

частота ($p < 0,05$) антигенів високого відносного ризику розвитку ХНН - А30, В41 у хворих на ФСГС, А10 (+атрибутивний ризик) у пацієнтів з МГН; а також гормонрезистентності - А19+31+32 у хворих на ФСГС, В8 у пацієнтів з МГН або ХМЗ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – К. : ООО «Полиграф Плюс» - Киев, 2011 р. - 560 с.
2. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю.М. Зарецкая. - М. : Медицина, 1983. – 208 с.
3. Колесник М. О. HLA-фенотип у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / М. О. Колесник [та ін.] // Журнал НАМН України. – 2014. - Т. 20, № 2. – С. 206-211.
4. Корякова Н. Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита / Н. Н. Корякова // Нефрология. - 2005. - Т. 9, № 1. - С. 58-62.
5. Al-Elise A. A. HLA DR alleles in Kuwaiti children with idiopathic nephritic syndrome / A. A. Al-Elise // Ped. Nephrol. – 2000. – 15 (1-2). – P. 79-81.
6. Clark A. G. B. Genes encoding the be chains of HLA DR7 and HLA DQw2 define major susceptibility determinants for idiopathic NC / A. G. B. Clark [et al.] // Clin. Sci. - 1990. – 78. – P. 391-397.
7. Fogo A. B. Nephrotic syndrome: Molecular and genetic basis / A. B. Fogo // Nephron. – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 8-13.
8. Krensky Alan M. Molecular Biology of Transplantation / Alan M. Krensky // Nephron. – 2000. – 86. – P. 260-265.
9. Lechler R. HLA and disease / R. Lechler. - London, Academic press limited, 1994. – 186 p.
10. Levey A. S. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes / A. S. Levey, R. Atkins, J. Coresh [et al.] // Kidney International. – 2007. – V. 72. – P. 247-259.
11. Noss G. Association of minimal change NS with HLA B8 and B13-Clin / G. Noss [et al.] // Nephron. – 1981. – 15. – P. 172-174.
12. Park Cheol Whee. Urinary Soluble HLA Class I Antigen in Patients with Minimal Change Disease : A Predictor of Steroid Response / Cheol Whee Park [et al.] // Nephron/ - 1998. – 79. - P. 44-49.
13. Rashid H. U. The association of HLA and other genetic markers with glomerulonephritis / H. U. Rashid, S. S. Papiha, B. Agroyannis et al. // Hum Genet. – 1983. – 63. – P. 38-44.

Надійшла до редакції 28.03.2016

Прийнята до друку 20.04.2016

© Багдасарова І. В., Круглікова І. В., Корніліна О. М., Кругліков В. Т., 2016

УДК 616.611-002-036.12+616.637]-053.2-08:615.37

І. В. БАГДАСАРОВА, І. В. КРУГЛІКОВА, О. М. КОРНІЛІНА, В. Т. КРУГЛІКОВ

НЕСПЕЦИФІЧНІ ФАКТОРИ ЗАХИСТУ ТА МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ В СЕЧІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ЗА НАЯВНОСТІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПОВІДОМЛЕННЯ 2. ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ІЛ-8 ТА SLPI

I. BAGDASAROVA, I. KRUGLIKOVA, E. KORNILINA, V. KRUGLIKOV

NON-SPECIFIC PROTECTION FACTORS AND INFLAMMATORY MEDIATORS IN URINE OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS IN THE PRESENCE OF HERPESVIRAL INFECTION NOTICE 2. DETERMINATION OF THE LEVEL OF IL-8 AND SLPI

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI "Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: імунологічні показники сечі, гломерулонефрит, герпесвірусна інфекція, діти.

Key words: immunological indexes of urine, glomerulonephritis, herpesviral infection, children.

Резюме. Целью работы было изучение показателей, характеризующих местный иммунитет, у больных с различными формами гломерулонефрита при наличии герпесвирусной инфекции.

Матеріали і методи. Проведена кількісна оцінка вмісту ІЛ-8 та SLPI в сечі 47 хворих на гломерулонефрит та 6 умовно здорових осіб.

Результати дослідження. У хворих на гломерулонефритом відзначено незначительне підвищення рівня ІЛ-8 в сечі. Рівень мочевого SLPI був достовірно

Корніліна Олена Михайлівна
elenkorni@mail.ru

выше контрольного показателя, при этом у большинства больных (74,0%) он не превышал верхнюю границу физиологической нормы. Значительный рост содержания ИЛ-8 в моче отмечен у 13 больных детей, SLPI – у 12 пациентов. Увеличение уровня ИЛ-8 и SLPI чаще наблюдалось у больных с гематурической формой гломерулонефрита, со стероидорезистентным вариантом нефротической формы, при отсутствии ремиссии, а в случае с ИЛ-8 – еще и с тяжелым течением заболевания. В большей степени такие изменения выявлены у детей с активной (реактивированной) герпесвирусной инфекцией.

