

УДК: 579.2+579.61+578.2+578.7

РЕАКТИВНОСТЬ ИММУННОГО ОТВЕТА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ



Даминов Ботир Тургунпулатович, Абдувахитова Асаль Набиевна
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

СУРУНКАЛИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ИММУНИТЕТ ВА ҚОН ПАРАМЕТРЛАРИНИНГ РЕАКТИВЛИГИ

Даминов Ботир Тургунпулатович, Абдувахитова Асаль Набиевна
Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

REACTIVITY OF THE IMMUNE RESPONSE AND BLOOD PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Daminov Botir Turgunpulatovich, Abduvakhitova Asal Nabieva
Tashkent pediatric medical institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: mail@tashpmi.uz

Резюме. Шарҳ янги озғани антикоагулянт-ривароксабан янада киритилиши билан асосий даволаш фониди сурункали гломерулонефрит (СГН) ва уларнинг динамикаси билан беморларнинг гематологик ҳолати, ўзига хос ва ўзига хос бўлмаган иммунитет хусусиятларини ўрганиши бағишланган. Хулоса: ишлатилган терапия СГН бўлган беморларда иммуноҳематологик ўзгаришларга ижобий таъсир кўрсатди. Антикоагулянтдан фойдаланиши реактив ва Антикор ишлаб чиқарувчи лимфоцитлар, CD4+ ва CD95+ ҳужайралари ва нейтрофил дондорлик индексининг кўйи концентрациясига еришишига ёрдам берди.

Калим сўзлар: сурункали гломерулонефрит, иммунология, айланма иммун мажмуалар, ривароксабан.

Abstract: The review is devoted to the study of the features of the hematological status, characteristics of specific and non-specific immunity in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) and their dynamics against the background of basic therapy with the further inclusion of a new oral anticoagulant-rivaroxaban. Conclusion: The therapy used had a positive effect on immunohematological changes in patients with CGN. The use of the anticoagulant contributed to the achievement of a lower concentration of reactive and antibody-producing lymphocytes, CD4+ and CD95+ cells, and the neutrophil granularity index.

Key words: chronic glomerulonephritis, immunology, circulating immune complexes, rivaroxaban.

Хронический гломерулонефрит – воспалительное заболевание почечной паренхимы, морфологическим проявлением которого является пролиферация клеток клубочков с исходом в гломерулосклероз и хроническую болезнь почек. В патогенезе ХГН участвуют иммунные и неиммунные механизмы, соответственно терапия ХГН предусматривает препараты, влияющие на аутоиммунитет – цитостатики, на воспаление – ГКС и неиммунные механизмы – антиагреганты (профилактика микротромбообразования и ишемии клубочков) и антикоагулянты. Иммунные механизмы опосредуются иммуноглобулинами и циркулирующими иммунными комплексами. Накопление ЦИК на базальной мембране клубочков активирует систему комплемента и системную воспали-

тельную реакцию. У позвоночных нет единого типа клеток, объединяющего коагуляционную систему и внутренние регуляторы воспаления, но растворимые протеазы коагуляции регулируют гемостаз, а также воспаление и ремоделирование ткани [3].

Материал и методы исследования: В исследование были включены 108 больных хроническим гломерулонефритом (ХГН), поступивших в отделение нефрологии клиники Ташкентского Государственного Стоматологического института в связи с обострением заболевания. Диагноз хронического гломерулонефрита верифицировался результатами морфологического исследования почек (результаты представлены больными,

пункционная биопсия почек проводилась в течение предшествующих 12 месяцев).

Критерии включения в исследование:

- 1) Хронический гломерулонефрит, подтвержденный результатами морфологического исследования почек;
- 2) Возраст больных 17-65 лет;
- 3) Согласие на участие в исследовании;
- 4) Отсутствие злокачественных новообразований, болезней крови, острых инфекционных заболеваний;
- 5) Отсутствие полостных операций, острых нарушений мозгового кровообращения, острых сердечно-сосудистых событий, крупных травм, массивных кровотечений в течение последних 6 месяцев;
- 6) рСКФ более 60мл/мин (в течение 1 месяца до включения в исследование);
- 7) отсутствие асимметрии анатомии и функциональных показателей почек (по результатам УЗИ: сопоставимые размеры органов, толщины почечной паренхимы и показатели доплерографии внутрпочечного кровотока).

Средний возраст больных составил $39,08 \pm 0,84$ лет, средняя длительность заболевания

- $3,50 \pm 0,13$. В качестве контрольной группы использовались данные полученные от 20 здоровых добровольцев сопоставимого половозрастного состава (ср возраст - $38,80 \pm 1,68$ лет). рСКФ в группе ХГН в среднем составил $89,61 \pm 1,11$ мл/мин, что было достоверно ниже, чем в КГ ($114,80 \pm 3,26$ мл/мин, $p < 0,001$ – достоверность межгруппового различия).

Наиболее частым морфологическим типом ХГН у больных, включенных в исследование, являлся мезангиопролиферативный (60 больных), остальные типы встречались с равной частотой (рис. 1). Клиническая форма. Наиболее часто встречающаяся в исследовании – нефротическая, несколько реже – смешанная (рис. 2).

Все больные, после подписания информированного согласия об участии в исследовании и включения в исследование, были госпитализированы и проводилась пульс-терапия ХГН: циклофосфан 1гр в/в капельно, преднизолон 2мг/кг в/в капельно 1 раз в день 3 дня, нефракционированный гепарин 5000ед подкожно 4 раза в день с последующей коррекцией дозы по результату активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), дипиридамола 150мг/сут.

