



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

V. Driianska, M. Velychko, O. Petrina, T. Poroshina, V. Nepomnyaschii, L. Liksunova, N. Malashevskaya

doi: 10.31450/ukrjnd.3(59).2018.02

Peculiarities of some immunity indicators in patients with nonproliferative forms of chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Driianska V, Velychko M, Petrina O, Poroshina T, Nepomnyaschii V, Liksunova L, Malashevskaya N. Peculiarities of some immunity indicators in patients with nonproliferative forms of chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome. Ukr J Nephrol Dial. 2018;3(59):10-17. doi: 10.31450/ukrjnd.3(59).2018.02

Abstract. *The aim of our work was to determine the peculiarities of human leukocyte antigen (HLA) cytokines and factors of endothelial dysfunction in the blood of patients with nonproliferative forms (NP) of chronic glomerulonephritis (CGN) and nephrotic syndrome (NS).*

Methods. *The distribution of HLA-antigens by identification of lymphocytes using of the common microlymphocyte toxic test (Terasaki) was studied in 264 patients with CGN, NS and 350 healthy donors. Among the examined patients were 96 subjects with MP GN. The diagnosis was confirmed morphologically using the thin needle nephrobiopsy. The immuno-enzymic method ELISA was used to study the levels of cytokines and the factors of endothelial dysfunction in blood of 110 patients.*

Results. *We obtained a high relative risk (RR > 2) for CGN, NS at the presence of HLA-A23, 24, 28, B8, 38, 41, 44 in phenotype (for NP + A30), the causal role in etiopathology ($\sigma > 0.1$) is indicated for A24, 28; B8 (NP + A19+31+32). The disease protectors are B12 and B16 (NP + A9). The association of some antigens with development of various morphologic forms of GN was determined.*

Moreover, we found a statistically high levels of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-17, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)), anti-inflammatory cytokines (IL-4, transforming growth factor β) and factors of endothelial dysfunction (vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble vascular cell adhesion molecule-1) in the patients with NP GN compared to healthy donors. The MCP-1 levels in the patients with proliferative GN are reliably higher than in NP patients.

No statistically significant dynamics of cytokines level in the patients with NP GN was revealed (exclude the level of TNF- α) after the treatment. But, the positive treatment effect was associated with the statistically decreased of TNF- α , MCP-1 and VEGF.

Our results suggest that HLA-antigens and other indicators of immunity (TNF α , MCP-1 and VEGF) can be used as the additional prognostic markers in the patients with GN and NS.

Key words: *chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, nonproliferative forms, HLA-phenotype, cytokines.*

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© V. Driianska, M. Velychko, O. Petrina, T. Poroshina, V. Nepomnyaschii, L. Liksunova, N. Malashevskaya, 2018. All rights reserved

Correspondence should be addressed to Victoria Driianska: kirin@inephrology.kiev.ua

Article history:

Received 17 August 2018

Received in revised form
21 August 2018

Accepted 9 September 2018



© Дріянська В. Є., Величко М. Б., Петрина О. П., Порошина Т.В., Непомнящий В.М., Ліксунова Л.О., Малашевська Н. М., 2018

УДК 616.611-002-036.12-07:615.37

**В.Є. Дріянська, М.Б. Величко, О.П. Петрина, Т.В. Порошина, В.М. Непомнящий,
Л.О. Ліксунова, Н. М. Малашевська**

Особливості показників імунітету у хворих на непроліферативні форми хронічного гломерулонефриту

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. *Мета роботи:* визначити особливості HLA-фенотипів та показників цитокінової ланки імунітету з факторами ендотеліальної дисфункції у хворих на непроліферативні (НП) форми хронічного гломерулонефриту (ХГН) з нефротичним синдромом (НС).

Матеріал та методи. Вивчали розподіл HLA-антигенів за допомогою мікролімфоцитотоксичного тесту Тerasaki у 264 хворих на ХГН, НС (серед яких аналізували дані 96 з НП ГН) та 350 здорових донорів. Морфологічний діагноз був підтверджений методом тонкокожальної нефробиопсії. Для вивчення рівнів цитокінів та факторів ендотеліальної дисфункції в крові 110 пацієнтів використовували імуноферментний аналіз.

