

**М. О. Колесник, В. Є. Дріяньська, Г. М. Драннік, І. В. Багдасарова,
О. П. Петрина, М. Б. Величко, С. П. Фоміна**

Державна установа “Інститут нефрології НАМН України”, 04050 Київ

HLA-ФЕНОТИП У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ

Показана асоціація відносного ризику ($RR \geq 2$) хронічного гломерулонефриту (ХГН) з нефротичним синдромом (НС) із *HLA-B21*, -27, -38, -41, *DR4*, -5 у дітей ($n = 255$) та *A23*, -24, -28, *B8*, -38, -41, -44, *DR1*, -4, -w52 у дорослих ($n = 244$). Причинна роль ($\sigma \geq 0,1$) у патогенезі хронічної хвороби нирок, ХГН з НС показана для *DR5* у дітей та *A24*, -28, *B8*, *DR1*, -4, -w52 у дорослих. Для розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) відносний ризик високий ($RR \geq 2$) при наявності *HLA-A28*, -29, *B27*, -40 у дітей ($n = 34$) та *A10*, -29, -30, -41, -51, *DR4* у дорослих ($n = 270$). Виявлений атрибутивний ризик ($\sigma \geq 0,1$) розвитку ХНН на фоні ХГН з НС при наявності у дітей *A28*, *B27*, -40, а у дорослих — *A10*. У дітей, хворих на ХГН з НС, гормончутливість (ГЧ) асоціюється з наявністю антигенів *HLA-A10*, *DR4*, атрибутивний ризик гормонрезистентності (ГР) до терапії глюкокортикостероїдами високий у носіїв *A24*, *B14*, -21, -41, *DR7*, а у дорослих, відповідно, *HLA-B14*, -38, -51, *DRw52* (ГЧ) і *A19+31+32*, *B8*, -55 (ГР). Визначена асоціація деяких антигенів *HLA*-фенотипу з ХГН з НС із чутливістю/резистентністю до глюкокортикостероїдів свідчить про необхідність проведення подальших досліджень генетичних асоціацій (у тому числі пов'язаних із детермінованістю стану імунної системи), що, можливо, дасть змогу оптимізувати вибір лікування та прогнозувати перебіг захворювання у дітей та дорослих.

Ключові слова: *HLA*-фенотип, хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, гормончутливість, гормонрезистентність.

Важливою проблемою сучасної медицини є збільшення кількості хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) у загальній структурі захворюваності, значну частку серед них складають пацієнти з хронічним гломерулонефритом (ХГН) та нефротичним синдромом (НС) [1, 2, 8, 13]. Залишаються невирішеними проблеми резистентності ХГН до лікування та прогресування з формуванням хронічної ниркової недостатності (ХНН) і необхідністю лікування діалізами методами.

ХГН з НС належать до захворювань, в основі розвитку яких лежать імунні механізми, а важливе місце у формуванні та регуляції імунної відповіді

займають гени головного комплексу гістосумісності — *human leucocyte antigens (HLA)* [7, 9, 17]. Система *HLA* здійснює регуляцію імунної відповіді від її початку до завершення, а також забезпечує так званий *HLA-DR*-опосередкований апоптоз та апоптоз *B*-лімфоцитів [11, 14, 15, 17].

Висунуто кілька гіпотез для пояснення механізмів впливу продуктів *HLA*-комплексу на виникнення та перебіг захворювань. Пошук основ схильності до певних захворювань дозволив розкрити деякі генетичні механізми, пов'язані з *HLA*-антигенами, в тому числі і для ХХН [20, 24].

Відділ нефрології та діалізу

М. О. Колесник — директор інституту, зав. відділом, чл.-кор. НАМН України

М. Б. Величко — пров.н.с., к.м.н. (nauca@nephrology.kiev.ua)

Лабораторія імунології

В. Є. Дріяньська — заст. директора з наукової роботи, зав. лабораторією, д.м.н., професор

Г. М. Драннік — пров.н.с., д.м.н., професор

О. П. Петрина — н.с., к.б.н.