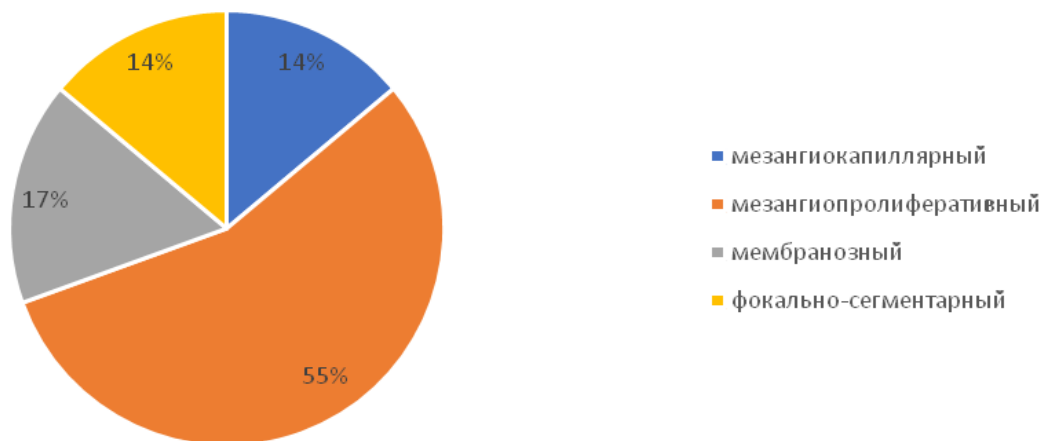


Рис. 1. Частное распределение больных ХГН, включенных в исследование, по морфологическим типам

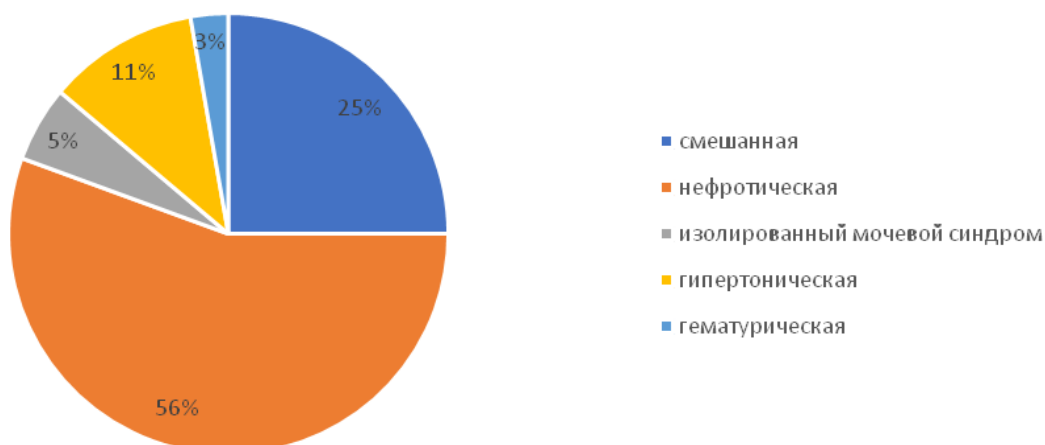


Рис. 2. Частное распределение больных, включенных в исследование, по клиническим формам ХГН

После пульс-терапии больным назначалась стандартная четырехкомпонентная терапия ХГН: циклоспорин А 1гр в сутки, преднизолон 1мг/кг в сутки, дипиридамола 150мг/сут, нефракционированный гепарин 4 раза в день в виде подкожных инъекций под контролем АЧТВ. Помимо стандартной пульс-терапии и базисной терапии ХГН больным по индивидуальным показаниям назначались: при наличии отека - диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, спиронолактон), при наличии артериальной гипертензии – блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента – иАПФ, или блокаторы рецепторов к ангиотензину - БРА), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) и бетаадреноблокаторы (БАБ) и другие препараты симптоматической терапии. После улучшения клинического состояния больных (уменьшение выраженности отека, асцитического синдрома) и лабораторных данных (уменьшение степени протеинурии) больные выписывались для продолжения лечения амбулаторно.

При выписке все больные были распределены на 2 две группы. Распределение проводилось методом случайной выборки. Больные группы первой группы при выписке получали рекомендации по лечению, в которых в составе базисной терапии включены циклоспорин А, преднизолон и дипиридамола (группа АК-, 53 больных). Больным второй группы в состав базисной терапии дополнительно включался пероральный антикоагулянт ривароксабан 20мг/сутки, однократно (группа АК+, 55 больных). Группы были сопоставимы по возрасту, длительности ХГН и клинико-морфологическим особенностям заболевания.

Больные наблюдались в течение 3-х месяцев.

Всем больным и здоровым добровольцам при включении в исследование для определения патогенетических сдвигов проводились лабораторные анализы, включающие общий анализ крови, иммунограмму с определением показателей специфического и неспецифического иммунитета.

Через 3 месяца амбулаторного лечения всем больным проводилось повторное обследование с регистрацией тех же показателей. Статистическая обработка включала сравнение абсолютной и относительной эффективности двух применяемой схем терапии.

