

ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ В ДІТЕЙ ПРИ ПОРУШЕННІ ГЕМОПОЕЗУ ТА НАЯВНОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1 β ТА 10

В.М. Дудник, Г.Ю. Звенигородська

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

Мета: удосконалити діагностику та прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту (ХГН) у дітей на I стадії хронічного захворювання нирок (ХЗН) шляхом оцінки характеру порушень гемопоезу та поліморфізму генів інтерлейкінів 1 β і 10 (ІЛ-1 β і ІЛ-10).

Пацієнти та методи. Під спостереженням знаходилося 64 дитини, хворі на ХГН, на I стадії ХЗН, середній вік — 11,73 \pm 3,63 року.

Результати. У дітей з I стадією ХЗН анемія зустрічалася в 37,5% обстежених, дефіцит заліза — в 34,38%, зниження рівнів еритропоєтину — в 15,63%. Збільшення вмісту ІЛ-1 β сироватки крові зафіксовано у дітей, хворих на ХГН, із торпідним перебігом захворювання. У третини обстежених дітей виявлено цитокін-індуковану анемію (кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та ІЛ-1 β $r_{xy}=-0,35$), при цьому вищий рівень ІЛ-1 β зареєстровано у пацієнтів із торпідним перебігом ХГН, на відміну від групи дітей у стані клініко-лабораторної ремісії ($p<0,05$).

Висновки. Торпідний перебіг ХГН у переважної більшості дітей супроводжується наявністю генотипу С/Т поліморфізму гену ІЛ-1 β , що асоціюється з підвищеною продукцією ІЛ-1 β у сироватці крові, зниженням вмісту ендogenousного еритропоєтину та сироваткового заліза.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, діти, ІЛ-1 β , анемія, еритропоєтин.

Вступ

Зростання кількості хворих дітей із хронічною нирковою патологією являє собою значну медико-соціальною проблему [3]. Серед хронічних захворювань нирок (ХЗН) у дітей хронічний гломерулонефрит (ХГН) посідає особливе місце, передусім у зв'язку з можливістю розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) [16]. У всьому світі збільшується кількість хворих з ХЗН, у т.ч. з ХГН, результати лікування більшості хвороб нирок залишаються незадовільними, зростає число пацієнтів, які потребують застосування замісної ниркової терапії [6, 9]. Прогресуючий перебіг, резистентність до терапії у хворих із торпідним перебігом захворювання, рання інвалідизація — далеко не увесь перелік питань, пов'язаних з проблемою ХГН у дітей, поширеність якого становить 0,42–0,46 на 1000 дитячого населення [2, 12].

Основну роль у прогресуванні ХГН серед дітей відіграють окремі генетичні чинники, раннє зниження функцій нирок, вроджені вади сечовидільної системи, персистируюча протеїнурія, артеріальна гіпертензія, гіпоімунні стани тощо [4, 7, 17]. На сьогодні ще не з'ясовано, чи впливають порушення гемопоезу на перебіг та активність ХГН, особливо на початковій стадії ХЗН.

Більшість досліджень, які стосуються порушень гемопоезу, проведені в діалітичних центрах і присвячені вивченню нефрогенної анемії [8, 11, 15]. Проте порушення гемопоетичної функції вже при II–III стадіях ХЗН спостерігається у 23–47% пацієнтів [5], основними причинами її розвитку є тривалий запальний процес у нирках та склерозування ниркової паренхіми [1, 10], що приводить до зниження фізичної активності, погіршення якості життя і до інвалідизації. Це вказує на необхідність своєчасної ранньої діагностики порушень гемопоезу при ХГН, враховуючи, що їх вплив на прогнозування перебігу захворювання у дітей перебуває на стадії перших практичних кроків. Не з'ясовані питання щодо виникнення, поширення та механізмів розвитку анемії та інших порушень гемопоезу у дітей з ХГН, на I стадії ХЗН, стосовно зв'язку їх виникнення із перебігом та формою захворювання, впливу на прогресування захворювання та зниження функції нирок. З іншого боку, не визначені особливості клінічного перебігу ХГН у дітей при порушеннях гемопоезу, а також особливості прогно-

зування перебігу ХГН, у т.ч. при окремих генетичних детермінантах [13, 14].

Мета дослідження — удосконалити діагностику та прогнозування перебігу ХГН у дітей на I стадії ХЗН шляхом оцінки характеру порушень гемопоезу і поліморфізму генів інтерлейкінів 1 β та 10 (ІЛ-1 β і ІЛ-10).