Відділ дитячої нефрології

І. В. Багдасарова — зав. відділом, д.м.н., професор

С. П. Фоміна — пров.н.с. д.м.н.

© М. О. Колесник, В. Є. Дріяньська, Г. М. Драннік, І. В. Багдасарова, О. П. Петрина, М. Б. Величко, С. П. Фоміна, 2014.

Встановлена наявність популяційного (міжетнічного) поліморфізму *HLA* — частота тієї чи іншої специфічності антигенів гістосумісності на расовому/етнічному рівні має виражені відмінності, що пояснюються багатьма причинами; таким чином, є необхідність урахування частоти розподілу антигенів, які більш характерні для української популяції. Залишається невизначеною асоціація *HLA*-фенотипу з підвищеним ризиком розвитку і прогресування ХХН, у тому числі унаслідок індивідуальної резистентності до імунотропної терапії. В якості терапії індукції при лікуванні хворих на ХГН з НС за показаннями призначають глюкокортикостероїди як монотерапію чи комбінуючи їх з інгібіторами кальциневрину, циклофосфаном, азатиоприном та ін. Ефективність такого лікування у дорослих коливається від 25 до 80 %; дещо кращі результати — у пацієнтів дитячого віку.

Мета роботи — визначити особливості *HLA*-фенотипів у хворих на ХГН з НС, їх зв'язок з клінічним перебігом для встановлення предикторів прогресування захворювання та відповіді на терапію глюкокортикостероїдами.

Обстежувані та методи. Визначали особливості *HLA*-фенотипів у 770 пацієнтів (235 дітей і 515 дорослих) з ХГН та НС, які лікувались в клініках ДУ "Інститут нефрології НАМН України". Серед залучених до обстеження дітей 106 були гормончутливі (ГЧ), 54 — гормонрезистентний (ГР) та 60 — частково гормонрезистентні (ЧГР) до ініціального лікування глюкокортикостероїдами; 34 — з ХХН V ст. Серед дорослих було 245 хворих на ХХН I-II ст., з яких 64 пацієнти — ГЧ, 39 — ГР, і 270 — з ХХН V ст. Групу контролю для аналізу розподілу *HLA*-фенотипів склали 350 здорових донорів — мешканців Києва.

HLA-антигени визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Тerasaki із застосуванням спеціальної панелі анти-*HLA* сироваток (20 антигенів локусу *A*, 31 антиген локусу *B* і 9 антигенів локусу *DR*). Лімфоцити, що підлягали типуванню, виділяли з гепаринізованої периферичної крові центрифугуванням у градієнті густини фікол-верографіна.

Достовірність різниці у частоті *HLA*-антигенів оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат для таблиць 2×2. У випадках, коли один із показників був менше 10, для оцінки достовірності різниці використовували точний метод Фішера.

Величину відносного ризику захворювання (*RR*) визначали за формулою:

$$RR = ab/vg,$$

де *a* — кількість хворих, позитивних за даним антигеном (*Ag*), *b* — кількість осіб контролю, нега-

тивних за даним антигеном, *v* — кількість хворих, негативних за даним антигеном, *g* — кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. Значимими вважали показники $RR > 2,0$ [4].

Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою:

$$\sigma = x - y/1 - y,$$

де *x* — частота реєстрації антигену у хворих, *y* — у здорових.

Даний показник дозволяє об'єктивно оцінити причинну роль у етіопатогенезі захворювання одного з кількох антигенів-провокаторів, для яких *RR* був $> 2,0$. Достовірним вважали показник $\sigma > 0,1$ [4].

Результати та їх обговорення. Результати проведеної роботи аналізували відповідно до трьох поставлених задач: визначення антигенів ризику розвитку ХГН з НС, асоціацій з результатами ініціального лікування за даними розподілу *HLA* в групах чутливих/резистентних до глюкокортикостероїдів та особливостей частоти антигенів гістосумісності у пацієнтів із ХНН.