Гематологическое исследование проводилось на автоматическом анализаторе SYSMEX. Анализ включал определение количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и их субпопуляций (абсолютное количество и относительная доля среди всех лейкоцитов). Среди лейкоцитов определялись субпопуляции незрелых гранулоци-

тов, антитело продуцирующих и реактивных лимфоцитов. Помимо анализа клеточный популяций, регистрировалась концентрация гемоглобина, а также степень грануляции и реактивности нейтрофилов. Использовалась венозная кровь из кубитальной вены. Забор крови осуществлялся в утренние часы, натощак, в условиях исключения физических нагрузок, в стерильную вакуумную пробирку.

В ходе иммунологического исследования, проводимом на автоматическом анализаторе SYSMEX методом проточной цитометрии. Регистрировалось количество и относительная доля клеток, несущих мембранные рецепторы CD3+ (все Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (Т-супрессор и Т-цитотоксические клетки), CD95+ (маркер апоптоза). В аспекте гуморального иммунитета изучалась концентрация ЦИК, содержащих IgG и IgM. Использовалась венозная кровь из кубитальной вены. Забор крови осуществлялся в утренние часы, натощак, в условиях исключения физических нагрузок, в стерильную вакуумную пробирку.

Все данные, полученные в ходе исследования заносились в сводные таблицы Excel. Все показатели для каждой группы рассчитывались в виде средней арифметической и ее ошибки. Межгрупповые различия оценивались с использованием критерия Стьюдента. Частотные различия оценивались с использованием табличного критерия хи квадрат и определением его достоверности по таблицам с учетом количества степеней свободы. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона с определением его достоверности по таблицам с учетом количества коррелируемых пар.

Результаты исследования и обсуждение:

В гематологическом анализе на момент включения в исследование у больных ХГН обнаружено достоверно более низкое количество эритроцитов по сравнению с КГ ($p < 0,001$) при сопоставимой концентрации гемоглобина (табл. 1). К концу 3-го месяца терапии наблюдалось выраженное снижение обоих показателей – эритроцитов на $-14,09 \pm 3,20\%$, гемоглобина – на $-17,61 \pm 1,80\%$ ($p < 0,001$ достоверность с исходными данными для обоих показателей). В результате у больных ХГН к концу 3-го месяца терапии наблюдается анемия ($p < 0,001$ достоверность различия обоих показателей с КГ). Объяснением кажущегося ухудшения картины красной крови может случить развивающаяся у больных ХГН снижение онкотического давления крови в связи с альбуминурией, являющейся отражением повреждения мембраны клубочков. Снижение онкотического давления крови приводит к выходу жидкой части в межклеточное пространство.

Таблица 1. Динамика эритроцитарно-тромбоцитарного состава периферической крови у больных ХГН на фоне трехмесячной базисной терапии

Показатели	КГ (n=20)	ХГН исходно (n=109)	ХГН 3 мес (n=109)	Относительная динамика, %
эритроциты, *10 ¹² /л	5,75±0,24	4,08±0,10***	3,23±0,07***^^^	-14,09±3,20
Гемоглобин, г/л	127,15±3,88	123,61±2,20	98,36±1,15***^^^	-17,61±1,80
Гематокрит, %	39,95±0,76	42,47±0,44**	35,06±0,39***^^^	-16,59±1,24
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	259,30±11,5 1	400,97±9,06***	235,64±5,74^^^	-37,83±2,14

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными. Один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001.

Таблица 2. Динамика эритроцитарно-тромбоцитарного состава периферической крови у больных ХГН в зависимости от применения антикоагулянтов (в числителе – группа АК+, n=55; в знаменателе – группа АК-n=53)

Исходно	исходно	3 месяца	Относительная динамика
эритроциты, *10 ¹² /л	4,06±0,14***	3,19±0,10***^^^	-15,16±4,46
	4,09±0,14***	3,28±0,10***^^^	-12,98±4,63
Гемоглобин, г/л	123,05±2,98	96,53±1,62***^^^	-19,17±2,31
	124,19±3,27	100,26±1,60***^^^	-15,99±2,79
Гематокрит, %	43,04±0,59**	34,78±0,57***^^^	-18,50±1,63
	41,89±0,64**	35,34±0,54***^^^	-14,60±1,84
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	401,65±12,10***	229,13±8,80*^^^	-40,58±2,95
	400,26±13,67***	242,40±7,29^^^	-34,98±3,09

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными, # - достоверность различия показателей между группами АК+ и АК-. Один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001.

Таблица 3. Лейкоцитарный состав периферической крови у больных ХГН в период обострения и на фоне терапии и у здоровых лиц

Показатели	КГ (n=20)	ХГН исходно (n=109)	ХГН 3 мес (n=109)	Относительная динамика, %
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	5,04±0,19	13,22±0,23***	7,26±0,16***^^^	-43,36±1,58
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,72±0,09	1,82±0,06	1,00±0,03***^^^	-19,55±3,41
Лимфоциты, %	34,13±1,09	13,75±0,39***	18,57±0,58***^^^	49,22±6,78
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л	2,99±0,13	10,16±0,21***	5,10±0,15***^^^	-47,44±1,97
Нейтрофилы, %	59,47±1,13	76,60±0,51***	69,19±0,76***^^^	-9,22±1,20
Моноциты, *10 ⁹ /л	0,22±0,02	0,90±0,03***	0,53±0,02***^^^	-23,94±6,89
моноциты%	4,43±0,38	7,02±0,30***	7,66±0,34***	38,28±10,23
Эозинофилы, *10 ⁹ /л	0,06±0,01	0,25±0,02***	0,24±0,02***	0,13±1,81
Эозинофилы, %	1,26±0,22	1,90±0,17*	3,35±0,28***^^^	92,02±6,73
Базофилы, *10 ⁹ /л	0,04±0,01	0,10±0,01***	0,09±0,01***	-4,55±1,58
базофилы%	0,71±0,16	0,73±0,08	1,24±0,14*^^^	81,75±5,80
нейтрофилы/лимфоциты, отн.ед	1,79±0,09	6,12±0,19***	4,27±0,19***^^^	-19,04±5,29

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными. Один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001.

