

Results. In the articles resulted information is about frequency of persistencies of CMV in malignant tumours of brain and the state of the immune system for patients. In 73% glioblastomas of brain were found out the antigens of CMV and the greater level of antiviral antibodies of class of IGG in blood, was determined which specifies on link of this virus with development of gliomas brain. For patients with glioblastomas was of suppressive T-

cellular immunities at a maintainance B- cellular answer, which can be reason of hit of virus in the cages of tumours and stim CMV ulates of their growth.

Conclutions. Contamination CMV of brain tumors is causes of supression T - cellular immunity and activating of humoral immunity

Key words: cytomegalovirus, glioblastomas, immune system, immuosupressive,

© Драннік Г.М., Багдасарова І.В., Дріянська В.Є., Петрина О.П., Фоміна С.П., Дріянська В.В., Сидоренко Є.В., 2015

УДК 616.611-002-036.12+616.61-002] – 078.73-053.2

ДРАННИК Г.М., БАГДАСАРОВА І.В., ДРІЯНСЬКА В.Є., ПЕТРИНА О.П., ФОМІНА С.П., ДРІЯНСЬКА В.В., СИДОРЕНКО Є.В.

ПОКАЗНИКИ ІМУНІТЕТУ ЯК ПРЕДИКТОРИ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ

DRANNIK G.N., BAGDASAROVA I.V., DRIYANSKA V.E., PETRINA O.P., FOMINA S.P., DRIIANSKA V.V., SIDORENKO E.V.

INDICATORS OF IMMUNITY AS PREDICTORS OF PROGRESSION THE CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
State Institution "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"

Збільшення хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН) у загальній структурі захворюваності, особливо серед молодого працездатного населення, є важливою медико-соціальною проблемою [12]. Прогресування гломеруло-нефриту (ГН) з нефротичним синдромом (НС) залишається однією з основних проблем клінічної нефрології, оскільки в досить короткі строки призводить до формування хронічної ниркової недостатності (ХНН) і її термінального ступеня [1, 4, 8]. Актуальність вивчення проблеми хронічного ГН (ХГН) обумовлена тим, що багато питань етіології, патогенезу та прогресування захворювання, резистентності до терапії глюкокортикоїдами та цитостатиками не з'ясовані [7, 13]. Це спонукає до постійного пошуку нових ланок патогенезу даного захворювання та ефективних підходів до лікування.

Дослідження стандартних показників імунітету і цитокінів як факторів міжклітинної кооперації сприяють визначенню імуногенезу багатьох імунозалежних захворювань, спрямовують пошуки алгоритмів імунокорекції; особливий інтерес викликають такі розробки при вивченні гломеруло-нефритів.

Відомо, що факт реакції імунної системи на антиген неможливий без системи головного комплексу гістосумісності (МНС), тому що кооперація клітин забезпечується за участю

антигенів головного комплексу гістосумісності – human leucocyte antigens (HLA), експресованих на мембрані клітини в індивідуальних для кожного фенотипах. Система HLA виконує регуляцію імунної відповіді на його початкових та продуктивних етапах, а також забезпечує регуляцію апоптозу антигенпрезентуючих клітин та В-лімфоцитів, так званий HLA-DR-опосередкований апоптоз [2, 6].

Вивчення механізмів зв'язку між системою HLA і різними нирковими патологіями, яке було започатковане в області трансплантології нирки, знайшло широке поширення при багатьох патологічних станах, в першу чергу імунозалежної природи [9, 10].

За останні роки стало очевидним, що важливим механізмом розвитку нефропатій є стан функціональної активності моноцитів-макрофагів та лімфоцитів за продукцією медіаторів імунітету – моно- та лімфокінів. Показана важлива роль в формуванні тубуло-інтерстиціальних змін протеїнурії, яка стимулює секрецію різних медіаторів моноцитами та лімфоцитами. Важливими для вивчення ми вважали прозапальні TNF- α , IFN- γ , протизапальний IL-4 та фактори росту - трансформуючий фактор росту бета (TGF- β), судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF).

