

УДК 616.61-008.6-036.12-097-053.2

**HLA-ФЕНОТИП У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК,  
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ, ОСОБЛИВОСТІ  
У ГОРМОНЧУТЛИВИХ І –РЕЗИСТЕНТНИХ ПАЦІЄНТІВ***ПЕТРИНА О. П., ДРАННИК Г. М., ДРІЯНСЬКА В. Є., БАГДАСАРОВА І. В.,  
ФОМІНА С. П., ВЕЛИЧКО М. Б.,*

ДУ «Інститут нефрології НАМН» України

На сучасному етапі розвитку медицини питання, пов'язані з механізмами розвитку уражень нирок, в тому числі імуногенетичними, є актуальними та мають важливу практичну спрямованість. Гломерулонефрит, в порівнянні з іншими нефропатіями, має більш швидкі темпи прогресування і є імуноопосередкованим захворюванням нирок [5, 10, 12]. Хронічний гломерулонефрит є найчастішою причиною хронічної ниркової недостатності (ХНН), яка потребує лікування позанирковими методами очищення крові та пересадкою нирки.

Адекватність терапії хронічного гломерулонефриту з нефротичним синдромом (ХГН, НС) суттєво впливає на прогноз та наслідки захворювання. Одним з сучасних підходів до підвищення ефективності лікування хворих можна вважати дослідження механізмів порушень імунної системи з визначенням особливостей як стандартних показників імунітету, так і факторів міжклітинної кооперації - продукції цитокінів, рецепторів міжклітинної адгезії, проапоптотичних маркерів - та використання цих показників з метою прогнозування перебігу ГН та розробки більш індивідуалізованої тактики терапії хворих [13, 14].

В основі патогенетичного лікування більшості форм гломерулонефритів лежить імуносупресивна терапія стероїдами та цитостатичними препаратами і актуальним лишається питання чутливості нефротичного синдрому до стероїдів. В світі постійно проводиться пошук шляхів оптимізації лікування цієї групи хворих. Але, незважаючи на численність клінічних досліджень з використанням принципів доказової медицини щодо програм лікування, підхід до первинного гломерулонефриту, нефротичного синдрому у дітей не уніфіковано. В цьому відношенні цікавими є дослідження взаємозв'язку між HLA фенотипом і нефротичним синдромом [6], з метою прогнозування перебігу захворювання, хронізації процесу з розвитком хронічної хвороби нирок (ХХН) і вибору адекватної терапії.

**Мета роботи** - встановити розподіл антигенів гістосумісності (HLA-A, B, DR) у дітей, хворих на ХГН, НС із збереженою та порушеною функці-

єю нирок та виявити особливості розподілу залежно від чутливості до стероїдів

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Вивчали розподіл HLA-антигенів у 255 дітей з ХХН I-II ст., ХГН, НС та 34 дітей хворих на хронічну хворобу нирок V ст. в порівнянні з 350 здоровими донорами. Аналіз після проведеного лікування дозволив виявити, що 96 дітей були чутливі до лікування стероїдами – гормонозалежні (1 гр.), 51 – гормонорезистентні (2 гр.) та 55 – частково-гормонорезистентні.

Пацієнти отримували комбіновану імунотропну терапію згідно протоколу - індукція ремісії за допомогою ГК та тривале призначення імунодепресантів [1]. В залежності від чутливості до ГК терапії традиційно визначені групи гормоночутливих та гормонорезистентних хворих (ГЧ та ГР).

Пацієнти проходили обстеження на різних етапах захворювання - в періоді розгорнутих клінічних проявів захворювання до призначення лікування (1 етап: до лікування), в кінці застосування максимальних доз препаратів (2 етап: 8-10 тижнів), на підтримуючій терапії (3 етап: 6-9 місяців) та після завершення програми лікування через 1.5-3 роки (4 етап: катамнез).

Ефективність лікування оцінено як повна клініко-лабораторна ремісія (ПР - відсутність набряків, нормалізація біохімічних показників і аналізів сечі), часткова клініко-лабораторна ремісія (ЧР - відсутність набряків, значне покращення біохімічних показників, протеїнурія не більше 1 г/д), відсутність ефекту – торпідний чи прогресуючий перебіг (ТП).

