – фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и у 1 – нефропатия с минимальными изменениями (НПМИ). Группа пациентов с рефрактерным НС и группа пациентов с «не рефратерным» НС не различались по представленности различных гистоморфологических форм ГН. В обеих группах преобладали пациенты с МНП, составляя 98% в группе пациентов с рефрактерным НС и 91% в группе пациентов с отсутствием рефрактерности НС к лечению ($p_{\chi^2}=0,12$). У всех больных был установлен отечный синдром, который у преобладающего числа больных развивался и прогрессировал постепенно; 23 пациента имели асцит, 20 – асцит и гидроторакс. Стратификация тяжести НС, которая была проведена в соответствии с рекомендациями KDIGO-2021 [3], свидетельствовала о преобладании среди обследованных больных с высоким и очень высоким рисками прогрессирования нарушения функции почек. Данные *табл. 1* дают характеристику включенных в группы больных ГН с НС. Группы больных не различались по возрасту. В группе пациентов с рефрактерным НС было большее число мужчин, преобладали лица с персисти-

рующим и часто рецидивирующим течением НС, с повышенным артериальным давлением, с высоким и очень высоким рисками прогрессирования нарушения функции почек. У пациентов данной группы был ниже уровень альбумина, выше уровень креатинина в сыворотке крови. Выявлялось различие и по СКФ, среднее значение которой было ниже у пациентов с рефрактерным НС.

Обнаруживались различия и по лабораторным показателям мочи (табл. 2).

У пациентов с рефрактерным НС была выше протеинурия, более выражены признаки патологии мочевого осадка и ниже экскреция креатинина с мочой.

В группе больных ГН с «не рефрактерным» НС ремиссия достигалась в случаях умеренного риска прогрессирования почечной недостаточности при назначении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или сартанов в комплексе с симптоматической терапией, а при высоком и очень высоком риске – с помощью стероидной терапии.

Сравнение иммунологических показателей в группах больных выявило ряд особенностей в Т-системе иммунитета у пациентов с рефрактерным НС, в частности, увеличение числа Т-лимфоцитов хелперной субпопуляции, а также активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих антигены HLA-DR (табл. 3).

Таблица 1

Общая характеристика групп исследования

Table 1

General characteristics of the groups under study

		Рефрактерный НС n=58	«Не рефрактерный» НС n=78	p или p _(χ²)
Возраст (годы)	M±SD	33,8±4,3	33,1±4,1	p >0,001
Мужчины	n (%)	46 (79)	45 (58)	p _(χ²) <0,01
Длительность заболевания (месяцы)	M±SD	64,2±8,2	66,1±9,2	p >0,001
Частота рецидивов в течение последнего года	M±SD	6,4±0,8	0,8±0,06	p <0,001
Пациенты с частыми рецидивами НС	n (%)	54 (93,1)	0	p _(χ²) <0,001
Пациенты с НС персистирующего течения	n (%)	4 (6,9)	0	p _(χ²) <0,05
Уровень альбумина в сыворотке крови (г/л)	M±SD	20,9±1,4	33,4±1,7	p <0,001
Уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)	M±SD	114,4±6,8	85,3±4,9	p <0,001
СКФ (СКД-EPI, мл/мин/1,73м ²)	M±SD	74±5,2	104±6,7	p <0,001
Пациенты с артериальной гипертензией	n (%)	36 (62)	23 (29)	p _(χ²) <0,001
Пациенты с умеренным риском прогрессирования заболевания	n (%)	4 (6,9)	53 (67,9)	p _(χ²) <0,001
Пациенты с высоким / очень высоким риском прогрессирования заболевания	n (%)	54 (93,1)	25 (32,1)	p _(χ²) <0,001

Таблица 2

Лабораторные показатели мочи у больных ГН с НС

Table 2

Laboratory urine parameters in GN patients with NS

	Рефрактерный НС n=58	«Не рефрактерный» НС n=78	p
	M±SD	M±SD	
Удельный вес, г/л	1019±7	1017±7	>0,05
Дневной диурез, л	0,43±0,04	0,41±0,07	>0,05
Суточный диурез, л	0,42±0,05	0,51±0,1	>0,05
Белок, г/сутки	8,4±0,8	5,2±0,4	<0,001
Лейкоциты, в поле зрения	7,0±0,4	4,1±0,09	<0,001
Эритроциты, в поле зрения	23,3±3,4	5,0±0,6	<0,001
Гиалиновые цилиндры, в поле зрения	3,5±0,2	1,0±0,1	<0,01
Креатинин, мкмоль/мл	5,3±0,4	9,4±0,07	<0,001