Заключение. Подчеркнута важность изучения иммунологических показателей в моче больных с гломерулонефритом для характеристики иммунопатологического процесса в почке и прогноза течения заболевания.

Summary. The aim of this work was the study of indicators characterizing the local immunity in patients with various forms of glomerulonephritis by presence of herpesviral infection.

Materials and methods. A quantitative estimation of the content of IL-8 and SLPI in urine of 47 patients with glomerulonephritis and 10 apparently healthy individuals was conducted.

Results. A insignificant increase of IL-8 level in urine was showed in patients with glomerulonephritis. The level of urinary SLPI was reliably higher than the control value, at the same time the majority of patients (74,0 %) did not exceed the upper limit of the physiological norm. The essential increase of IL-8 level in urine was observed in 13 sick children, and of SLPI – in 12 patients. The increase of IL-8 and SLPI levels was observed more frequently in patients with hematuric form of glomerulonephritis, with nephrotic steroidoresistant variant of nephrotic form, in the absence of remission, and in the case of IL-8 - with severe course of the disease. More such changes were found in children with active (reactivated) herpesviral infections.

Conclusion. There has been confirmed the importance of the study of immunologic parameters in the urine of patients with glomerulonephritis to characterize immunopathological process in the kidney and prognosis of the disease.

ВСТУП. За останні роки був досягнутий значний прогрес у вивченні і розумінні патогенезу гломерулонефриту (ГН), який умовно може бути поділений на дві стадії: імунну та запальну. Перша стадія включає всілякі ланки імунної відповіді на чужорідні або власні антигени і закінчується утворенням імунних комплексів (ИК), сенсibiliзованих нефритогенних лімфоцитів та аутоантитіл. Друга стадія припускає ниркове запалення, яке запускається та пролонгується даними імунними агентами, і включає активацію різних клітин нирки, міграцію моноцитів, лімфоцитів, нейтрофілів в гломерулу та інтерстицій, а також вивільнення медіаторів тканинного пошкодження [12]. Першими ефекторними клітинами, які надходять у вогнище запалення, вивільняючи комплекс різних агентів, що порушують нормальну діяльність клітин, є нейтрофіли, тому їх переміщення з кровоносних судин в тканину нирки є важливим фактором розвитку багатьох ниркових захворювань [22]. Неконтрольований розвиток лейкоцитарної інфільтрації, клітинної проліферації, акумуляції екстрацелюлярного матриксу у гломерулах і інтерстицію відбувається на тлі порушення нормальної експресії молекул клітинної адгезії при обов'язковій участі цитокінів, які продукуються моноцитами/макрофагами, Т-лімфоцитами, резидентними нирковими клітинами у відповідь на пошкодження різними екзо- або ендогенними факторами. Однією з важливих функцій цитокінів є модуляція як системних, так і локальних механізмів захисту організму [6].

Самим раннім прозапальним цитокіном, який забезпечує контроль і регуляцію хемотаксису поліморфноядерних гранулоцитів, є інтерлейкін-8 (ІЛ-8), який виступає також в якості активуючого фактора для нейтрофілів, тому ІЛ-8 можна вважати потужним медіатором запалення. Підвищений рі-

вень ІЛ-8 асоціюється з гострими і хронічними запальними станами при різних патологіях [3]. Розвиток гострого ГН супроводжується підвищенням в сироватці крові прозапальних цитокінів, в тому числі ІЛ-8, а при формуванні хронічного ГН високий рівень даного цитокіну зберігається [11]. У хворих з різними захворюваннями, при яких в патологічний процес залучаються нирки, виявляється значне підвищення концентрації ІЛ-8 у сечі [24]. Доведено, що рівень ІЛ-8 в сечі може відобразити ступінь запального процесу в нирці, а його підвищення, наприклад, в сечі хворих на пієлонефрит, було запропоновано вважати показником активності процесів ниркового фіброгенезу [5].

Експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що ІЛ-8 належить важлива патофізіологічна роль в розвитку ГН з нефротичним синдромом (НС) – підвищення продукції хемокіну посилює лейкоцитарну інфільтрацію гломерул, сприяючи злиттю ніжок подоцитів [18, 23]; може вносити свій внесок при пошкодженні гломерулярного ендотелію при ANCA-асоційованому ГН [16]. Н. Уокоуата із співавт. [26] виявили підвищений рівень ІЛ-8 в сечі хворих з ІgА-нефропатією при гострому перебігу захворювання і кореляцію з гломерулярною ендокапілярною проліферацією, а також із ступенем гематурії. Виявлений високий рівень ІЛ-8 в сечі хворих на системний червоний вовчак пов'язаний з активністю ниркового ураження з тубулоінтерстиціальним ушкодженням [15]. Прямий кореляційний зв'язок був установлений між активністю НС і рівнем ІЛ-8 в сечі дітей із стероїдочутливим варіантом нефротичної форми ГН, в яких за даними вірусологічного обстеження виявлена висока частота герпесвірусної інфекції (ГВІ) [2], але взаємозв'язку між рівнем ІЛ-8 та наявністю ГВІ встановлено не було.