У дітей, хворих на ХГН з НС відносний ризик несуть антигени *B21* та *B27* (табл. 1). Серед антигенів II класу відносний ризик обумовлюють *DR4* та *DR5*, який є і етіологічним фактором ($\sigma = 0,45$) (див. табл. 1).

Таблиця 1

Частота розподілу *HLA*-антигенів, що несуть підвищений відносний та абсолютний ризик ХГН з НС у дітей

Показник	Виявлено Ag, n		Частота Ag, %		RR (P)	σ
	здорові	хворі	здорові	хворі		
<i>HLA-B</i> (здорові — 350, хворі — 255)						
<i>B21</i>	20	31	5,71	12,16	2,28 (0,009)	0,07
<i>B27</i>	29	39	8,28	15,29	2,00 (0,011)	0,08
<i>B38</i>	3	4	0,86	1,58	2,10 (0,675)	0,01
<i>B41</i>	3	8	0,86	2,35	2,79 (0,08)	0,02
<i>HLA-DR</i> (здорові — 111, хворі — 35)						
<i>DR4</i>	6	4	5,40	11,40	2,25	0,06
<i>DR5</i>	48	24	43,24	68,60	2,87 (0,015)	0,45

У дорослих хворих на ХГН, НС відносний ризик складають *A23*, *A24* і *A28*, останні два належать також і до етіологічної фракції (табл. 2). У локусі *B* відносний ризик обумовлюють антигени *B8*, *B38*, *B41* і *B44*, причинну роль відіграє *B8* ($\sigma = 0,17$) (див. табл. 2). У локусі *DR* відносний та атрибутивний ризик обумовлюють антигени *DR1*, *DR4* та *DRw52* (див. табл. 2).

Аналіз гаплотипів за локусами *A* і *B* показав, що у дітей і дорослих етіологічну фракцію ХГН,

НС складає гаплотип *A2B35*, а відносний ризик — гаплотипи *A1B35*, *A2B13*, *A2B40* та *A11B8* (табл. 3).

Таблиця 2

Частота розподілу *HLA*-антигенів, що несуть підвищений відносний та абсолютний ризик ХГН з НС у дорослих

Показник	Виявлено Ag, <i>n</i>		Частота Ag, %		RR (<i>P</i>)	σ
	здо-рові	хворі	здо-рові	хворі		
<i>HLA-A, B</i> (здорові — 350, хворі — 244)						
A23	8	17	2,30	6,97	3,20 (0,009)	0,05
A24	22	33	6,30	13,52	2,33 (0,015)	0,10
A28	28	38	8,00	15,57	2,13 (0,012)	0,10
A29	1	5	0,30	2,05	7,16 (0,379)	0,02
A30	2	6	0,60	2,46	4,40 (0,208)	0,02
B8	47	70	13,40	28,69	2,56 (0,001)	0,17
B38	3	11	0,86	4,51	5,05 (0,017)	0,03
B41	3	11	0,86	4,51	5,05 (0,017)	0,03
B44	1	16	0,30	6,56	23,45 (0,001)	0,06
<i>HLA-DR</i> (здорові — 111, хворі — 30)						
DR1	21	10	18,92	33,33	2,14	0,18
DR4	6	8	5,40	26,67	6,36 (0,025)	0,23
DRw52	6	5	5,40	16,67	4,04 (0,05)	0,12

Таблиця 3

Частота розподілу *HLA-A, B* гаплотипів, спільних для дітей і дорослих, хворих на ХГН з НС