Результати. Для ХГН, НС відносний ризик високий ($RR > 2$) за наявності HLA-A23, 24, 28, B8, 38, 41, 44 (у хворих на НП ГН +A30), причинна роль ($\sigma > 0.1$) показана для A24, 28, B8 (НП +A19+31+32); протекторами захворювання є B12 та B16 (НП +A9). Виявлені антигени-провокатори різних морфологічних форм ХГН.

У пацієнтів з НП ГН виявлено в крові високі рівні як про- (трансформуючий фактор росту альфа (TNF- α), інтерлейкіну 17 (IL-17), моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 (MCP-1)), так і протизапальних (IL-4, трансформуючий фактор росту бета (TGF- β)) цитокінів, факторів ендотеліальної дисфункції (фактор росту ендотелію судин (VEGF), розчинна молекула адгезії судинних клітин (sVCAM-1)) та зниження E-селектину. Рівень MCP-1 у хворих на проліферативні ГН був вищим, ніж у разі непроліферативних форм.

Не виявлено достовірних змін цих показників імунітету в групі хворих на НП ГН після проведеного лікування, за винятком зниження TNF- α ($p = 0,001$), але позитивний ефект лікування асоціював з достовірним зниженням концентрацій MCP-1 ($p = 0,005$) і VEGF ($p = 0,028$).

Висновки. Виявлені достовірні асоціації HLA з ХГН, НС та його непроліферативними морфологічними формами дозволяють вважати такі антигени в фенотипі пацієнтів та інші показники імунітету ((TNF- α , MCP-1 і VEGF) додатковими прогностичними маркерами.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, непроліферативні форми, HLA-фенотип, цитокіни.

Вступ. Визначення імунних механізмів розвитку патології нирок є актуальним та має важливу практичну спрямованість [1-4]. На сучасному етапі великий інтерес викликають питання генетичної детермінованості патологій, в тому числі гломерулонефритів (ГН), а також стан цитокінової ланки імунітету [5-6].

Відомо, що здатність імунної системи реагувати на антиген генетично контролюється і важливе місце у формуванні імунної відповіді займають гени головного комплексу гістосумісності – human leucocyte antigens (HLA) [7]. Регуляція імунної відповіді на його початкових та продуктивних етапах є однією з головних фізіологічних функцій системи HLA. Пошук генетичних основ схильності до захворювань дозволив розкрити деякі механізми, які

пояснюють зв'язок HLA з захворюваннями через їх вплив на імунну систему, в тому числі цитокінову ланку [8, 9]. Це надало можливість розробити нові методи профілактики та лікування багатьох захворювань.

Важливу роль в розвитку та прогресуванні захворювань нирок грають прозапальні цитокіни, що продукуються, головним чином, моноцитами/макрофагами (TNF- α , IL-18, MCP-1) і Т-хелперами 17 (IL-17), а також протизапальні медіатори (IL-4, TGF- β), фактори ендотеліальної дисфункції [2, 10, 11].

Мета роботи: визначити особливості HLA-фенотипів та показників цитокінової ланки імунітету з факторами ендотеліальної дисфункції у хворих на непроліферативні форми хронічного гломерулонефриту з нефротичним синдромом (ХГН, НС).

Матеріали і методи. Досліджували HLA-фенотипи у 264 хворих на ХГН, НС I-II ст., серед яких аналізували дані 110 пацієнтів з підтвердженим нефробиопсією діагнозом фокального сегментарного гломерулосклерозу (ФСГС), первинної мембранозної нефропатії (МН), хвороби мінімаль-

Дріянська Вікторія Євгенівна
victoriadriyanskaya@gmail.com

них змін (ХМЗ). Групу порівняння склали 350 здорових донорів – мешканців м. Києва.

Пацієнти були обстежені загальноприйнятими для нефрологічної практики лабораторними і інструментальними методами. Клінічний діагноз встановлювали на основі анамнезу, даних об'єктивного обстеження, даних лабораторних і інструментальних досліджень: загального аналізу крові, сечі, добової протеїнурії, біохімічного дослідження крові з визначенням вмісту сечовини, креатиніну, загального білка, альбуміну, АЛТ, АСТ, білірубину, холестерину, УЗД нирок, патоморфологічних досліджень нефробиоптатів.