В результате отмечается выраженная гемоконцентрация (что подтверждается высоким уровнем гематокрита у больных ХГН в момент включения в исследование, p<0,01 – достоверность различия с КГ). Таким образом, нормальные уровни гемоглобина и эритроцитов у больных ХГН в периоде обострения заболевания являются ложными. На фоне терапии отмечается уменьшение альбуминурии, онкотическое давле-

ние крови увеличивается, объем циркулирующей крови увеличивается, концентрация эритроцитов и гемоглобина отражают истинную гематологическую картину. Косвенным подтверждением указанных положений является снижение уровня гематокрита (на 16,59±1,24%, p<0,001 достоверность различия с исходными данными).

Концентрация тромбоцитов в периферической крови исходно также была значительно по-

вышена по сравнению с КГ ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ) и к концу периода наблюдения снизилась на $-37,83 \pm 2,14\%$ ($p < 0,001$ достоверность различия количества тромбоцитов в конце периода наблюдения с исходными данными) и достигла уровня, характерного для КГ. Такой выраженный эффект терапии на концентрацию тромбоцитов объясняется как описанным выше уменьшением гемоконцентрации, так и применением антиагрегантов в составе базисной терапии.

Анализ динамики клеточного эритроцитарно-тромбоцитарного состава периферической крови в зависимости от применяемой схемы терапии обнаружил, что относительная динамика всех показателей была сопоставима в обеих терапевтических группах (табл. 2). В результате к концу периода наблюдения концентрация эритроцитов, гемоглобина и гематокрит в обеих группах оставались сопоставимыми. Достоверность положительной динамики в течение периода наблюдения составила 99,9% по всем трем показателям в обеих терапевтических группах. Концентрация тромбоцитов также достоверно снижалась в обеих группах ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными) и оставалась сопоставимой между группами к концу периода наблюдения, однако в группе АК- показатель достиг показателя, характерного для КГ, в то время как в группе АК+ количество тромбоцитов снизилось достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Одним из побочных эффектов применения антиагрегантов является тромбоцитопения. количество больных с тромбоцитопенией в группе АК- составило 8 из 53 (15,09%), в группе АК+ - 15 из 55 (27,27%, хи квадрат=2,45, $p > 0,05$). Таким образом, исследование не выявило значимого увеличения риска развития тромбоцитопении на фоне длительного применения комбинации антиагреганта и перорального антикоагулянта по сравнению с применением только антиагреганта.

Состав белой крови у больных ХГН в момент включения в исследование обнаружил значительное увеличение общего количества лейкоцитов ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ, табл. 3) за счет увеличенного количества нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и базофилов ($p < 0,001$ достоверность различия абсолютного количества всех перечисленных субпопуляций лейкоцитов от показателей КГ). Количество лимфоцитов оставалась сопоставимым с КГ. В результате произошли изменения в лейкоцитарной формуле: доли нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов были увеличены, доля лимфоцитов уменьшена, а доля базофилов была сопоставима с долей в лейкоформуле КГ ($p < 0,001$ достоверность различия относительных долей нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и $p < 0,05$ – эозинофилов).

В процессе 3-х месячной терапии, включающей противовоспалительный и иммуносупрессивные препараты, отмечалось значительное снижение количества лимфоцитов (на $19,55 \pm 3,41\%$, $p < 0,001$ достоверность различия с исходной концентрацией клеток), нейтрофилов (на $47,44 \pm 1,97\%$, $p < 0,001$) и моноцитов (на $23,94 \pm 6,89\%$, $p < 0,001$). В результате относительная доля нейтрофилов снизилась на $9,22 \pm 1,20\%$ ($p < 0,001$), а доли остальных субпопуляций увеличились: лимфоцитов на $49,22 \pm 6,78\%$ ($p < 0,001$), эозинофилов на $92,02 \pm 6,73\%$ ($p < 0,001$), базофилов на $81,75 \pm 5,80\%$ ($p < 0,001$) и моноцитов на $38,28 \pm 10,23\%$ (нд). При этом количество лимфоцитов в периферической крови стало достоверно ниже, чем в КГ ($p < 0,001$), а количество остальных субпопуляций оставалось достоверно большим, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ абсолютного количества клеток всех 4-х субпопуляций лейкоцитов в конце периода наблюдения). Несмотря на произошедшие сдвиги, относительная доля нейтрофилов, моноцитов, базофилов и эозинофилов оставалась достоверно большей, а лимфоцитов – меньшей, чем в КГ ($p < 0,001$ для относительных долей нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов и $p < 0,05$ для относительной доли базофилов).

Индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам, составляющий $1,79 \pm 0,09$ отн. ед в КГ, был значительно увеличен до $6,12 \pm 0,19$ отн. ед ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ) за счет увеличения количества нейтрофилов. К концу 3-х месячной терапии индекс снизился до $4,27 \pm 0,19$ отн. ед ($-19,04 \pm 5,29\%$, $p < 0,001$ достоверность различия с исходным показателем), однако оставался выше значения КГ ($p < 0,001$).