Матеріал і методи

Обстежено 155 дітей, хворих на ХГН, віком 3–18 років (середній вік — 12,3 \pm 3,9 року). Діагноз ХГН верифіковано згідно з наказом МОЗ України від 31.08.2004 р. № 436 за спеціальністю «Дитяча нефрологія». Під спостереженням знаходилося 92 (59,35 \pm 3,95%) хлопчики та 63 (40,65 \pm 3,95%) дівчинки. Всі обстежені діти розподілені на такі вікові групи: 1–7 років — 22 (14,19 \pm 2,79%), 8–12 років — 46 (29,68 \pm 3,67%), 13–18 років — 87 (56,13 \pm 3,99%). Розподіл дітей за віком і статтю показав певне переважання хлопчиків пубертатного віку. Під нашим спостереженням перебували діти, хворі на ХГН, у період клініко-лабораторної ремісії (109 дітей — 70,32 \pm 3,67%) та із торпідним перебігом ХГН (46 дітей — 29,68 \pm 3,67%). До контрольної групи увійшло 40 практично здорових дітей віком 7–15 років (середній вік — 13,0 \pm 3,5 року), серед яких було 24 (60,00 \pm 7,74%) хлопчики та 16 (40,00 \pm 7,74%) дівчаток.

Для вивчення клініко-лабораторної характеристики хворих із ХГН проаналізовано анамnestичні відомості, дані об'єктивного огляду, результати комплексного нефрологічного обстеження, що включало загальноклінічні, біохімічні, бактеріологічні, імунологічні, інструментальні методи. Загальноклінічні методи включали загальні аналізи крові і сечі, пробу за Нечипоренком, рівень добової протеїнурії. Анемію діагностували при зниженні гемоглобіну <110 г/л у дітей, хворих на ХГН, віком до 6 років, <120 г/л у дітей віком 6–12 років та <110 г/л у обстежених віком 12–18 років. Функціональний стан нирок оцінювали шляхом визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Розрахунок ШКФ у дітей проводили за формулою Шварца. Концентраційну функцію нирок вивчали на підставі даних проби за Зимницьким. Азотвидільну функцію нирок оцінювали за показниками креатиніну та сечовини.

Для оцінки порушень гемопоезу у 64 обстежених визначали рівень сироваткового заліза, загальної залізозв'я-

зуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗС), еритропоетину, феритину, трансферину, КНТ. Рівень сироваткового заліза визначали фотометричним методом (аналізатор Olympus) за допомогою стандартних наборів реактивів. З метою кількісного визначення еритропоетину використовували твердофазний хемілюмінесцентний імуоферментний аналіз (сендвіч) на аналізаторі IMMULITE. Кількісне визначення феритину проводили на аналізаторах IMMULITE і IMMULITE 1000. В основі тесту IMMULITE / IMMULITE 1000 Ferritin (Феритин) – твердофазний хемілюмінесцентний імуоферментний аналіз (сендвіч). З імунологічних методів проводили кількісне визначення ІЛ-1 β методом імуоферментного аналізу (ELISA) за допомогою стандартних наборів реактивів.

З метою вивчення ролі поліморфізму генів ІЛ-1 β і ІЛ-10 дітям основної групи проводили генетичне дослідження в Інституті молекулярної біології, м. Київ. Генотипування проводили методом ПЛР-ПДРФ (полімеразна ланцюгова реакція та поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів). ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері Perkin Elmer (фірма «Cetus», США), а також на ампліфікаторах виробництва фірми «Біозон» (Росія) за загальним методом R.K. Saiki et al.

Як несприятливий перебіг захворювання обрали критерій торпідного перебігу ХГН. Торпідний перебіг виявляли у дітей, хворих на ХГН, з високою активністю патологічного процесу, що довго утримується. Отримання регресійних моделей здійснювали шляхом ротабельного центрального композиційного планування другого порядку на основі повнофакторного експерименту виду 25 методом Бокса–Уілсона. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням стандартного пакету прикладних програм багатомірного варіаційно-статистичного аналізу «STATISTICA 6,0».

Результати досліджень та їх обговорення

Серед дітей, хворих на ХГН, частіше зустрічалася гематурична форма – 92 (59,35 \pm 3,95%) дитини, нефротична форма виявлена у 48 (30,97 \pm 3,71%) обстежених, гломеруло нефрит з ізольованим сечовим синдромом – у 15 (9,68 \pm 2,38%).