На кожному етапі спостереження комплекс обстеження включав загальноприйнятні методи (огляд, загальний та біохімічний аналізи крові, визначення добової протеїнурії, вивчення сечового осаду та концентраційної спроможності нирок, УЗД органів черевної порожнини, екскреторна урографія, тощо) та спеціальні дослідження.

Стан гломерулярної фільтрації було оцінено за ШКФ з використанням стандартної формули Шварца (Schwartz G.J.) [14]:

$$\text{ШКФ} = \frac{K \times \text{зріст (в см)}}{\text{креатинін сироватки крові (в мг/дл)}}$$

де К – константа, яка складає 0.55 (у хлопчиків-підлітків старше 13 років – 0.7, дітей до 1 року – 0.45, недоношених дітей до 1 року – 0.33). В зв'язку з переходом на стандартну систему виміру, при якій креатинінемія розраховується в мкмоль/л, було використано додатковий коефіцієнт:

$$0.0113 \times \text{мкмоль/л} = \text{мг/дл}$$

Через це адаптована формула набула кінцевого вигляду:

$$\text{ШКФ} = \frac{K \times \text{зріст (в см)}}{\text{креатинін сироватки крові (в мкмоль/л)} \times 0.0113}$$

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

Достовірність різниці у частоті визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат для таблиць 2×2. 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:

$$RR = \frac{ab}{vg}$$

де а – кількість хворих, позитивних за даним антигеном, б – кількість осіб у контролі, 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  $RR > 2,0$  [3].

Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик,  $\sigma$ ) підраховували за формулою:

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

де x – частота антигену у хворих, а у – частота у здорових.

Даний показник дає змогу об'єктивно оцінити причинну роль у етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких RR складав  $> 2,0$ . Достовірним вважали показник  $\sigma$  більший 0,1 [3].

### РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що у обстежених дітей, хворих на ХГН, НС, часто зустрічаються антигени А2 (49,8%), А10 (26,7%), А9 (23,1%), А3(20,4%), А11 (18,8%), А24 (7,5%), однак для жодного RR не перевищувало 2, і різниця з контрольною групою була недостовірною ( $p > 0,05$ ). В групі хворих був присутній антиген А36, якого не було в контролі але різниця недостовірною ( $p > 0,05$ ), проте у хворих не були ви-

явлені антигени А33 і А34 які в контролі склали 0,6% і 1,7% відповідно, при порівнянні долі для двох груп за кутовим перевтіленням Фішера (з поправкою Йетса) різниця недостовірною для антигену А33( $p=0,603$ ). Антиген А34 є протектором захворювання ( $p=0,048$ ) (табл. 1).

Достовірно частіше, порівняно з контролем, в групі хворих дітей були виявлені наступні антигени: В21(12,2%) – RR=2,28,  $\sigma=0,068$ ; В27 (15,3%) - RR=2,0,  $\sigma=0,076$ ; В38 (1,6%) - RR=2,1,  $\sigma=0,0073$ ; В41(2,4%)-RR=2,79,  $\sigma=0,015$ . Провокаторами захворювання з них виступають антигени В21 (RR=2,28,  $\sigma=0,009$ ) та В27 (RR=2,0,  $\sigma=0,011$ ). Антигени ж В38 та В41, хоча і асоціюють з захворюванням, проте, за даними статистичного аналізу, їх неможливо назвати провокаторами (відповідно,  $p=0,675$  та  $p=0,251$ ). (табл. 1).

У дітей був виявлений антиген В56, якого не було в контролі, проте не виявлені - В39, В44, В45, В50, В52, В53, В62, які зустрічались в групі здорових, але різниця недостовірною ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, вірогідно частіше спостерігаються, а тому і асоційовані з ХГН, НС у дітей В21, В27, В38, В41, але причинної ролі в етіопатогенезі за локусами А і В не виявлено, тому що для жодного показника цього локусу  $\delta$  не перевищувала 0,1.