Сравнительная оценка показателей Т-системы иммунитета у больных ГН с НС

Table 3

Comparative assessment of the T-system of immunity in GN patients with NS

	Рефрактерный НС n=58	«Не рефрактерный» НС n=78	P _{m-w}
	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) ¹	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) ¹	
Т-лимфоциты, (%)	79,0 (73,0; 85,0)	75,7 (65,0; 86,0)	>0,05
Т-хелперы, (%)	55,0 (51,0; 60,0)	51,0 (45; 53,0)	<0,007
Цитотоксические Т-лимфоциты, (%)	18,0 (15,0; 25,0)	22,0 (17,0; 28,1)	>0,05
Иммунорегуляторный индекс (Т-хелперы/ цитотоксические Т-лимфоциты)	3,1 (2,81; 3,65)	2,48 (1,62; 2,85)	<0,01
Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR, (%)	12,1 (9,7; 14,1)	6,8 (6,0; 8,8)	<0,001
Treg-клетки (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg} CD45 ⁺), %	1,4 (1,2; 1,8)	4,3 (1,93; 4,3)	<0,001
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экс- прессирующие HLA-DR, (%)	4,22 (2,47; 5,7)	1,95 (1,29; 2,88)	<0,001
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие CD38, (%)	1,56 (1,19; 1,72)	0,65 (0,52; 0,89)	<0,001

Примечание. ¹ - значения показателей представлены в виде Me (P₂₅ - P₇₅), где Me – медиана, P₂₅ - P₇₅ – межквартильный размах значений.

Показатели содержания цитотоксических Т-клеток в группах не различались. Однако обнаруживались различия в показателях активированных субпопуляций данной популяции клеток. Так, в группе пациентов с рефрактерным НС были выше значения медианы цитотоксических клеток, экспрессирующих HLA-DR-антиген, и цитотоксических CD38⁺-клеток с высокой плотностью экспрессии антигена CD8. Известно, что HLA-DR являются антигенами комплекса гистосовместимости человека II класса, степень их экспрессии на поверхности Т-клеток увеличивается на поздних стадиях активации [7]. При рефрактерном НС число цитотоксических клеток, экспрессирующий данный активационный маркер, в 2,2 раза превышает аналогичный показатель в сравниваемой группе больных. Более выражено (в 2,4 раза) увеличение содержания клеток наиболее активной субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих антиген CD38 на фоне высокой плотности экспрессии антигена CD8. Лимфоциты данной субпопуляции являются активированными, пролиферирующими и цитотоксическими транспортными клетками [8]. Их повышение свидетельствует об активации Т-клеточной цитотоксичности. Иммунорегуляторный индекс (Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты) был повышен в группе пациентов с рефрактерным НС, что было обусловлено увеличением числа Т-хелперных клеток на фоне неизменного числа цитотоксических Т-лимфоцитов. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о существенном уменьшении числа Treg-клеток при ГН с рефрактерным НС. Ранее уже были описаны у больных идиопатическим НС изменения в содержании Treg-клеток [9], обладающих, как известно, способностью подавлять иммунные реакции для обеспечения адекватного баланса реакции иммунной системы на чужеродные и собственные антигены. Данные клетки блокируют аутореактивные иммунные процессы, развитие

аутоиммунных заболеваний. Несмотря на их незначительный процент, они участвуют в поддержании иммунной системы в состоянии иммунной толерантности к собственным клеткам и тканям [10], блокируя активность эффекторных звеньев гуморального иммунитета, Т-клеточно-опосредованной цитотоксичности. Кроме того, они подавляют активность NK-клеток, дендритных клеток и макрофагов. Свое супрессивное действие Treg-клетки реализуют преимущественно путем продукции противовоспалительных иммуносупрессивных цитокинов – IL-10 и TGF-β [11]. Ранее сообщалось, что уровни Treg-клеток возвращаются к нормальным уровням в период ремиссии ГН с НС, вызванной лечением стероидами или ритуксимабом [12].