Аналіз симптомів ХГН в обстежених нами хворих показав, що провідним проявом захворювання на час дослідження був сечовий синдром. Набряковий синдром не виявлений у жодної дитини. Артеріальна гіпертензія зафіксована в 7,80 \pm 2,15% хворих. Вивчення особливостей сечового синдрому показало, що еритроцитурія та протеїнурія зустрічалися при всіх формах ХГН, але їх середні показники залежали від форми захворювання. Мінімальна еритроцитурія спостерігалася у 73 (47,09 \pm 4,01%) обстежених дітей, помірна – у 50 (32,26 \pm 3,75%), виражена – у

32 (20,65 \pm 3,25%) дітей, при цьому виражена еритроцитурія зустрічалася лише при гематуричній формі ХГН.

У ході дослідження встановлено, що підвищення добового білку в сечі спостерігалось у 88 (56,77 \pm 3,98%) обстежених. Рівень добового білку відрізнявся залежно від форми захворювання і коливався в межах 0–2 г/добу. Помірна добова протеїнурія виявлялася у 20,83 \pm 5,86% дітей при нефротичній формі захворювання, тоді як при гематуричній формі частіше відмічалася мінімальна протеїнурія (26,09 \pm 4,58%). У результаті проведених досліджень виявлено, що порушення гемопоезу за рахунок анемії спостерігалось у 56 (36,13 \pm 3,86%) дітей із ХГН на І стадії ХЗН, з них пацієнтів із гематуричною формою було 36 (39,13 \pm 5,09%), із нефротичною формою та ізольованим сечовим синдромом – відповідно 15 (31,25 \pm 6,69%) і 5 (33,33 \pm 12,17%). Слід зазначити, що серед обстежених дітей зустрічався І (96,43 \pm 2,48% обстежених) та ІІ ступінь анемії (лише 2 дитини – 3,57 \pm 2,48%).

При дослідженні вмісту еритропоетину встановлено, що на І стадії ХЗН спостерігалось його зниження (у 1,5 разу), порівняно зі здоровими дітьми ($p > 0,05$), причому у хлопчиків вдвічі частіше порівняно з дівчатками. Рівень еритропоетину був достовірно зниженим (у 1,6 разу) в групах дітей із гематуричною та нефротичною формами порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,05$).

Встановлено, що рівень ендogenous еритропоетину на 47,4% достовірно був зниженим у дітей віком 1–7 років порівняно із подібним у здорових дітей. У старших вікових групах 8–12 років та 13–18 років показник еритропоетину також був достовірно нижчим порівняно зі здоровими (у 1,6 разу) ($p < 0,05$), крім того, у них підвищився рівень трансферину сироватки крові ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу виявлявся слабкий зворотний зв'язок між рівнями гемоглобіну та еритроцитів і вмістом еритропоетину ($r^2y = -0,3$), що може свідчити про збереженість механізмів фізіологічної регуляції еритропоезу на І стадії ХЗН ($p < 0,05$). Також про наявність фізіологічної регуляції гемопоезу при ХГН на І стадії ХЗН вказав прямий зв'язок між показниками гемоглобіну та сироваткового заліза ($r^2y = +0,3$).

Аналізуючи отримані результати, виявлено знижений рівень еритропоетину як у дітей з анемією (на 48,00%), так і у дітей, хворих на ХГН, без анемії (на 20,00%). Тобто зниження еритропоетину передувало розвитку анемії. Також вже на ранніх стадіях ХЗН спостерігався відносний дефіцит еритропоетину, тобто його концентрація не підвищувалася при зниженому рівні гемоглобіну.

При вивченні показників ферокінетики у дітей, хворих на ХГН, виявлено відхилення вмісту сироваткового заліза від референтних значень у 34,38 \pm 3,82% хворих, проте не у всіх дітей із дефіцитом заліза спостерігалась

Таблиця 1

Показники ферокінетики, вміст ІЛ-1 β та ендogenous еритропоетину в сироватці крові дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, залежно від перебігу захворювання