Аналіз за локусом DR (35 пацієнтів) показав, що у хворих дітей достовірно часто, порівняно з контролем, зустрічався антиген DR5 - 68,6% проти 43,24% (RR=2,87), який складає етіологічну фракцію (табл. 1). У хворих був присутній антиген DR4 - 11,4% проти 5,4% в контролі, коефіцієнт відносного ризику у якого був більше 2 (RR=2,25,  $\sigma=0,06$ ). Виявлено достовірне зниження ( $p=0,04$ ) частоти виявлення DR3 у хворих дітей, який, таким чином, можна вважати антигеном-протектором розвитку захворювання (табл. 1). Звертає увагу відсутність DRw6 у хворих, тоді як він виявлений у 4,5% здорових, але аналіз порівняння долі для двох груп між хворими та здоровими не виявив статистично достовірну різницю між ними ( $p=0,391$ ).

Таблиця 1

Відносний (RR) та атрибутивний ризик ( $\sigma$ ) розвитку ХХН, ХГН з НС у дітей за даними розподілу найчастіше виявляємих HLA-антигенів

ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК I-II ст., ХГН з НС У ДІТЕЙ						
ЛОКУС А						
HLA-A	здорові (З) (n=350)	хворі (Х) (n=255)	Частота Аг у З	Частота Аг у Х	RR	$\sigma$
A2	173	127	0,49428	0,49804	1,01	0,007
A3	60	52	0,17142	0,20392	1,24	0,039
A9	70	59	0,2000	0,23137	1,20	0,039
A10	60	68	0,17142	0,26667	1,76	0,115
A11	57	48	0,16285	0,18824	1,14	0,03
A24	22	19	0,06285	0,07451	1,21	0,013
A33	2	0	0,00571	0	p=0,603	-
A34	6	0	0,01714	0	p=0,048	-
A36	0	3	0	0,01176	p=0,137	-
ЛОКУС В						
B21	20	31	0,05714	0,12157	2,28/ p=0,009	0,068
B27	29	39	0,08285	0,15294	2,0/ p=0,011	0,076
B38	3	4	0,00857	0,01579	2,1/ p=0,675	0,0073
B41	3	6	0,00857	0,02353	2,79/ p=0,251	0,015
ЛОКУС-DR						
DR1	21	3	0,1892	0,086	0,4 p=0,210	-0,13
DR2	49	15	0,4414	0,429	0,95	-0,022
DR3	36	5	0,3243	0,143	0,34 p=0,047	-0,26
DR4	6	4	0,054	0,114	2,25/ p=0,425	0,06
DR5	48	24	0,4324	0,686	2,87/ p=0,015	0,45
DRw6	5	0	0,045	0	p=0,391	
DR7	53	17	0,4774	0,486	1,04	0,02
DR8	3	1	0,027	0,029	1,06	0,002
DRw52	6	2	0,054	0,057	1,28	0,01

Про зв'язок захворювань з наявністю в фенотипі DR4 також повідомлялось в публікаціях інших авторів [1, 8]. Асоціацію DR5 з патологією органів сечовидільної системи у дітей виявили також Сибилева Е. Н. та співавт. [8].

Аналіз гаплотипів в групі хворих дітей пока-

зав, що більш часто зустрічається у хворих та складає етіологічну фракцію, гаплотип A2B35 з RR=3,62 і  $\sigma=0,1$  ( $p<0,001$ ). Достовірно частіше зустрічаються також ще 18 гаплотипів, для інших, навіть з  $RR \geq 2,0$ , різниця статистично недостовірна (табл. 2).