В составе лимфоцитарного пула в ходе исследования выделялись клетки-носители мембранных рецепторов, отмечающих отдельные субпопуляции лимфоцитов (табл. 4). Выявлено, что у больных ХГН по сравнению с КГ было достоверно увеличено количество и относительная доля реактивных и антитела-продуцирующих лимфоцитов ($p < 0,001$ достоверность различия всех 4-х показателей с КГ). Была увеличена относительная доля Т-лимфоцитов (CD3+, $p < 0,001$), в том числе и Т-хелперов (CD4+, $p < 0,001$). Доля CD8+ клеток, объединяющих Т-супрессоры и цитотоксические клетки оставалась сопоставимой с КГ. В результате ИРИ значительно увеличился ($p < 0,001$), что является характерным для аутоиммунной патологии. Доля клеток-носителей маркера-апоптоза CD95+ также была увеличена ($p < 0,001$), что является характерным для хронических воспалительных заболеваний, в связи с активацией различных форм клеточного повреждения и гибели.

В ходе терапии к концу 3-х месячного периода наблюдения отмечалось снижение исследуемых субпопуляций лимфоцитов: количество и доля реактивных лимфоцитов уменьшилась на $39,48 \pm 4,68\%$ ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными) и $6,33 \pm 7,47\%$ ($p < 0,05$), соответственно, и антитело-продуцирующих лимфоцитов на $76,75 \pm 2,22\%$ и $66,57 \pm 2,80\%$ ($p < 0,001$ для обоих показателей), соответственно.

В гранулоцитарном пуле изучались показатели гранулярности и реактивности нейтрофилов, а также количество и относительную долю незрелых гранулоцитов (табл. 5). Эти параметры отражают активность неспецифического иммунитета и воспалительной реакции. Все указанные показатели у больных ХГН в периоде обострения достоверно превышали уровни, характерные для здоровых лиц ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ для всех четырех показателей). На фоне применяемой терапии отмечалось достоверное уменьшение показателей реактивности и гранулярности

нейтрофилов на $37,64 \pm 1,73\%$ и $23,92 \pm 2,61\%$, соответственно ($p < 0,001$ достоверность различия обоих показателей с исходными данными).

Количество незрелых гранулоцитов на фоне терапии увеличилось ($p < 0,001$), их относительная доля не изменилась.

В качестве показателей гуморального иммунитета изучалась концентрация ЦИК – крупных и мелких (содержащих IgM и IgG). У больных ХГН отмечалось значительное увеличение обоих типов ЦИК по сравнению с КГ, в большей степени была повышена концентрация мелких ЦИК (содержащих IgG); $203,25 \pm 11,42$ уе против $13,85 \pm 1,03$ уе в КГ ($p < 0,001$), что характерно для хронических инфекций и аутоиммунных заболеваний (рис. 3.). На фоне терапии отмечалось снижение обоих типов ЦИК (на $69,36 \pm 1,48\%$ мелких ЦИК и на $31,70 \pm 2,41$ крупных ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными для обоих типов ЦИК).

Таблица 4. Особенности лимфоцитарных субпопуляций у больных ХГН в период обострения и на фоне 3-х месячной терапии и у здоровых лиц

Показатели	КГ (n=20)	ХГН исходно (n=109)	ХГН 3 мес (n=109)	Относительная динамика, %
реактивные лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,00 \pm 0,00$	$0,76 \pm 0,05^{***}$	$0,47 \pm 0,02^{***\wedge\wedge}$	$-39,48 \pm 4,68$
реактивные лимфоциты, %	$0,14 \pm 0,05$	$46,34 \pm 3,42^{***}$	$38,19 \pm 2,17^{***\wedge}$	$-6,33 \pm 7,47$
антитела продуцирующие лимфоциты, клеток/л	$0,00 \pm 0,00$	$1,03 \pm 0,03^{***}$	$0,22 \pm 0,02^{***\wedge\wedge}$	$-76,75 \pm 2,22$
Антитело продуцирующие лимфоциты, %	$0,08 \pm 0,03$	$63,13 \pm 2,76^{***}$	$18,41 \pm 1,47^{***\wedge\wedge}$	$-66,57 \pm 2,80$
CD3+, %	$35,50 \pm 1,04$	$39,44 \pm 0,87^{**}$	$29,38 \pm 0,57^{***\wedge\wedge}$	$-19,64 \pm 3,02$
CD4+, %	$20,25 \pm 0,63$	$24,78 \pm 0,66^{***}$	$14,10 \pm 0,19^{***\wedge\wedge}$	$-39,06 \pm 1,73$
CD8+, %	$15,25 \pm 0,48$	$14,67 \pm 0,40$	$15,28 \pm 0,60$	$19,42 \pm 7,09$
IRI, отн.ед	$1,33 \pm 0,03$	$1,79 \pm 0,05^{***}$	$1,14 \pm 0,06^{***\wedge\wedge}$	$-28,48 \pm 4,66$
CD95+, %	$21,10 \pm 0,83$	$39,19 \pm 0,62^{***}$	$41,31 \pm 1,06^{***}$	$9,41 \pm 3,85$

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

Таблица 5. Особенности гранулоцитарного пула у больных ХГН в периоде обострения и на фоне терапии и у здоровых лиц

