

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.611–002–0532:612.017.1

**КОЗЫРО**  
**Инна Александровна**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ  
И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕМЕНТА И АНТИТЕЛ  
ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ**

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.09 – педиатрия

Минск 2008

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Сукало Александр Васильевич**,  
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий 1-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный консультант:** **Титов Леонид Петрович**,  
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Республики Беларусь, директор ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии»

**Официальные оппоненты:** **Беляева Людмила Михайловна**,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Деркач Юрий Николаевич**,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической медицины, проректор по научной работе УО «Полесский государственный университет»

**Оппонирующая организация:** УО «Витебский государственный медицинский университет»

Защита состоится 18 июня 2008 г. в 10.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_» мая 2008 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
канд. мед. наук, доцент



Сикорский

## **ВВЕДЕНИЕ**

В течение многих лет актуальность проблемы улучшения диагностики и качества лечения гломерулонефрита (ГН) не уменьшается. Это заболевание в ряде случаев протекает неблагоприятно, принимая рецидивирующее или непрерывно-рецидивирующее течение. По данным мировой статистики ГН занимает второе место как причина развития хронической почечной недостаточности (ХПН) и инвалидизации у детей [Сукало А.В., 1995; Папаян А.В., 1997; Длин В.В., 2006; Avner E.D., 2004].

Учитывая то, что в патогенезе большинства ГН ведущими являются иммунные нарушения, именно иммунодиагностика может дать на ранних этапах необходимые сведения о дальнейшем развитии процесса. Весьма важным представляется дифференцированный подход в лечении ГН в зависимости от клинического течения и морфологического варианта патологии. Поэтому комплексная оценка клинико-иммунологического статуса является актуальной с целью ранней диагностики и оптимизации терапии [Румянцев А.Г., 2005; Coppo R., 2004; Rees L., 2007].

Разработка и внедрение в практику отечественного здравоохранения современных методов иммунодиагностики позволит своевременно диагностировать и начинать адекватное лечение, прогнозировать характер течения ГН и определять длительность терапии, что существенно изменит качество жизни больного ребенка и прогноз заболевания.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами**

Тема диссертации включена в утвержденные научные планы работы Белорусского государственного медицинского университета Советом педиатрического факультета 28 марта 2002 г., протокол №41.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований.

Работа выполнялась в рамках белорусско-швейцарского проекта «Аутоантитела, связь между хроническими инфекциями и аутоиммунными заболеваниями. АнтиС1q: друзья или враги?». Проект финансировался швейцарским Национальным Фондом SCOPES 2000–2003, № гос. регистрации 200316, дата регистрации 08.01.2003 г.; УДК 576.8.097.37:616-097+616-036.12. Часть работы выполнялась также в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований НАН РБ «Некоторые аспекты имму-

нопатогенеза гломерулонефритов у детей и подростков: иммунологические и морфологические показатели, их взаимосвязи и корреляции с клиническими параметрами» № Б06-287 (утверждена 01.04.2006 г., № гос. регистрации 20064790, УДК 616.611-002-097-053.2/.6, сроки выполнения 01.04.2006–01.04.2008).

### **Цель и задачи исследования**

*Цель исследования:* оценить клиническое (диагностическое и прогностическое) значение исследования отдельных компонентов системы комплемента, иммуноглобулинов основных классов А, М, G и антител у детей с первичными и вторичными гломерулонефритами для оптимизации лечебно-диагностического процесса.

*Задачи исследования:*

1. Исследовать частоту встречаемости аутоантител против C1q-субкомпонента комплемента (антиC1q-аутоАТ) в когорте детей с первичным и вторичным ГН.

2. Установить наличие корреляционных взаимосвязей между антиC1q-аутоАТ и C3, C4-компонентами комплемента и основными классами иммуноглобулинов А, М, G сыворотки крови у больных ГН.

3. Оценить клиническую и прогностическую значимость антиC1q-аутоАТ, C1q-субкомпонента, маннозо-связывающего лектина (МСЛ) и компонентов C3, C4 комплемента при остром постстрептококковом гломерулонефрите (ОПСГН) у детей.

4. Изучить иммунологические сдвиги у пациентов с люпус-нефритом (ЛН) в зависимости от клинико-лабораторных характеристик патологического процесса и морфологического варианта поражения почек при системной красной волчанке (СКВ) у детей.

Объектом исследования являлись дети в возрасте от 2 до 17 лет с первичными и вторичными гломерулонефритами.

Предмет исследования: истории болезней, истории развития ребенка (форма 112), биологические субстраты (кровь, моча), результаты клинического обследования, данные иммунологического профиля.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Антитела против первого субкомпонента комплемента (антиC1q-аутоАТ) сыворотки крови встречаются у детей с ОПСГН и могут быть использованы в качестве предиктора оценки тяжести заболевания и длительности сохранения симптоматики.

2. Гипокомплементемия по С3 и С4-компонентам сыворотки крови при ОПСГН и СКВ, ЛН – маркер участия комплемента в патогенезе поврежденных гломерул при этих заболеваниях.

3. Снижение концентрации сывороточного маннозо-связывающего лектина (МСЛ) у детей с ОПСГН и СКВ, ЛН отражает вовлечение лектинового пути комплемента при данной патологии.

4. У детей с СКВ, ЛН уровень антиС1q-аутоАТ может служить индикатором активности и тяжести заболевания. Определение антиС1q-аутоАТ наряду с другими иммунологическими тестами (наличие антинуклеарных антител (АНА) и антител к двуспиральной ДНК (АТ к ДНК), С3-гипокомплементемии) позволяет оценить активность СКВ, необходимость и продолжительность терапии и обеспечить контроль над течением заболевания.

5. Исследование антиС1q-аутоАТ и С3-компонента комплемента имеет клиническую (диагностическую и прогностическую) ценность для оценки клинико-лабораторных параметров при ОПСГН (суточная протеинурия, артериальная гипертензия, олигурия, повышение креатинина сыворотки крови, длительность сохранения симптоматики) и СКВ, ЛН (артериальная гипертензия, МСЛ, АНА, АТ к кардиолипину (АКА) и АТ к ДНК).

#### **Личный вклад соискателя**

Личный вклад автора заключался в непосредственном участии в проведении клинического обследования, динамического наблюдения и лечения больных, у части обследуемых осуществлено катамнестическое наблюдение. Соискателем проведены выкопировка данных из историй болезней, амбулаторных карт и анализ медицинской документации. Диссертант непосредственно выполняла иммунологические исследования. Автором сформирована компьютерная база клинико-лабораторных данных, проведена статистическая обработка полученных результатов с последующим их анализом и интерпретацией. Рассчитана клиническая и диагностическая значимость полученных результатов с позиций доказательной медицины.

#### **Апробация результатов диссертации**

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на Городском семинаре для врачей «Актуальные проблемы детской нефрологии на современном этапе» (г. Минск, 2002 г.), Международной нефрологической конференции «Белые ночи» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2003 г.), Международном конгрессе по нефрологии (г. Базель, Швейцария, 2004 г.), X ежегодном Европейском конгрессе по системе комплемента (г. Хайделберг, Германия, 2005 г.), 40-м ежегодном конгрессе Европейского общества детских нефрологов (г. Палермо, Италия, 2006 г.), Международном семинаре

«Актуальные вопросы детской нефрологии» (г. Минск, 2007 г.), XIV международном конгрессе по детской нефрологии (г. Будапешт, Венгрия, 2007 г.), Ежегодных научных сессиях БГМУ (Минск, 2004-2007 гг.).