Таблиця 2

Відносний (RR) та атрибутивний ризик ( $\sigma$ ) розвитку ХХН, ХГН з НС у дітей за даними розподілу HLA-гаплотипів

Галлотипи (Г)	здорові (З) (n=350)	хворі (Х) (n=255)	Частота Г у З	Частота Г у Х	RR	$\sigma$
A2B13	20	31	0,057	0,1216	2,06/ p=0,009	0,07
A10B35	7	19	0,020	0,075	4,0/ p=0,002	0,06
A3B8	4	13	0,011	0,0514	4,87/ p=0,008	0,04
A9B21	3	9	0,003	0,0356	4,58/ p=0,043	0,03
A28B27	1	6	0,003	0,0237	8,07/ p=0,047	0,02
A1B27	1	7	0,003	0,0276	9,4/ p=0,022	0,03
A10B12	7	11	0,020	0,0435	2,1/ p=0,165	0,03
A10B8	3	13	0,008	0,0514	6,72/ p=0,003	0,04
A28B40	1	4	0,003	0,0157	5,3/ p=0,208	0,01
A10B21	2	7	0,006	0,028	5,24/ p=0,066	0,024
A10B27	2	10	0,006	0,0395	6,57/ p=0,008	0,03
A2B21	5	17	0,014	0,0667	5,03/ p=0,001	0,05
A2B27	8	24	0,023	0,0941	4,4/ p<0,001	0,07
A9B13	8	16	0,023	0,0632	2,87/ p=0,025	0,04
A2B35	17	36	0,048	0,1412	3,26/ p<0,001	0,1
A10B13	4	9	0,011	0,0356	3,32/ p=0,090	0,03
A10B7	7	14	0,020	0,053	2,87/ p=0,039	0,04
A10B18	3	7	0,008	0,0276	3,52/ p=0,145	0,03
A10B14	0	8	0	0,0316	p=0,001	
A2B22	1	4	0,003	0,0157	5,3/ p=0,208	0,01
A24B13	2	6	0,006	0,0237	4,02/ p=0,127	0,02
A2B40	3	11	0,005	0,0431	5,59/ p=0,012	0,04
A24B7	0	8	0	0,0316	p=0,001	
A24B8	0	4	0	0,0159	p=0,054	
A10B41	0	3	0	0,0119	p=0,137	
A25B40	7	1	0,020	0,0039	0,19/ p=0,145	-0,016
A28B5	2	1	0,006	0,0039	0,65/ p=0,787	-0,002
A2B41	0	5	0	0,0196	p=0,021	
A25B12	3	1	0,008	0,0039	0,49/ p=0,849	-0,004
A1B7	20	6	0,057	0,0237	0,4/ p=0,059	-0,04
A28B15	7	1	0,02	0,039	0,18/ p=0,145	-0,02
A24B40	5	1	0,014	0,0039	0,28/ p=0,368	-0,01
A25B12	3	1	0,008	0,0039	0,49/ p=0,849	-0,004
A28B17	4	0	0,011	0	p=0,174	
A11B27	4	4	0,011	0,0356	3,32	0,03
A25B17	4	0	0,011	0	p=0,928	
A19B40	5	0	0,014	0	p=0,093	
A9B41	0	4	0	0,0159	p=0,054	
A24B12	2	5	0,006	0,0198	3,35/ p=0,238	0,01
A11B8	3	17	0,008	0,0672	8,9/ p<0,001	0,06
A1B35	5	13	0,014	0,0514	3,8/ p=0,018	0,03
A3B35	5	11	0,014	0,0435	3,2/ p=0,057	0,03

В групі дітей з ХХН V ст. в локусі А достовірно часто, в порівнянні з контрольною групою, зустрічаються антиген А28 з RR=3,53 (p=0,027), який обумовлює і етіологічну фракцію ( $\sigma=0,17$ ), та А29 з RR=10,45. В локусі В достовірно часто, в порівнянні з контрольною групою, зустрічаються наступні антигени: В27 з RR=3,99 і  $\sigma=0,2$  (p=0,01), В40 з RR=3,14 і  $\sigma=0,18$  (p=0,031), а антиген В41 має RR=11,19,

проте коефіцієнт атрибутивного ризику менше 0,1 ( $\sigma=0,08$ ). Протекторну роль відіграє антиген В16, який у хворих відсутній, а в контролі склав 9,4% (p=0,037).

