

## ОЦЕНКА РОЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

© Юшина И.А., Калмыкова Е.В., \*Некипелова Е.В., Чурносов М.И.

Кафедра медико-биологических дисциплин медицинского факультета  
Белгородского государственного университета, Белгород;  
\* Областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород  
E-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Проведено изучение двух групп больных хроническим гломерулонефритом – пациенты без ХПН и пациенты с ХПН. Установлено, что с увеличением степени ХПН возрастает концентрация IgA и снижается содержание IgM и IgG. На основе данных о концентрации иммуноглобулинов разработана модель дифференциальной диагностики форм ХГН с почечной недостаточностью и без почечной недостаточности с точностью дискриминации данных групп больных 78,66%. Изучено распределение частот аллелей и генотипов генов фактора некроза опухоли  $\alpha$ , рецептора фактора некроза опухоли 1 типа, лимфотоксина  $\alpha$ , трансформирующего фактора роста  $\beta$  и интерлейкина 9 у больных ХГН. Выявлены генетические маркеры неблагоприятного течения хронического гломерулонефрита: с ХПН ассоциированы аллель А и генотип АА гена рецептора фактора некроза опухоли 1 типа.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, иммуноглобулины, полиморфизм генов цитокинов.

### THE ROLE OF GENETIC AND IMMUNOLOGICAL FACTORS IN CHRONIC RENAL FAILURE ON THE BACKGROUND OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Yushina I.A., Kalmykova E.V., Nekipelova E.V., Churnosov M.I.

Department of Medical and Biologic Disciplines of the Medical Faculty  
of the Belgorod State University, Belgorod;  
St. Joasaph's Regional Clinical Hospital, Belgorod

Studying two groups of patients with chronic glomerulonephritis has been carried out – the patients without CGN and patients with CGN. It has been revealed that with the increase in degree of CGN the concentration of IGA grows and the contents of IgM and IgG are reduced. Based on the data on the concentration of antibodies the model of differential diagnostics of CGN with and without renal failure has been developed with accuracy of discrimination of the given groups 78.66%. The frequencies of genotypes of tumor necrosis factor  $\alpha$  gene, tumor necrosis factor receptor of the 1 type gene, tumor necrosis factor  $\beta$  gene, the transforming growth factor and interleukin 9 gene in patients with chronic glomerulonephritis have been studied. The genetic markers of unfavourable course of chronic glomerulonephritis are revealed: allele A and genotype AA of tumor necrosis factor receptor of the 1 type gene associated with chronic renal failure.

**Key words:** chronic glomerulonephritis, chronic renal failure, antibodies, polymorphism of cytokine genes.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является одной из актуальных проблем современной медицины, в связи с широким распространением в разных странах мира. Среди нефрологических заболеваний хронический гломерулонефрит составляет более 35% [6, 8]. Хронический гломерулонефрит – заболевание характеризующиеся неуклонным прогрессированием, начавшись, процесс постепенно приводит к склерозированию почечной ткани. Случаи выздоровления больных при

этом заболевании казуистически редки. Очевидно, что это самый частый вид патологического процесса, который является одной из распространенных причин хронической почечной недостаточности (ХПН), для лечения которой необходимы гемодиализ и пересадка почки [9]. Распространенность и заболеваемость терминальными стадиями хронической болезни почек неуклонно увеличивается в разных регионах мира [15]. Поэтому остаётся актуальным вопрос о выделении критериев,

позволяющих оценить степень хронической почечной недостаточности, прогноз развития ХПН у больных хроническим гломерулонефритом. Согласно экспериментальным и клиническим данным, существенный вклад в развитие ХГН вносят цитокины и факторы роста [2]. В развитии воспаления важную роль играет фактор некроза опухоли – мощный провоспалительный цитокин, который, в свою очередь, влияет на синтез макрофагами других хемокинов, важнейшими из которых являются интерлейкин 1 и его рецепторы. Известно, что определенные мутации в генах, кодирующих соответствующие хемокины, значительно изменяют уровень их экспрессии, что может влиять на развитие хронического воспалительного процесса [10].