Были выявлены существенные межгрупповые различия по большинству изучаемых показателей В-системы иммунитета. У пациентов с рефрактерным НС было увеличено число В-лимфоцитов, повышены уровни IgM и ЦИК на фоне снижения уровня IgG относительно показателей сравниваемой группы больных (табл. 4). Обнаруженные особенности гуморального звена адаптивного иммунитета свидетельствуют о его значительной активации у пациентов с рефрактерным НС. Активация гуморального звена иммунитета обуславливает образование аутоантител, связывающихся с аутоантигенами иммунные комплексы локализуются субэпителиально, активируя систему комплемента, эффекторные компоненты которой оказывают повреждающее действие на подоциты и вызывают повышение проницаемости клубочкового фильтра [13]. Обнаружение сниженного уровня IgG в сыворотке крови при рефрактерном НС можно объяснить более выраженным повреждением клубочкового фильтра и повышением его проницаемости, что обуславливает усиление экскреции данного класса иммуноглобулинов с мочой. При этом IgM и IgA, имеющие большую

Сравнительная оценка показателей В-системы иммунитета у больных ГН с НС

Table 4

Comparative assessment of the B-system of immunity in GN patients with NS

	Рефрактерный НС n=58	«Не рефрактерный» НС n=78	P _{m-w}
	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) ¹	Me (P ₂₅ ; P ₇₅) ¹	
В-лимфоциты (CD19 ⁺), ×10 ⁹ /л	0,76 (0,49; 0,89)	0,34 (0,16; 0,52)	<0,001
В-лимфоциты (CD19 ⁺), %	19,6 (13; 1;21)	15,2 (11,8; 16,6)	<0,01
IgM, г/л	1,8 (1,2; 2,6)	1,45 (1,0; 2,1)	<0,01
IgG, г/л	8,5 (6,1; 10,9)	12,4 (9,2; 15,7)	<0,001
IgA, г/л	2,3 (1,5; 3,0)	2,0 (1,3; 2,7)	>0,05
ЦИК, усл. ед.	62 (32; 74)	45 (26; 58)	<0,001

Примечание. ¹ - значения показателей представлены в виде Me (P₂₅ - P₇₅), где Me – медиана, P₂₅ - P₇₅ – межквартильный размах значений.

молекулярную массу, чем IgG, в меньшей степени удаляются с мочой. Свидетельством участия аутоиммунных механизмов гуморального типа в развитии ГН с НС может служить обнаружение у 70-90% больных МНП, основным гистоморфологическим вариантом НС, циркулирующих аутоантител против трансмембранного рецептора 1 фосфолипазы A2 (PLA2R1) или против тромбоспондина, содержащего домен 1 типа 7A (THSD7A) [14]. Другим доказательством значимости гуморальных механизмов в патогенезе ГН с НС являются успешные результаты их лечения ритуксимабом – МКА против CD20⁺-В-лимфоцитов – основных клеток гуморального иммунитета [15].

Подводя итоги анализа особенностей иммунного статуса у больных ГН с рефрактерным НС, следует отметить, что выявленные изменения показателей

Т- и В-системы иммунитета (уменьшение числа Трег-клеток, ответственных за поддержание иммунной толерантности к аутоантигенам, повышение Т-клеточной цитотоксичности, увеличение числа В-клеток, повышение уровней IgM и ЦИК) могут быть ключевыми в развитии рефрактерного НС.

В группе больных ГН с рецидивирующим НС был проведен корреляционный анализ числа рецидивов с клинико-лабораторными, биохимическими, иммунологическими параметрами, функциональными показателями почек. Связи, статистическая значимость которых была доказана p<0,05, приведены в табл. 5. Число рецидивов НС наиболее тесно коррелировало отрицательно с числом Трег-клеток и сывороточным уровнем белка, положительно – с показателями СОЭ, содержания белка в моче. Показатели, коррелировавшие с частотой рецидивов

Таблица 5

Результаты изучения корреляционных связей частоты рецидивов НС

Table 5

Findings from studying the NS recurrence frequency correlations

Показатель	Коэффициент корреляции r _s	p
Систолическое давление	0,32	0,009
Кровь		
Лимфоциты, абсолютное содержание в 1 л	0,58	0,0007
Эритроциты	-0,49	0,039
Гемоглобин	-0,44	0,016
СОЭ	0,60	0,0005
Нейтрофилы палочкоядерные, %	0,54	0,035
Сывороточный уровень белка	-0,65	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, %	-0,59	0,015
Фибриноген	0,47	0,010
HLA-DR ⁺ -активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺), %	0,58	0,035
Трег-клетки (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg} CD45 ⁺), %	-0,71	0,006
ЦИК	0,41	0,012
IgG	-0,44	0,016
Моча		
Белок	0,66	0,0001

НС, были отнесены к числу потенциальных предикторов рефрактерного течения НС и подвергнуты ROC-анализу.