Аналіз гаплотипів за локусами А і В показав, що достовірно часто, в порівнянні з контрольною групою, зустрічаються у хворих 7 гаплотипів, 5 з яких можуть бути етіологічними факторами розвитку ХНН у дітей ( $\sigma > 0,1$ ) (табл. 3).

**Таблиця 3**

**Відносний (RR) та атрибутивний ризик ( $\sigma$ ) розвитку ХНН I-II ст. та V ст., ХГН з НС у дітей за даними розподілу HLA-антигенів та -гаплотипів**

	HLA-A		HLA-B		HLA-DR	
	RR		RR	$\sigma$	RR	$\sigma$
ХНН I-II ст.	-	-	21, 27, 38, 41	-	4, 5	5
	Гаплотипи				Гаплотипи	
	RR		$\sigma$		RR	$\sigma$
	A2B35, A1B27 A1B35 A2B13 A2B21 A2B27 A2B40 A2B41 A3B8 A9B13 A9B21 A10B7 A10B8 A10B14 A10B27 A10B35 A11B8 A24B7 A28B27		A2B35		DR2DR5 DR5DR7	DR2DR5 DR5DR7
ХНН V ст	28, 29	28	27, 40, 41	27, 40	Не робили	Не робили
	Гаплотипи				Гаплотипи	
	RR		$\sigma$		RR	$\sigma$
A2B27 A2B40 A2B14 A3B14 A11B8 A19B13 A28B27		A2B14 A2B27 A2B40 A3B14 A11B8		-	-	

При порівняльному аналізі фенотипів дітей з ХГН НС із збереженою (ХНН I-II ст.) та порушеною (ХНН V ст.) функціями нирок в локусі А спільних антигенів-провокаторів не виявлено. В локусі В в обох групах з ХНН асоціюють антигени В27 та В41, причому В27 антиген обумовлює атрибутивний ризик розвитку ниркової недостатності (табл. 3). Аналіз гаплотипів по локусах А і В показав, що в обох групах із захворюванням асоціюються гаплотипи А2В27

та А2В40, вони ж обумовлюють атрибутивний ризик ХНН (табл. 3).

Метою другого етапу роботи було виявити можливі асоціації між HLA-антигенами та чутливістю до лікування стероїдами. В групі дітей, хворих на ХГН, які були гормончутливими (гормонозалежними), в локусі А критерій відносно ризику достовірний для А10 (RR=2,0), який складає і етіологічну фракцію ( $\sigma=0,13$ ). В локусі В достовірно часто зустрічалися антигени В27

(RR=2,55) та В35 (RR=2,0), які обумовлювали і атрибутивний ризик (відповідно,  $\sigma=0,114$  та  $0,12$ ); тенденцію склав антиген В41 з RR=3,71 (табл. 4).

Достовірно часто в даній групі хворих зустрічаються і обумовлюють атрибутивний ризик наступні гаплотипи: А2В27 (RR=6,7 і  $\sigma=0,16$ ), А2В35 (RR=4,0 і  $\sigma=0,13$ ), А2В13 (RR=3,1 і  $\sigma=0,105$ ). Критерій відносного ризику більше 2 і достовірну різницю з групою здорових ( $p<0,05$ ), але етіологічну фракцію менше 0,1 мали 9 гаплотипів, наданих в табл. 4.

В групі дітей, які були гормонрезистентними, в локусі А достовірно часто зустрічався антиген А24 з RR=3,19 ( $p=0,029$ ) і етіологічною фракцією  $=0,15$ . В локусі В критерій відносного ризику і атрибутивний ризик достовірні для антигенів В14 (RR=5,95 і  $\sigma=0,26$ ), В21 (RR=4,03 і  $\sigma=0,15$ ), В27 (RR=2,87 і  $\sigma=0,12$ ), В41 (RR=9,84 і  $\sigma=0,23$ ), а також для спліту В21(49+50) (RR=3,64 і  $\sigma=0,14$ ).

У цих дітей достовірно часто зустрічався і виступав провокатором захворювання гаплотип А2В14 (RR=5,6 і  $\sigma=0,14$ ). Відносний ризик високий для гаплотипів А3В21, А10В13 та А11В27 (RR>2,0 та  $p<0,05$ ), але атрибутивний ризик гормон-резистентності вони не несуть ( $\sigma<0,1$ ).