Уровень иммуноглобулинов в периферической крови является одним из наиболее часто тестируемых параметров иммунной системы, характеризующих иммунный статус в норме и при иммунопатологических расстройствах.

Учитывая особую медико-социальную значимость проблемы развития хронической почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом и выявления факторов связанных с этим процессом, целью нашей работы стало изучение полиморфизма генов цитокинов и содержания иммуноглобулинов у больных хроническим гломерулонефритом с хронической почечной недостаточностью.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группу исследования составили 370 человек: 202 больных хроническим гломерулонефритом и 168 человек популяционного контроля. В выборки больных и популяционного контроля включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженцами Белгородской области и не имеющие родства между собой. Клинико-лабораторные обследования и формирование выборки больных проводились на базе отделения нефрологии областной клинической больницы. В зависимости от степени ХПН больные ХГН составили: ХПН I-II ст. (n=38), ХПН III ст. (n= 53), без ХПН (n=111). Наличие хронической почечной недостаточности констатиро-

вали при постоянном повышенном уровне креатинина в крови более 120 мкмоль/л в течение 6 месяцев. В сформированной нами выборке у 81 пациента с ХГН отмечалась стадия клинико-лабораторной ремиссии, у 57 больных – обострение ХГН, 49 больных получали заместительную почечную терапию по поводу терминальной стадии ХГН и 15 пациентов наблюдались с почечным аллотрансплантатом.

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Забор венозной крови производили в вакуумные пробирки с консервантом, содержащим 0,5М раствор ЭДТА (pH=8.0) (для генетических исследований), и без консерванта (для иммунологических исследований).

Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции [15].

Анализ локусов *TNFA* -308G/A, *TNFR1* -36A/G, *Lta* -250G/A, *TGF $\beta$ 1*-869T/C, *IL-9*-113T/M осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК по методикам, указанным в работах [12, 13, 18]. ПЦР проводилась на амплификаторе "Терцик-МС4" производства компании "ДНК-технология" с использованием ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* производства фирмы "Силекс-М" и олигонуклеотидных праймеров, синтезированных фирмой "Синтол". Генотипирование ДНК-маркеров производилось методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР-амплификации специфических участков генома с использованием соответствующих ферментов рестрикции производства ООО "Сибэнзим" (Новосибирск).

Уровень иммуноглобулинов А, М, G определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в образцах сыворотки крови со стандартными наборами в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы "Statistica 6.0", которая включала основную статистику, факторный и дискриминантный анализы.

Об ассоциации аллелей и генотипов с предрасположенностью к развитию хронической почечной недостаточности при хрониче-



ском гломерулонефрите судили по величине отношения шансов (OR) [17] – показателю, отражающему, во сколько раз вероятность оказаться в группе "случай" (больные с ХПН) отличается от вероятности оказаться в группе "контроль" (здоровые) для носителя изучаемого генотипа (аллеля):  $OR = (A/B)/(C/D)$ , где А и В – количество больных, имеющих и не имеющих мутантный аллель или генотип, соответственно; D и С – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный аллель или генотип, соответственно.  $OR > 1$  рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с исследуемым генотипом или аллелем (фактор риска) и  $OR < 1$  – как отрицательную ассоциацию (фактор устойчивости). Границы 95% доверительного интервала (CI) для OR вычисляли по формулам [17]:

$$OR_{\min} = OR^{(1-1,96\sqrt{\chi^2})}$$

и

$$OR_{\max} = OR^{(1+1,96\sqrt{\chi^2})}$$

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении распределения частот генотипов рассматриваемых полиморфных генетических систем среди больных ХГН и в популяционном контроле выявлено, что для большинства из них выполняется равновесие Харди-Вайнберга. Выявлена значительная вариабельность аллельного разнообразия по исследованным локусам среди населения Белгородской области: показатель наблюдаемой гетерозиготности варьировал от  $H_0 = 0,19-0,21$  (для *TNFA* -308G/A) до  $H_0 = 0,45-0,52$  (для *TGFβ1*-869T/C), что соответствует литературным данным по другим популяциям [4, 10].