Всім хворим з НС та морфологічно встановленим типом гломерулонефриту була призначена імунотропна терапія згідно Протоколів лікування хворих на ХГН, НС. Преднізолон призначали у дозі 1 мг/кг/добу протягом 4 тижнів, надалі дозу преднізолону поступово зменшували до 0,5 мг/кг/добу, а за наявності гормонорезистентності (ГР) повністю відміняли, чи зменшували дозу і поєднували з цитостатиками. Застосовували пульс-терапію циклофосфаном з розрахунку 0,75 г/м² площі поверхні тіла 1 раз на місяць протягом 6 місяців. Пацієнтам, що були резистентними до терапії циклофосфаном, або за наявності ускладнень даної терапії, застосовували селл-септ чи сандімун.

Імунологічне обстеження пацієнтів проводили до початку імунотропної терапії та визначали динаміку цитокінів після 12 тижнів її першого курсу, паралельно оцінюючи результати лікування - гормончутливість, - резистентність, торпідний перебіг (без ефекту).

HLA-антигени визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Тerasaki з застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – з локусу В і 9 – з локусу DR). Лімфоцити, що підлягали типуванню, виділяли з гепаринізованої периферичної крові шляхом центрифугування у градієнті щільності фікол-верографіна.

Рівень про (TNF α , IL-17, MCP-1) і протизапальних (IL-4, TGF- β) цитокінів, судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), розчинних молекул судинної адгезії (sVCAM-1) та E-селектинів в сироватці крові визначали у 110 хворих за допомогою ІФА на аналізаторі «SunRise TouchScreen», використовували тест-системи «Diacclone» (Франція), DRG (Німеччина) та «Вектор Бест» (Росія), референтний діапазон - у 25 здорових донорів.

Достовірність різниці частоти HLA-антигенів оцінювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат для таблиць 2x2. У випадках, коли один з показників був менше 10, для оцінки достовірності різниці використовували точний метод Фішера.

Величину відносного ризику захворювання (RR) визначали за коефіцієнтом: $RR = ab/vg$, де а - кількість хворих, позитивних за даним антигеном (Ag), б – кількість осіб контролю, негативних за

даним антигеном, в – кількість хворих, негативних за даним антигеном, г – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. При цьому значимими вважали показники $RR > 2,0$ [7].

Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою: $\sigma = x - y/1 - y$, де x – частота антигену у хворих, а y – частота у здорових. Даний показник дозволяє об'єктивно оцінити причинну роль у етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких $RR > 2,0$, і достовірним вважали показник $\sigma \geq 0,1$ [7].

Результати. Дослідження виявили, що у хворих на ХГН, НС (264), в порівнянні з групою здорових осіб (350), $RR > 2$ був для антигенів: A23 з $RR = 3,48$, A24 з $RR = 2,27$, A28 з $RR = 2,05$, A29 з $RR = 7,72$, A30 з $RR = 5,85$. Антигени A24 та A28 з $\sigma = 0,1$ ($p = 0,005$ та $p = 0,009$) складають етіологічну фракцію розвитку ХГН, НС. HLA-A9 в групі хворих зустрічався достовірно рідше, ніж у здорових ($p = 0,005$), можливо за рахунок кращої виявляємості його окремих складових (A23 і A24), що обумовлювали відносний, а A24 і атрибутивний ризик ХГН.

В локусі В у хворих достовірно частіше, ніж в групі порівняння, зустрічалися антигени B8 ($RR = 2,52$), B38 ($RR = 5,97$), B41 ($RR = 5,50$) та B44 ($RR = 24,32$). Етіологічну фракцію складає HLA-B8 ($\sigma = 0,17$), а за локусом DR - DR1, -4, -w52. Протекторами захворювання є B12 та B16 ($p < 0,001$).

У половини з описаних пацієнтів зроблено біопсії нирок та визначений морфологічний діагноз, тому додатково характеризували фенотипи груп хворих з проліферативними (I) та непроліферативними ГН (II), до яких відносились більшість аналізованих фенотипів. Аналіз I групи виявив, що до етіологічної фракції відносяться A23 з $RR = 11,59$ і $\sigma = 0,20$ ($p = 0,041$), додаткові антигени - B14 з $RR=17,44$ і $\sigma=0,54$ ($p < 0,001$), а також B27 з $RR=6,13$ і $\sigma=0,30$ ($p = 0,024$), який часто визнається у разі аутоімунних хвороб.

Аналіз групи непроліферативних ГН виявив ще антигени відносного - A30 з $RR=15,05$ і $\sigma=0,08$ ($p < 0,001$) - та атрибутивного ризику - A19+31+32 з $RR=2,52$ і $\sigma=0,13$ ($p = 0,007$); протектор - A9 ($p < 0,001$).