В групі дітей частково-гормонорезистентних в локусі В достовірно часто зустрічався антиген В27 з RR=2,77 і  $\sigma=0,13$ ; В21 мав RR=2,8 і  $\sigma=0,1$ , проте різниця з контролем була недостовірною ( $p=0,067$ ). В контролі був присутній антиген В16 (9,4%), якого не було у хворих цієї групи, і при порівнянні долі для двох груп різниця достовірна ( $p=0,003$ ), тому антиген В16 – протектор для часткової гормонорезистентності. Достовірно часто зустрічаються та обумовлюють атрибутивний ризик гаплотипи А10В35 з RR=7,2 і  $\sigma=0,11$ , А2В35 з RR=3,4 і  $\sigma=0,102$ , А2В21 з RR=8,6 і  $\sigma=0,1$ ; інші 6 гаплотипів, наданих в табл. 4, обумовлюють лише відносний ризик.

Таблиця 4

Відносний (RR) та атрибутивний ризик ( $\sigma$ ) розвитку ХХН I-II ст. та V ст., ХГН з НС у дітей за даними розподілу HLA-антигенів та -гаплотипів

	А		В	
	RR		RR	
Гормон-чутливі/ залежні 1 гр.	10	10	27	27
	Гаплотипи			
	RR			
	A2B27 A2B35 A2B13 A1B8 A1B35 A9B13 A10A11 A10B8 A10B14 A10B18 A10B7 A24B7		A2B27 A2B35 A2B13	
Гормон-резистентні 2 гр	24	24	14, 21, 27, 41 B21+49+50	14, 21, 27 B21+49+50
	Гаплотипи			
	RR			
	A2B14 A3B21 A10B13 A11B27		A2B14	
Частково гормон-резистентні 3 гр	-	-	27	27
	Гаплотипи			
	RR			
	A10B35, A2B35 A1B27 A2B21 A28B27 A3B7 A3B8 A3B21 A9B40		A10B35 A2B35 A2B21	

Дослідження за локусом DR, хоча і невеликою групою (35 пацієнтів), дозволило зробити попередні висновки про те, що відносний ризик та етіологічну фракцію для гормонзалежної групи обумовили DR2 (RR=3,16 і  $\sigma=0,49$ ) та DR4 (RR=4,78 і  $\sigma=0,17$ ), антиген DR3 в цій групі не виявлено ( $p=0,005$ ). Достовірно частіше в цій групі зустрічався гаплотип DR2DR5 (RR=5,43 і  $\sigma=0,35$ ,  $p=0,029$ ).

Гормон-резистентність може бути обумовлена антигеном DR7 (RR=5,45 і  $\sigma=0,68$ ), який виявлено у 100% дітей цієї групи ( $p=0,016$ ), а різниця для DR5 (RR=2,63 і  $\sigma=0,41$ ) була недостовірною ( $p=0,485$ ). Часто в цій групі виявлялись гаплотипи DR3DR7 (RR=2,86 і  $\sigma=0,11$ ) та DR5DR7 (RR=6,80 і  $\sigma=0,43$ ), але різниця з контрольною групою недостовірною – відповідно,  $p=0,905$  і  $p=0,124$ .

Співставлення 3-х груп дітей показало, що A10, так само як і DR4, обумовлюють етіологічну фракцію для гормончутливих дітей. Може, саме тому ці діти мають більш задовільний перебіг ХГН і переходять з часом в групу дорослих хворих (останній антиген забезпечує відносний ризик та етіологічну фракцію вже в цій групі), а також обумовлюють атрибутивний ризик розвитку ХНН вже в дорослому віці.

A24 забезпечує асоціативний зв'язок та етіологічну фракцію гормон-резистентності дітей, хворих на ХГН, НС. Звертає увагу той факт, що цей антиген має значимий відносний ризик для захворювання на ГН у дорослих (з достовірним атрибутивним ризиком) [7] і розвитку ХНН у дітей (табл. 1).