Показатель	КГ (n=20)	ХГН исходно (n=108)	ХГН 3 мес (n=108)	Относительная динамика ХГН, %
гранулярность нейтрофилов, SI	$115,05 \pm 5,84$	$261,47 \pm 7,78^{***}$	$182,34 \pm 3,56^{***\wedge\wedge}$	$-23,92 \pm 2,61$
реактивность нейтрофилов, FI	$33,00 \pm 1,83$	$100,67 \pm 2,45^{***}$	$59,73 \pm 1,17^{***\wedge\wedge}$	$-37,64 \pm 1,73$
незрелые гранулоциты, клеток/л	$0,00 \pm 0,00$	$0,43 \pm 0,03^{***}$	$0,25 \pm 0,01^{***\wedge\wedge}$	$126,08 \pm 44,48$
незрелые гранулоциты, %	$0,15 \pm 0,06$	$4,28 \pm 0,34^{***}$	$5,08 \pm 0,30^{***}$	$325,67 \pm 82,35$

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

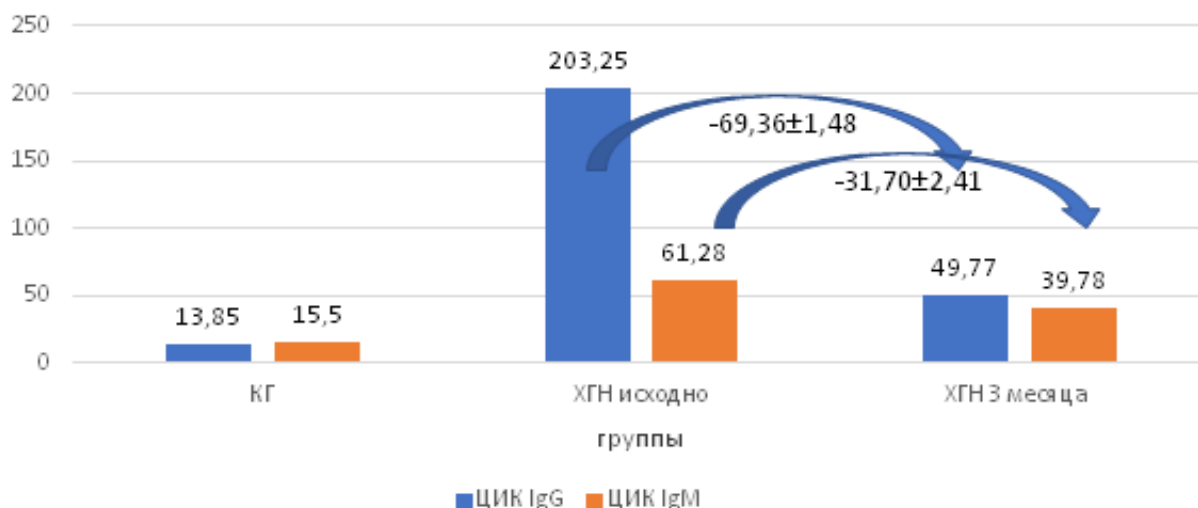


Рис. 3. Концентрация ЦИК у больных ХНГН в периоде обострения и на фоне терапии и в КГ
 Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными. Один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

Распределение больных в зависимости от применения перорального антикоагулянта показало, что относительная динамика абсолютной концентрации всех субпопуляций лейкоцитов была сопоставимой в обеих терапевтических группах.

Обе схемы базисной терапии способствовали достоверному уменьшению абсолютного количества реактивных лимфоцитов ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными абсолютного количества реактивных лимфоцитов в обеих терапевтических группах, табл. 6). При этом в группе АК+ достигнуто достоверно меньшее значение абсолютного количества и относительной доли реактивных лимфоцитов к концу периода наблюдения по сравнению с группой АК- ($p < 0,001$ достоверность различия между группами для обоих показателей), хотя статистической достоверности относительной динамики показателей достигнуто не было.

Относительная динамика количества антигено-продуцирующих лимфоцитов была достоверно более выраженной на фоне применения антикоагулянта ($p < 0,05$), в результате в этой группе достигнуто более низкое значение показателя к концу периода наблюдения ($p < 0,05$). Однако различий динамики и достигнутых значений относительной доли антигено-продуцирующих лимфоцитов между группами не было.

На фоне проводимой терапии в обеих терапевтических группах отмечалось сопоставимое уменьшение доли Т-лимфоцитов и CD4+ клеток. Доля CD8+ клеток незначительно увеличилась в обеих группах, что в результате привело к достоверному и сопоставимому снижению индекса ИРИ ($p < 0,001$ достоверность различий с исходными значениями для всех показателей в обеих

терапевтических группах. Несмотря на то, что относительная динамика между терапевтическими группами не отличалась, к концу 3-х месячного наблюдения в группе АК+ достигнуты достоверно более низкие значения доли CD4+ клеток и ИРИ ($p < 0,05$ достоверность межгрупповых различий обоих значений к концу 3-го месяца).

Доля клеток-носителей маркера апоптоза в группе АК- достоверно ($p < 0,01$ с исходными значениями) увеличилась, в то время как на фоне применения антикоагулянта количество клеток CD95+ достоверно не изменилось. В результате в группе АК+ оказалось достоверно меньшая доля CD95+ клеток ($p < 0,05$ достоверность межгрупповых различий).

Степень гранулярности нейтрофилов достоверно снижалась в обеих терапевтических группах ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными в обеих терапевтических группах), с большим эффектом на фоне применения антикоагулянтов ($p < 0,05$ достоверность различия относительной динамики между группами, $p < 0,001$ – достоверность различия степени гранулярности нейтрофилов к 3-му месяцу наблюдения, рис. 7). Реактивность гранулоцитов снижалась достоверно в обеих группах по отношению к исходным данным ($p < 0,001$), в одинаковой степени в обеих терапевтических группах, независимо от применения антикоагулянта. Абсолютное количество незрелых гранулоцитов достоверно увеличивалось ($p < 0,001$ достоверность с исходными значениями), сопоставимо в обеих группах. Однако, их относительная доля в общем пуле гранулоцитов достоверно не изменилась.