### **Опубликованность результатов диссертации**

Материалы диссертации опубликованы в 18 печатных работах (статей в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям ВАК – 4 (из них в моноавторстве – 1), журнальных статей в других научных изданиях – 7, в тезисах – 7). Общее количество авторских листов – 1,9 (научных статей, учитываемых в качестве публикации по теме диссертации).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы по теме, описания объектов исследования и используемых при проведении исследования методов и оборудования, трех глав с описанием полученных результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Библиографический список включает список использованных источников, содержащий 203 публикации, из которых 96 отечественных и 107 работ зарубежных авторов и список публикаций соискателя (18 печатных работ). Диссертация изложена на 130 страницах, иллюстрирована 17 таблицами и 18 рисунками. Имеется 3 акта внедрения.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ**

### **Материалы и методы исследования**

В соответствии с целью и задачами работы был обследован 141 ребенок с первичным и вторичным ГН, получавший лечение в отделениях нефрологии и интенсивной терапии и реанимации 2-й детской клинической больницы (ДКБ) г. Минска. Контрольную группу составили 40 соматически здоровых детей, находившихся на обследовании и лечении в отделении пограничных состояний и невротозов 2-й ДКБ г. Минска. Клинические исследования и изучение иммунологических параметров выполнены нами на базе 2-й ДКБ, 1-й кафедры детских болезней БГМУ, кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии БГМУ, ЦНИЛ БГМУ, клинико-диагностической лаборатории РНПЦ детской онкологии и гематологии в период с апреля 2002 года по июнь 2007 года.

Определение концентрации антиС1q-аутоАТ в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием ком-

мерческих наборов Bülmann Laboratories AG, Schönenbuch, Швейцария. Концентрацию основных классов Ig A, M и G сыворотки крови определяли с помощью наборов «ИФА–Вектор Бест» Новосибирск, Россия методом ИФА. Используя иммуноферментные (ИФ) тест-системы Varelisa ReCombi ANA Screen Pharmacia Diagnostics (Германия) для определения 8 антинуклеарных АТ (АНА) в одной лунке, проводился ИФА для качественного выявления АНА в сыворотке у детей с СКВ, ЛН и ОПСГН. Антитела к двуспиральной ДНК (АТ к ДНК) определялись методом ИФА с помощью наборов Varelisa dsDNA Antibodies, Pharmacia Diagnostics (Германия) у больных с СКВ, ЛН. Антитела класса IgG к кардиолипину (АКА) выявлялись в сыворотке наблюдаемых с СКВ, ЛН с использованием ИФ тест-систем Varelisa Cardiolipin IgG Antibodies, Pharmacia Diagnostics (Германия).

Уровень С3 и С4 компонентов комплемента в сыворотке крови определялся методом иммунотурбидиметрии (наборы С3 и С4 TINA-QUANT Roche/Hitachi) с использованием автоматического биохимического анализатора Hitachi 912. Определение концентрации МСЛ проводилось методом ИФА с использованием тест-систем MBL Oligomer ELISA Kit (KIT 029) AntibodyShop, Дания. Определение концентрации С1q протеина проводилось методом радиальной иммунодиффузии в геле с использованием коммерческих наборов «Human complement C1q Bindarid Radial Immunodiffusion Kit» (Великобритания).

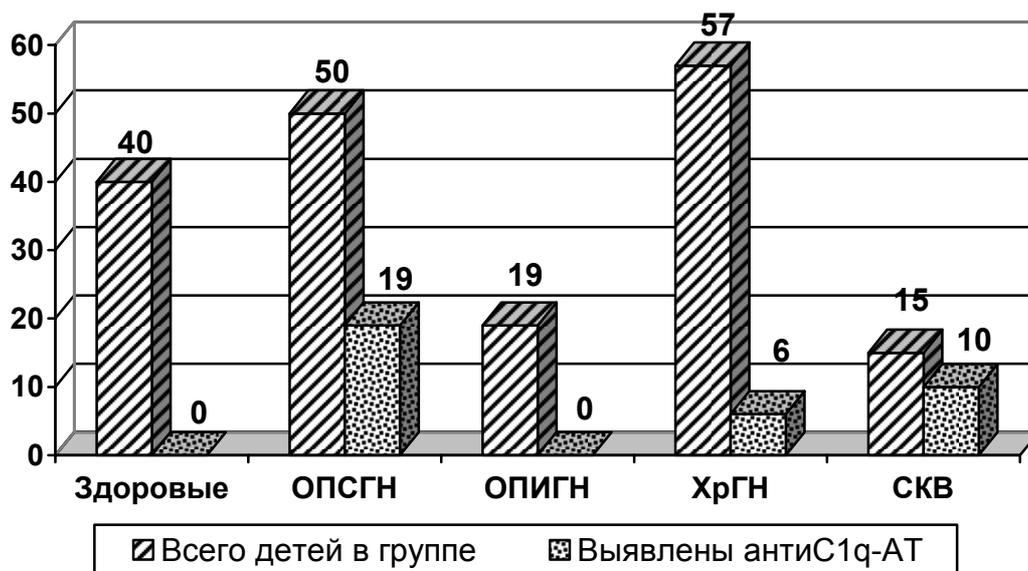
Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью стандартных пакетов программы Excel-2000 и статистической программы для обработки биомедицинских данных GraphPad Prism 4 (США). Использованы параметрические и непараметрические статистические критерии в зависимости от цели исследования и параметров распределения данных. Оценку клинической (диагностической и прогностической) значимости полученных показателей проводили с помощью построения четырехпольной таблицы, сравнивая результаты теста при наличии и в отсутствие какого-либо нарушения со стороны клинико-лабораторных показателей и расчета диагностических характеристик теста (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов).

### **Результаты собственных исследований**

#### ***Исследование аутоантител против первого субкомпонента комплемента (антиС1q-аутоАТ) у детей с первичным и вторичным ГН***

Распределение обследованных больных и здоровых детей и частота обнаружения антиС1q-аутоАТ представлены на рисунке 1.

В контрольной группе (n=40) концентрация антиС1q-аутоАТ варьировала от 0 до 12 МЕ/мл (в среднем  $3,1 \pm 0,6$  МЕ/мл, медиана 0,0).



**Рисунок 1 – Встречаемость антиС1q-аутоАТ у здоровых и детей с гломерулонефритами**

В группе детей с ОПСГН (n=50) отмечено увеличение уровня антиС1q-аутоАТ свыше 15 МЕ/мл у 19 (38%) больных. Средняя концентрация составила  $40,95 \pm 10,6$  МЕ/мл (от 0 до 400,0, медиана 7,5), что достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p=0,002$ ). «АнтиС1q-положительные» пациенты по основным клинико-лабораторным параметрам существенно не отличались от «антиС1q-негативных», однако, у «антиС1q-положительных» существенно чаще встречалась олиго-/анурия (10 из 19 (52%) в сравнении с 4 из 31 (13%) «антиС1q-негативными» ( $p=0,0038$ ), артериальная гипертензия (19 из 19 (100%) в сравнении с 23 из 31 (74%),  $p=0,0177$ ), и длительное сохранение симптомов ГН («задержка нормализации»): 8 из 19 (42%) в противоположность 1 из 31 (3%),  $p<0,0001$ . Кроме того, «антиС1q-положительные» больные имели более высокую протеинурию ( $p<0,0001$ ) и креатинин сыворотки крови ( $p=0,0029$ ) в дебюте заболевания. Также прослеживался тренд по более высоким цифрам сывороточной мочевины среди «антиС1q-положительных» (медиана (уровень) 6,85 ммоль/л (3,5 – 31) в противоположность 5,7 ммоль/л (2,7 – 21,3),  $p=0,174$ ) «антиС1q-негативным».