Аналіз особливостей розподілу HLA-антигенів залежно від морфологічного діагнозу (в групах з достатньою для такого аналізу кількістю обстежених) дозволив підтвердити абсолютний ризик розвитку ФСГС (46 хворих) у носіїв A23, A24, A28, A30, A19+31+32, B14, B41, B44; антигени A2, A9, B12 і B16 зустрічалися у хворих достовірно рідше, їх можна вважати протекторами цієї форми ГН (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Частота розподілу HLA-A антигенів у хворих на ФСГС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

| Локус А | | | | | | |
|-----------|------------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------|--------|
| HLA-B | п-аг контроль n=350 | п-аг хворі n=46 | частота аг (%) у здорових | частота аг (%) у хворих | RR | σ |
| A1 | 98 | 8 | 28,0 | 17,4 | 0,54 | -0,15 |
| A2 | 173 | 6 | 49,4 | 13,0 | 0,15 p < 0,001 | -0,72 |
| A3 | 60 | 8 | 17,1 | 17,4 | 1,02 | 0,003 |
| A9 | 70 | 2 | 20,0 | 4,3 | 0,18 p = 0,004 | -0,2 |
| A10 | 60 | 7 | 17,1 | 15,2 | 0,87 | -0,02 |
| A11 | 57 | 10 | 16,3 | 21,7 | 1,43 | 0,065 |
| A19 | 17 | 1 | 4,8 | 2,2 | 0,44 | -0,03 |
| A23 | 8 | 7 | 2,3 | 15,2 | 7,63 p = 0,004 | 0,13 |
| A24 | 22 | 8 | 6,3 | 17,4 | 3,13 p = 0,043 | 0,12 |
| A25 | 32 | 4 | 9,1 | 8,7 | 0,95 | -0,004 |
| A26 | 22 | 2 | 6,3 | 4,3 | 0,68 | -0,02 |
| A28 | 28 | 15 | 8,0 | 32,6 | 5,57 p < 0,001 | 0,27 |
| A30 | 2 | 7 | 0,6 | 15,2 | 29,74 p < 0,001 | 0,15 |
| A19+31+32 | 35 | 14 | 10,0 | 32,6 | 4,36 p = 0,021 | 0,25 |

Таблиця 2

Частота розподілу HLA-B антигенів у хворих на ФСГС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

| Локус В | | | | | | |
|---------|------------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------|-------------------|-------|
| HLA-B | п-аг контроль n=350 | п-аг хворі n=46 | частота аг (%) у здорових | частота аг (%) у хворих | RR | σ |
| B5 | 56 | 1 | 16,0 | 2,2 | 0,17 | -0,16 |
| B7 | 73 | 8 | 20,8 | 17,4 | 0,80 | -0,04 |
| B8 | 47 | 9 | 13,4 | 19,6 | 1,57 | 0,07 |
| B12 | 73 | 1 | 20,8 | 2,2 | 0,09 p < 0,001 | -0,21 |
| B13 | 61 | 6 | 17,4 | 13,0 | 0,70 | -0,05 |
| B14 | 25 | 11 | 7,1 | 23,9 | 4,10 p = 0,004 | 0,18 |
| B15 | 34 | 4 | 9,7 | 8,7 | 0,89 | -0,01 |
| B16 | 33 | 0 | 9,4 | 0 | p = 0,009 | |
| B17 | 50 | 3 | 14,3 | 6,5 | 0,42 | -0,09 |
| B18 | 29 | 2 | 8,3 | 4,3 | 0,50 | -0,04 |
| B21 | 20 | 1 | 5,7 | 2,1 | 0,37 | -0,04 |
| B22 | 18 | 6 | 5,1 | 13,0 | 2,79 p = 0,124 | 0,08 |
| B27 | 29 | 5 | 8,3 | 10,9 | 1,35 | 0,03 |
| B35 | 60 | 1 | 17,1 | 2,2 | 0,11 | -0,18 |

| <i>Продовження таблиці 2</i> | | | | | | |
|------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------|----------|
| HLA-B | п-аг контроль n=350 | п-аг хворі n=46 | частота аг (%) у здорових | частота аг (%) у хворих | RR | σ |
| B38 | 3 | 3 | 0,8 | 6,5 | 8,65 p = 0,086 | 0,06 |
| B39 | 1 | 1 | 0,3 | 2,2 | 7,39 p = 0,617 | 0,02 |
| B40 | 36 | 5 | 10,3 | 10,9 | 1,06 | 0,007 |
| B41 | 3 | 7 | 0,8 | 15,2 | 22,26 p < 0,001 | 0,15 |
| B44 | 1 | 7 | 0,3 | 15,2 | 59,66 p < 0,001 | 0,15 |
| B49 | 1 | 2 | 0,3 | 4,3 | 15,11 p = 0,140 | 0,04 |
| B22+55 | 18 | 8 | 5,14 | 17,4 | 3,89 p = 0,020 | 0,13 |