Показник	Сироватко ве залізо, мкмоль/л	ЗЗЗС, мкмоль/л	Феритин нг/мл	Еритро- поетин мМО/мл	Трансферин, мг/дл	КНТ,%	ІЛ-1 β , пг/мл
Торпідний перебіг, n=29	19,90 \pm 1,55	61,56 \pm 1,77	41,04 \pm 8,55	4,87 \pm 0,33**	280,86 \pm 9,28	36,37 \pm 3,17	13,51 \pm 0,39**
Клініко- лабораторна ремісія, n=35	17,31 \pm 1,18	61,79 \pm 2,02	40,82 \pm 5,53	9,78 \pm 0,65*	274,03 \pm 9,18	32,28 \pm 2,33	7,46 \pm 0,57
Здорові діти, n=40	15,3 \pm 0,63	62,50 \pm 0,9	41,5 \pm 3,84	11,9 \pm 0,98	256,1 \pm 4,57	28,6 \pm 1,33	3,16 \pm 0,24

Примітки: * $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей; ** $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників дітей із різним перебігом захворювання.

Показники гемопоезу в дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, залежно від поліморфізму генів ІЛ-1 β та ІЛ-10

Показники	Нв, г/л	Еритроцити, 10 ¹² /л	Еритропоетин, мМО/мл	Сироваткове залізо, мкмоль/л
Генотип С/С, n=4	112,14 \pm 1,45*	4,21 \pm 0,41	12,4 \pm 1,27	17,5 \pm 1,53
Генотип С/Т, n=16	121,52 \pm 1,54	3,8 \pm 0,5	7,66 \pm 1,04*	10,89 \pm 1,29*
Генотип А/А, n=2	110,12 \pm 1,32*	3,65 \pm 0,3	3,85 \pm 0,25*	10,01 \pm 1,43*
Генотип G/A, n=10	119,61 \pm 1,69	4,5 \pm 0,4	9,42 \pm 1,46	11,26 \pm 1,86*
Генотип G/G, n=8	122,13 \pm 2,56	4,7 \pm 0,6	8,78 \pm 1,24	13,95 \pm 1,79
Здорові діти, n=40	130 \pm 8,8	6,77 \pm 0,89	11,9 \pm 0,98	15,31 \pm 0,63

Примітка: * $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

анемія. Також слід відмітити, що у 33,93 \pm 9,62% дітей із анемією діагностувався дефіцит заліза у сироватці крові. У дітей при ХГН з анемією та дефіцитом заліза спостерігалися достовірно нижчі рівні феритину, КНТ, еритропоетину та підвищений рівень ЗЗЗС ($p < 0,05$).

Гіпоферемія спостерігалася також у дітей без анемії (35,00 \pm 7,54%), у яких знизилася рівні КНТ та еритропоетину. Аналізуючи показники у дітей без анемії, ми переконалися, що зниження сироваткового заліза та КНТ вказало на латентний дефіцит даного мікроелементу в організмі дітей та підтвердило необхідність дослідження показників ферокінетики у всіх дітей, хворих на ХГН, навіть на І стадії ХЗН з метою ранньої корекції змін.

У ході дослідження вивчено показники обміну заліза та ендogenous еритропоетину в дітей, хворих на ХГН, залежно від перебігу захворювання. Вміст сироваткового еритропоетину (4,87 \pm 0,33 мМО/л) у дітей із торпідним перебігом ХГН у 2,4 разу був достовірно нижчим порівняно зі здоровими дітьми (11,9 \pm 0,98 мМО/л, $p < 0,05$) та у 2 рази у дітей порівняно з обстеженими із клініко-лабораторною ремісією ($p < 0,05$), (табл. 1). При порівнянні показників обміну залізу у дітей із клініко-лабораторною ремісією та із здоровими дітьми не спостерігалася достовірна різниця в значеннях заліза, ЗЗЗС, феритину, трансферину, КНТ.

Аналіз вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові обстежених дітей показав його достовірне підвищення як у хворих із гематуричною формою (у 3,2 разу), так і при нефротичній формі ХГН (у 3,3 разу), ($p < 0,05$). При дослідженні показника ІЛ-1 β залежно від віку встановлено його достовірне зростання у всіх вікових групах порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,05$). При аналізі показників прозапального цитокіну ІЛ-1 β в обстежених дітей залежно від тривалості захворювання достовірно підвищився цитокін (у 3 рази) як у дітей із тривалістю понад 5 років, так і у хворих із тривалістю менше 5 років ($p < 0,05$), що може свідчити про збереження активності запального процесу при тривалому перебігу ХГН.

ІЛ-1 β був достовірно підвищеним при торпідному перебігу ХГН (у 1,8 разу) порівняно з обстеженими з клініко-лабораторною ремісією та зі здоровими дітьми (у 4,2 разу), ($p < 0,05$), (табл. 1).