Отмечались следующие особенности течения ОПСГН у наблюдаемых. Пациент с анурией, которому потребовалось проведение почечной заместительной терапии методом острого гемодиализа (4 сеанса), имел «положительную» концентрацию антиС1q-АТ (75 МЕ/мл). Четыре ребенка, которым проводилась биопсия ткани почки в связи с «атипичностью», тяжестью течения или длительностью сохранения симптоматики, также оказались «антиС1q-положительными» (45–250 МЕ/мл) (у всех верифицирован острый

эндокапиллярный пролиферативный ГН). Терапия ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сутки) потребовалась только «антиС1q-положительным» пациентам (n=6).

В связи с возможным попаданием в данную группу пациентов с дебютом системного заболевания соединительной ткани все больные были протестированы на наличие антинуклеарных АТ (АНА). Все дети оказались АНА-«негативными».

Нами выявлено наличие прямой корреляционной связи средней силы между концентрацией антиС1q-аутоАТ у детей с ОПСГН и уровнем суточной экскреции белка с мочой (Spearman  $r=0,32$ ,  $p=0,01$ ), артериальной гипертензией (Spearman  $r=0,38$ ,  $p=0,003$ ) и задержкой выздоровления (Spearman  $r=0,49$ ,  $p=0,0002$ ).

В группе детей с острым постинфекционным ГН (ОПИГН) (n=19) не выявлено увеличения уровня антиС1q-аутоАТ выше рекомендуемой верхней границы нормы ( $3,0 \pm 1,07$  МЕ/мл, от 0 до 13,0 МЕ/мл, медиана 0,0).

В группе детей с хроническим ГН (ХрГН) (n=57) отмечено увеличение уровня антиС1q-АТ у 6 (10,5%) больных ( $15,92 \pm 8,49$  МЕ/мл, 0 – 400,0 МЕ/мл, медиана 0,0). Клинически у трех «антиС1q-положительных» пациентов наблюдалось обострение гематурического варианта ГН, у одного – обострение смешанной формы и у одного – неполная ремиссия нефротической формы ГН. Морфологически у всех пятерых отмечался мезангиопролиферативный вариант нефрита (у трех детей со склерозом). Шестая «антиС1q-положительная» пациентка наблюдалась с диагнозом ревматоидный артрит с почечным синдромом. Существенных различий между «антиС1q-положительными» и «антиС1q-негативными» больными с ХрГН по основным клиническим и лабораторным параметрам выявлено не было.

В группе детей с СКВ, ЛН (n=15) отмечено увеличение концентрации антиС1q-аутоАТ у 10 (66,7%) больных ( $141,0 \pm 46,8$  МЕ/мл, 0 – 400,0, медиана 33,0), что достоверно выше чем в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ). Среди пациентов с активным ЛН (n=12) средний уровень антиС1q-аутоАТ равнялся  $175,8 \pm 54,2$  (от 0,0 до 400,0 МЕ/мл, медиана 45,5), в то время как среди больных с неактивным ЛН (n=3), этот показатель составил в среднем  $1,67 \pm 1,67$  МЕ/мл (0,0 – 5,0, медиана 0,0) ( $p=0,14$ ). Несмотря на то, что мы не получили достоверных различий между «антиС1q-положительными» и «негативными» пациентами, что возможно связано с небольшой выборкой больных, наблюдался тренд по более высоким цифрам суточной экскреции белка с мочой среди «антиС1q-положительных» (медиана/уровень: 2,4/0,9–9,5 г/сут, против 1,5/0,7–2,5 г/сут, уровня креатинина 110,0/54,0–701,0 мкмоль/л, против 62,0/43,0–171,0, мочевины сыворотки 12,65/4,1–29,0 ммоль/л против 8,0/5,2–22,7, более высокие цифры систолического и диастолического артериального давления 135–180/80–100 мм рт. ст. против 120–150/80–90 у «ан-

тиС1q-негативных»). Достоверные различия получены по уровню СОЭ 51,5 (27,0–74,0 мм/час) против 30 (7,0–40,0) ( $p=0,005$ ) у «антиС1q-негативных».

Наблюдалась четкая ассоциация отсутствия антиС1q-аутоАТ с активностью люпус-нефрита – у 10 из 12 (83,3%) пациентов с активным ЛН определялись антиС1q-аутоАТ. Высокий уровень сопутствовал тяжелому нефриту (высокая протеинурия, гематурия, наличие зернистых цилиндров, артериальная гипертензия, отечный синдром, морфологически диффузно-пролиферативный IV класс нефрита) с высокой активностью процесса. Катамнез прослежен у 10 из 15 детей с СКВ, ЛН. Изменение титров в динамике заболевания и под воздействием проводимой терапии может быть прогностическим тестом и критерием адекватности проводимых терапевтических мероприятий.

### ***Основные классы иммуноглобулинов и компоненты комплемента в сыворотке крови детей с ГН***

Существенное снижение концентрации IgG отмечалось в группе детей с нефротической формой ХрГН (НФ ХрГН) в периоде обострения по сравнению с больными, находящимися в фазе клинико-лабораторной ремиссии ( $p=0,0087$ ), что относит такого пациента в группу риска развития инфекционных осложнений основного заболевания (из 11 детей с обострением НФ ХрГН 9 (81,8%) перенесли острое инфекционное заболевание, в то время как у детей из подгруппы с ремиссией НФ ХрГН в период наблюдения инфекционных осложнений не отмечалось). Обратная корреляция (Spearman  $r = -0,57$ ,  $p=0,03$ ) выявлена между концентрацией IgG и суточной экскрецией белка с мочой у наблюдаемых с обострением НФ ХрГН.

Достоверное увеличение концентрации IgA ( $p=0,0362$ ), IgM ( $p=0,0002$ ) и IgG ( $p=0,0001$ ), выявленное у детей с ХрГН и у пациентов с СКВ, ЛН (IgA ( $p=0,0037$ ), IgM ( $p<0,0001$ ) и IgG ( $p=0,0037$ )) в сравнении с группой здоровых детей, отражает роль Ig в развитии и поддержании хронического воспаления при ГН. Повышение концентрации основных классов иммуноглобулинов у больных ОПСГН (IgA ( $p<0,0001$ ) и IgG ( $p<0,0001$ )) и ОПИГН (IgM ( $p<0,0001$ )) в сравнении со здоровыми детьми может являться одним из доказательств участия иммуноглобулинов в развитии иммунного гломерулярного повреждения при острых формах ГН.

У 26 из 50 (52%) пациентов с ОПСГН и у 2 из 19 (10,5%) больных с ОПИГН отмечалась гипокомplementемия по С3, в то время как в группе здоровых детей и больных ХрГН снижения концентрации С3 отмечено не было. В группе больных с СКВ, ЛН низкий С3 определялся у 8 из 15 (53,3%) детей, причем 50% (6 из 12) составили пациенты с активным ЛН.

Достоверно значимая С3-гипокомplementемия, выявленная в группе детей с ОПСГН ( $p < 0,0001$ ) и у детей с СКВ, ЛН ( $p = 0,0003$ ), отражает участие альтернативного пути complementa при этой патологии. Достоверно значимое снижение концентрации С4, отмеченное в группе детей с СКВ, ЛН в сравнении с контролем ( $p = 0,004$ ) и в группе детей с ОПСГН по сравнению со здоровыми ( $p = 0,047$ ) является маркером активации классического пути при СКВ и ОПСГН (таблица 1).