МН (29 пацієнтів) асоціює з А10 (предиктор ХНН) - RR=2,55 і $\sigma=0,21$ (p = 0,031), В8 - RR=4,56 і $\sigma=0,17$ (p = 0,002), В38 - RR=25,83 і $\sigma=0,17$ (p = 0,001), В44 - RR=69,23 і $\sigma=0,17$ (p < 0,001); достовірно рідше зустрічалися ті ж самі антигени А2 (p = 0,034), А9 (p < 0,001), В12 (p < 0,001), а також В5 (p = 0,004); В16 має тенденцію до зниження в цій групі – p=0,067 (можливо, за рахунок її малочисельності).

Для ХМЗ (21 хворий) виявлені достовірні відмінності частоти зустрічаємості А28 з RR=5,7 і $\sigma=0,28$ (p = 0,002), В8 (асоціює з ГР) з RR=5,9 і $\sigma=0,40$ (p = 0,006), В44 з RR=103,8 і $\sigma=0,24$ (p = 0,011), які обумовлюють відносний ризик в групі всіх проаналізованих хворих на ХГН, НС; В12 виступає протектором так само, як і в попередніх підгрупах (ФСГС, МН).

Незважаючи на більш виражені прояви імунних уражень в біоптатах нирок у разі проліферативних ГН, ми вважали доцільним надати характеристику цитокінової ланки імунітету і для непроліферативних форм.

Дослідження крові хворих на ФСГН, МН та ХМЗ до лікування показали високий рівень тих самих цитокінів, що й в групах проліферативних ГН – прозапальних TNF α , IL-17, MCP-1 (з більш високими показниками останнього у разі проліферативних форм ГН), профіброгенного TGF- β , а також співвідношення TNF- α /TGF- β , що свідчить про перевагу прозапальних реакцій на фоні високої активності моноцитів-макрофагів і Т-хелперів 17.

Під час дослідження показників ендотеліальної дисфункції sVCAM-1 та VEGF, рівень яких у хворих на ХГН, НС також був достовірно вище норми (p<0,001 для обох показників), достовірної різниці між I та II гр не виявлено – відповідно, p=0,670 та p=0,626. Середній рівень Е-селектинів у пацієнтів був нижче за норму, різниці між групами також не було – p=0,758.

За наявності більш низького фонового рівню TNF- α при як МН, так і ФСГС в порівнянні з проліферативними формами (p < 0,05) різниці між собою показників обох цих форм ГН не було – відповідно 37,7 \pm 3,6 та 44,9 \pm 4,4 пкг/мл (p > 0,05).

На відміну від проліферативних форм ГН, не виявлено достовірної кореляції між рівнями цитокінів до лікування у пацієнтів як з ФСГС, так і МН і ХМЗ (p>0,05), що може свідчити про меншу значущість цієї ланки в імуногенезі непроліферативних ГН.

Не виявлено достовірних змін показників імунітету в групі хворих на непроліферативний ГН після проведеного лікування, за винятком зниження TNF- α (p = 0,001), середні рівні MCP-1 в крові мали тенденцію до зниження (p = 0,072) (рис. 1); але у хворих з позитивною динамікою під впливом терапії достовірно змінювався і цей показник (p = 0,028).

Виявлені деякі особливості для кожної з форм: у разі незадовільної реакції на терапію у хворих з ФСГС більш низькі фонові рівні протизапального IL-4 (p = 0,043), який не змінюється після лікування, при цьому співвідношення TNF- α /IL-4 у разі торпідного перебігу (ТП) хвороби достовірно нижче, ніж при досягненні клініко-лабораторної ремісії (КЛР) (p = 0,032); з ТП у разі МН асоціює тенденція до зниження в процесі терапії TGF- β (p < 0,01), можливо, внаслідок зменшення його протизапальної дії.