Група	Гаплотипи, <i>n</i>		Частота гаплотипів, %		RR (<i>P</i>)	σ
	конт-роль (<i>n</i> = 350)	хворі (<i>n</i> = 500)	конт-роль	хворі		
A2B35						
Діти (<i>n</i> = 255)	17	36	14,12	3,26 (0,001)	0,1	
Дорослі (<i>n</i> = 245)		30	12,25	2,77 (0,002)		
A1B35						
Діти	5	13	1,43	5,14 3,80 (0,018)	0,03	
Дорослі		16	6,53 4,92 (0,002)	0,05		
A2B13						
Діти	20	31	5,72	12,16 2,06 (0,009)	0,07	
Дорослі		30	12,25 2,30 (0,002)	0,07		
A2B40						
Діти	3	11	0,85	4,31 5,59 (0,012)	0,04	
Дорослі		10	4,08 5,0 (0,019)	0,03		
A11B8						
Діти	3	17	0,85	6,72 8,90 (0,001)	0,06	
Дорослі		11	4,49 5,8 (0,031)	0,04		

У локусі *DR* у дітей достовірно часто зустрічаються та складають етіологічну фракцію гап-

типи *DR5DR7* з коефіцієнтом відносного ризику $RR = 4,13$ і $\sigma = 0,25$ ($P = 0,039$) та *DR2DR5* з $RR = 2,89$ і $\sigma = 0,19$ ($P = 0,05$), у дорослих різниця достовірна для гаплотипу *DR4DR7* ($P = 0,032$).

Метою наступного фрагмента роботи було виявлення можливої асоціації між *HLA* та чутливістю до лікування глюкокортикостероїдами. У групі дітей, хворих на ХГН, які були ГЧ, достовірні критерії відносного та атрибутивного ризику визначені для *A10* (табл. 4). У групі ГР дітей це *A24*, *B14*, *B21*, *B41* (див. табл. 4), гаплотип *A2B14* ($RR = 5,6$ і $\sigma = 0,14$), а для ЧГР — також *B21* ($P = 0,05$).

Оскільки встановлена підвищена частота антигену *B27* в усіх групах дітей, хворих на ХГН (ГЧ, ГР та ЧГР) (табл. 4), його не можна вважати показником чутливості до терапії глюкокортикостероїдами. Загалом відомо, що локус *HLA B27*, який у дітей, хворих на ХГН зустрічається у 2 рази частіше, ніж у здорових, асоціюється зі схильністю до розвитку таких тяжких патологій як хвороба Бехтерева, хвороба Рейтера, де його частота сягає 60-80 % [26]. Показано, що у носіїв цього антигену підвищена схильність до дефекту сполучної тканини, що супроводжує всі відомі на сьогодні патології так званого кола захворювань *HLA-B27* [26].

Дослідження 35 пацієнтів за локусом *DR* дозволило зробити висновки, що відносний ризик та етіологічну фракцію ГЧ групи у дітей обумовили *DR2* ($RR = 3,16$, $\sigma = 0,49$) та *DR4* ($RR = 4,78$, $\sigma = 0,17$). ГР обумовлена антигеном *DR7* ($RR = 5,45$, $\sigma = 0,68$), який виявлено в усіх дітей цієї групи ($P = 0,016$). У 4 дітей, які померли від ХНН, був також виявлений *HLA-DR7*.

ГЧ у дорослих хворих асоціюється з *A11*, -23, -30 та *B14*, -38, -51 (див. табл. 4). Спліт *A19+31+32* і антигени *A28*, -30 і *B8*, -41, -44 часто зустрічаються в групах ГЧ та ГР, і тому не можуть обумовлювати чутливість/резистентність до терапії (див. табл. 4). У дорослих хворих з ГЧ асоціюється *DRw52* ($RR = 7,0$, $\sigma = 0,25$, $P = 0,005$), а *DR4* достовірно часто виявляється в обох групах (відповідно, $P = 0,005$ і $0,013$).

Подальший аналіз фенотипів хворих на ХНН V ст. показав, що у дітей її формування асоціюється з підвищеною частотою *B27* ($RR = 3,99$, $P = 0,011$), який зустрічався часто в усіх групах незалежно від чутливості до стероїдної терапії (див. табл. 4). Встановлено достовірне зниження у дітей, хворих на ХНН V ст., частоти *A28* ($RR = 3,53$, $\sigma = 0,17$, $P = 0,027$) і *B41* ($RR = 11,19$, $P = 0,05$); можливо такі діти, починаючи хворіти в дитинстві, мають персистуючий перебіг захворювання без швидкого прогресування, тому антигени *A28* і *B41* часто зустрічаються у пацієнтів з ХГН та НС у дорослому віці (див. табл. 2).