ROC-анализ был проведен в когорте обследованных, включавшей 56 пациентов с рефрактерным НС и 76 пациентов с «не рефрактерным» НС. В качестве зависимой величины был принят показатель наличия/отсутствия рефрактерного НС. Коррелировавшие с числом рецидивов показатели рассматривались как независимые переменные. В результате проведенного анализа обнаружены наилучшие прогностические качества у числа Трег-клеток. Значение AUC показателя содержания Трег-клеток составило 0,896, критический порог (cut-off) числа Трег-клеток – 1,9%. Уменьшение числа данных клеток ниже данного значения повышает вероятность рефрактерности НС к стероидной терапии. При этом отношение шансов (ОШ) составило 0,25, 95% доверительный интервал (ДИ) – от 0,12 до 0,49. Значения ОШ и 95%ДИ меньше 1, что свидетельствует об отрицательной связи числа Трег-клеток с развитием рефрактерного НС. 95%ДИ не содержит число 1, что свидетельствует о статистической значимости ОШ.

Выводы. Результаты проведенного исследования указывают на участие иммунологических механизмов в развитии ГН с рефрактерным НС. Рефрактерный НС ассоциирован с выраженной активацией гуморального звена адаптивного иммунитета и значительным дисбалансом между иммунорегуляторными и активационными субпопуляциями Т-лимфоцитов, проявляющимся в увеличении числа Т-хелперных клеток, повышении активности цитотоксических Т-клеток на фоне уменьшения содержания Трег-клеток. Показатель содержания Трег-клеток в крови может служить прогностическим показателем: значения содержания Трег-клеток менее 1,9% свидетельствуют о высокой вероятности развития ГН с рефрактерным НС.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4S): S1–S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021
2. Janphram C, Worawichawong S, Assanatham M, et al. Years of life lost and long-term outcomes due to glomerular disease in a Southeast Asian Cohort. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 19119.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical

Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4S): S1–S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021

4. Карзакова Л.М., Автономова О.И., Кудряшов С.И. и др. Изучение клинико-иммунологических ассоциаций первичных гломерулонефритов // *Современные проблемы науки и образования.* – 2019. – № 6. – С.116. [Karzakova LM, Avtonomova OI, Kudryashov SI, et al. Izuchenie kliniko-immunologicheskikh associacij pervichnykh glomerulonefritov [Study of clinical and immunological associations of primary glomerulonephritis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2019; 6: 116. (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.29298
5. Карзакова Л.М., Кудряшов С.И., Луткова Т.С. и др. Основы общей иммунологии: учеб. пособие // Чебоксары: Издательство Чувашского университета, 2020. – 200 с. [Karzakova LM, Kudryashov SI, Lutkova TS, et al. Osnovy obshchej immunologii: uchebnoe posobie [Fundamentals of general immunology: textbook]. Cheboksary: Izdatel'stvo Chuvashskogo universiteta [Cheboksary: Chuvash University Press]. 2020; 200 p. (In Russ.)].
6. Peh CA. Commentary on the KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton).* 2013; 18 (7): 483–484. DOI: 10.1111/nep.12091
7. Bajnok A, Ivanova M, Rigo JJ, Toldi G. The Distribution of Activation Markers and Selectins on Peripheral T Lymphocytes in Preeclampsia. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: e8045161. DOI: 10.1155/2017/8045161
8. Khandelwal P, Chaturvedi V, Owsley E, et al. CD38brightCD8+ T Cells Associated with the Development of Acute GVHD Are Activated, Proliferating, and Cytotoxic Trafficking Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26 (1): 1–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.08.008
9. Motavalli R, Etemadi J, Soltani-Zangbar MS, et al. Altered Th17/Treg ratio as a possible mechanism in pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy. *Cytokine.* 2021; 141: e155452. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155452
10. Dall'Era M, Pauli ML, Remedios K, et al. Autoimmunity Centers of Excellence. Adoptive Treg Cell Therapy in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (3): 431–440. DOI: 10.1002/art.40737
11. So L, Obata-Ninomiya K, Hu A, et al. Regulatory T cells suppress CD4+ effector T cell activation by controlling protein synthesis. *J Exp Med.* 2023; 220 (3): e20221676. DOI: 10.1084/jem.20221676
12. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, et al. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs. Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Autoimmun.* 2018; 88: 91–102. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.10.006
13. Kuroki A, Iyoda M, Shibata T, Sugisaki T. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68 (1): 302–310. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00415.x
14. Motavalli R, Etemadi J, Kahroba H, et al. Immune system-mediated cellular and molecular mechanisms in idiopathic membranous nephropathy pathogenesis and possible therapeutic targets. *Life Sci.* 2019; 238: e116923. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116923
15. Khandelwal P, Chaturvedi V, Owsley E, et al. CD38brightCD8+ T Cells Associated with the Development of Acute GVHD Are Activated, Proliferating, and Cytotoxic Trafficking Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26 (1): 1–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.08.008