При сравнительном изучении распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *TNFA* -308G/A, *Lta* -250G/A, *TNFR1* -36A/G, *TGFβ1*-869T/C и *IL-9* T113M в группах больных ХГН в зависимости от уровня креатинина (без удвоения креатинина; с удвоением креатинина) (табл. 1) установлено статистически значимое увели-

чение частоты провоспалительных аллеля А (63,24%) и генотипа АА (47,06%) гена рецептора фактора некроза опухоли (*TNFR1* -36A/G) у больных с удвоенным уровнем креатинина по сравнению как с контрольной группой (45,52% и 22,76% соответственно;  $OR = 2,00$ ; 95% CI = 1,09-3,66;  $p < 0,05$ ), так и с больными без удвоенного уровня креатинина (47,52% и 26,74%;  $OR = 2,96$ ; 95% CI = 1,55-5,72;  $p < 0,05$ ).

При этом частоты генов и генотипов изучаемых полиморфных маркеров у больных без удвоения креатинина и в контрольной группе были одинаковы. По полиморфным маркерам генов *TNFA* -308G/A, *Lta* -250G/A, *TGFβ1*-869T/C и *IL-9* T113M достоверных различий между группами больных с разным уровнем креатинина и контрольной группой не выявлено.

Таким образом, провоспалительные аллель А и генотип АА гена рецептора фактора некроза опухоли (*TNFR1* -36A/G) являются факторами риска неблагоприятного течения ХГН, что проявляется удвоением исходного уровня креатинина.

Результаты генотипирования 64 больных пациента с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН) по локусам *TNFA* -308G/A, *Lta* -250G/A, *TNFR1* -36A/G и *TGFβ1*-869T/C представлены в табл. 2.

При сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *TNFA* -308G/A, *Lta* -250G/A, *TNFR1* -36A/G и *TGFβ1*-869T/C обнаружено увеличение частоты аллеля А (60,32%) и генотипа АА (42,90%) гена *TNFR1* -36A/G у больных с ТХПН по сравнению с контрольной группой (45,52% и 22,76% соответственно,  $p < 0,05$ ). По полиморфным маркерам генов *TNFA* -308G/A, *Lta* -250G/A, *TGFβ1*-869T/C достоверных различий между больными с ТХПН и контрольной группой не выявлено.

Проведённое изучение уровней иммуноглобулинов показало (табл. 3), что у больных ХГН наблюдается более высокое содержание иммуноглобулинов А (3,75 г/л) и G (18,85 г/л) по сравнению с контрольной группой (2,98 г/л и 12,42 г/л соответственно,  $p < 0,001$ ). Уровень иммуноглобулина М у больных и в контроле оказался одинаков ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *TNFA* -308G/A, *Lta* -250G/A, *TNFR1* -36A/G, *TGFβ1*-869T/C и *IL-9* T113M у больных ХГН в зависимости от уровня креатинина