Концентрация крупных и мелких ЦИК снижалась достоверно и сопоставимо в обеих терапевтических группах.

Таблица 6. Динамика субпопуляций лимфоцитов у больных ХГН в зависимости от применения антикоагулянта (в числителе – группа АК+, n=55, в знаменателе – группа АК-, n=53)

Исходно	Исходно	3 Месяца	Относительная Динамика
реактивные лимфоциты, *10 ⁹ /л	$0,70 \pm 0,07^{***}$ $0,83 \pm 0,06^{***}$	$0,37 \pm 0,03^{***\wedge\wedge\wedge}$ $0,57 \pm 0,03^{***\wedge\wedge\wedge\#\#\#}$	$-49,67 \pm 6,63$ $-30,40 \pm 6,44$
реактивные лимфоциты, %	$42,41 \pm 4,86^{***}$ $50,41 \pm 4,78^{***}$	$31,01 \pm 2,17^{***\wedge}$ $45,63 \pm 3,55^{***\#\#\#}$	$-23,01 \pm 7,80$ $8,54 \pm 12,35$
антитела продуцирующие лимфоциты, клеток/л	$1,02 \pm 0,05^{***}$ $1,05 \pm 0,05^{***}$	$0,18 \pm 0,02^{***\wedge\wedge\wedge}$ $0,27 \pm 0,03^{***\wedge\wedge\wedge\#}$	$-81,23 \pm 2,60$ $-72,10 \pm 3,53\#$
Антитело продуцирующие лимфоциты, %	$62,94 \pm 3,71^{***}$ $63,33 \pm 4,13^{***}$	$16,01 \pm 2,01^{***\wedge\wedge\wedge}$ $20,91 \pm 2,11^{***\wedge\wedge\wedge}$	$-71,83 \pm 3,40$ $-61,10 \pm 4,39$
CD3+, %	$38,42 \pm 1,14^{**}$ $40,51 \pm 1,33^{**}$	$29,84 \pm 0,76^{***\wedge\wedge\wedge}$ $28,91 \pm 0,85^{***\wedge\wedge\wedge}$	$-17,07 \pm 4,01$ $-22,31 \pm 4,55$
CD4+, %	$24,11 \pm 0,83^{***}$ $25,47 \pm 1,03^{***}$	$13,73 \pm 0,22^{***\wedge\wedge\wedge}$ $14,49 \pm 0,30^{***\wedge\wedge\wedge\#}$	$-39,30 \pm 2,37$ $-38,82 \pm 2,55$
CD8+, %	$14,31 \pm 0,56$ $15,04 \pm 0,58$	$16,11 \pm 0,83$ $14,42 \pm 0,86$	$27,37 \pm 9,67$ $11,16 \pm 10,36$
IRI, отн.ед	$1,79 \pm 0,08^{***}$ $1,78 \pm 0,08^{***}$	$1,01 \pm 0,07^{***\wedge\wedge\wedge}$ $1,27 \pm 0,10^{\wedge\wedge\wedge\#}$	$-36,66 \pm 5,32$ $-19,99 \pm 7,62$
CD95+, %	$40,18 \pm 0,83^{***}$ $38,17 \pm 0,91^{***}$	$38,89 \pm 1,27^{***}$ $43,81 \pm 1,65^{***\wedge\wedge\wedge\#}$	$0,56 \pm 5,00$ $18,59 \pm 5,66\#$

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными, # - достоверность различия показателей между гркппами АК+ и АК-. Один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001.

Таблица 7. Динамика субпопуляций грануцитов у больных ХГН в зависимости от применения антикоагулянтов (в числителе – группа АК+, n=55; в знаменателе – группа АК-, n=53).

Исходно	Исходно	3 месяца	Относительная динамика
гранулярность нейтрофилов, SI	$254,91 \pm 11,15^{***}$ $268,28 \pm 10,86^{***}$	$162,67 \pm 2,65^{***\wedge\wedge\wedge}$ $202,75 \pm 5,47^{***\wedge\wedge\wedge\#\#\#}$	$-29,86 \pm 3,04$ $-17,76 \pm 4,14\#$
реактивность нейтрофилов, FI	$97,89 \pm 3,03^{***}$ $103,55 \pm 3,87^{***}$	$61,25 \pm 1,35^{***\wedge\wedge\wedge}$ $58,15 \pm 1,93^{***\wedge\wedge\wedge}$	$-34,63 \pm 2,31$ $-40,76 \pm 2,54$
незрелые гранулоциты, клеток/л	$0,45 \pm 0,04^{***}$ $0,41 \pm 0,04^{***}$	$0,26 \pm 0,02^{***\wedge\wedge\wedge}$ $0,24 \pm 0,02^{***\wedge\wedge\wedge}$	$-153,80 \pm 71,16$ $-97,32 \pm 53,00$
незрелые гранулоциты, %	$4,58 \pm 0,49^{***}$ $3,97 \pm 0,48^{***}$	$5,04 \pm 0,38^{***}$ $5,11 \pm 0,46^{***}$	$350,92 \pm 119,83$ $299,46 \pm 113,73$
ЦИК IgG, у.е.	$194,82 \pm 14,76^{***}$ $212,00 \pm 17,59^{***}$	$50,27 \pm 1,63^{***\wedge\wedge\wedge}$ $49,25 \pm 2,37^{***\wedge\wedge\wedge}$	$-69,02 \pm 1,71$ $-69,71 \pm 2,44$
ЦИК IgM, у.е.	$61,64 \pm 1,83^{***}$ $60,91 \pm 1,84^{***}$	$40,20 \pm 1,51^{***\wedge\wedge\wedge}$ $39,34 \pm 1,66^{***\wedge\wedge\wedge}$	$-30,92 \pm 3,40$ $-32,51 \pm 3,46$

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными, # - достоверность различия показателей между гркппами АК+ и АК-. Один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что у больных ХГН введение перорального антикоагулянта ривароксабана в схему базисной терапии способствовало увеличению противовоспалительной и иммуносупрессивной эффективности лечения.