Таблиця 4
Частота розподілу HLA-A, B антигенів у групах
гормончутливих та гормонрезистентних хворих на ХГН з НС

Показ- ник	Виявлено Аг, n		Частота Аг, %		RR (P)	σ
	здо- рові	хворі	здо- рові	хворі		
ГЧ діти, n = 96						
A10	60	27	17,14	28,13	2,00 (0,031)	0,13
B27	29	18	8,28	18,75	2,55 (0,011)	0,11
ГР діти, n = 51						
A24	22	9	6,29	17,64	3,19 (0,029)	0,12
B14	25	16	7,14	31,37	5,95 (0,001)	0,26
B21	20	10	5,71	19,61	4,03 (0,007)	0,15
B27	29	10	8,28	19,61	2,87 (0,044)	0,12
B41	3	4	0,86	7,84	9,84 (0,028)	0,10
B21+49 +50	22	10	6,29	19,61	3,64 (0,012)	0,14
ГЧ дорослі, n = 64						
A11	57	20	16,3	31,25	2,34 (0,014)	0,18
A23	8	8	2,3	12,50	6,10 (0,005)	0,11
A28	28	23	8,0	35,97	6,48 (0,001)	0,3
A30	2	4	0,6	6,25	11,61 (0,026)	0,06
B8	47	20	13,4	31,25	2,90 (0,002)	0,21
B14	25	17	7,1	26,56	4,70 (0,001)	0,21
B38	3	4	0,8	6,25	7,70 (0,046)	0,05
B41	3	8	0,8	12,5	16,53 (0,001)	0,12
B44	1	11	0,3	17,19	49,98 (0,001)	0,12
B51	5	5	1,4	7,80	5,8 (0,036)	0,06
ГР дорослі, n = 38						
A28	28	9	8,0	23,68	3,58 (0,018)	0,17
A19+31 +32	35	9	10	26,32	3,20 (0,050)	0,18
A30	2	3	0,6	7,90	14,96 (0,041)	0,07
B8	47	10	13,40	38,46	4,03 (0,008)	0,29
B41	3	5	0,8	13,16	17,53 (0,003)	0,1
B44	1	9	0,3	23,68	108,56 (0,001)	0,24
B55	0	3	0	7,90		

Було встановлено, що предиктором ГР у дітей можна вважати гаплотип A2B14, який обумовлює етіологічну фракцію цієї групи і не характерний для ГЧ пацієнтів. Цей гаплотип також виявився фактором ризику розвитку ХНН у дітей ($RR = 4,49$, $P = 0,049$), що обумовлює причинну роль у втраті функції нирок ($\sigma = 0,11$, $P = 0,049$), так само як A2B27 ($RR = 9,1$, $\sigma = 0,16$, $P = 0,004$), A2B40 ($RR = 25,6$, $\sigma = 0,17$, $P < 0,001$), A3B14 і A11B8 ($\sigma = 0,11$, $P = 0,012$). Антиген B14 зустрічався у третини резистентних до терапії дітей з ХГН (див. табл. 4), що достовірно відрізнялось від групи ГЧ з 4% ($P < 0,001$).

У дорослих хворих із ХХН V ст. достовірно частіше, порівняно з контрольною групою, зустрі-

чаються A10 ($RR = 2,54$, $P < 0,001$, $\sigma = 0,21$), B41 ($RR = 10,27$, $P < 0,001$), B51 ($RR = 7,07$, $P < 0,001$) та DR4 ($RR = 2,02$, $P < 0,001$).

Спліт A19+31+32, DR4 асоціюється з ГР у дорослих, а A24 — у дітей (див. табл. 4).