Анемія реєструвалася при торпідному перебігу (15 дітей – 32,61 \pm 6,91%), так і в період клініко-лабораторній ремісії (41 дитина – 37,61 \pm 4,64%), вона була цитокін-індукованою (кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та ІЛ-1 β $r = -0,35$) та може бути маркером активності захворювання у дітей, хворих на ХГН.

Аналізуючи вплив активності запального процесу на показники гемопоезу, відмічено вдвічі нижчий вміст еритропоетину при наявності підвищеного вмісту рівня ІЛ-1 β 11 пкг/мл порівняно з нормальним його вмістом ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу між показниками ІЛ-1 β та еритропоетину спостерігався сильний зворотній зв'язок ($r = -0,67$) ($p < 0,05$), що підтверди-

ло вплив активності запального процесу на показники гемопоезу.

При дослідженні поліморфізму алейних варіантів генів цитокінів ІЛ-1 β (-511) та ІЛ-10 (-1082) в промоторних ділянках у 20 дітей із торпідним перебігом ХГН виявлено переважання генотипу С/Т (16 дітей – 80 \pm 8,94%) поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β (-511), тоді як генотип С/С визначено лише у 4 (20 \pm 8,94%) обстежених.

За отриманими результатами, у досліджуваних дітей із поліморфізмом SNP-1082 гену ІЛ-10 переважав генотип G/A (10 дітей, 50 \pm 11,18%). Генотипи G/G та A/A зустрічалися значно рідше – 8 дітей (40 \pm 10,95%) і 2 дітей (10 \pm 6,7%) відповідно.

При дослідженні розподілу алейних варіантів генів цитокінів ІЛ-1 β і ІЛ-10 залежно від форми захворювання встановлено, що у дітей із нефротичною формою зустрічався лише генотип С/Т ІЛ-1 β (20,00 \pm 8,94%). Тоді як при гематуричній формі спостерігалися генотип С/С ІЛ-1 β (20,00 \pm 8,94%) і генотип С/Т (60,00 \pm 10,95%). Проаналізувавши розподіл поліморфних варіантів генів ІЛ-10 залежно від форм ХГН, ми встановили, що при нефротичній формі зустрічався лише генотип G/A ІЛ-10 (20 \pm 8,94%), а при гематуричній формі – усі поліморфні варіанти гену ІЛ-10 (генотип А/А – у 10,00 \pm 6,7%, G/A – у 30,00 \pm 10,25% та G/G – у 40,00 \pm 10,95% обстежених).

При визначенні рівня ІЛ-1 β в сироватці крові дітей, хворих на ХГН, залежно від наявності алейних варіантів гену ІЛ-1 β , встановлено, що у пацієнтів із генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β відмічалася в 2,3 разу вища продукція ІЛ-1 β в сироватці крові порівняно з дітьми з генотипом С/С. При проведенні кореляційного аналізу спостерігався прямий сильний зв'язок між рівнем ІЛ-1 β у сироватці крові та генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β (-511) ($r = +0,56$, $p < 0,05$), що може свідчити про підвищений рівень секреції даного цитокіну при С/Т генотипі ІЛ-1 β .

При дослідженні взаємозв'язку між алейним поліморфізмом генів цитокінів та перебігом захворювання встановлено, що у більшості хворих на ХГН із торпідним перебігом (80,00 \pm 8,94%) був виявлений С/Т генотип поліморфної ділянки гена ІЛ-1 β . Отримані дані дають змогу припустити важливість визначення поліморфізму генів цитокінів з метою можливого прогнозування ХГН у дітей. Рівень креатиніну при різних варіантах поліморфізму гену ІЛ-10 а ІЛ-1 β не мав достовірної різниці порівняно з групою здорових дітей. Рівень ШКФ був у межах референтних значень.