Таблица 1 – Концентрация С3 и С4 компонентов complementa в сыворотке крови у здоровых и детей с гломерулонефритом

Группа детей	С3 (г/л) М ± m	Р	С4 (г/л) М ± m	Р
1. ОПСГН, n=50	0,816±0,077	1–2<0,0001	0,273±0,014	1–3=0,01
2. ОПИГН, n=19	1,715±0,116	2–3=0,004	0,308±0,024	–
3. ХрГН, n=53	1,435±0,047	1–3<0,0001	0,335±0,017	–
4. НФ ХрГН, обострение, n=11	1,524±0,094	–	0,266±0,027	–
5. НФ ХрГН, ремиссия, n=9	1,627±0,157	–	0,315±0,055	–
6. ГФ ХрГН, обострение, n=15	1,293±0,079	–	0,342±0,026	–
7. ГФ ХрГН, ремиссия, n=8	1,446±0,123	–	0,384±0,042	–
8. СФ ХрГН, обострение, n=6	1,502±0,097	–	0,453±0,062	–
9. СФ ХрГН, ремиссия, n=4	1,208±0,077	–	0,309±0,059	–
10. БПГН, n=3	1,303±0,109	–	0,412±0,054	–
11. СКВ, ЛН, n=15	0,832±0,121	11–14=0,0003	0,233±0,036	11–14=0,004
12. Активный ЛН, n=12	0,830±0,151	–	0,246±0,044	–
13. Неактивный ЛН, n=3	0,840±0,090	–	0,185±0,030	–
14. Здоровые дети, n=40	1,305±0,035	1–14<0,0001	0,305±0,012	1–14=0,047

***Иммунные нарушения в зависимости от клинико-лабораторных и морфологических характеристик ГН у детей***

Из 19 «антиС1q-позитивных» больных с ОПСГН гипокомplementемия по С3 отмечалась у 18 (94,7%) больных, в то время как из 31 «антиС1q-негативного» низкий уровень С3 определялся у 8 (25,8%) детей. Гипокомplementемия по С4 не определялась ни у одного пациента.

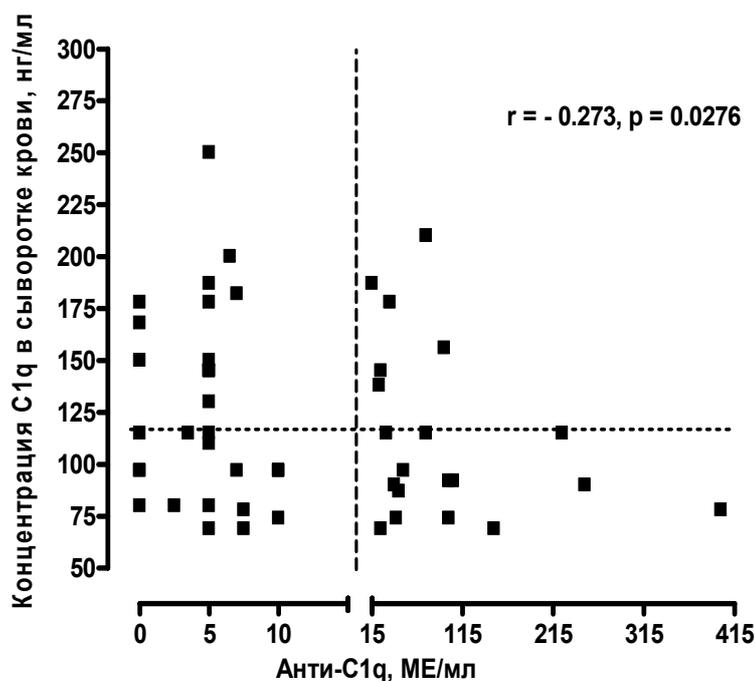
Общая концентрация сывороточного С3 находилась в обратной корреляционной связи средней силы с уровнем антиС1q-аутоАТ (Spearman  $r = -0,381$ ,  $p = 0,0032$ ). При сравнении «антиС1q-позитивных» и «антиС1q-негативных» пациентов, наличие антиС1q-аутоАТ ассоциировалось с низкой

концентрацией С3 ( $p=0,0001$ ) и имелся тренд к нижней границе нормы по С4: медиана (уровень) 0,23 (0,141–0,418) г/л в сравнении с 0,303 (0,068–0,604) г/л среди «антиС1q-негативных» ( $p=0,19$ ).

Для исследования наличия возможной обратной корреляционной связи между антиС1q-аутоАТ и С1q субкомпонентом комплемента, что описано у больных с СКВ, нами была определена концентрация С1q-протеина в сыворотке крови детей с ОПСГН и контроле. Средняя концентрация С1q у здоровых детей составила  $169,1 \pm 7,39$  мг/мл (от 115,0 до 235,0, медиана 178,0), у детей с ОПСГН –  $120,9 \pm 6,26$  (69,0–250,0 мг/мл, медиана 112,5).

Низкий С1q (менее 100 мг/мл) наблюдался у 50% пациентов с ОПСГН (25 из 50,  $p=0,0003$  в сравнении со здоровыми детьми, среди которых не отмечалось снижения С1q ниже нормы).

В целом, уровень антиС1q-аутоАТ показал обратную корреляционную связь слабой силы с сывороточным С1q (Spearman  $r= -0,273$ ,  $p=0,028$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2 – АнтиС1q-аутоАТ (МЕ/мл) и С1q-протеин сыворотки (мг/мл) крови у пациентов с ОПСГН**

У 11 из 19 (57,9%) «антиС1q-позитивных» больных определялся низкий С1q (в среднем  $109,7 \pm 9,04$  мг/мл). В подгруппе «антиС1q-негативных» низкий С1q выявлялся у 14 из 31 пациента (45%) ( $127,8 \pm 8,31$  мг/мл). Достоверных различий нами не выявлено, однако, подобно сывороточному С4 наблюдался тренд по более низким показателям С1q у «антиС1q-позитивных» больных ( $p=0,16$ ).

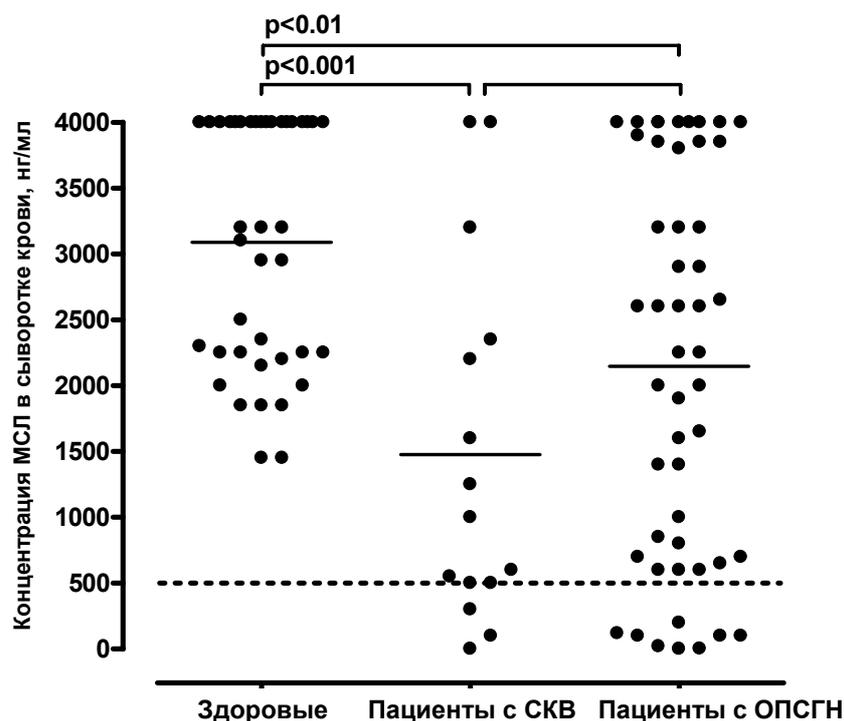
В подгруппе «антиС1q-позитивных» больных нами определено наличие корреляционных взаимосвязей между концентрацией С1q и креатинином сыворотки крови (обратная средней силы), мочевиной сыворотки (обратная средней силы), концентрацией С3 (прямая средней силы), IgA (прямая средней силы) и IgG (прямая средней силы). В подгруппе «антиС1q-негативных» мы выявили только наличие обратной связи средней силы между концентрацией С1q и уровнем АСЛО.