Вищезазначені дані вказують на патогенетичне значення ІЛ-8 в розвитку та прогресуванні ГН як первинного, так і обумовленого системними захворюваннями. Але недостатніми і суперечливими залишаються дані щодо клінічного значення визначення даного цитокіну в сечі хворих на ГН за наявністю активної (реактивованої) герпесвірусної інфекції (ГВІ).

Розвиток захисних запальних реакцій (у відповідь на інвазію патогенів, при взаємодії імунних комплексів з рецепторами на поверхні клітин) супроводжується вивільненням та активацією великої родини протеаз – серинових протеаз, екстрацелюлярних матриксних металопротеаз, які синтезуються й акумулюються в первинних лізосомальних гранулах поліморфноядерних лейкоцитів і відіграють основну роль в деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу, і тим самим визначають характер та прогноз перебігу захворювання. Регуляція рівня активності протеаз здійснюється системними та місцевими інгібіторами, які попереджають надмірний протеоліз. Основна функція антипротеаз – перешкоджання деструкції тканин при надмірній імунній відповіді. Одним з важливих інгібіторів є інгібітор секреторної лейкоцитарної протеази (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI). Відомо, що SLPI – катіонний неглікозильований білок з м. м. 11,7 кДа, включає 107 амінокислот, продукується епітеліальними клітинами, в тому числі епітеліальними клітинами ниркових каналців, нейтрофілами та макрофагами слизових оболонок і як учасник місцевого імунітету може забезпечувати контроль локальної запальної реакції [13] і виступати в якості важливого регулятора вродженого і адаптивного імунітету [21]. Продукція SLPI підвищується під впливом LPS, ІЛ-1, фактора некрозу пухлин- α , епідермального фактору росту, нейтрофільної еластази. SLPI здатний пригнічувати дію нейтрофільної еластази, в меншій мірі – трипсину та катепсину G; впливає на регуляцію продукції антизапальних цитокінів ІЛ-10 та ТФР- β макрофагами [14]. SLPI володіє як антипротеазною (С-термінальний домен), так і антибактеріальною дією (N-термінальний домен, пов'язаний з областю WAP-мотиву), є ефективним проти широкого спектру грибів та вірусів [1]. Показано, що SLPI відіграє важливу роль в місцевій регуляції протеолітичної активності, оскільки при різних запальних станах у нирці порушується протеазо-антипротеазний баланс [17].

Даних щодо визначення рівня SLPI у хворих із захворюваннями нирок недостатньо. Зустрічаються окремі дані про підвищення рівня SLPI в сечі хворих на пієлонефрит [7], частіше – при захворюваннях бронхолегеневої системи та шлунково-кишкового тракту, де встановлено, що SLPI здатний індукувати хемотаксис нейтрофілів, знижувати їх апоптоз і при цьому не впливає на вивільнення ІЛ-8, тому різні варіанти реагування інгібіторів можуть бути використані для оцінки стану хворих і хронізації патологічного процесу [20].

Дані щодо рівня SLPI при різних захворюваннях за наявності вірусної інфекції є суперечливими – посилення його рівня в слині спостерігалось у хворих з ВІЛ-інфекцією [19] і зниження експресії SLPI в Епштейна-Барр-позитивних клітинах тканин у онкологічних пацієнтів [25]. Отже, значимість інгібіторів у регуляції внутрішньоклітинного протеолізу при розвитку патологічних процесів, в тому числі в нирці, залишається до кінця не розкритою.