Ген	Аллели, генотипы	Контроль группа % (n) (n=168)	Больные ХГН (n=138)		Критерий различий при $df=1, \chi^2 (p)$
			без удвоения креатинина, % (n) (n=104)	с удвоением креатинина % (n) (n=34)	
TNFA-308	Аллель TNF*1	88,36	82,52	82,35	1,01 (0,32)
	Аллель TNF*2	11,64	17,48	17,65	
	Генотип TNF1/TNF1	78,61 (132)	71,84 (75)	70,58 (24)	1,14 (0,29)
	Генотип TNF1/TNF2	19,50 (33)	21,36 (22)	23,53 (8)	0,02 (0,89)
Lta-250	Аллель Lt*1	30,95	24,75	33,33	0,84 (0,36)
	Аллель Lt*2	69,05	75,25	66,67	
	Генотип Lta1/Lta1	8,93 (15)	7,92 (8)	12,12 (4)	0,02 (0,90)
	Генотип Lta1/Lta2	44,05 (74)	33,66 (35)	42,43 (14)	2,47 (0,12)
TNFR1	Генотип Lta2/Lta2	47,02 (79)	58,42 (61)	45,45 (16)	3,03 (0,08)
	Аллель TNFR1*A	45,52	47,52	63,24*	3,55 (0,05)
	Аллель TNFR1*G	54,48	52,48	36,76*	
	Генотип AA	22,76 (38)	26,74 (28)	47,06* (16)	7,42 (0,01)
Генотип AG	45,52 (76)	41,58 (43)	32,35 (11)	3,48 (0,06)	
TGFβ1-869	Генотип GG	31,72 (54)	31,68 (33)	20,59 (7)	1,38 (0,24)
	Аллель TGF*T	61,60	54,41	64,71	0,01 (0,91)
	Аллель TGF*C	38,40	45,59	35,29	
	Генотип TT	35,8 (60)	32,35 (34)	44,12 (15)	0,53 (0,47)
T113M	Генотип TC	52,5 (88)	44,12 (46)	41,18 (14)	1,01 (0,32)
	Генотип CC	12,7 (20)	23,53 (24)	14,70 (5)	0,03 (0,87)
	Аллель IL-9*T	81,36	80,68	81,82	0,09 (0,76)
	Аллель IL-9*M	18,69	19,32	18,18	
Генотип TT	66,67 (112)	66,67 (69)	64,46 (22)	0,01 (0,98)	
Генотип TM	30,32 (51)	30,95 (32)	34,71 (11)	0,01 (0,99)	
Генотип MM	3,01 (5)	2,38 (3)	0,83 (1)	0,01 (1,00)	

Примечание: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой и с группой больных без удвоенного уровня креатинина

При анализе концентрации иммуноглобулинов у больных ХГН, в зависимости от наличия и выраженности ХПН (табл. 4) установлено, что, во-первых, больные ХГН без



ХПН отличаются от контрольной группы лишь по высокому содержанию IgG (20,28 г/л против 12,42 г/л в контроле,  $p < 0,001$ ). Во-вторых, больные ХГН с ХПН существенно отличаются от контрольной группы по уровню рассмотренных иммуноглобулинов: концентрация IgA (3,96 г/л) и IgG (16,94 г/л) вы-

ше, а содержание IgM (2,43 г/л) ниже, чем в контроле. Следует отметить достоверные различия по уровню IgG между больными ХГН с ХПН (16,94 г/л) и без ХПН (20,28 г/л,  $p < 0,01$ ). В-третьих, с увеличением степени ХПН возрастает концентрация IgA и снижается содержание IgM и IgG.

Таблица 2

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *TNF $\alpha$ -308G/A*, *Lta-250G/A*, *TNFR1-36A/G* и *TGF $\beta$ 1-86T/C* у больных ХГН и в контрольной группе (%)