Для изучения роли маннозо-связывающего лектина (МСЛ) мы определили концентрацию МСЛ в сыворотке крови у детей с ОПСГН, с СКВ, ЛН и контроля. У здоровых детей концентрация МСЛ колебалась в пределах от 1450 до 4000 нг/мл ( $3089 \pm 146,3$ , медиана 3200). У пациентов с ОПСГН средняя концентрация МСЛ составила  $2146 \pm 207,4$  (от 0,1 до 4000 нг/мл, медиана 2250). Все 40 здоровых детей имели уровень МСЛ выше 1000 нг/мл, в то время как 17 из 50 детей с ОПСГН (34%) имели МСЛ  $\leq 1000$  нг/мл, а у 8 детей (16%) концентрация МСЛ была  $\leq 500$  нг/мл ( $p=0,0006$ ). Сходное распределение концентрации МСЛ сыворотки было выявлено и у больных с СКВ, ЛН ( $1447 \pm 353,8$ , от 0 до 4000 нг/мл, медиана 1000): у 5 детей (30%) концентрация МСЛ составила  $\leq 500$  нг/мл и еще у 3 (20%)  $\leq 1000$  нг/мл. Полученные значения МСЛ не были возраст-зависимыми во всех трех сравниваемых группах. Достоверность отличий, полученных между группами здоровых детей и больных ОПСГН ( $p<0,0014$ ), между здоровыми и пациентами с СКВ, ЛН ( $p<0,0003$ ), свидетельствует о вовлечении лектинового пути компонента при этих заболеваниях (рисунок 3).

Мы определили, что течение ОПСГН у детей, которым потребовалось проведение нефробиопсии ( $n=4$ ), характеризовалось «атипичным» началом и развитием симптоматики (азотемия, высокая активность процесса), персистенцией протеинурии, гематурии, артериальной гипертензии, высоким уровнем антиС1q-аутоАТ, С3-гипокомплементемией, низким МСЛ у 50% больных, низким С1q у 75% больных. У 2 пациентов отмечалось длительное сохранение симптоматики, двоим потребовалось назначение ГКС. При проспективном наблюдении за этими детьми в течение 6 месяцев – 1 года у всех отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика с сохранением незначительной микрогематурии у 2 больных.

С учетом представленных данных можно предположить участие антиС1q-аутоАТ в патогенезе ОПСГН, сходное с гипотезой о роли антиС1q-аутоАТ у пациентов с пролиферативными формами ЛН. Дополнительное связывание антиС1q-аутоАТ с гломерулярными депозитами С1q нарушает функцию и/или усиливает активацию каскада компонента. Вмешательство антиС1q-аутоАТ в каскад компонента или избыточная активация компле-

мента с помощью этих АТ может приводить к существенному усилению повреждения почечных клубочков.



**Рисунок 3 – Концентрация МСЛ в сыворотке крови у здоровых и детей с ОПСГН и СКВ, ЛН**

Из 10 «антиС1q-положительных» больных с СКВ, ЛН гипокомплементемия по С3 отмечалась у 6 (60%) больных (С3 в среднем  $0,73 \pm 0,16$  г/л, 0,12–1,45, медиана 0,68), в то время как из 5 «антиС1q-отрицательных» низкий уровень С3 определялся у 2 (40%) детей ( $1,044 \pm 0,16$  г/л, 0,74–1,65, медиана 1,02) ( $p=0,23$ ).

Гипокомплементемия по С4 отмечалась у 2 (20%) «антиС1q-положительных» пациентов ( $0,23 \pm 0,05$  г/л, от 0,04 до 0,57 / медиана 0,23, против  $0,25 \pm 0,06$  г/л, 0,15 – 0,48 / 0,19 у «антиС1q-отрицательных») ( $p=0,8$ ).

Общая концентрация сывороточного С3 у больных СКВ, ЛН показала обратную корреляционную связь средней силы с уровнем антиС1q-аутоАТ (Spearman  $r = -0,55$ ,  $p=0,017$ ), в то время как корреляции между сывороточным С4 и антиС1q-аутоАТ выявлено не было ( $p=0,28$ ).

У 11 больных (73,3%) определялся положительный показатель антинуклеарных АТ (АНА). Нами выявлено наличие корреляционных связей между показателем АНА и уровнем креатинина сыворотки (обратная связь средней силы), концентрацией С4 (обратная сильная связь) и количеством эритроцитов в моче (прямая сильная связь). Все «антиС1q-положительные» пациенты имели положительные АНА и активный ЛН, в то время, как толь-

ко у 1 больного из подгруппы «антиС1q-негативных» был позитивный уровень АНА, клинически и лабораторно сопровождавшийся высокой активностью процесса.

У 10 больных (66,7%) отмечался положительный показатель антител к ДНК (АТ к ДНК). Нами выявлено наличие корреляционных связей между показателем АТ к ДНК и уровнем СОЭ (прямая средней силы), концентрацией С4 (обратная сильная связь), IgA (обратная средней силы), антиС1q-аутоАТ (прямая связь средней силы) и количеством эритроцитов в моче (прямая средней силы). Достоверные различия по показателям АТ к ДНК получены между подгруппами «антиС1q-позитивных» ( $1,93 \pm 0,18$ ) и «антиС1q-негативных» ( $0,58 \pm 0,075$ ) больных ( $p=0,0002$ ). У всех «антиС1q-позитивных» пациентов определялись АТ к ДНК.

6 детей с СКВ (40%) имели положительный показатель антител к кардиолипину (АКА) ( $2,47 \pm 0,58$ , от 1,1 до 4,3, медиана 2,36). Нами выявлено наличие обратной сильной корреляционной связи между показателем АКА и уровнем гемоглобина, а также величиной скорости клубочковой фильтрации. Все пациенты с положительным показателем АКА оказались «антиС1q-позитивными». Наличие АКА ассоциировалось с тромботическими состояниями – 3 ребенка имели клинику тромбозов: вен конечностей, центрального венозного катетера, кожные геморрагии. Выявлена прямая сильная корреляционная связь между показателем АКА и тромботическими осложнениями у детей с СКВ, ЛН (Spearman  $r=0,89$ ,  $p=0,017$ ).