При дослідженні стану гемопоезу у хворих дітей на І стадії ХЗН залежно від алейного поліморфізму генів ІЛ-1 β та ІЛ-10 встановлено, що достовірно зниження рівня гемоглобіну спостерігалася при генотипі С/С ІЛ-1 β та генотипі А/А ІЛ-10 (табл. 2). При генотипі А/А ІЛ-10 знизився рівень не лише гемоглобіну, але й еритропоетину втричі

порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,05$). При цьому достовірно зменшився вміст еритропоетину у сироватці крові хворих і у випадку генотипу С/Т ІЛ-1 β без ознак анемії (у 1,5 разу) ($p < 0,05$). Також слід зазначити, що рівень еритропоетину достовірно відрізнявся у дітей, хворих на ХГН, із С/С та С/Т генотипами ІЛ-1 β (в 1,6 разу), ($p < 0,05$). Аналіз кореляційного взаємозв'язку показав середньої сили зворотній зв'язок між вмістом еритропоетину та генотипом С/Т гену ІЛ-1 β ($r_{xy} = -0,47$), ($p < 0,05$).

При дослідженні рівня сироваткового заліза у обстежених дітей, хворих на ХГН, залежно від поліморфізму генів ІЛ-1 β та ІЛ-10 виявлено достовірне його зниження при генотипі С/Т ІЛ-1 β (у 1,4 разу) та при генотипах А/А і G/A гену ІЛ-10 (у 1,5 разу) ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у дітей із поліморфною ділянкою гену С/Т ІЛ-1 β спостерігалися порушення гемопоезу, пов'язані з достовірним зниженням еритропоетину та сироваткового заліза, але без ознак явної анемії ($p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу виявлено зворотний середньої сили зв'язок між показниками сироваткового заліза та генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β ($r_{xy} = -0,5$) ($p < 0,05$), що може свідчити про зниження рівня сироваткового заліза при С/Т генотипі гену ІЛ-1 β (-511).

За допомогою математичного багатофакторного експерименту методом Бокса–Уілсона розроблено статистичні моделі щодо ймовірнісного передбачення особливостей взаємозв'язку і взаємозалежності торпідного перебігу ХГН у дітей із порушенням гемопоезу у вигляді зниження гемоглобіну, еритропоетину, підвищеного рівня ІЛ-1 β , а також із генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β (-511).

$$ТП = f(Hb, Er, ЕПО, SNP_{CTIL1\beta}, IL_{1\beta})$$

де *Hb* — гемоглобін, г/л;

Er — еритроцити, $\times 10^{12}/л$;

ЕПО — еритропоетин, мМО/мл;

SNP_{CTIL1 β} — поліморфні варіанти гена ІЛ-1 β ;

IL_{1 β} — інтерлейкін, пкг/мл.

З метою індивідуального прогнозування торпідного перебігу ХГН з урахуванням несприятливих прогностичних факторів та порушення гемопоезу розроблено комплексну математичну модель, яку реалізовано у вигляді формули:

$$\begin{aligned} ТП = & 0,05434Hb - 0,7541Er - 0,1258ЕПО - 0,262SNP_{CTIL1\beta} - 0,03712IL_{1\beta} - \\ & - 3,332 \cdot 10^{-4} Hb \cdot Er - 7,307 \cdot 10^{-3} Hb \cdot IL_{1\beta} + 9,419 \cdot 10^{-3} Er \cdot ЕПО - 2,237 \cdot 10^{-4} Hb^2 + \\ & + 0,0941Er^2 + 0,004157ЕПО^2 + 0,2146SNP_{CTIL1\beta}^2 + 0,002487IL_{1\beta}^2 - 0,584 \end{aligned}$$

Інтерпретація результату, отриманого за допомогою регресійної моделі, здійснюється таким чином. Якщо зна-

чення, отримане за допомогою рівняння, знаходиться в межах інтервалів [0...0,4614) або (0,5...0,5385], то торпідний перебіг буде відсутній, а якщо в межах інтервалів [0,4614...0,5) або (0,5385...1], то торпідний перебіг буде зберігатися. Виявлено, що більше на торпідний перебіг ХГН впливають показники зниженого еритропоетину та С/Т поліморфний варіант гену ІЛ-1 β .

Висновки

1. Порушення гемопоезу у вигляді анемії легкого ступеня спостерігається у 36,13 \pm 3,86% дітей, хворих на ХГН, на І стадії ХЗН. Частота анемії не залежить від форми захворювання та зустрічається у 39,13 \pm 5,09% пацієнтів із гематуричною, у 31,25 \pm 6,69% з нефротичною формою і у 33,33 \pm 12,17% хворих з ізольованим сечовим синдромом. Анемія реєструється при торпідному перебігу (32,61 \pm 6,91%) та в період клініко-лабораторної ремісії (37,61 \pm 4,64%).