Ген	Аллели, генотипы	Контрольная группа (n=168)	Больные ХГН с ХПН (n=64)	Критерий различий при $df=1$ , $\chi^2$ (p)	OR (95% CI)
TNF $\alpha$ -308	Аллель TNF*1	88,36	86,51	0,03 (0,86)	1,09 (0,44-2,73)
	Аллель TNF*2	11,64	13,49		
	Генотип TNF1/TNF1	78,61 (132)	76,20 (49)	0,02 (0,88)	0,89 (0,43-1,82)
	Генотип TNF1/TNF2	19,50 (33)	20,60 (13)	0,01 (1,00)	1,06 (0,51-2,23)
	Генотип TNF2/TNF2	1,89 (3)	3,20 (2)	0,02 (0,90)	1,52 (0,20-13,30)
Lta-250	Аллель Lta*1	30,95	30,16	0,01 (1,00)	0,95 (0,50-1,82)
	Аллель Lta*2	69,05	69,84		
	Генотип Lta1/Lat1	8,93 (15)	9,50 (6)	0,01 (1,00)	1,12 (0,40-3,81)
	Генотип Lta1/Lta2	44,05 (74)	41,30 (26)	0,10 (0,75)	0,88 (0,49-1,67)
	Генотип Lta2/Lta2	47,02 (79)	49,20 (32)	0,07 (0,80)	1,08 (0,60-1,96)
TNFR1	Аллель TNFR1*A	45,52	60,32*	3,82 (0,05)	0,56 (0,31-0,99)
	Аллель TNFR1*G	54,48	39,68*		
	Генотип AA	22,76 (38)	42,90* (28)	9,16 (0,01)	2,53 (1,31-4,88)
	Генотип AG	45,52 (76)	34,90 (22)	1,81 (0,18)	0,63 (0,34-1,16)
	Генотип GG	31,72 (54)	22,20 (14)	1,89 (0,17)	0,60 (0,30-1,18)
TGF $\beta$ 1-869	Аллель TGF $\beta$ 1*T	61,60	57,14	0,25 (0,62)	0,81 (0,44-1,48)
	Аллель TGF $\beta$ 1*C	38,40	42,86		
	Генотип TT	35,8 (60)	31,75 (20)	0,24 (0,63)	0,84 (0,45-1,57)
	Генотип TC	52,5 (88)	50,79 (33)	0,01 (1,00)	0,96 (0,53-1,74)
	Генотип CC	12,7 (20)	17,46 (11)	0,71 (0,40)	1,61 (0,69-3,82)

Примечание: \* – различия достоверны между больными и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Уровень иммуноглобулинов A, M, G у больных ХГН и в контрольной группе (г/л)

Иммуноглобулины	Больные ХГН (n=164)	Контроль (n=62)	P
Ig A	3,75±14	2,98±0,15	$p < 0,001$
IgM	2,81±0,09	2,80±0,14	$p < 0,05$
IgG	18,85± 0,56	12,42±0,73	$p < 0,001$

Таблица 4

Уровни иммуноглобулина в зависимости от степени ХПН (в г/л)

Выраженность ХПН	N	IgA	IgM	IgG
Без ХПН	83	3,50±0,21	3,13±0,12	20,28±0,85***
С ХПН	83	3,96±0,18**	2,43±0,11	16,94±0,69**
I-II степени ХПН	29	3,73±0,31*	2,75±0,23	19,32±1,24***
III степень ХПН	45	4,0±0,23***	2,1±0,10**	15,36±0,72**
Контрольная группа	62	2,98±0,15	2,80±0,15	12,42±0,74

Примечание: \* –  $p < 0,005$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  (сравнение групп больных с контролем).