У пациентов с диффузно-пролиферативным ЛН (IV класс) выявлена обратная корреляционная связь средней силы между уровнем антиС1q-аутоАТ и С3-компонентом (Spearman  $r=-0,53$ ,  $p=0,037$ ), прямая связь средней силы между АНА и антиС1q-аутоАТ (Spearman  $r=0,58$ ,  $p=0,02$ ), между уровнем АКА и антиС1q-аутоАТ (Spearman  $r=0,55$ ,  $p=0,03$ ) и прямая сильная связь между антиС1q-аутоАТ и АТ к ДНК (Spearman  $r=0,88$ ,  $p<0,0001$ ). Низкая концентрация МСЛ отмечалась в 41,6% случаев диффузно-пролиферативного ЛН, определено наличие обратной корреляционной связи средней силы между уровнем МСЛ и антиС1q-аутоАТ (Spearman  $r=-0,58$ ,  $p=0,02$ ).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Впервые показано, что антитела против первого субкомпонента компонента сыворотки крови (антиС1q-аутоАТ) встречаются у детей с СКВ, ЛН в 66,7% случаев, у 38% больных ОПСГН и у 10,5% пациентов с ХрГН. Установленная связь между высокой концентрацией антиС1q-

аутоАТ и тяжестью течения ОПСГН (выраженная протеинурия ( $p < 0,0001$ ), высокий креатинин сыворотки крови ( $p = 0,0029$ ), олигурия ( $p = 0,0038$ ), артериальная гипертензия ( $p = 0,0177$ )), а также длительно сохраняющимися симптомами ( $p < 0,0001$ ) позволяет использовать наличие антиС1q-аутоАТ в качестве прогностического маркера неблагоприятного течения ОПСГН. Характер взаимосвязи уровня антиС1q-аутоАТ и суточной экскреции белка с мочой (Spearman  $r = 0,32$ ,  $p = 0,01$ ), артериальной гипертензии (Spearman  $r = 0,38$ ,  $p = 0,003$ ), задержки выздоровления (Spearman  $r = 0,49$ ,  $p = 0,0002$ ) и данные экспериментальных исследований свидетельствуют о возможном участии антиС1q-аутоАТ в патогенезе ОПСГН. Дополнительное связывание антиС1q-аутоАТ с гломерулярными депозитами С1q нарушает функцию и/или усиливает активацию каскада комплемента, что может приводить к существенному усилению повреждения почечных клубочков [5, 6, 17].

2. Достоверно значимое снижение концентрации С3-компонента комплемента, выявленное в группе детей с ОПСГН ( $p < 0,0001$ ) и у больных с СКВ, ЛН ( $p = 0,0003$ ), отражает участие альтернативного пути активации комплемента при этой патологии. Наличие обратной корреляции между гипокомплементемией по С3 и уровнем суточной протеинурии (Spearman  $r = -0,256$ ,  $p = 0,036$ ), а также задержкой выздоровления у больных ОПСГН (Spearman  $r = -0,258$ ,  $p = 0,035$ ) позволяет использовать концентрацию С3-компонента комплемента сыворотки крови в качестве дополнительного диагностического критерия оценки тяжести и неблагоприятного течения ОПСГН [7, 14, 17]. Обратная корреляционная связь уровня антиС1q-аутоАТ с С1q-субкомпонентом (Spearman  $r = -0,273$ ,  $p = 0,028$ ) и С3-компонентом комплемента сыворотки крови у пациентов с ОПСГН (Spearman  $r = -0,381$ ,  $p = 0,0032$ ) предполагает усиление повреждающего действия активированного комплемента в присутствии этих АТ.

Достоверное снижение концентрации С4-компонента комплемента у детей с СКВ, ЛН ( $p = 0,004$ ) и у пациентов с ОПСГН по сравнению со здоровыми ( $p = 0,047$ ) является маркером вовлечения классического пути активации комплемента при СКВ и ОПСГН. Полученные данные по изучению характера взаимосвязи между концентрацией С3 сыворотки крови и уровнем гемоглобина (Spearman  $r = 0,54$ ,  $p = 0,02$ ), числом эритроцитов (Spearman  $r = 0,55$ ,  $p = 0,016$ ), а также концентрации С4-компонента комплемента с уровнем сывороточного креатинина (Spearman  $r = -0,51$ ,  $p = 0,026$ ) и лейкоцитов (Spearman  $r = 0,62$ ,  $p = 0,007$ ) доказывают участие комплемента в развитии и поддержании воспалительного процесса при СКВ, ЛН [5, 7, 14, 17].

3. Впервые показана заинтересованность лектинового пути (ЛП) активации комплемента при ОПСГН и СКВ, ЛН. Установлено достоверное снижение уровня первого компонента активации ЛП, маннозо-связывающего

лектина (МСЛ), у больных ОПСГН ( $p < 0,0014$ ) и СКВ, ЛН ( $p < 0,0003$ ) по сравнению с группой здоровых детей. Гипокомплементемия по МСЛ отмечена у 34% детей с ОПСГН и у 50% пациентов с СКВ, ЛН. Сывороточная концентрация МСЛ у больных с ОПСГН слабо коррелировала с концентрацией С3 сыворотки (Spearman  $r = 0,244$ ,  $p = 0,04$ ), но не с С4 ( $p = 0,11$ ) или С1q ( $p = 0,16$ ), однако низкий уровень МСЛ не сопутствовал более тяжелой манифестации ОПСГН, что наблюдалось с антиС1q-аутоАТ.

Гипокомплементемия по МСЛ, выявленная у 66,7% больных с активным ЛН и у 41,6% детей с диффузно-пролиферативным ЛН, а также наличие обратной корреляции между концентрацией МСЛ и антиС1q-аутоАТ (Spearman  $r = -0,58$ ,  $p = 0,02$ ), позволяет рекомендовать исследование уровня МСЛ у пациентов с СКВ, ЛН в качестве дополнительного иммунологического маркера в диагностике активности и тяжести нефрита при СКВ [7, 18].

4. У больных СКВ, ЛН уровень антиС1q-аутоАТ может служить индикатором активности и тяжести заболевания (у 83,3% пациентов с активным ЛН определялись антиС1q-аутоАТ). Высокий уровень сопутствовал тяжелому нефриту (выраженная протеинурия, гематурия, наличие зернистых цилиндров, артериальная гипертензия, отечный синдром, морфологически диффузно-пролиферативный IV класс нефрита) и высокой активности процесса. Изменение титров антиС1q-аутоАТ в динамике заболевания и под воздействием проводимой терапии может быть прогностическим тестом и критерием адекватности проводимых терапевтических мероприятий. Отсутствие антиС1q-аутоАТ в случае неактивного процесса может использоваться в качестве предиктора благоприятного течения заболевания и маркера адекватности проводимого лечения.

При осуществлении иммунодиагностики активности и тяжести течения СКВ, ЛН, наряду с антиС1q-аутоАТ, МСЛ, С3 и С4-компонентами комплемента, целесообразно исследовать концентрацию антинуклеарных АТ, АТ к ДНК и АТ к кардиолипину, что будет способствовать оптимизации лечения и контролю над заболеванием. Выявленная обратная связь между уровнем антиС1q-аутоАТ и С3-компонентом (Spearman  $r = -0,53$ ,  $p = 0,037$ ), прямая между антиС1q-аутоАТ и АНА (Spearman  $r = 0,58$ ,  $p = 0,02$ ) и между антиС1q-аутоАТ и АТ к ДНК (Spearman  $r = 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ) у пациентов с IV классом ЛН, определяет необходимость экстренной морфологической верификации диагноза и начала патогенетической терапии прогностически самого неблагоприятного варианта ЛН [1, 3, 5, 9, 10, 12, 13, 15–17].

5. Диагностический уровень антиС1q-аутоАТ (cut-off point) у больных ОПСГН составил 169,8 МЕ/мл. Прогностическая ценность положительного результата теста для оценки суточной протеинурии составила 75%, а прогностическая ценность отрицательного результата теста – 11%, для оценки

артериальной гипертензии 100% и 83%, олигурии 50% и 26%, повышения уровня креатинина свыше диагностического уровня 50% и 9%, задержки выздоровления 100% и 10,8% соответственно. Диагностический уровень антиС1q-аутоАТ у больных СКВ, ЛН равнялся 400,0 МЕ/мл, прогностическая ценность положительного результата теста для оценки артериальной гипертензии составила 100%, прогностическая ценность отрицательного результата теста – 80%.