Враховуючи особливий інтерес, який викликає питання про вплив цитокінів (медіаторів запалення) та факторів захисту (інгібіторів протеаз) на процес розвитку та підтримки запального процесу в нирках при ГН, зв'язок з тяжкістю захворювання, формуванням гормонорезистентності, ризиком розвитку рецидивів, метою дослідження було вивчити стан місцевого імунітету при дослідженні рівнів ІЛ-8 та SLPI в сечі дітей з різними клінічними варіантами гломерулонефриту, в тому числі за наявності активної герпесвірусної інфекції, та встановити їх вплив на важкість та перебіг захворювання.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Було обстежено 47 дітей, хворих на ГН, віком від 3 до 18 років (в середньому $11,4 \pm 1,2$ років), з яких у 24 діагностована нефротична форма (НФ), у решти 23 дітей – гематурична форма (ГФ) гломерулонефриту. Клінічну верифікацію діагнозу проведено згідно прийнятої в Україні класифікації первинного ГН у дітей (м. Вінниця, 1976). Пацієнти отримували терапію ГН згідно протоколу, затвердженого МОЗ України [8]. Відповідь на терапію класифікували як: ремісія (повна ремісія - нормалізація біохімічних показників та аналізів сечі; часткова ремісія - покращення біохімічних показників, зменшення протеїнурії < 2 г/доба при НС, значне зменшення або ліквідація гематурії при ГФ); відсутність ремісії (відсутність ефекту впродовж 3-х і більше місяців - збереження активності НС або ступеню гематурії при ГФ, рецидив ГН). Хворі з НФ додатково розподілені на стероїдочутливих (СЧ, $n=12$) та стероїдорезистентних (СР, $n=12$) залежно від чутливості до глюкокортикостероїдів на 6-му тижні терапії. З числа всіх обстежених хворих у 28 пацієнтів відзначалась відсутність ремісії; 19 хворих знаходились в стадії клініко-лабораторної ремісії. За тяжкістю перебігу хвороби всі хворі були розподілені на дві групи – з тяжким перебігом (тривалий генералізований набряковий синдром, неконтрольована артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок, наявність ускладнень з боку інших органів, $n=18$) та середньої тяжкості (швидка ліквідація набрякового синдрому, відсутність тривалої гіпертензії, нормальна функція нирок, перебіг без ускладнень з боку інших органів, $n=29$). За допомогою методів імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у 37 хворих дітей виявлено активну (реактивовану) ГВІ. До ГВІ відносили одну або декілька найбільш поширених інфекцій, а саме обумовлених ВПГ 1/2, ЦМВ та ВЕБ. Конт-

рольну групу склали 6 умовно здорових дітей відповідного віку.

Кількісне визначення ІЛ-8 та SLPI у ранковій сечі проводилось за методом ІФА з використанням наборів реактивів фірм «Вектор Бест» (Росія) та «Нускул Біотек» (Нідерланди).

Для статистичної обробки результатів застосовували пакет програм Statistica for Windows (версія 6.1) та Microsoft Excel 2003 [9]. При цьому розраховували значення середньої величини показника (M), стандартної помилки середнього (m), медіани вибірки (Me), нижнього (25%) та верхнього (75%) квартилів. Для виявлення міжгрупових відмінностей використовували параметричний t-критерій Стюдента та непараметричний U-критерій Ман-

на-Уїтні. Кореляційні зв'язки оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ) та тау-коефіцієнта Кендалла (τ). Наявність статистичної значимості визначена при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ. У дітей, хворих на ГН, спостерігалось незначне підвищення медіани та інтерквартильного діапазону для ІЛ-8 при порівнянні показників в сечі із здоровими особами; збереження такого рівня спостерігалось і у дітей з ГН за наявності ГВІ (табл. 1).

Слід зазначити, що у 13 хворих дітей визначались занадто високі (більше 15 пг/мл) рівні ІЛ-8 в сечі, у решти – величина хемокіну була в межах норми;

Таблиця 1

Рівень ІЛ-8 в сечі хворих з різними клінічними формами ГН, в залежності від чутливості до гормонів, перебігу та тяжкості захворювання

Групи обстежених	n	Рівень ІЛ-8 пг/мл	
		Me	25%–75 %
Контрольна група	6	3,50	3,0 – 5,6
Хворі на ГН - заг. група	47	5,20	0,9 – 16,5
- з ГВІ	37	6,60	1,6 – 17,0
- без ГВІ	10	3,25	0,4 – 12,6
Варіанти клінічного перебігу			
Хворі на ГН, НФ - заг. група	24	2,25	0,15 – 14,15
- з ГВІ	19	4,8	0,2 – 16,5
- без ГВІ	5	0,80	0,05 – 2,50
Хворі на ГН, ГФ - заг. група	23	8,0	2,75 – 37,50
- з ГВІ	18	7,45	2,75 – 37,50
- без ГВІ	5	9,5	4,0 – 13,5
Чутливість до гормонів			
Хворі з НФ, СЧ - заг. група	12	0,50	0,08 – 4,55
- з ГВІ	9	0,20	0,10 – 6,60
Хворі з НФ, СР - заг. група	12	7,95 §	1,90 – 16,35
- з ГВІ	10	7,95 §	2,0 – 17,0
Перебіг гломерулонефриту			
Ремісія - заг. група	19	1,60	0,10 – 9,60
- з ГВІ	15	1,60	0,10 – 9,60
- без ГВІ	4	1,65	0,42 – 37,75
Відсутність ремісії - заг. група	28	8,10 ·	2,38 – 24,25
- з ГВІ	22	8,10 ·	2,75 – 37,50
- без ГВІ	6	6,75	0,45 – 12,60
Тяжкість перебігу			
Тяжкий - заг. група	18	10,40	4,80 – 17,00
- з ГВІ	16	8,10	3,40 – 24,20
Середньої тяжкості - заг. група	29	2,75	0,45 – 9,60
- з ГВІ	21	3,50	1,50 – 10,50
- без ГВІ	8	1,65	0,25 – 6,75