У дорослих і у дітей відносний ризик втрати функції нирок (так само, як і розвитку ХГН з НС, див. табл. 3) обумовлює гаплотип A2B40 ($RR = 11,10$, $P < 0,001$, $\sigma = 0,08$), який складає етіологічну фракцію ХХН V ст. у дітей ($\sigma = 0,16$ та $0,17$). Достовірно часто зустрічалися в фенотипі у таких пацієнтів гаплотипи A9B14, A10B14 (14 і 22 випадки), яких не виявлено у 350 здорових осіб ($P < 0,001$).

Отже, у дітей та дорослих з розвитком ХГН, НС асоціюють B41 і DR4, а антигени A24 і B41, частота яких підвищена у ГР дітей, надалі обумовлюють підвищений відносний та атрибутивний (для A24) ризик цього захворювання у дорослих.

A10, так само як і DR4, обумовлює етіологічну фракцію для ГЧ дітей, хворих на ХГН. Такі діти мали кращі результати лікування, з часом переходячи в групу дорослих хворих (останній антиген забезпечує відносний ризик та етіологічну фракцію вже у цій групі), а також обумовлюють атрибутивний ризик розвитку ХНН.

Асоціативний зв'язок антигену A10 з розвитком ХНН у дорослих підтвердили також Е. Т. Омуралієва, А. А. Сопуєв, вивчаючи HLA-антигени в осіб киргизької популяції [14].

У дітей обумовлюють відносний ризик і складають етіологічну фракцію ГР антигени локусів B14, B21 і B41, які також асоціюють з розвитком ХНН, тобто є прогностично несприятливим для хворих з ХГН, НС. Наші дані щодо виявлення антигенів HLA-B14 і B41 у хворих на ХГН підтверджують повідомлення А. Е. Шестакова [21].

Отримані нами дані співпадають з висновками досліджень відділу нефрології Московського НДІ педіатрії та дитячої хірургії МОЗ РФ, які виявили високу частоту зустрічальності у дітей з ХГН HLA DR5 і наявність у фенотипі DR5- або DR7-антигенів, що асоціювалось з ГР у дітей з ХГН та НС [5].

Аналіз літератури показав, що з визначеними нами антигенами-провокаторами ХГН у дорослих (HLA-A24 і B8) існує позитивна асоціація щодо atopічного дерматиту [10, 18]. Антиген B8 часто зустрічається у пацієнтів з аутоімунною та алергічною патологією: дерматоміозит, екзогенний алергічний альвеоліт [22], дифузний токсичний зоб, аутоімунний тиреоїдит [6], гепатит [23] і хронічний гастрит типу А [19], розвиток яких асоціюється не лише з B8, але й DR4.

Дослідженнями з використанням сучасних методів імуногенетики показано, що антиген B8 обумовлює підвищену готовність до утворення

імуних комплексів антиген-антитіло, недостатню функціональну активність макрофагів по відношенню до їх елімінації, а також певну чутливість до нефритогенних штамів стрептококів, що може сприяти розвитку ХГН [3, 21].

Отримані нами дані щодо HLA-антигенів дітей та дорослих, які асоціюються з ХГН з НС,

чутливістю/резистентністю до глюкокортикостероїдів свідчать про необхідність подальших досліджень генетичних асоціацій, у тому числі пов'язаних з детермінованістю стану імунної системи, що, можливо, дасть змогу оптимізувати вибір лікування та прогноз перебігу ХГН у дорослих і дітей.