Уровень диагностической значимости для С3 при ОПСГН составил 1,74 г/л при чувствительности 1 и специфичности 0,08. Прогностическая ценность положительного результата теста для оценки суточной протеинурии равнялась 10%, а прогностическая ценность отрицательного результата теста – 0%, для оценки длительности задержки симптоматики при положительном результате – 20%, при отрицательном результате – 0% (при чувствительности 1 и специфичности 0,12).

Прогностическая ценность положительного результата теста гипокомплементемии по С3 (при cut-off point для антиС1q-аутоАТ 169,8 МЕ/мл) у наблюдаемых с СКВ, ЛН равнялась 100%, а прогностическая ценность отрицательного результата теста – 40% (при чувствительности 0,15 и специфичности 1). Прогностическая ценность положительного результата теста для оценки С3-гипокомплементемии (при cut-off point 1,51 г/л) у больных СКВ, ЛН при cut-off point для антиС1q-аутоАТ 400,0 МЕ/мл составила 100%, прогностическая ценность отрицательного результата теста – 90% (при чувствительности 0,28 и специфичности 1).

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Определение концентрации С1q, С3-компонентов комплемента и аутоантител против С1q у детей с ОПСГН важно для клинициста с целью раннего выявления пациентов группы риска более тяжелого течения заболевания и/или длительного сохранения симптоматики. Использование выявленных закономерностей клинико-лабораторных параллелей будет способствовать индивидуализации динамического наблюдения и оптимизации терапии.

2. Включение в алгоритм диагностики СКВ, ЛН исследования концентрации С3, С4-компонентов комплемента, антиС1q-аутоАТ, маннозо-связывающего лектина, антинуклеарных АТ, антител к ДНК и к кардиолипину для определения степени иммунологических нарушений позволит более объективно оценить активность и тяжесть волчаночного процесса, прогнозировать течение заболевания и аргументировать целесообразность и длительность патогенетической терапии.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### *Статьи в журналах*

1. Сукало, А.В. Диагностическая значимость компонентов комплемента у детей с гломерулонефритом / А.В. Сукало, И.А. Козыро // Мед. панорама. – 2003. – № 1. – С. 29–31.

2. Концентрация антител к C1q-субкомпоненту системы комплемента как критерий активности воспалительного процесса при гломерулонефрите у детей / А.В. Сукало, И.А. Козыро, Л.П. Титов, И.А. Перегуд // Мед. панорама. – 2004. – № 2. – С. 44–45.

3. Клинико-лабораторная значимость антител против C1q-субкомпонента комплемента у детей с первичными и вторичными гломерулонефритами / И.А. Козыро, А.В. Сукало, Л.П. Титов, И.А. Перегуд // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – № 1. – С. 19–24.

4. Козыро, И.А. Клинико-морфологическая характеристика первичного и вторичного гломерулонефрита у педиатрических пациентов в современных экологических условиях / И.А. Козыро, А.В. Сукало // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2005. – № 3. – С. 61–64.

5. Clinical Value of Autoantibodies against C1q in Children with Glomerulonephritis / I. Kazyra, I. Perahud, S. Sadallah, A. Sukalo, L. Titov, J. Schifferli, M. Trendelenburg // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117, № 5. – P. 1663–1668.

6. Козыро, И.А. Антитела против C1q комплемента при остром постстрептококковом гломерулонефрите у детей / И.А. Козыро // Мед. панорама. – 2007. – № 12. – С. 46–49.

7. Клиническое значение некоторых антител и компонентов комплемента у детей с гломерулонефритом / И.А. Козыро, А.В. Сукало, Л.Б. Коростелева, Л.В. Картун, Е.В. Ходосовская, Д.А. Черношей // Мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 36–40.

### *Статьи в научных сборниках и материалах конференций*

8. Козыро, И.А. Антитела против первого субкомпонента комплемента в диагностике иммунных гломерулопатий / И.А. Козыро, А.В. Сукало // Труды молодых ученых 2003: сб. науч. работ. – Минск, 2003. – С. 89–91.

9. Аутоантитела в диагностике иммунных гломерулопатий / И.А. Козыро, А.В. Сукало, Л.П. Титов, И.А. Перегуд // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. статей респ. научно-практ. конф. 15-й науч. сессии Гомельск. гос. мед. ин-та, посвящ. 19-й годовщине аварии на ЧАЭС и 60-летию победы в ВОВ. – Гомель, 2005. – Вып. 6. – Т. 2. – С. 75–77.

10. Аутоантитела к C1q компоненту системы комплемента у больных аутоиммунными заболеваниями и вирусными гепатитами В и С / И.А. Перегуд, Л.П. Титов, И.П. Титова, С.В. Хидченко, И.А. Козыро, В.В. Тарасюк // Проблемы бактериологии и иммунологии: материалы юбил. науч. конф. (к 80-летию каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии БГМУ). – Минск, 2005. – С. 99–103.

*Тезисы докладов*

11. Сукало, А.В. Антитела против первого субкомпонента комплемента в диагностике иммунных гломерулопатий / А.В. Сукало, И.А. Козыро // Тез. докл. III конгр. педиатров-нефрологов России, 2–4 дек. 2003, Санкт-Петербург. – СПб., 2003. – С. 162.

12. Титов, Л.П. AntiC1q-AB level in patients with autoimmune diseases and hepatitis B+C / Л.П. Титов, И.А. Перегуд, И.А. Козыро // *Alergologijos zinios (Vilnius)*. – 2003. – № 3. – Р. 32.

13. Clinical value of autoantibodies against C1q in children with glomerulonephritis / I. Kazyra, I. Perahud, S. Sadallah, A. Sukalo, L. Titov, J. Schifferli, M. Trendelenburg // *Kidney Blood Pres.e Res.* – 2004. – Vol. 27. – Р. 392.

14. Клинико-диагностическая значимость исследования компонентов комплемента у детей с гломерулонефритами / И.А. Козыро, А.В. Сукало, Л.П. Титов, Л.Б. Коростелева // *Здоровая мать – здоровый ребенок: сб. материалов VIII съезда педиатров Республики Беларусь, 23–24 ноября 2006 г.* – Минск, 2006. – С. 224.

15. Clinical Value of Autoantibodies against C1q in Children with Glomerulonephritis / I. Kazyra, I. Perahud, S. Sadallah, A. Sukalo, L. Titov, L. Korosteleva, J. Schifferli, M. Trendelenburg // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – Р. 1614.

16. Clinical value of autoantibodies against C1q in children with glomerulonephritis / I. Kazyra, I. Perahud, S. Sadallah, A. Sukalo, L. Titov, J. Schifferli, M. Trendelenburg // *Molecular. Immunology.* – 2006. – Vol. 43, is. 1–2.

17. Autoantibodies to C1q and Complement Interactions in Children with Glomerulonephritis / I. Kazyra, I. Perahud, S. Sadallah, A. Sukalo, L. Titov, L. Korosteleva, J. Schifferli, M. Trendelenburg // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – Vol. 22. – Р. 1630.

18. Козыро, И.А. Маннан-связывающий лектин у здоровых и больных гломерулонефритом детей / И.А. Козыро, А.В. Сукало, Д.А. Черношей // *Педиатрия Узбекистана: реформирование и стратегия развития: сб. материалов I конгресса педиатров Узбекистана, 4–6 октября 2007 г.* – Ташкент, 2007. – С. 46.