Примітки: 1. § - достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно відповідної групи стероїдочутливих хворих;

2. · - достовірні відмінності ($P < 0,05$) відносно групи хворих з ремісією

середні величини становили, відповідно, $(47,1 \pm 6,7)$ пг/мл та $(3,86 \pm 0,67)$ пг/мл, різниця достовірна ($p < 0,05$). Можна уявити, що саме у цих 13 хворих, в 12 з яких виявлена реактивована ГВІ, на момент обстеження відбувалось загострення запального процесу в нирці, проявленням якого є викид у сечу прозапальних цитокінів, одним з яких є ІЛ-8.

При порівнянні хворих з різними клінічними формами ГН спостерігалось зростання рівня ІЛ-8 у хворих з ГФ ГН, але достовірних відмінностей не було встановлено. При цьому більш широкий міжквартильний діапазон для ІЛ-8 виявлено за наявності ГВІ у хворих обох форм ГН. Незважаючи на те, що у хворих без ГВІ величина медіани для ІЛ-8 значно відрізнялась від контрольної, достовірної різниці не встановлено, оскільки коливання показника були суттєві – у хворих з НФ ХГН від 0 до 12,6 пг/мл, у хворих з ГФ – від 0,46 до 73,0 пг/мл. При аналізі значень даного показника серед пацієнтів з високим та нормальним рівнем ІЛ-8 відмінностей не спостерігалось зовсім: у хворих нефротичною ($n=6$, всі СР пацієнти) та гематуричною ($n=7$) формами ГН і з високим вмістом ІЛ-8 в сечі встановлені такі середні величини – $(43,6 \pm 13,3)$ пг/мл та $(50,1 \pm 6,0)$ пг/мл; у хворих з НФ ($n=18$) та ГФ ($n=16$) і з нормальним вмістом ІЛ-8 в сечі середні значення дорівнювали $(2,8 \pm 0,9)$ пг/мл та $(5,1 \pm 1,0)$ пг/мл, відповідно.

Достовірне підвищення рівня ІЛ-8 спостерігалось у СР хворих при порівнянні з СЧ хворими, в тому числі за наявності ГВІ, і кількість епізодів з високим рівнем показника у СР пацієнтів була більшою (33,3% проти 16,7%). Результати наших досліджень співпадають з даними Сіраєвої Т. А., яка встановила, що перебіг гормонорезистентної форми хронічного ГН супроводжується стабільно високими рівнями екскреції з сечею ІЛ-8, а перебіг гормоночутливої – низькими [10].

В сечі хворих дітей в стадії ремісії медіана для ІЛ-8 була зниженою відносно хворих за відсутності ремісії ($p < 0,05$), а також контролю ($p > 0,05$). Міжквартильний діапазон був широким в обох порівняльних підгрупах хворих за рахунок 13 дітей з високим рівнем ІЛ-8: 9 дітей характеризувались від-

сутністю ремісії (у 100 % виявлена ГВІ), у чотирьох – встановлена часткова ремісія (у 75 % – ГВІ).

Тяжкий перебіг захворювання характеризувався підвищенням величини медіани для ІЛ-8 в порівнянні з перебігом середньої тяжкості. Наявність ГВІ сприяла підвищенню міжквартильного діапазону для ІЛ-8 в сечі дітей обох підгруп. Високий рівень ІЛ-8 визначався у 7 з 13 (53,8 %) хворих з тяжким перебігом захворювання.

Таким чином, в сечі хворих на ГН дітей було виявлено незначне підвищення рівня ІЛ-8 і тільки у 13 дітей (27,6 %) визначалось суттєве зростання рівня хемокіну, яке, можливо, обумовлено загостренням запального хронічного процесу в нирках. Підвищення рівня ІЛ-8 частіше спостерігалось у пацієнтів з гематурією, за наявності СР варіанту ГН, за відсутності ремісії і з тяжким перебігом захворювання, в багатьох випадках за наявності герпесвірусної інфекції.