2. Вміст ендogenous еритропоетину в сироватці крові знижується в дітей з торпідним перебігом ХГН (в 2,4 разу). Це не залежить від форми захворювання, а пов'язане лише з наявністю або відсутністю анемії. У 34,38% обстежених спостерігається дефіцит заліза, а у 33,93 \pm 9,62% пацієнтів анемія супроводжується дефіцитом сироваткового заліза зі зниженим вмістом феритину, КНТ і підвищеним рівнем ЗЗЗС.

3. Вміст ІЛ-1 β сироватки крові збільшується в дітей, хворих на ХГН, із торпідним перебігом захворювання. Існує негативний кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та підвищеним вмістом прозапального ІЛ-1 β ($r_{xy} = -0,35$). При підвищеному рівні ІЛ-1 β вдвічі знижується вміст ендogenous еритропоетину. Враховуючи наявність взаємозв'язку порушень гемопоезу та вмісту ІЛ-1 β , анемія при ХГН у дітей є цитокін-індукованою та виступає маркером активності захворювання.

4. У дітей із торпідним перебігом ХГН виявляються такі комбінації алейних варіантів генів цитокінів — генотип С/Т поліморфізму гену ІЛ-1 β (-511) (80%) та генотип А/А SNP-1082 гену ІЛ-10 (10%), які асоціюються зі зниженням рівня ендogenous еритропоетину, гемоглобіну і сироваткового заліза. Це дає змогу розглядати дані генотипи як прогностично несприятливі.

5. Стійкість торпідного перебігу ХГН можна прогнозувати за наявності особливостей взаємозв'язку і взаємозалежності торпідного перебігу ХГН у дітей та порушень гемопоезу у вигляді зниження гемоглобіну, еритропоетину ($R = 0,9599$), підвищення рівня ІЛ-1 β , а також при генотипі С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β (-511) ($R = 0,9525$).

ЛІТЕРАТУРА

- Жетишев Р.А. Значение оценки уровня эритропоэтина для ранней диагностики хронической почечной недостаточности у детей / Р.А. Жетишев, А.М. Мамбетова // Педиатрия. — 2007. — № 6. — С. 64—67.
- Зуб Л.О. Характеристика деяких прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих з різними клінічними варіантами хронічного гломерулонефриту / Л.О. Зуб // Укр. журнал нефрології та діалізу. — 2007. — № 1 (13). — С. 31—33.
- Іванов Д.Д. Хронічне захворювання нирок (ХЗН) у дітей / Д.Д. Іванов // Укр. журнал нефрології та діалізу. — 2005. — № 3 (6). — С. 3—4.
- Игнатова М.С. Роль генетических исследований в развитии нефрологии / М.С. Игнатова // Терапевтический архив. — 2003. — № 6. — С. 66—73.
- Маковецкая Г.А. Особенности формирования анемии при хронической болезни почек у детей / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Балашова // Педиатрия. — 2009. — № 3. — С. 6—12.
- Рівень цитокінів, що характеризують функціональну активність Т-хелперів 1 та 2 типу, у дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / І.В. Багдасарова, С.П. Фоміна, В.Є. Дріянська [та ін.] // Укр. журнал нефрології та діалізу. — 2009. — № 3 (23). — С. 7—11.
- Association of IL-1beta, IL-1ra, and TNF-alpha gene polymorphisms in childhood nephrotic syndrome / S.D. Kim, J.M. Parle, I.S. Kim [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2004. — № 19 (3). — P. 295—299.
- Atkinson M.A. Hcpcidin in anemia of chronic kidney disease: review for the pediatric nephrologist / M.A. Atkinson, C.T. White // Pediatr Nephrol. — 2012. — № 1. — P. 2733—2740.