Мета роботи – визначити HLA-фенотипи та показники імунітету, їх асоціації з клінічним

перебігом та особливості у стероїд-чутливих та –резистентних дітей, хворих на ХХН: ГН, НС; встановити предиктори перебігу цього захворювання для індивідуалізації терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліджено 289 пацієнтів з ХГН, НС віком від 3,5 до 17 років, які спостерігалися в клініці дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Пацієнти отримували комбіновану імунотропну терапію згідно протоколу - індукція ремісії за допомогою глюкокортикоїдів (ГК) та тривале призначення імунодепресантів. Найчастіше серед цитостатиків (ЦС) загальної дії призначався лейкеран (хлорбутін) та циклофосфан; у частини пацієнтів з частим рецидуванням НС було використано ЦС 2-ї лінії - селективні імунодепресанти (селлсепт/мофетила мікофенолат та циклоспорін А).

Імунологічні параметри вивчено на різних етапах спостереження - в періоді розгорнутих клінічних проявів (фоніві) і після терапії максимальними дозами ГК. Проведено аналіз отриманих результатів з урахуванням ефективності лікування, яку оцінено на момент відміни препаратів як «Ремісія» (повна – відсутність набряків, нормалізація біохімічних показників і аналізів сечі, чи часткова – відсутність набряків, нормалізація чи значне покращення біохімічних показників, протеїнурія менше 0,5-1 г/доба) або «Торпідний перебіг» (відсутність позитивної динаміки клініко-лабораторних показників).

Особливості HLA-фенотипу аналізували у 255 дітей без ХНН (ХХН I-III ст.) і у 34 – з втратою функції нирок (ХХН V ст.). Групу контролю склали 350 здорових донорів - жителів м. Києва. Згідно клінічного перебігу захворювання серед обстежених було 96 стероїдчутливих (СЧ) (-залежних), 51 – стероїдрезистентний (СР) і 55 - частково стероїдрезистентних (ЧСР).

Стан гломерулярної фільтрації у дітей 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 K – 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 використанням спеціальної панелі анти- HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – В і 9 – DR).

Величину відносного ризику захворювання (RR) визначали за коефіцієнтом:

RR = аб/вг, де а – кількість хворих, позитивних за даним антигеном (Аг), 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, σ) підраховували за формулою: σ = x – y/1 – y, де x – частота антигену у хворих, а y – 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 σ більший 0,1 [3].

Достовірність різниці у частоті визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали також за допомогою критерію хі-квадрат для таблиць 2x2. У випадках, коли один з показників був менше 10, для оцінки достовірності різниці використовували точний метод Фішера.

Вивчали відносну та абсолютну кількість лімфоцитів, що мали поверхневі антигени з кластерами диференцировки CD3, CD4, CD8, CD22 з використанням розеточного тесту та набору діагностиків на основі моноклональних антитіл (Вітебськ, Білорусь); частина досліджень (CD54+-, CD95+-клітин) виконана з використанням флуоресціюючих моноклональних антитіл («Медбіоспектр», «Сорбент» – Росія; «Coltate» – США) та люмінесцентної мікроскопії.

Рівень цитокінів в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу, використовували тест-системи «Diaclone» (Франція), DRG (Німеччина). Тестування проводили на аналізаторі Stat Fax 303 Plus. Межі нормальних значень вказаних імунологічних параметрів були отримані на основі результатів дослідження умовно здорових 25 осіб відповідно до групи обстежених хворих.

Отриманий матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакетів статистичних програм («STATISTICA for Windows S.O.», «SPSS-11», «MedStat»).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Першим етапом досліджень було встановити частоту зустрічаємості антигенів гістосуміс-

ності в HLA-фенотипах дітей, хворих на ХХН: ГН, НС, особливості залежно від чутливості до стероїдотерапії і функції нирок (без ХНН і з ХНН).

За аналізом локусу А HLA не виявлено достовірної різниці часто зустрічаємості антигенів у дітей, хворих на ХГН, НС, порівняно із здоро-

вими ($p > 0,05$). За локусом В відносний ризик захворювання обумовлюють антигени В21, В27, В41, і різниця з здоровими статистично достовірна ($p < 0,05$) (табл. 1). Серед антигенів ІІ класу відносний ризик обумовлюють DR4 та DR5, останній антиген виступає етіологічним фактором ХГН, НС ($\sigma = 0,45$) (табл. 1).