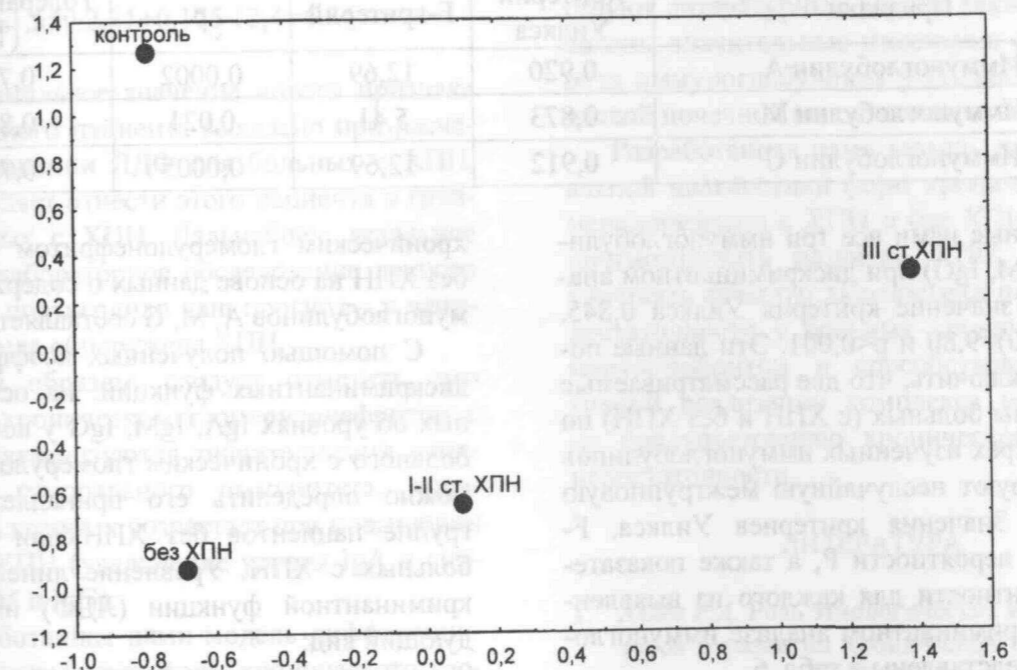


Рис. 1. Расположение в пространстве двух главных факторов групп больных ХГН в зависимости от степени ХПН.

Таким образом, формирование ХПН и степень её выраженности оказывают значимое влияние на гуморальный иммунитет, обуславливая повышение уровня IgA и уменьшение содержания IgM и IgG при развитии и прогрессировании ХПН.

Наличие значимой дифференцировки групп больных с разной степенью ХПН по содержанию иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG как между собой, так и с контрольной группой выявлено и при факторном анализе. На основе метода главных компонент выделено два значимых фактора с вкладом в общую дисперсию признака 99,94% (вклад пер-

вого фактора – 54,65%, второго – 45,28%). Анализ графического расположения групп больных с разной степенью ХПН и контрольной группы в пространстве двух главных факторов (рис. 1) свидетельствует о том, что группа больных с III степенью ХПН по уровню иммуноглобулинов максимально отличается как от контрольной группы, так и от пациентов без ХПН.

С использованием дискриминантного анализа проведено изучение двух групп больных – пациенты без ХПН и пациенты с ХПН. Для этих двух групп больных получены две дискриминантные функции (табл. 5).



Таблица 5

Коэффициенты линейных дискриминантных функций для больных хроническим гломерулонефритом без ХПН и с ХПН

Признаки	Пациенты без ХПН n=87	Пациенты с ХПН n=77
Иммуноглобулин А	0,298	0,688
Иммуноглобулин М	1,935	1,559
Иммуноглобулин G	0,272	0,175
Константа	-6,958	-5,668

Таблица 6

Значения критериев отбора для признаков, включённых в дискриминантный анализ

Признаки	Критерий Уилкса	F-критерий	p	Толерантность (Т)
Иммуноглобулин А	0,920	12,69	0,0002	0,770
Иммуноглобулин М	0,873	5,41	0,021	0,895
Иммуноглобулин G	0,912	12,69	0,0005	0,732

Изученные нами все три иммуноглобулина (IgA, IgM, IgG) при дискриминантном анализе дали значение критерия Уилкса 0,845, при  $F(3,160)=9,80$  и  $p<0,001$ . Эти данные позволяют заключить, что две рассматриваемые нами группы больных (с ХПН и без ХПН) по набору из трёх изученных иммуноглобулинов демонстрируют неслучайную межгрупповую вариацию. Значения критериев Уилкса, F-критериев, вероятности P, а также показателей толерантности для каждого из выявленных в дискриминантном анализе иммуноглобулинов представлены в табл. 6.