Другим етапом роботи було дослідження в сечі хворих на ГН дітей концентрації SLPI. Проведені дослідження показали, що у більшості хворих визначався високий рівень SLPI у сечі при порівнянні із здоровими особами, а наявність ГВІ сприяла більшому зростанню показника. У дітей без ГВІ рівень SLPI був також достовірно підвищений відносно контролю (табл. 2). Слід зазначити, що у 34 (74,0 %) дітей рівень SLPI не перевищував верхню межу фізіологічної норми (4000 пг/мл) і середнє значення становило $(1478,2 \pm 157,9)$ пг/мл; у 12 пацієнтів показники були набагато вище – від 4000 до 22500 пг/мл, $(11075,0 \pm 1922,8)$ пг/мл; різниця між середніми рівнями достовірна ($p < 0,05$).

При порівнянні груп хворих дітей в залежності від клінічного варіанту ГН найбільше перевищення рівня SLPI спостерігалось у хворих з гематурією, а серед хворих НФ ГН більші значення мали СР пацієнти і, саме, за наявності ГВІ.

Хворі на ГН мали підвищений ($p < 0,05$) рівень SLPI в сечі в порівнянні з групою контролю не тільки за відсутності ремісії, а й в стадії часткової ремісії. За наявності ГВІ спостерігалось зростання рівня SLPI в обох групах, в більшій мірі у хворих за відсутності ремісії.

Таблиця 2

Рівень SLPI в сечі хворих з різними клінічними формами ГН, в залежності від чутливості до гормонів, перебігу та тяжкості захворювання

Групи обстежених	n	Рівень SLPI, пг/мл	
		Me	25%–75 %
Контрольна група	6	435	370 – 510
Хворі на ГН - заг. група	46	1800*	950 – 4050
- з ГВІ	37	1800*	1070 – 4200
- без ГВІ	9	960*	700 – 2100
Варіанти клінічного перебігу			
Хворі на ГН, НФ - заг. група	24	1355 *	700 – 3425
- з ГВІ	19	1510 *	810 – 4800
- без ГВІ	5	700 *	530 – 820

Продовження табл. 2

Групи обстежених	n	Рівень SLPI, пг/мл	
		Me	25%–75 %
Хворі на ГН, ГФ - заг. група	22	2340 *	1270 – 4050
- з ГВІ	18	2675 *	1270 – 4200
- без ГВІ	4	2000 *	1430 – 2150
Чутливість до гормонів			
Хворі з НФ, СЧ - заг. група	12	900 *	700–1565
- з ГВІ	9	1070 *	810–1650
Хворі з НФ, СР - заг. група	12	2260 *	880–8550
- з ГВІ	10	2835 *	1230–12000
Перебіг гломерулонефриту			
Ремісія - заг. група	19	1480 *	700 – 2500
- з ГВІ	15	1500 *	810 – 3600
- без ГВІ	4	760 *	590 – 1510
Відсутність ремісії - заг. група	27	2200 *	1100 – 4200
- з ГВІ	22	2665 *	1230 – 5100
- без ГВІ	5	1900 *	960 – 2100
Тяжкість перебігу			
Тяжкий - заг. група	17	1670 *	1100 – 4000
- з ГВІ	16	1590 *	1025 – 4550
Середньої тяжкості - заг. група	29	1800 *	820 – 3600
- з ГВІ	21	2200 *	1070 – 4200
- без ГВІ	8	890*	615– 2000

Примітки: 1. * - достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно групи контролю;

2. ♦ - достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно групи хворих з ГВІ

Різний ступінь тяжкості перебігу ГН майже не впливав на рівень SLPI в сечі хворих дітей – достовірно високий рівень був виявлений в обох підгрупах хворих. Серед хворих дітей із середньою тяжкістю хвороби встановлено достовірне зростання медіани для SLPI у дітей з ГВІ відносно хворих без інфекції.