Таблиця 1

Частота розподілу HLA (%), що обумовлюють у дітей підвищений відносний та абсолютний ризик захворювання на ХГН, НС

HLA-B	n-аг контроль n=350	n-аг хворі n=255	Частота Аг у здорових	Частота Аг у хворих	RR/ p	σ
B21	20	31	5,71	12,16	2,28/	0,07
B27	29	39	8,28	15,29	2,00/	0,08
B41	3	8	0,86	2,35	2,79/	0,02
HLA- DR	n-аг контроль (N=111)	n-аг хворі (N=35)	Частота Аг у здорових	Частота Аг у хворих	RR / p	σ
DR4	6	4	5,40	11,40	2,25	0,06
DR5	48	24	43,24	68,60	2,87/	0,45

Етіологічну фракцію ХГН, НС складає гаплотип А2В35; відносний ризик достовірний для гаплотипів А1В35, А2В13, А2В40, А1В8 В локусі DR у дітей достовірно часто зустрічаються та складають етіологічну фракцію гаплотипи DR5DR7 з коефіцієнтом відносного ризику

RR=4,13 і $\sigma = 0,25$ ($p = 0,039$) та DR2DR5 з RR=2,89 і $\sigma = 0,19$ ($p = 0,05$)

Критерії відносного та атрибутивного ризику достовірні для А10 в групі СЧ дітей, тоді як у СР - для А24, В14, В21, В41 (табл. 2), гаплотип А2В14 (RR=5,6 і $\sigma = 0,14$).

Таблиця 2

Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) в групі гормончутливих дітей, хворих на ХХН І-ІІ ст., ГН з НС, за даними розподілу HLA-A, В антигенів

HLA-A, B	n-аг контроль n=350	n-аг хворі	Частота Аг (%) у здорових	Частота Аг (%) у хворих	RR/ p	σ
СЧ діти (1 гр)						
A10	60	27	17,14	28,13	2,00/ $p = 0,031$	0,13
B27	29	18	8,28	18,75	2,55/ $p = 0,011$	0,11
СР діти (2 гр)						
A24	22	9	6,29	17,64	3,19/ $p = 0,029$	0,12
B14	25	16	7,14	31,37	5,95/ $p < 0,001$	0,26
B21	20	10	5,71	19,61	4,03/ $p = 0,007$	0,15
B27	29	10	8,28	19,61	2,87/ $p = 0,044$	0,12
B41	3	4	0,86	7,84	9,84/ $p = 0,028$	0,10

Підвищена частота антигену В27 характерна для цих 2 груп (табл. 2), а також і для ЧСР дітей, тому він не може бути показником чутливості до терапії. Взагалі HLA-B27 (у дітей з ХГН зустрічався в 2 рази частіше, ніж у здорових) відомий високою асоціацією до схильності розвитку таких тяжких патологій як хвороба Бехтерева, хво-

роба Рейтера, де частота В27 досягає 60-80%) [12]. Показано, що у носіїв цього антигену підвищена схильність до дефекту сполучної тканини; це, відповідно, сприяє розвитку аутоімунного компоненту, що супроводжує всі відомі на сьогодні патології так званого "кола захворювань HLA-B27".

Дослідження за локусом DR (35 пацієнтів) показало, що відносний ризик та етіологічну фракцію у СЧ дітей обумовлюють DR2 (RR=3,16 і $\sigma=0,49$) та DR4 (RR=4,78 і $\sigma=0,17$). СР обумовлена HLA-DR7 (RR=5,45 і $\sigma=0,68$), який виявлено у 100% дітей цієї групи ($p=0,016$). У всіх 4 померлих дітей внаслідок ниркової недостатності виявлено HLA-DR7.

Отримані нами дані співпадають з висновками досліджень відділу нефрології Московського НДІ педіатрії та дитячої хірургії МОЗ РФ, які виявили високу частоту зустрічності у дітей з ХГН HLA-DR5, і присутність в фенотипі DR5 або DR7-антигенів асоціювалась із СР нефротичного синдрому [4].

У обстежених нами дітей формування ХНН (ХХН V ст.) асоціювало з підвищеною частотою B27 (RR=3,99, $p=0,011$), достовірним зниженням частоти A28 (RR=3,53, $p=0,027$, $\sigma=0,17$) і B41 (RR=11,19, $p=0,05$); неможливо виключити, що такі діти мають задовільний перебіг, а тому надалі складають групу дорослих хворих, і саме завдяки цьому антигени A28 і B41 часто зустрічалися у наших пацієнтів з ХГН, НС в дорослому віці (RR, відповідно, 2,13 та 5,05).