Для ФСГС характерний високий фоновий рівень VEGF, який більш виражений при подальшому ТП – відповідно, 232,2 [206,7; 374] та 190,7 [124,5; 260] (p = 0,05). Після терапії хворих з НП формами ГН рівні sVCAM-1 (p = 0,561), VEGF (p = 0,140) та Е-селектину (p = 0,832) не змінювались. Але у разі досягнення КЛР достовірно знижувався показник VEGF (p = 0,005) (на відміну від ТП, p = 0,366), тоді як sVCAM-1 та Е-селектин були без змін - відповідно, p = 0,815, p = 0,160.

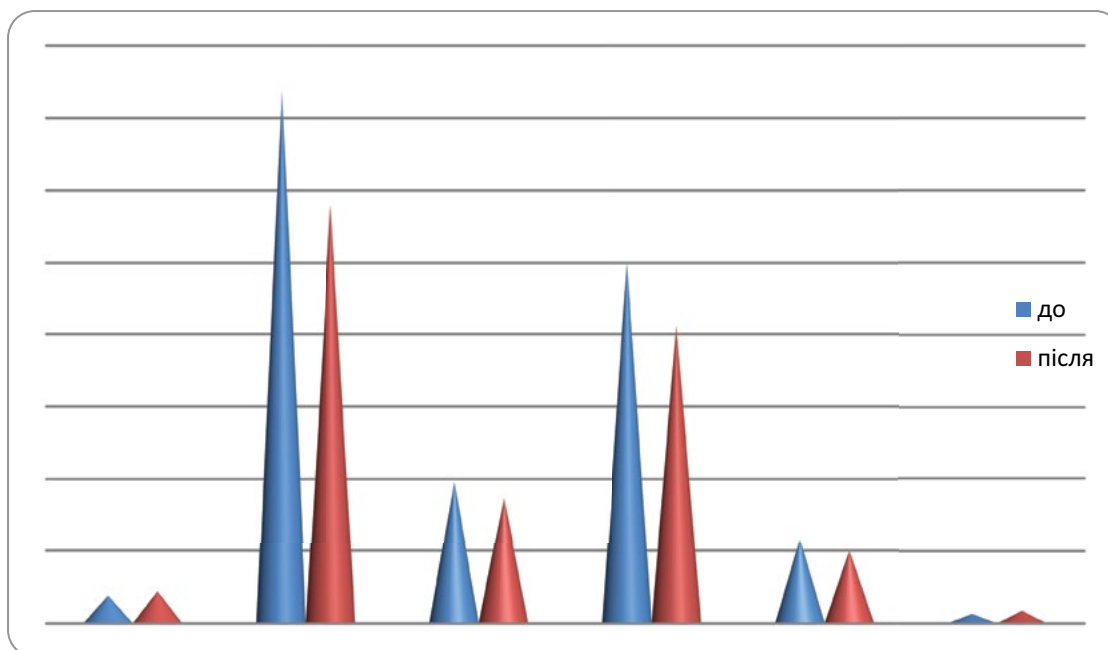


Рис.1. Сироваткові рівні показників імунітету у хворих на непроліферативні форми ХГН, НС до та після лікування ($p \geq 0,05$).

Обговорення. Актуальність та складність проблеми лікування ГН обумовлені тим, що у більшості випадків етіологічний фактор захворювання залишається невстановленим. Багато питань подальшого розвитку захворювання також не з'ясовані – це шляхи прогресування даної патології, причини виникнення резистентності до терапії глюкокортикоїдами та цитостатиками та ін. Це спонукає до визначення нових ланок патогенезу даного захворювання, прогностичних маркерів для розробки більш ефективних, індивідуалізованих методів лікування. В цьому аспекті перспективним є напрямок визначення зв'язку захворювань нирок з алелями HLA-генів, а також з алельними варіантами генів цитокінів [12]. Тому дуже цікавими і такими, що мають важливе практичне значення для клініцистів, вважаємо отримані дані щодо асоціації ХГН, НС з наявністю в фенотипі пацієнта HLA-A23, -24, -28, B8, -38, -41, -44 ($RR \geq 2$); причинна роль з абсолютним ризиком ($\sigma \geq 0,1$) встановлена для HLA-A24, -28.

Типування за локусом В виявило, що у пацієнтів з ХГН, НС відносний ризик обумовлюють B8, -38, -41 та -44 ($RR > 2,0$), що співпало з даними британських дослідників щодо асоціації B8 та B44 з деякими формами ГН [13]. Етіологічну фракцію хвороби складає HLA-B8 ($\sigma = 0,17$), відомо, що цей антиген в популяції зустрічається у осіб з сильним типом імунної відповіді [7].