## РЭЗІЮМЭ

### Казыра Іна Аляксандраўна Клініка-дыягнастычнае і прагнастычнае значэнне даследавання кампанентаў камплементу і антыцелаў пры гламеруланефрытах у дзяцей

**Ключавыя словы:** дзеці, гламеруланефрыт, камплемент, антыцелы.

**Метады даследавання:** клінічны, лабараторны, імуналагічны, статыстычны.

**Мэта даследавання:** вызначыць клінічную, дыягнастычную і прагнастычную значнасць даследавання C1q, C3, C4-кампанентаў камплементу, манан-звязваючага лекціну (МЗЛ), імунаглабулінаў класаў А, М, G, аўтаантыцелаў да C1q (антыC1q-аўтаАЦ), антынуклеарных антыцелаў (АНА), антыцелаў (АЦ) супраць ДНК (АЦ да ДНК), АЦ да кардыяліпіну (АКА) ў дзяцей з першасным і другасным гламеруланефрытамі (ГН).

**Атрыманыя вынікі.** Абследавана 141 дзіця з першасным і другасным ГН. Упершыню выяўлена наяўнасць антыC1q-аўтаАЦ у хворых з вострым постстрэптакаковым гламеруланефрытам (ВПСГН). Устаноўлена асацыяцыя паміж высокай канцэнтрацыяй антыC1q-аўтаАЦ сывараткі крыві і цяжкім цяжэннем ВПСГН (значная пратэінурыя ( $p < 0,0001$ ), высокі ўзровень крэатыніну сывараткі крыві ( $p = 0,0029$ ), алігурыя ( $p = 0,0038$ ), артэрыяльная гіпертэнзія ( $p = 0,0177$ )), а таксама працяглым ходам захворвання ( $p < 0,0001$ ). З улікам атрыманых вынікаў і эксперыментальных даных выказана меркаванне аб магчымым удзеле антыC1q-аўтаАЦ у патагенезе ВПСГН, згодна з гіпотэзай аб ролі антыC1q-аўтаАЦ у пацыентаў з праліфератыўнымі формамі люпус-нефрыту (ЛН). Паказана, што ў хворых на сістэмную чырвоную ваўчанку (СЧВ), ЛН узровень антыC1q-аўтаАЦ можа служыць індикатарам актыўнасці і цяжкасці захворвання. Вызначана, што ўзровень C3-кампанента камплементу сывараткі крыві, поруч з іншымі клінічна-лабараторнымі паказчыкамі, можа быць выкарыстаны ў якасці маркера ацэнкі цяжкасці і неспрыяльнага развіцця ВПСГН. Паказаны ўдзел лектынавага шляху камплементу пры ВПСГН і СЧВ, ЛН ў дзяцей. З пазіцый доказнай медыцыны разлічана клінічная (дыягнастычная і прагнастычная) каштоўнасць праведзеных даследаванняў.

**Ступень выкарыстання:** вынікі даследавання ўведзены ў практыку нефралагічнага аддзялення УАЗ «2-я ДГКБ» г. Мінска, у навучальны працэс для студэнтаў 4–6-га курсаў БДМУ.

**Галіна ўжывання:** педыятрыя, дзіцячая нефралогія, дзіцячая імуналогія.

## РЕЗЮМЕ

### Козыро Инна Александровна Клинико-диагностическое и прогностическое значение исследования компонентов комплемента и антител при гломерулонефритах у детей

**Ключевые слова:** дети, гломерулонефрит, комплемент, антитела.

**Методы исследования:** клинический, лабораторный, иммунологический, статистический.

**Цель исследования:** оценить клиническую диагностическую и прогностическую значимость исследования C1q, C3, C4-компонентов комплемента, маннан-связывающего лектина (МСЛ), иммуноглобулинов классов А, М, G, аутоантител к C1q (антиC1q-аутоАТ), антинуклеарных антител (АНА), антител (АТ) против ДНК (АТ к ДНК), АТ к кардиолипину (АКА) у детей с первичным и вторичным гломерулонефритами (ГН).

**Полученные результаты.** Обследован 141 ребенок с первичным и вторичным гломерулонефритами (ГН). Впервые выявлено наличие антиC1q-аутоАТ у больных с острым постстрептококковым гломерулонефритом (ОПСГН). Установлена ассоциация между высокой концентрацией антиC1q-аутоАТ сыворотки крови и тяжелым течением ОПСГН (выраженная протеинурия ( $p < 0,0001$ ), высокий уровень креатинина сыворотки крови ( $p = 0,0029$ ), олигурия ( $p = 0,0038$ ), артериальная гипертензия ( $p = 0,0177$ )), а также затяжным течением заболевания ( $p < 0,0001$ ). С учетом полученных результатов и экспериментальных данных высказано предположение о возможном участии антиC1q-аутоАТ в патогенезе ОПСГН, подобно гипотезе о роли антиC1q-аутоАТ у пациентов с пролиферативными формами люпус-нефрита (ЛН). Показано, что у больных системной красной волчанкой (СКВ), ЛН уровень антиC1q-аутоАТ может служить индикатором активности и тяжести заболевания. Определено, что уровень C3-компонента комплемента сыворотки крови, наряду с другими клинико-лабораторными показателями, может быть использован в качестве маркера оценки тяжести и неблагоприятного течения ОПСГН. Показано участие лектинового пути комплемента при ОПСГН и СКВ, ЛН у детей. С позиций доказательной медицины рассчитана клиническая (диагностическая и прогностическая) ценность проведенных исследований.

**Степень использования:** результаты исследования внедрены в практику нефрологического отделения УЗ «2-я ДГКБ» г. Минска, в учебный процесс для студентов 4–6-го курсов БГМУ.

**Область применения:** педиатрия, детская нефрология, детская иммунология. **SUMMARY**

**Kazyra Ina Alexandrovna**  
**Clinical diagnostic and prognostic value of complement  
components and antibodies study in children suffering  
from glomerulonephritides**

**Key words:** children, glomerulonephritis, complement, antibodies.

**Methods of the study:** clinical, laboratory, immunological, statistical.

**Aim of the study:** to estimate clinical diagnostic and prognostic value of C1q, C3, C4-complement, mannan-binding lectin (MBL) and immunoglobulins (Ig) A, M, G and autoantibodies against C1q (antiC1q-autoAB), antinuclear antibodies (ANA), antibodies against DNA (antiDNA-AB) and anti-IgG-cardiolipin antibodies (ACA) study in children with primary and secondary glomerulonephritides (GN).

**Obtained results.** 141 children suffering from primary and secondary glomerulonephritides (GN) have been involved in the study. In children with acute poststreptococcal GN (APSGN) the presence of antiC1q-autoAB were revealed. The association between high serum antiC1q-autoAB level and severe course of the APSGN (significant proteinuria ( $p < 0,0001$ ), high serum creatinin ( $p = 0,0029$ ), oliguria ( $p = 0,0038$ ), arterial hypertension ( $p = 0,0177$ ), and a lack of spontaneous resolution ( $p < 0,0001$ ) was found. According to these results and experimental data a pathogenic role of anti-C1q in APSGN, like hypotheses in patients with proliferative lupus nephritis (LN), was suggested. It was established, that in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), LN antiC1q-autoAB level can be used as a marker of activity and severity of the disease. C3-complement level at the same time as other clinical and laboratory parameters may be used as a marker estimation of severity and unfavorable course of the APSGN. The lectin pathway participation in APSGN and SLE, LN has been showed. The clinical (diagnostic and prognostic) value of performed studies was estimated using evidence based medicine methods.

**Recommendations on use:** The results of this work have been applied in practice of the department of pediatric nephrology in 2<sup>nd</sup> Children's Hospital Minsk and in study process for the students of the BSMU.

**Area of application:** pediatrics, pediatric nephrology, pediatric immunology.