Предиктором СР у дітей можна вважати гаплотип A2B14, який обумовлює етіологічну фракцію цієї групи і не характерний для інших двох (СЧ, ЧСР). Цей самий гаплотип є також фактором ризику розвитку ХНН у дітей (RR=4,49, $p=0,049$) і обумовлює причинну роль у втраті функції нирок ($\sigma=0,11$, $p=0,049$).

2) Наступним етапом роботи було вивчення особливостей динаміки показників системного імунітету і функціональної активності Т-хелперів 1 і 2, продукуючих, відповідно, IFN- γ та IL-4, в залежності від перебігу ГН під впливом комбінованої імуноотропної терапії.

Порівнювали показники імунітету - фонові (до лікування) та після проведеної терапії у хворих з повною або частковою клініко-лабораторною ремісією (П/ЧКЛР) в двох групах хворих - стероїдчутливих (СЧ) (1 група - 12 пацієнтів) та стероїдрезистентних (СР) з торпідним перебігом (ТП) хвороби (2 група - 18 пацієнтів).

До лікування групи відрізнялися більш високим відносним та абсолютним рівнями CD95+-лімфоцитів в 1 гр. - $21\pm 1,3$ в порівнянні з $15\pm 1,5\%$ ($p=0,014$) і 619 ± 148 в порівнянні з 222 ± 25 кл/мкл ($p=0,042$); інші відмінності були лише для абсолютних показників.

Відмічено зниження рівня Т-лімфоцитів в динаміці лікування у хворих; у СЧ дітей це відбувається, головним чином, за рахунок CD8+-клітин, більш стійкої до дії ГК в порівнянні з Т-хелперами субпопуляції клітин - зменшення їх відносної кількості від $24,0\pm 2,1$ до $17,2\pm 1,9\%$ ($p\leq 0,05$) вже через 4-6 тижнів інтенсивної терапії ГК і знижене через 10-12 місяців ($14,1\pm 1,4\%$), тоді як у ГР дітей до-

стовірно знижувався рівень CD4+-кл. тільки після 2 етапу - від $28,2\pm 2,2$ до $21,4\pm 1,8\%$ ($p\leq 0,05$), тобто має місце вплив ГК на зниження рівня Т-хелперів у СР дітей, що впливає на баланс CD4/CD8 лімфоцитів. Це може відбуватися за рахунок входження клітин в апоптоз під дією гормонів, про що повідомляли інші дослідники [11].

У хворих з ТП захворювання достовірно знижувались відносний (від $28,57\pm 1,9$ до $20,33\pm 1,7\%$, $p=0,019$) та абсолютний (від $918,14\pm 130$ до $405,67\pm 47$ кл/мкл, $p=0,036$) рівні лімфоцитів з молекулами міжклітинної адгезії (CD54+-клітин). Можна вважати, що під впливом ГК терапії у дітей з СР варіантом ХГН, НС порушуються деякі механізми міжклітинної взаємодії, що погіршує перебіг хвороби.

Ретроспективний аналіз даних в двох групах хворих показав, що підвищений до лікування рівень вивчених цитокінів не відрізнявся залежно від подальшого перебігу у хворих 1 та 2 гр., за винятком TNF- α , достовірне підвищення якого було у пацієнтів з ТП ($p=0,003$), і цей рівень не змінювався після курсу лікування, на відміну від достовірного зниження у СЧ (рис. 1).

Аналіз IFN- γ у всіх пацієнтів після терапії ГК показав достовірне його зниження в крові в 1,5 рази - від $82,5\pm 3,94$ до $61,0\pm 5,02$ пг/мл ($p=0,001$); динаміка була достовірною в кожній з груп (рис. 1).