Список використаної літератури

1. Багдасарова І. В., Фомина С. П. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей // Современная педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 154-158.
2. Ведерникова С. Л., Сайгак Н. В., Алехнович А. В. Распространенность и структура заболеваний почек у пациентов по данным амбулаторно-поликлинического приема // Нефрология и диализ. — 2010. — 12, № 2. — С. 111-115.
3. Дранник Г. Н., Монтаг Т. С., Золотковская О. З. Антиген HLA-B8 как возможный фактор риска развития заболеваний, сопровождающихся аутоиммунным компонентом // Урология и нефрология. — 1988. — № 6. — С. 20-23.
4. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика. — М.: Медицина, 1983. — 103 с.
5. Игнатова М. С. Проблемы нефрологии детского возраста на рубеже столетий // Рос. вестн. — 1998. — № 1. — С. 37-42.
6. Камінський О. В. Хронічний аутоімунний тироїдит (еіологія, патогенез, радіаційні аспекти) // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 1. — С. 16-22.
7. Карпентер Ч. Главный комплекс гистосовместимости // Внутренние болезни. — М.: Изд-во "Практика", 2002. — Т. 2. — С. 2138-2146.
8. Колесник М. О., Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Владзієвська Г. С. Медико-санітарна допомога хворим нефрологічного профілю в Україні у 2007 році // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2008. — № 4. — С. 7-15.
9. Кононков В. И., Смольникова М. В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Мед. иммунол. — 2003. — 5, № 1-2. — С. 11-28.
10. Курченко А. І. Атопічний дерматит: характеристика змін системного та локального імунітету: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2007. — 27 с.
11. Лутай М. І., Гавриленко Т. І., Мінченко Ж. М. та ін. Імунопатологічні реакції та імуногенетичні чинники при ішемічній хворобі серця // Журн. АМН України. — 2010. — 16, № 2. — С. 245-261.
12. Малышев В. А. Аутоиммунные эндокринопатии // Здоров'я України. — 2001. — № 11. — С. 29-32.
13. Настаушева Т. Л., Швырев А. П., Кулакова Е. Н. и др. Результаты эпидемиологического исследования нефротического синдрома у детей по данным регионального регистра больных // Нефрология и диализ. — 2010. — 12, № 2. — С. 90-97.
14. Омуралиева Э. Т., Сопуев А. HLA-антигены у лиц кыргызской популяции с различными формами ХПН // [Электронный ресурс]. — Режим доступа: art.russmed.ru/full_immunology_28_russ-med.html].
15. Паунова С. С. Апоптоз — физиология и патология // Нефрология и диализ. — 2004. — 6, № 2. — С. 132-137.
16. Связь между антигенами системы HLA и различными заболеваниями // [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.vechnayamolodost.Ru/pages/poplem/svjazmezha5b.html>.
17. Смольникова М. В., Кононков В. И. Клиническая иммуногенетика заболеваний человека // Мед. иммунол. — 2001. — 3, № 3. — С. 379-389.
18. Феденко Е. С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии // Consilium Medicum. — 2001. — 3, № 4. — С. 11-15.
19. Хронічний гастрит [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.veda.kiev.ua/xronichnyj-gastryt>.
20. Шабалов Н. П. Заболевания, ассоциированные с HLA-антигенами // [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.vechnayamolodost.Ru/pages/poplem/svjazmezha5b.html.
21. Шестаков А. Е. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с хроническим гломерулонефритом: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 2006. — 28 с.
22. Bourke S. J., Dalphin J. C., Boyd G. et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts // Eur. Respir. J. — 2001. — 32, Suppl. — P. 81S-92S.
23. Czaja A. J., Cassani F., Cataleta M. et al. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis // Hepatology. — 1996. — 24, № 5. — P. 1068-1073.
24. Gluhovschi C., Potencz E., Lazar E. et al. What is the significance of HLA-DR antigen expression in the extraglomerular mesangium in glomerulonephritis // Hum Immunol. — 2012. — 73, № 11. — P. 1098-1101.
25. Hillerdal G., Safvenberg J. HLA B27: a risk factor for lung disease? // Lancet. — 1983. — 2, № 8360. — P. 1195.
26. Lechler R. HLA and disease. — London, UK, 1994. — 186 p.
27. Levey A. S., Atkins R., Coresh J. et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives — a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes // Kidney Internat. — 2007. — 72. — P. 247-259.
28. Schwartz G. J., Munoz A., Schneider M. F. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD // J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — 20. — P. 629-637.