Таким чином, нами вперше показано, що в українській популяції предикторами розвитку ХГН, НС в дорослому віці є наявність в фенотипі A23, A24, A28; B8, B38, B41, B44. Показана важлива роль антигенів A24 та A28 - етіологічної фракції розвитку як ХГН, НС в цілому, так і його окремих НП форм (ФСГС і ХМЗ), підтверджений не тіль-

ки відносний, але й абсолютний ризик розвитку ФСГС у носіїв A23, B41, B44. Звертає увагу зниження як у хворих на ХГН, НС, так і у разі його НП форм тих самих антигенів, які можна вважати протекторами захворювання – B12 і B16 (ФСГС, МН).

Виявлені особливості антигенів головного комплексу гістосумісності, характерних для хворих як на ХГН, НС, так і його НП форм та, в тому числі залежно від морфологічного діагнозу (ФСГС, МН і ХМЗ), мають важливе діагностичне та прогностичне значення. Звертає увагу підвищена частота зустрічаємості тих HLA, що несуть високий відносний ризик прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) – 1) розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) [14] – A30, B41 при ФСГС, A10 (+атрибутивний ризик) при МГН і B41 при ХМЗ; а також 2) гормонрезистентності [15] – A19+31+32 при ФСГС, B8 у разі МН та ХМЗ. Наявність цих антигенів у пацієнтів з відповідними формами ХГН, НС можна вважати додатковими прогнозо-негативними факторами.

Звертає увагу той факт, що B27 був достовірно підвищений тільки у хворих з проліферативними формами ГН, тоді як жодна з проаналізованих нами НП форм не мала асоціативних зв'язків з цим антигеном, який супроводжує всі відомі на сьогодні патології так званого «кола захворювань HLA-B27» і часто визначається при аутоімунних хворобах – хвороба Бехтерева, хвороба Рейтера (60-80% зустрічаємості) [16, 17].

На даний час безперечним є значення цитокінової ланки в генезі імунізопальних захворювань нирок, до того ж, нирки мають біля 30% всієї ендотеліальної вистілки судин організму (гломерулярні капіляри), це робить їх залежними від функ-

ціонального стану ендотелію, дисфункція якого сприяє розвитку та прогресуванню ХГН [10, 11]. Взаємодія лейкоцитів та ендотелію відбувається постійно через спеціальні адгезивні молекули - Е-селектини на поверхні ендотеліоцитів, ICAM-1 і VCAM-1 як міжклітинні та судинні молекули адгезії. VEGF індукує проліферацію клітин ендотелію, може сприяти міграції макрофагів та, відповідно, впливати на рівень відповідних цитокінів *in situ* [18-20].

Для хворих на НП форми ХГН, НС, проаналізованих нами, з позитивною динамікою в процесі терапії асоційовано зниження сироваткових рівнів TNF- α , MCP-1 і VEGF; високі фонові рівні VEGF при МГН (> 300 пкг/мл) та низькі IL-4 при ФСГС (< 40 пкг/мл) можуть виступати як додаткові прогностичні маркери подальшої відповіді на терапію з розвитком торпідного перебігу.

Висновки. Виявлені HLA-антигени, що асоціюються з розвитком певних непроліферативних форм ХГН, а також особливості цитокінової ланки імунітету у разі ФСГС, МН та ХМЗ, в тому числі

в динаміці лікування. Визначені показники імунітету є додатковими прогностичними маркерами, використання яких дозволить більш диференційовано, індивідуалізовано підходити до призначення терапії хворим на ХГН: ГН, НС.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

В.Є. Дріяєвська – дизайн імунологічного дослідження, статистичний аналіз та написання статті;

М.Б. Величко – план обстеження хворих, їх лікування; аналіз клінічних даних;

О.П. Петрина – типування лімфоцитів та аналіз фенотипів пацієнтів;

Т.В. Порошина – дослідження цитокінів крові, аналіз їх динаміки;

В.М. Непомнящий – патоморфологічні дослідження;

Л.О. Ліксунова – консультації та лікування хворих, аналіз перебігу ГН;

Н.М. Малашевська – дослідження показників ендотеліальної дисфункції.