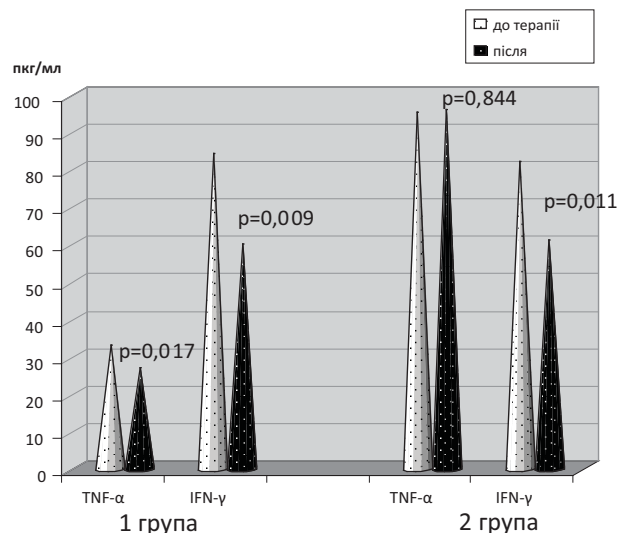


Рис. 1. Середні рівні прозапальних цитокінів до та після лікування дітей, хворих на ХГН, НС.

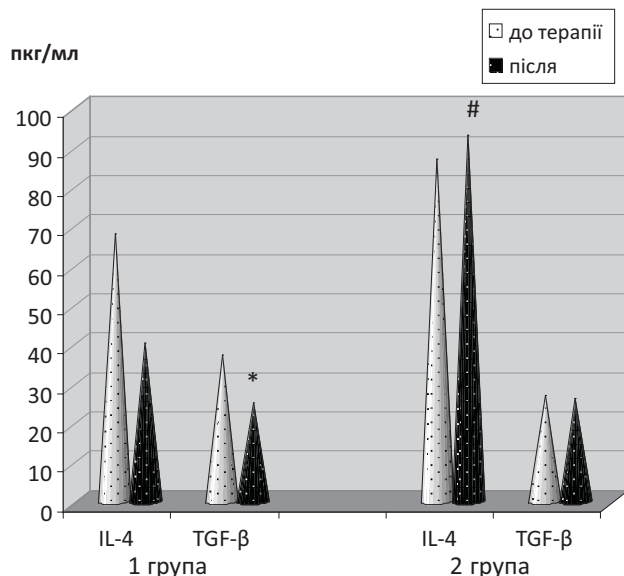
Динаміка рівня IFN- γ в циркуляції після курсу глюкокортикоїдів недостовірна в групі тих, що раніше не лікувалися ($p=0,110$) на відміну від його достовірного зниження у тих, що отримували цю терапію раніше ($p=0,018$). Тобто, найбільш виражене і достовірне зниження цього прозапального цитокіну було у пацієнтів, що вже отримували ГК-терапію на попередніх етапах. Неможливо виключати, що це завдяки більш ви-

сокому початковому рівню, пов'язаному з більшою тривалістю хвороби у цих дітей. Звертає увагу, що у 7 хворих з негативним перебігом ГН, які отримали розвиток ниркової недостатності, не виявлено динаміки рівня IFN- γ в периферичній крові – $76,6 \pm 4,7$ і $63,4 \pm 5,1$ пкг/мл ($p \geq 0,05$).

При цьому, немає достовірної різниці між показниками хворих обох груп як до, так і після лікування ($p > 0,05$), що свідчить про те, що саме зниження рівню лімфокіну в крові (тобто, здатність до динаміки) корелює з позитивним результатом лікування, а не статичні цифри (як фонові, так і після терапії).

Аналіз рівня протизапального IL-4 у всіх обстежених хворих показав достовірне його підвищення в порівнянні з нормою – $79,6 \pm 9,0$ та $16,11 \pm 0,44$ пкг/мл ($p < 0,001$), лікування не змінювало середні показники, які становили $72,9 \pm 11$ пкг/мл ($p > 0,05$).

Ретроспективний аналіз даних не виявив достовірної різниці його фонового рівню у хворих з ТП в порівнянні з 1 групою. Достовірної динаміки середніх показників під впливом терапії не спостерігалось в обох групах ($p > 0,05$), але рівень IL-4 після терапії в 2 групі був достовірно вищим, ніж в 1 ($p = 0,024$) (рис. 2); і якщо в 1 групі його рівень знизився у 86% (тобто не змінювався лише у 14%), то в 2 групі став нижче у половини обстежених, у інших 53% дітей показник підвищувався або не змінився.



* - динаміка достовірна; # - різниця достовірна при порівнянні груп 1 і 2

Рис. 2. Середні рівні протизапальних цитокінів до та після лікування дітей, хворих на ХГН, НС.