9. Chronic kidney disease: common, harmful and treatable — World Kidney Day 2007 / A.S. Levey, S.P. Andreoli, P. DuBose [et al.] // *Pediatric Nephrology*. — 2007. — Vol. 22. — P. 321—325.
10. De Francisco A.L. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness. / A.L. De Francisco, P. Stenvinkel, S. Vaulont // *Nephrol. Dial. Transpl. Plus*. — 2009. — Vol. 2, № 1. — P. 18—26.
11. Fadrowski J.J. Hemoglobin Decline in Children with Chronic Kidney Disease: Baseline Results from the Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study / J.J. Fadrowski, C.B. Pierce, S.R. Cole // *Clin J Am Soc Nephrol*. — 2008. — № 3 (2). — P. 457—462.
12. Fogo A.B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease / A.B. Fogo // *Pediatric Nephrology*. — 2007. — Vol. 22. — P. 2011—2022.
13. Interleukin-1 cluster gene polymorphisms in childhood IgA nephropathy / Won Ho Hahn, Byoung Soo Cho, Sung Do Kim [et al.] // *Pediatr Nephrol*. — 2009. — № 24. — P. 1329—1336.
14. Luttrup K. Understanding the role of genetic polymorphisms in chronic kidney disease / K. Luttrup, P. Stenvinkel, J. Carrero // *Pediatr Nephrol*. — 2008. — № 23. — P. 1941—1949.
15. Predictive value of cytokine gene polymorphisms for the development of end-stage renal disease / N. Babel, L. Gabdrakhmanova, M.H. Hammer [et al.] // *J. Nephrol*. — 2006. — № 19 (6). — P. 802—807.
16. Silverstein D.M. Inflammation in chronic kidney disease: role in progression of renal and cardiovascular disease / D.M. Silverstein // *Pediatr. Nephrol*. — 2009. — № 24. — P. 1445—1452.
17. Wong C. Genetic polymorphisms of the RAS-cytokine pathway and chronic kidney disease / Craig Wong, Peter Kanetsky, Dominic Raj // *Pediatr. Nephrol*. — 2008. — № 23. — P. 1037—1051.

ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ ПРИ НАРУШЕНИИ ГЕМОПОЭЗА И НАЛИЧИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 1 β И 10

В.М. Дудник, А.Ю. Звенигородская

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, Украина

Цель: усовершенствовать диагностику и прогнозирование течения хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей на I стадии хронического заболевания почек (ХЗП) путем оценки характера нарушений гемопоэза и полиморфизма генов интерлейкинов 1 β и 10 (ИЛ-1 β и ИЛ-10).

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 64 ребенка, больных ХГН, на I стадии хронического болезни почек (ХБП), средний возраст — 11,73 \pm 3,63 года.

Результаты. У детей с I стадией ХБП анемия встречалась у 37,5% обследованных, дефицит железа — у 34,38%, снижение уровня эритропоэтина — у 15,63%. Установлено, что у трети обследованных детей выявлена цитокин-индуцированная анемия (корреляционная связь между уровнем гемоглобина и ИЛ-1 β $r_{xy} = -0,35$), при этом высокий уровень ИЛ-1 β зарегистрирован при торпидном течении хронического гломерулонефрита, в отличие от группы детей в состоянии клинико-лабораторной ремиссии ($p < 0,05$).

Выводы. Торпидное течение ХГН у подавляющего большинства детей сопровождается наличием генотипа C/T полиморфизма гена ИЛ-1 β , который, в свою очередь, ассоциируется с повышенной продукцией ИЛ-1 β в сыворотке крови, снижением эритропоэтина и железа.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, дети, ИЛ-1 β , анемия, эритропоэтин.

DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS COURSE IN CHILDREN DURING THE HEMATOPOIESIS DISORDERS AND THE PRESENTS OF INTERLEUKINS 1 β AND 10 GENES POLYMORPHISM

V.M. Dudnik, A.Yu Zvenigorodskaya

M.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Purpose: To improve the diagnosis and prognosis of chronic glomerulonephritis (CGN) in children at the I stage of chronic kidney disease (CKD) by the way of assessing the nature of hematopoiesis disorders and interleukin 1 β and 10 genes polymorphism (IL-1 β and IL-10).

Patients and methods. A total of 64 children were under observation, it were patients with CGN, at the I stage of chronic kidney disease (CKD), the average age of which — 11,73 \pm 3,63 years.

Results. Anemia is occurred in 37.5% of patients with the I stage of CKD, in 34.38% with iron deficiency, in 15.63% with the decrease level of erythropoietin. The presents of cytokine-induced anemia is found in one-third of the children (a correlation between the level of hemoglobin and IL-1 β $r_{xy} = -0,35$), at the same time a high level of IL-1 β is registered during the torpid course of chronic glomerulonephritis in contrast to the group of children in condition of clinical and laboratory remission ($p < 0.05$).

Conclusions. CGN torpid course in the vast majority of children accompanied by the presence of genotype C / T polymorphism gene IL-1 β , which, in turn, is associated with increased production of IL-1 β in the blood serum and decreased erythropoietin and iron.

Key words: chronic glomerulonephritis, children, IL-1 β , anemia, erythropoietin.