Так в группе АК+ отмечалось более выраженное снижение концентрации лимфоцитов, в том числе реактивных и антителопродуцирующих и Т-хелперов и клеток, несущих маркер апоптоза, а также степень гранулярности

нейтрофилов, что свидетельствует о более выраженной супрессии и специфического и неспецифического иммунитета. Однако применение антикоагулянта ассоциируется с несколько большим, хотя и недостоверным, риском тромбоцитопении.

В последнее время обнаружены убедительные доказательства ключевой роли активации коагуляционного каскада в активации воспалительной реакции посредством протеазного пути регуляции и медиаторов системного воспаления в гиперкоагуляции [4]. До настоящего времени во-

прос антикоагулянтной терапии у больных ХГН рассматривался только в связи с увеличенным риском системных тромбоемболических осложнений [5,6]. В частности, такими признаны больные с мембранозным гломерулонефритом [7,8,9,10], больные с концентрацией альбумина крови ниже 25г/л [11], исключая больных с высоким риском кровотечений. При этом для оценки риска кровотечений необходимо использовать клинические данные, но не шкалу HAS-BLED [12,13,14,15].

Вывод: У больных ХГН отмечались достоверные сдвиги иммуногематологической характеристики, с вовлечением как неспецифического (увеличение количества лейкоцитов со сдвигом влево, увеличение количества и относительной доли незрелых гранулоцитов, показателей гранулярности и реактивности нейтрофилов), так и специфического иммунитета (увеличение количества и относительной доли реактивных и антителопродуцирующих лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD95+, ИРИ, концентрации ЦИК). Применяемая терапия оказывала положительное влияние на иммуногематологические сдвиги у больных ХГН. Применение антикоагулянта способствовало достижению меньшей концентрации реактивных и антитела продуцирующих лимфоцитов, CD4+ и CD 95+ клеток, показателя гранулярности нейтрофилов.

Литература:

1. Keren Borensztajn I, Maikel P Peppelenbosch, C Arnold Spek. Coagulation Factor Xa Signaling: The Link Between Coagulation and Inflammatory Bowel Disease?// Trends Pharmacol Sci. 2009 Jan;30(1):8-16
2. Hoess A, Watson S, Siber GR, Liddington R. Crystal structure of an endotoxin-neutralizing protein from the horseshoe crab, *Limulus* anti-LPS factor, at 1.5Å resolution. EMBO J. 1993;12:3351–3356.
3. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. Br J Haematol. 2005;131:417–430.
4. Redecha P, et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. Blood. 2007;110:2423–2431.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int Suppl. 2012;2
6. Barbour S.J., Greenwald A., Djurdjev O. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. Kidney Int. 2012;81:190–195.
7. Fenton A., Smith S.W., Hewins P. Adult minimal-change disease: observational data from a UK centre

on patient characteristics, therapies, and outcomes. BMC Nephrol. 2018;19:207.

8. Harza M., Ismail G., Mitroi G. Histological diagnosis and risk of renal vein thrombosis, and other thrombotic complications in primitive nephrotic syndrome. Rom J Morphol Embryol. 2013;54:555–560.
9. Li S.-J., Guo J.-Z., Zuo K. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome—a prospective study. Thromb Res. 2012;130:501–505.
10. Li S.J., Tu Y.M., Zhou C.S. Risk factors of venous thromboembolism in focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol. 2016;20:212–217.
11. Gyamlani G., Molnar M.Z., Lu J.L. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:157–164.
12. Keldal S., Nykjær K.M., Gregersen J.W., Birn H. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. BMC Nephrol. 2019;20:139.
13. Medjeral-Thomas N., Ziaj S., Condon M. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9:478–483.
14. Apostolakis S., Lane D.A., Guo Y. Performance of the HEMORR 2 HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in nonwarfarin anticoagulated atrial fibrillation patients. J Am Coll Cardiol. 2013;61:386–387.
15. Roldan V., Marin F., Fernandez H. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. Chest. 2013;143:179–184.

РЕАКТИВНОСТЬ ИММУННОГО ОТВЕТА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Даминов Б.Т., Абдувахитова А.Н.

Резюме. Обзор посвящён изучению особенностей гематологического статуса, характеристики специфического и неспецифического иммунитета у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) и их динамику на фоне базисной терапии с дальнейшим включением нового перорального антикоагулянта ривароксабан. Заключение: Применяемая терапия оказывала положительное влияние на иммуногематологические сдвиги у больных ХГН. Применение антикоагулянта способствовало достижению меньшей концентрации реактивных и антитела продуцирующих лимфоцитов, CD4+ и CD 95+ клеток, показателя гранулярности нейтрофилов.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, иммунология, циркулирующие иммунные комплексы, ривароксабан.