Таким чином, після лікування рівень IL-4 був найбільш високим у хворих з торпідним перебігом (СР) і достовірно перевищував показники в групі хворих з задовільним перебігом.

Середній рівень TGF- β до лікування демонстрував тенденцію до підвищення в 1 гр.

($p = 0,09$). Якщо після терапії у всіх обстежених хворих (1+2 гр) не відмічено змін середніх рівнів TGF- β , то розподіл хворих на дві групи показав, що в 1 гр. його рівень в крові достовірно знижувався від $37,4 \pm 3,7$ до $24,9 \pm 3,3$ ($p = 0,033$) на відміну від 2 групи – відповідно $27,4 \pm 3,8$ та $26,8 \pm 3,2$ пкг/мл ($p = 0,578$) (рис. 2).

Аналіз рівнів фактору росту судин (VEGF) показав його достовірне підвищення у дітей, хворих на ХГН, НС ($p < 0,001$), розподіл показників, на відміну від норми, був широким – від 103 до 424 пкг/мл. Порівняльний аналіз не виявив різниці між групами до терапії ($p > 0,05$); лікування призводило до достовірного зниження середнього рівню цього медіатора як в цілому, так і в кожній з груп, але він залишався вище норми ($95,7 \pm 4,4$ пкг/мл) - відповідно, $200,2 \pm 33,1$ ($p = 0,017$) та $221,1 \pm 32,2$ ($p = 0,006$).

Отримані дані служать підставою для висновку, що особливості HLA-фенотипу, рівні експресії CD антигенів на лімфоцитах периферичної крові та цитокінів можуть бути важливими імунологічними параметрами для прогнозування ефективності терапії у дітей, хворих на ХГН, НС.

Ризик захворіти на гломерулонефрит підвищений при наявності в фенотипі дітей антигенів HLA-B21, -27, -B41, DR-4, -5. Гормончутливість у дітей, хворих на ХГН з НС, асоціювалась з HLA-A10, DR4; атрибутивний ризик резистентності до терапії глюкокортикостероїдами високий за наявності A24; B14, -21, -41; DR7.

Можна вважати, що фоновий відносний рівень CD95+ -л вище 18% буде сприяти більш позитивному перебігу ГН, НС у дітей. Зниження відносного рівню CD8+ -л через 4-6 тижнів лікування можна вважати додатковим прогнозо-позитивним, а CD54+ -л – негативним маркерами. Зниження числа клітин, експресуючих молекули адгезії, у пацієнтів з торпідним перебігом ГН може свідчити про асоціацію СР з порушеннями механізмів міжклітинної кооперації.

Дослідження цитокінів продемонстрували підвищені рівні як прозапальних TNF- α , IFN- γ , так і протизапального IL-4, що свідчить про високу функціональну активність Т-хелперів 1 та 2 типів у дітей, хворих на ХГН, НС. Фоновий рівень IFN- γ і IL-4 у дітей не відрізнявся залежно від подальшої чутливості до терапії; рівні TNF- α були достовірно вище у пацієнтів 2 групи, але достовірно їх зниження відбувалося у разі позитивного клінічного перебігу. Пояснювати це можна тим, що інфільтрація ниркових клубочків моноцитами має місце у разі різних форм ХГН; активовані клітини секретують монокіни, а також інші біологічно активні сполуки, що посилюють гломерулярне запалення, тому високі рівні прозапального TNF- α асоціюють з відсутністю ремісії.

Здатність до більш вираженої динаміки IFN- γ під впливом терапії виявлено у хворих з пози-

тивним результатом лікування і корелює з клінічною ремісією, цей показник залишається без змін у хворих із сформованою хронічною нирковою недостатністю, що підтверджує важливу роль цього медіатора в перебігу ГН.

Вважаємо, що виявлений високий рівень IL-4 в сироватці крові демонструє напруженість гуморальної ланки імунітету, необхідним учасником якої можна вважати цей лімфокін. Зниження рівню IL-4 вважаємо прогнозопозитивним для хворих, тому що хоч цей лімфокін і пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, але й підвищує цитокінетичну активність макрофагів, сприяє міграції в осередок запалення нейтрофілів, стимулює гуморальну ланку по продукції імуноглобулінів [5].