Анализ F-критериев и показателей вероятности статистической ошибки 1-го рода (p) по отдельным иммуноглобулинам свидетельствует о том, что по всем изученным иммуноглобулинам  $p<0,05$ , и это позволяет их использовать при дискриминантном анализе. Значения толерантности по рассматриваемым иммуноглобулинам (Т=0,77-0,89) существенно выше критического уровня  $T<0,10$  [3], что исключает мультиколлениарность данных признаков т.е. отсутствуют высокие взаимные корреляции этих признаков, наличие которых снижает точность оценок. Точность распознавания индивидуумов относящихся к группе больных с ХПН составляет 89,61%, а без ХПН – 68,96%. В среднем процент правильных дискриминаций в группы больных

хроническим гломерулонефритом с ХПН и без ХПН на основе данных о содержании иммуноглобулинов А, М, G составляет 78,66%.

С помощью полученных коэффициентов дискриминантных функций, на основе данных об уровнях IgA, IgM, IgG у конкретного больного с хроническим гломерулонефритом можно определить его принадлежность к группе пациентов без ХПН или к группе больных с ХПН. Уравнение линейной дискриминантной функции (ЛДФ) имеет следующий вид:

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n + C,$$

где  $x_i$  – информативные признаки,  
 $a_i$  – коэффициенты для данных признаков,  
C – константа.

В нашем случае уравнения ЛДФ будут следующими:

– для отнесения в группу больных без ХПН

$$y = -6,958 + 0,298x_1 + 1,935x_2 + 0,272x_3$$

– для отнесения в группу больных с ХПН

$$y = -5,668 + 0,688x_1 + 1,559x_2 + 0,175x_3,$$

где  $x_1$  – уровень иммуноглобулина А,  
 $x_2$  – уровень иммуноглобулина М,  
 $x_3$  – уровень иммуноглобулина G.

В вышеуказанные уравнения ЛДФ подставляются значения концентрации соответствующих иммуноглобулинов у конкретного пациента и рассчитываются новые признаки –

у. Пациента следует отнести в ту группу больных ХПН, для которой новый признак у является максимальным.

Например, у пациента П, с хроническим гломерулонефритом определены следующие концентрации иммуноглобулинов IgA – 6,74 г/л, IgM – 2,31 г/л, IgG – 12,4 г/л. Подставляем эти значения признаков в два вышеуказанных уравнения ЛДФ и находим в каждом уравнении новый признак у.

$$y \text{ (больные без ХПН)} = -6,958 + 0,298 \cdot 6,74 + 1,935 \cdot 2,31 + 0,272 \cdot 12,4 = 2,89$$

$$y \text{ (больные с ХПН)} = -5,668 + 0,688 \cdot 6,74 + 1,559 \cdot 2,31 + 0,175 \cdot 12,4 = 4,74$$

Максимальное значение нового признака у для данного пациента выявлено при расчётах в уравнении ЛДФ для больных с ХПН, что позволяет отнести этого пациента в группу больных с ХПН. Дальнейшее детальное клинико-лабораторное обследование данного пациента подтвердило наш прогноз – у пациента П. была обнаружена ХПН.

Таким образом, следует отметить, что больные хроническим гломерулонефритом с ХПН характеризуются значительными изменениями гуморального иммунитета, выраженность которых возрастает при повышении степени ХПН (увеличение уровня IgA и снижение IgM и IgG).

Разработанная нами модель дифференциальной диагностики форм хронического гломерулонефрита с ХПН и без ХПН позволяет прогнозировать развитие ХПН, что будет улучшать качество диагностики почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом и способствовать эффективной реализации комплекса мероприятий по предупреждению хронической почечной недостаточности.