В усіх 3 групах антиген В 27 обумовлює відносний ризик і етіологічну фракцію (він також обумовлює асоціативний зв'язок з ХГН, НС у дітей, а також цей зв'язок і атрибутивний ризик втрати функції нирок у дітей (табл. 1).

В 2 гр обумовлюють відносний ризик і складають етіологічну фракцію В14, В21 та В21+49+50, а HLA-B41 - відносний ризик, але він ще асоціює з розвитком ХНН як у дітей (табл. 1), так і дорослих [7], тобто може бути найбільш прогностично несприятливим для хворих з ХГН, НС.

Т.ч., гормончутливість/-резистентність не залежить від наявності В 27 в фенотипі (обидва стани асоціюють з ним), антигени В 14, В21, В 41 і В21+49+50 є факторами ризику гормон-резистентності, а В 41 – найбільш ймовірним предиктором погіршення функції нирок у дітей. Цікаво, що про більш часте виявлення антигенів HLA-B14 і В41 у хворих на ХГН повідомлював Шестаков А.Е. [10], але без аналізу відповіді на гормональну терапію.

Етіологічну фракцію у гормончутливих дітей складає також DR2, а DR3 виступає який виступає протектором як в цій групі, так і в цілому для захворювання на ХГН, НС у дітей. Гормонрезис-

тентність достовірно пов'язана з наявністю в фенотипі DR5 і DR7.

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 присутність в фенотипі DR5 або DR7-антигенів асоціювалася з гормон-резистентністю нефротичного синдрому [4].

Аналіз гаплотипів показав, що в 1 та 3 гр. асоціативний зв'язок та атрибутивний ризик достовірні для A2B35 (який обумовлює цей зв'язок з розвитком ХГН, НС у дітей). A2B13 (який обумовлює також ризик розвитку ХГН, НС у дорослих) та A2B27 обумовлюють етіологічну фракцію та атрибутивний ризик для 1 групи і можуть бути предикторами гормончутливості. Можна заключити, що з гаплотипів A2B13, A2B27 та A2B35 (які асоціюють і з розвитком ХГН, НС - перший у дорослих, два других у дітей), перші 2 є маркером гормончутливості, а третій – як чутливості, так і часткової гормон-резистентності.

Гаплотипи, які асоціюють з гормон-резистентністю – A2B14, A3B21, A10B13, A11B27; часткової резистентністю – A10B35, A2B35, A1B27, A2B21, A28B27, A3B7, A3B8, A3B21, A9B40. Гаплотип A3B21 характерний для обох цих груп, тому можна вважати достовірними гаплотипами ризику гормон-резистентності A10B13, A11B27. Чітким предиктором гормон-резистентності можна вважати гаплотип A2B14, який обумовлює асоціативний зв'язок і етіологічну фракцію 2 групи і не характерний для інших двох груп. Важливо, що цей гаплотип є достовірним фактором ризику розвитку ХНН у дітей, який обумовлює і причинну роль в етіопатогенезі порушень функції нирок.