Тенденція до підвищення фонового рівню TGF- β в 1 гр. може свідчити про позитивний протизапальний ефект цього фактору, відсутність його динаміки в процесі лікування (2 гр) демонструє наявність асоціації з резистентністю до терапії, можливо, пов'язаною з іншими ланками імунітету. Взагалі, високий рівень цього просклеротичного фактору при хронічному перебігу ГН є незадовільним маркером, тому що накопичення його в матриці як хемоатрактанта для моноцитів сприяє їх проникненню в зону мезангію та посиленню проліферативної та фіброгенної активності мезангіальних клітин, що є ризиком втрати в подальшому функції нирок.

Таким чином, ризик захворювання на гломерулонефрит з подальшим хронічним перебігом підвищений у дітей-носіїв HLA-B21, 27, 41, DR 4, 5. Виявлення у дітей, хворих на ХГН, НС, в фенотипі антигенів A24; B14, -B21, -B41; -DR7, гаплотипу A2B14, зниження в процесі лікування відносного і абсолютного рівня CD54+-клітин та відсутність динаміки в крові TNF- α , IFN- γ , IL-4 і TGF- β можна вважати предикторами гормонрезистентності і факторами ризику торпідного перебігу хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ведерникова С. Л.* Распространенность и структура заболеваний почек у пациентов по данным амбулаторно-поликлинического приема / С.В. Ведерникова, Н. В. Сайгак, А. В. Алехнович // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 111-115.
2. *Гаврилюк А. М.* Роль HLA-антигенів у порушенні репродуктивної функції жінки / А. М. Гаврилюк // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2010. - № 2(29). - С. 42-49.
3. *Зарецкая Ю. М.* Новые антигены тканевой совместимости человека / Ю. М. Зарецкая, В. Ю. Абрамов. - М.: Медицина, 1986. - 175 с.
4. *Игнатова М. С.* Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины / М. С. Игнатова // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 66-76.

5. *Кадагидзе З. Г.* Функциональные свойства цитокинов / З. Г. Кадагидзе // Практическая онкология. – 2003. - Т. 4, № 3. – С. 132-138.
6. *Карпендер Ч.* Главный комплекс гистосовместимости / Ч. Карпендер [и др.] // Внутренние болезни / Под ред. Э. Фаучи [и др.]. - М.: Практика Мак-Гроу-Хилл, 2002. – С. 2138-2146.
7. *Корякова Н. Н.* Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита / Н. Н. Корякова // Нефрология. - 2005. - Т. 9, № 1. - С. 58-62.
8. *Настаушева Т. Л.* Результаты эпидемиологического исследования нефротического синдрома у детей по данным регионального регистра больных / Т. Л. Настаушева, А. П. Швырев, Е. Н. Кулакова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 90-97.
9. *Шестаков А. Е.* Исследование ассоциации ряда генотипов-кандидатов с хроническим гломерулонефритом: автореф. дис. ... к. б. н.: 03. 02. 07. - Генетика / А. Е. Шестаков; Гос. НИИ генетики и селекции пром. микроорганизмов. – М., 2006. – 28 с.
10. *Al-Elise A. A.* HLA DR alleles in Kuwaiti children with idiopathic nephritic syndrome / A. A. Al-Elise // Ped. Nephrol. – 2000. – V. 15 (1-2). - P. 79-81.
11. *Filler G.* Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials / G. Filler // Nephrol Dial Transplant. – 2003. - 18 (Suppl 6). – P. 75-78.
12. *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.
13. *Mathieson P. W.* What has the immune system got against the glomerular podocyte? / P.W. Mathieson // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol. 134, № 1. – P. 1-5.
14. *Schwartz G. J.* New equations to estimate GFR in children with CKD / G. J. Schwartz, A. Munoz, M. F. Schneider [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – V. 20. – P. 629-637.

РЕЗЮМЕ

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА КАК ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Дранник Г.Н., Багдасарова И.В., Дриянская В.Е., Петрина Е.П., Фомина С.П., Дриянская В.В., Сидоренко Е.В.

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»

Цель работы: определить особенности HLA-фенотипов и показателей иммунитета как прогностических маркеров течения хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом у детей

Материалы и методы. Изучали распределение HLA-антигенов у 289 детей, больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом (ХГН, НС), и 350 здоровых доноров методом типирования лимфоцитов с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста (Терасаки) и особенности иммунитета (30 пациентов) для определения предикторов прогрессирования заболевания и ответа на терапию глюкокортикостероидами.