Одержано 13.02.2014

HLA-ФЕНОТИП У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Н. А. Колесник, В. Е. Дриянская, Г. Н. Дранник, И. В. Багдасарова, Е. П. Петрина,
М. Б. Величко, С. П. Фомина

Государственное учреждение “Институт нефрологии НАМН Украины”, 04050 Киев

Показана ассоциация хронического гломерулонефрита (ХГН), нефротического синдрома (НС) ($RR \geq 2$) с антигенами *HLA-B21*, -27, -38, -41, *DR 4*, -5 у детей ($n = 255$) и *A23*, -24, -28; *B8*, -38, -41, -44, *DR1*, -4, -w52 у взрослых пациентов ($n = 244$). Причинная роль ($\sigma \geq 0,1$) для ХГН с НС определена для *DR5* у детей и *A24*, -28, -B8, *DR1*, -4, -w52 у взрослых. Для развития хронической почечной недостаточности (ХПН) относительный риск высокий ($RR \geq 2$) при наличии *HLA A28*, -29, *B27*, -40 у детей ($n = 34$) и *A10*, -29, -30, -41, -51, *DR4* у взрослых ($n = 270$). Выявлен атрибутивный риск ($\sigma \geq 0,1$) развития ХПН на фоне ХГН с НС при наличии у детей *A28*, *B27*, -40, а у взрослых — *A10*. У детей с ХПН и НС гормончувствительность (ГЧ) ассоциирована с антигенами *HLA-A10*, *DR4*, атрибутивный риск гормонрезистентности (ГР) к стероидотерапии высокий для носителей *A24*, *B14*, -21, -41, *DR7*, а у взрослых, соответственно, *HLA-B14*, -38, -51, *DRw52* (ГЧ) и *A19+31+32*, *B8*, -55 (ГР). Показанная ассоциация некоторых антигенов *HLA*-фенотипа с ХГН, НС, чувствительностью/резистентностью к глюкокортикостероидам свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований генетических ассоциаций (в том числе связанных с детерминированностью состояния иммунной системы), что, возможно, позволит оптимизировать выбор лечения и прогнозировать течение заболевания у детей и взрослых.

HLA-PHENOTYPE IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME

M. A. Kolesnyk, V. Ya. Dryianskaia, G. N. Drannik, I. V. Bagdasarova, O. P. Petrina,
M. B. Velychko, S. P. Fomina

State Institution “Institute of Nephrology NAMS Ukraine”, 04050 Kyiv

Presented is the association of chronic glomerulonephritis (CGN) and nephrotic syndrome (NS) with antigens *HLA-B21*, -27, -38, -41, *DR 4*, -5 in children ($n = 255$) and *A23*, -24, -28; *B8*, -38, -41, -44, *DR1*, -4, -w52 in adult patients ($n = 244$). A causal role ($\sigma \geq 0.1$) for CGN with NS was determined for *DR5* in children and *A24*, -28, -B8, *DR1*, -4, -w52 in adults. The relative risk of development of chronic renal insufficiency (CRI) ($RR \geq 2$) was high in the presence of *HLA A28*, -29, *B27*, -40 in children ($n = 34$) and *A10*, -29, -30, -41, -51, *DR4* in adults ($n = 270$). Revealed was an attributive risk ($\sigma \geq 0.1$) of development of CGN with NS in the presence of *A28*, *B27*, -40 in children and *A10* – in adults. In children with CRI and NS the hormonal sensitivity (HS) was associated with antigens *HLA-A10*, *DR4*, the attributive risk of hormone resistance (HR) to steroid therapy was high for carriers of *A24*, *B14*, -21, -41, *DR7*, and in adults — *HLA-B14*, -38, -51, *DRw52* (HS) и *A19+31+32*, *B8*, -55 (HR), respectively. The observed association of some antigens of *HLA*-phenotype with CGN along with NS, sensibility/ resistance of glucocorticoids suggest the need for conducting additional studies of the genetic associations (including those related to determinancy of the state of the immune system); this might optimize the choice of treatment and forecast the course of disease in children and adults.