## **ВИСНОВКИ**

1. Етіологічну фракцію гормон-чутливості у дітей складають A10, DR2, DR4 та гаплотипи A2B13, A2B27, DR2DR5; асоціативний зв'язок - A1B8, A1B35, A9B13, A10A11, A10B8, A10B14, A10B18, A10B7, A24B7.
2. Виявлений асоціативний зв'язок та причинна роль A24, В 14, В 21, В 41, В 21+49+50, а також DR7 в гормон-резистентності дітей, хворих на ХГН, НС.
3. Антигени В41 обумовлює підвищений відносний ризик (RR>2) (не тільки у дітей, але і у дорослих) для ХГН, НС та розвитку, як і DR7, ХНН, так само як і DR7, що свідчить про його важливу роль як предиктора порушень функції нирок, обумовлених нечутливістю до гормонів у дітей.
4. Гаплотип A2B14, який обумовлює етіологічну фракцію гормон-резистентності у дітей, хворих на ХГН, НС, можна вважати її важливим маркером.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Багдасарова И. В. Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей / И. В. Багдасарова, С. П. Фомина // Современная педиатрия. – 2005. - № 1 (6). - С. 154-158.
2. Болезнь Берже // medprep. Info / ail / pathology / 931.
3. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю. М. Зарецкая // М. : Медицина, 1983. – 103 с.
4. Игнатова М. С. Проблемы нефрологии детского возраста на рубеже столетий // <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1166259&uri=ind>.
5. Клінічна нефрологія : посібник / за общ. ред. Л. А. Пирога. – К. : Здоров'я. – 2004. – 526 с.
6. Комарова О. В. Система HLA при гломерулонефрите у дітей / О. В. Комарова, Т. В. Сергеева // Медицинский научный и учебно-методический журнал. - 2003. - № 12. - С. 116-125.
7. Петрина О. П. Особливості розподілу HLA-A, B, DR у хворих на хронічну хворобу нирок, гломерулонефрит з нефротичним синдромом I-II та V стадій / О. П. Петрина, Г. М. Драннік, В. Є. Дріяньська, М. Б. Величко // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2010. - № 3-4 (3). – С. 81-88.
8. Сибилева Е. Н. // [www.medafarm.Ru / php / content.php?id=4477](http://www.medafarm.Ru/php/content.php?id=4477).
9. Шабалов Н. П. Заболевания, ассоциированные с HLA-антигенами // [www.vechnayamolodost.Ru / pages / poplem / svjazmezha5b.html](http://www.vechnayamolodost.Ru/pages/poplem/svjazmezha5b.html)
10. Шестаков А. Е. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с хроническим гломерулонефритом : автореф. дис. ... канд. б. наук / А. Е. Шестаков. – М., 2006 - 28 с.
11. 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. – 72. – P. 247–259.
12. Ruggenti P. Progression, remission, regression of chronic renal diseases / P. Ruggenti, A. Schieppati, G. Remuzzi // Lancet. – 2001. – Vol. 357, № 4. – P. 1601-1608
13. Segerer S. Chemokines and chemokine receptors in renal pathology / S. Segerer, C. E. Alpers // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2003. – Vol. 12, № 4. – P. 243-249.
14. Schwartz G. J. New equations to estimate GFR in children with CKD / G. J. Schwartz, A. Munoz, M. F. Schneider, R. H. Mak, F. Kaskel, B. A. Warady, S. L. Furth // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – V. 20. – P. 629-637.

**РЕЗЮМЕ**

**HLA-ФЕНОТИП У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ОСОБЕННОСТИ У ГОРМОН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ И –РЕЗИСТЕНТНЫХ ПАЦИЕНТОВ**

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

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»

Показаны особенности распределения HLA антигенов I и II классов у детей, больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом (ГН, НС). Ассоциированы с гормончувствительностью детей с НС HLA-B21, B27, B38, B41, а также DR4 и DR5. Атрибутивный риск гормон-резистентности НС у детей высокий для антигенов A24, B 14, B 21, B 41, B 21+49+50, DR7.

**Ключевые слова:** HLA-антигены, гломерулонефрит, нефротический синдром, гормончувствительный, гормон-резистентный, дети.

**SUMMARY**

**HLA-PHENOTYPE IN CHILDREN WITH CHRONIC RENAL DISEASE, GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME, PECULIARITIES IN STEROID SENSITIVE AND STEROID RESISTANT PATIENTS**

*Petrina O. P., Drannik G. M., Driyanska V. E., I. V. Bagdasarova, Fomina S. P., Velichko M. B.*

Institute of Nephrology NAMS of Ukraine

The peculiar distribution of HLA-antigens I and II is shown in children having chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome (GN, NS). Thus, associated with steroid sensitive NS are HLA-A10, DR2, DR4. The detected attributive risk to develop steroid resistant NS in case the children have A24, B 14, B 21, B 41, B 21+49+50, DR7.

**Key words:** HLA-antigens, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, steroid sensitive, steroid resistant, children.