Таким образом, нами изучено распределение частот аллелей и генотипов генов фактора некроза опухоли  $\alpha$ , рецептора фактора некроза опухоли 1 типа, трансформирующего фактора роста  $\beta$  и интерлейкина 9 у больных ХГН. Выявлены факторы риска неблагоприятного течения ХГН, что проявляется удвоением исходного уровня креатинина. Ими оказалось носительство аллеля А и генотипа АА гена рецептора фактора некроза опухоли 1

типа. Наши результаты согласуются с данными исследований В.П. Завьялова [4] и Н.Н. Коряковой [7], выявивших повышенный уровень провоспалительных цитокинов – рецептора фактора некроза опухоли 1 типа и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , соответственно, в сыворотке крови пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Следует отметить, что больные хроническим гломерулонефритом с ХПН характеризуются значительными изменениями гуморального иммунитета, выраженность которых возрастает при повышении степени ХПН (увеличение уровня IgA и снижение IgM и IgG). Полученные нами результаты соответствуют литературным [1], где также были выявлены значительные изменения содержания ряда иммуноглобулинов у больных с хронической почечной недостаточностью.

Разработанная нами модель дифференциальной диагностики форм хронического гломерулонефрита с ХПН и без ХПН позволяет прогнозировать развитие ХПН, что будет улучшать качество диагностики почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом и способствовать эффективной реализации комплекса мероприятий по предупреждению хронической почечной недостаточности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Р.А. Роль этиологических и других факторов в развитии хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 358–364.
2. Васьурин Т.В., Сергеева Т.В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ. – 2002. – № 4. – С. 232–239.
3. Дерябин В.Е. Многомерные биометрические методы для антропологов. – М.: ВИНТИ, 2001. – С. 105–265.
4. Завьялов В.П. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях // Вестн. Рос. АМН. – 1995. – № 2. – С. 8–10.
5. Иванов В.П., Полоников А.В. Полиморфизм гена NAT 2 при инфекционно-аллергической бронхиальной астме и его связь с возрастом манифестации и степенью тяжести заболевания // Мед. генетика. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 480–483.
6. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. Прогрессирование хро-

- нического гломерулонефрита: клинико-морфологические взаимосвязи // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 395–398.
7. *Корякова Н.Н.* Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита // Нефрология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 58–62.
  8. *Кутырина И.М.* Лечение артериальной гипертензии при хронических заболеваниях почек // Российский медицинский журнал. – 1997. – Т. 23, № 5. – С. 1535–1540.
  9. *Мухин Н.И., Тареева И.Е., Шилов Г.Л.* Диагностика и лечение болезней почек. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 383 с.
  10. *Рыдловская А.В., Симбирцев А.С.* Функциональный полиморфизм гена TNF $\alpha$  и патология // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 4–10.
  11. *Futrakul N., Butthep P., Patumraj S. et al.* Enhanced tumor necrosis factor in the serum and renal hypoperfusion in nephrosis associated with focal segmental glomerulosclerosis // *Ren. Fail.* – 2000. – Vol. 22, № 22. – P. 213–217.
  12. *Hulkkonen J.* Inflammatory Cytokines and Cytokine Gene Polymorphisms in Chronic Lymphocytic Leukaemia, in Primary Sjögren's Syndrome and Healthy Subjects. – Tampere, 2002. – 81 p.
  13. *Laitinen T., Kauppi P., Ignatius J. et al.* Genetic control of serum IgE levels and asthma: linkage and linkage disequilibrium studies in an isolated population // *Human Molecular Genetics.* – 1997. – P. 2069–2076.
  14. *Mathew C.C.* The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods in Molecular Biology / Ed. Walker J.M.N.Y.: Human Press.* – 1984. – Vol. 2. – P. 31–34.
  15. *Nikolas T.L.* Awareness of kidney disease in the US population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2000. *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44. – P. 185–197.
  16. *Quasney M., Bronstein D. et al.* Increased Frequency of Alleles Associated with Elevated Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Levels in Children with Kawasaki Disease // *Pediatric Research.* – 2001. – Vol. 49. – P. 686–690.
  17. *Schlesselman J.* Case – control studies. Design, conduct, analysis. – New York: Oxford University Press., 1982. – P. 58–96.
  18. *Sugiura Y., Niimi T. et al.* Transforming growth factor  $\beta$ 1 gene polymorphism in rheumatoid arthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2002. – Vol. 61. – P. 826–828.