Таким чином, в сечі дітей, хворих на ГН, спостерігалось суттєве підвищення рівня SLPI, що можливо обумовлено не тільки реакцією організму на запалення, а й застосуванням кортикостероїдів, які здатні посилювати синтез антизапальних білків, до яких відноситься і інгібітор секреторної лейкоцитарної протеази. Найбільше його зростання визначалось у хворих з ГФ ГН, у СР хворих з НФ, за відсутності ремісії і за наявності ГВІ. Підвищення рівня SLPI в сечі хворих на ГН в межах фізіологічної норми можна розглядати як позитивний момент, направлений на відновлення протеазо-антипротеазного балансу, проте значне зростання рівня інгібітору у окремих пацієнтів може спричинювати й негативні процеси, одним з яких є посилення синтезу ТФР- β макрофагами, який вважають основним профіброгенним цитокіном.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок вмісту ІЛ-8 з рівнем SLPI в сечі хворих дітей ($\rho = 0,50$, $p = 0,0004$; $\tau = 0,35$ $p = 0,0007$). У хворих на ГН без ГВІ виявлений зв'язок характеризувався більшим коефіцієнтом кореляції ($\rho = 0,75$, $p = 0,02$; $\tau = 0,56$, $p = 0,04$), ніж у хворих, в яких була виявлена ГВІ ($\rho = 0,42$, $p = 0,01$; $\tau = 0,30$, $p = 0,008$), що вказує на зменшення сили кореляційного зв'язку між даними показниками у хворих на ГН за наявності герпесвірусної інфекції. Виявлена позитивна кореляція між показниками вказує на однонаправленість змін, які можна розглядати як компенсаторну реакцію організму на формування запальної реакції при пошкодженні ниркової тканини, в тому числі обумовленої герпесвірусами. Проте суттєве підвищення в сечі концентрації такого медіатора запалення як ІЛ-8 призводило до зменшення кореляційних зв'язків з SLPI ($\rho = -0,03$, $p = 0,93$); аналогічна особливість кореляції між даними показниками спостерігалась і у хворих з патологічно високими значеннями SLPI ($\rho = -0,01$, $p = 0,96$), що свідчить про формування дисбалансу в системі імунологічного захисту у відповідь на загострення запального

процесу. Відомо, що при деяких умовах SLPI здатний пригнічувати рекрутування нейтрофілів у вогнищі запалення, а суттєве підвищення його рівня може бути слідством порушення зв'язку протеаза-інгібітор (при адгезії з нейтрофілами, при адсорбції на молекул ДНК або при взаємодії з реактивними формами кисню, що вивільнюються при респіраторному вибуху нейтрофілів), що в подальшому може сприяти зменшенню деградації компонентів позаклітинного матриксу та його накопиченню, а це, в свою чергу, може забезпечувати прогресування гломерулонефриту.

Таким чином, проведені дослідження дозволили висловити думку, що підвищення в сечі вмісту IL-8 та SLPI в межах фізіологічної норми можна розглядати як компенсаторну реакцію організму на пошкодження ниркової тканини, обумовленої ендо- та екзогенними факторами (імунними комплексами, бактеріями, вірусами тощо), а суттєве збільшення показників свідчить або про загострення ситуації (у разі з IL-8), або про можливе прогресування хвороби на тлі подальшої хронізації запального процесу (SLPI).

ВИСНОВКИ:

1. В сечі дітей, хворих на ГН, виявлено незначне підвищення рівня IL-8, в першу чергу, за рахунок 13 дітей (27,6 %), у яких визначалось суттєве зростання рівня хемокіну, що свідчить про підвищення ступеню вираженості запального процесу в нирках. Підвищення рівня IL-8 частіше спостерігалось у пацієнтів з гематурією, за наявності СР варіанту ГН, за відсутності ремісії і з тяжким перебігом захворювання, а також за наявності герпесвірусної інфекції.
2. У хворих на ГН встановлено достовірне підвищення сечового рівня SLPI відносно групи здорових осіб, але у значної кількості хворих (74,0 %) цей показник знаходився в межах фізіологічної норми. Наявність герпесвірусної інфекції сприяла більшому зростанню показника. Найбільше його зростання визначалось у хворих з ГФ ГН, у СР хворих з НФ, за відсутності ремісії.
3. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між IL-8 та SLPI у хворих на ГН, що свідчить про однонаправленість змін при формуванні місцевого імунітету у відповідь на пошкодження ниркової тканини, в тому числі обумовленої герпесвірусами. Наявність ГВІ зменшує кореляційну силу між показниками, що вказує на виникнення дисбалансу в системі імунологічного захисту. При занадто високих рівнях SLPI та IL-8 реєструвалось зникнення кореляційних зв'язків.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Абатуров А. Е.* Роль местных ингибиторов протеаз в неспецифической защите респираторного тракта / А. Е. Абатуров [электронный ресурс] // *Новости медицины и фармации.* "Child's

Health". — 2011. — № 4 (31). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-17741/article-23063/>.