Література (References):

1. Smirnov A, Kayukov I, Dobronravov V. The concept of risk factors in nephrology: the prevention and treatment of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2008;12(1):7-13. [In Russian]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/v/kontseptsiya-faktorov-riska-v-nefrologii-voprosy-profilaktiki-i-lecheniya-hronicheskoy-bolezni-pochek>
2. Huang Y, Noble N, Zhang J, Xu C, Border W. Renin-stimulated TGF- β expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney International*. 2007;72:45-52. doi:10.1038/sj.ki.5002243
3. Huang Y, Noble N, Zhang J, Xu C, Border W. Renin-stimulated TGF- β expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney International*. 2007;72:45-52. doi:10.1038/sj.ki.5002243
4. Jing-jie Zhao, Xi-bing Wang, Yun Luan, Jun-li Liu, Ling Liu, and Hong-Ying Jia. Association of human leukocyte antigen gene polymorphism and mesangial proliferative glomerulonephritis in a large population-based study. *Biomed Rep*. 2013; 1(5):751-756. doi: 10.3892/br.2013.152
5. Sergio R., Marquez G., Cipriani AM, Hassanhi M, Villalobos CC, Fuenmayor A, et al. HLA class I association with progression to end-stage renal disease in patients from Zulia, Venezuela. *Inmunologia*. 2012;31:37-42. doi:10.1016/j.inmuno.2011.12.001
6. Korotkova P., Valentik M., Movchan E., Maksimov V. Immunogenetic analysis of variants of clinical course and prognosis of chronic glomerulonephritis in Western Siberia. *Therapeutic archive*. 2006; 8: 73-9. [In Russian].
7. Shestakov A. Investigation of the association of a number of candidate genes with chronic glomerulonephritis [dissertation]. Institute of Genetics and Selection of Microorganisms; 2006. [In Russian].
8. Zaretskaya Yu. Clinical immunogenetics. M.: Medicine; 1983, 103 p. [In Russian].
9. Konenkov V., Smolnikova M. Structural foundations and functional significance of allelic polymorphism of genes of human cytokines and their receptors. *Medical immunology*. 2003; 5 (1-2): 11-28. [In Russian].
10. Mangalam A, Taneja V, David C. HLA class II molecules influence susceptibility versus protection in inflammatory diseases by determining the cytokine profile. *J Immunol*. 2013; 190: 513-18. doi: 10.4049/jimmunol.120189
11. Margieva T, Sergeeva T. Participation of markers of endothelial dysfunction in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. *Questions of modern pediatrics*. 2006; 5 (33): C. 22-30. [In Russian].
12. Ostalska-Nowicka D, Zachwieja J, Nowicki M, Kaczmarek E, Siwinska A, Witt M. Vascular endothelial growth factor (VEGF-C1)-dependent inflammatory response of podocytes in nephrotic syndrome glomerulopathies in children: an immunohistochemical approach. *Histopathology*. 2005;46(2):176-83. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02076.x
13. Ruzibakieva M, Aripova T, Kasimov A, Yuldashev U. The meaning of two loci HLA class II haplotypes distribution in chronic glomerulonephritis and chronic kidney disease in uzbek population. *European journal of pharmaceutical and medical research*. 2018;5(6):420-23.

14. *Rashid H, Papiha S, Agroyannis B.* The association of HLA and other genetic markers with glomerulonephritis. *Hum Genet.* 1983;63:38-44.
15. *Kolesnik M., Drannik G., Driyanska V., Petrina O., Velychko M.* HLA-phenotype in the patients with chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome. *Journal of the NAS of Ukraine.* 2014;2(20):206-11. [In Ukrainian].
16. *Kolesnik M., Driyanska V., Drannik G., O. Petrina, M. Velychko., Nepomnyaschiy V., Liksunova L.* Associations of peculiarities of HLA-phenotype and the sensibility to the corticosteroid treatment in patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome. 2013;1(37):37-45. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.1(37).2013.07
17. *Lechler R.* HLA and disease. London, Academic press limited; 1994. 186 p.
18. *Levey A, Atkins R, Coresh J, Cohen E, Collins A, Eckardt K et al.* Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney International.* 2007; 72: 247–259. doi: 10.1038/sj.ki.5002343
19. *Melnikov Yu, Makarova T.* Endothelial dysfunction as the central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal.* 2015; 96 (4): 659-665. [In Russian]. doi: 10.17750/KMJ2015-659.
20. *Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I.* The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci.* 2013; 9 (10): 1057-69. doi: 10.7150/ijbs.7502