2. Клиническое значение определения интерлейкина-8 и интерлейкина-18 в сыворотке крови и моче у больных с нефротическим синдромом / А. А. Лындин, В. В. Длин, В. В. Малиновская [и др.] // *Клиническая нефрология.* — 2011. — № 4. — С. 31-35.
3. *Ковальчук Л. В.* Система цитокинов: Учебное пособие / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Э. И. Рубакова. — М.: Янус-К, 2000. — 64 с.
4. *Лопач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лопач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — 2001. — 408 с.
5. *Меркоданова Ю. А.* Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей / Ю. А. Меркоданова, И. А. Ути // *Саратовский науч.-мед. ж.* — 2011. — 7 (4). — С. 901-904.
6. Особенности цитокинового профиля у больных хроническим гломерулонефритом с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью / Н. Н. Корякова, Е. Д. Рождественская, С. В. Казанцева, Т. В. Бушуева, И. Е. Валамина // *Тер архив.* — 2006. — Т. 7/8, № 5. — С. 14-17.
7. Особливості продукції секреторного лейкопротеазного інгібітора (SLPI) у дітей, хворих на гострий або хронічний пієлонефрит / О. В. Лавренчук, Т. В. Порошина, І. В. Багдасарова [та ін.] // *Укр. ж. нефрології та діалізу.* — 2014. — № 3. — С. 51-56.
8. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія» (2005). Наказ МОЗ України № 365 від 20.07.2005. Київ. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050720_365.html.
9. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
10. *Сираева Т. А.* Клиническое значение показателей обмена соединительной ткани и провоспалительных цитокинов MCP-1 и IL-8 при гломерулонефрите у детей: дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2014. — 122 с.
11. *Хмелевская И. Г.* Прогностическое значение иммунологических показателей при гломерулонефритах у детей / И. Г. Хмелевская, И. И. Жизневская, Н. С. Разинькова // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация.* — 2014. — Т. 28, вып 24-1 (195). — С. 56-59.
12. *Couser W. G.* Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis / W.G. Couser // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — 13. — P. 10-15.

13. *Doumas S.* Anti-inflammatory and antimicrobial roles of secretory leukocyte protease inhibitor / S. Doumas, A. Kolokotronis, P. Stefanopoulos // *Infection and Immunity*. – 2005. – № 3. – P. 1271-1274.
14. Effect of secretory leukocyte protease inhibitor on the production of the anti-inflammatory cytokines, IL-10 and transforming growth factor-beta (TGF- β) / C. Sano, K. Bergenfeldt, H. Sato [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – 121. – P. 77-85.
15. Increased excretions of beta2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis / C. Y. Tsai, T. H. Wu, C. L. Yu [et al.] // *Nephron*. – 2000. – 85 (3). – P. 207-214.
16. Interleukin-8: A pathogenetic role in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis / P. Cockwell, C. J. Brooks, D. Adu, C. O. Savage // *Kidney Int.* – 1999. – 55 (3). – 852–863.
17. Novel distribution of the secretory leukocyte proteinase inhibitor in kidney / S. Ohlsson, I. Ljungkrantz, K. Ohlsson [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2001. – 10 (6). – P. 347-350.
18. Prevention of proteinuria by the administration of anti-interleukin 8 antibody in experimental acute immune complex-induced glomerulonephritis / T. Wada, N. Tomosugi, T. Naito [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1994. – 180, № 3. – P.1135–1140.
19. *Pushpanshu K.* Estimation and comparison of salivary secretory leukocyte protease inhibitor in human immunodeficiency virus patients and healthy individuals / K. Pushpanshu, R.S. Sathawane, R. Kaushik // *Indian. J. Palliat. Care*. – 2014. – 20 (1). – P. 26-30.
20. Secretory leukocyte protease inhibitor inhibits neutrophil apoptosis / D. Subramaniam, C. Hollander, U. Westin [et al.] // *Respirology*. – 2011. – 16 (2). – P. 300-307.
21. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), a multifunctional protein in the host defense response / M. Majchrzak-Gorecka, P. Majewski, B. Grygier [et al.] // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2015. – pii: S1359-6101(15)30017-4. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.12.001.
22. *Seegerer S.* Chemokines, chemokine receptors and renal disease: From Basis Science to pathophysiologic and therapeutic studies / S. Seegerer, P. J. Nelson, P. Schlondorff // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – 11, № 1. – P. 152-176.
23. *Sekikawa T.* Expression of interleukin-8 in human glomerulonephritis / T. Sekikawa, N. Kashihara, K. Maruyama // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* – 1998. – 99, № 2. – P. 217–224.
24. *Taha A. S.* Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases / A. S. Taha, V. Grant, R. W. Kelly // *Postgrad. Med. J.* – 2003. – 79. – P. 159-163.
25. The relationship between secretory leukocyte protease inhibitor expression and Epstein-Barr virus status among patients with nasopharyngeal carcinoma // K. P. Tse, C. S. Wu, C. Hsueh [et al.] // *Anticancer Res.* – 2012. – 32 (4). – P. 1299-1307.
26. Urinary levels of chemokines (MCAF/MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy / H. Yokoyama, T. Wada, K. Furuichi [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 1998. – 63 (4). – P. 493–499.

Надійшла до редакції 13.04.2016

Прийнята до друку 24.05.2016