Результаты. Показана ассоциация ХГН, НС (RR \geq 2) с антигенами HLA-B21, 27, 41, DR 4, 5; стероидчувствительность (СЧ) обуславливают HLA-A10, DR4;

атрибутивний ризик резистентності к терапії (СР) високий для носителів А24; В14, -21, -41; DR7, гаплотипа А2В14.

У пацієнтів виявлено в крові високі рівні як про- (TNF- β , IFN- γ), так і противовоспалительних (IL-4, TGF- β) цитокинів, а також VEGF. Використання стандартної схеми глюкокортикоїдної терапії і цитостатиків привело до зниження рівней як про- (TNF- β), так і противовоспалительних (TGF- β) цитокинів у стероїдчутливих, а IFN- γ і VEGF – у всіх хворих. Після терапії не виявлено достовірної динаміки рівня IL-4, однак, у стероїдрезистентних дітей його рівні були достовірно вище ($p < 0,05$).

Заключення. Отримані дані дозволяють прогнозувати перебіг захворювання і оптимізувати вибір лікування у дітей, хворих ХГН, НС.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, нефротический синдром у дітей, гормончутливість/резистентність, HLA-фенотип, цитокини.

SUMMARY

INDICATORS OF IMMUNITY AS PREDICTORS OF PROGRESSION THE CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

Drannik G.N., Bagdasarova I.V., Driyanska V.E., Petrina O.P., Fomina S.P., Driyanska V.V., Sidorenko E.V.

State Institution "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"

Purpose: to determine the peculiarities of the HLA-phenotypes and immunity indicators as markers of a

prognostic course for chronic glomerulonephritis (CGN), nephrotic syndrome (NS) in children.

Materials and methods. There was studied the distribution of HLA-antigens by identification of lymphocytes with the help of the common microlymphocyte toxic test (Terasaki) in 289 children with CGN, NS and 350 healthy donors; the peculiarities of immunity (30 patients) for determine predictors of progression and steroid sensitivity /resistance.

Results. HLA B21, 27, 41, DR 4, 5 have associations ($RR \geq 2$) with CGN, NS; steroid sensibility were associated with the antigens HLA-A10, DR4, the attributive risk steroid resistance were associated with HLA- A24; B14, -21, -41; DR7; A2B14. The usage of standard scheme of steroid therapy and cytostatics led to the decreased the high levels of pro- (TNF- β ,) and antiinflammatory (TGF- β) cytokines in hormone sensitive, IFN- γ and VEGF both in all patients. After therapy no statistically significant dynamics of IL-4 level was revealed but in steroid resistant children it was reliably higher ($p < 0,05$).

Conclusion. This data can be used for forecasting of a current of disease and optimization treatment in children with CGN, NS.

Key words: chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome in children, steroid sensitivity/resistance, HLA-phenotype, cytokines.

© Жданович А.І., Коломійченко Т.В., Яроцька Ю.О., 2015

УДК 618.3-008-092.12-097-06

ЖДАНОВИЧ А.І., КОЛОМІЙЧЕНКО Т.В., ЯРОЦЬКА Ю.О.

ПРОЦЕСИ АНГІОГЕНЕЗУ І АПОПТОЗУ У ВАГІТНИХ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ТА ЇХ ІМУНОЛОГІЧНА ОБУМОВЛЕНІСТЬ

ZHDANOVICH A.I., KOLOMIYCHENKO T.V., YAROTSKAYA Y.O.

ANGIOGENESIS AND APOPTOSIS IN PREGNANT WOMEN WITH A HIGH RISK OF PRE-ECLAMPSIA AND IMMUNOLOGICALLY DEPENDENCE

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»,
Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика,
Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця

State institution «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine»
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Bogomolets National Medical University

На сьогодні більшість дослідників сходяться на думці, що підґрунтя для розвитку прееклампсії формується на ранніх термінах вагітності і пов'язано з судинними порушеннями процесів плацентазії, обумовленими дисбалансом як ендотеліальних факторів, так і процесів ангіогенезу та апоптозу [1].

Процес ангіогенезу контролюється судинно-ендотеліальним (VEGF) і плацентарним (PIGF) факторами росту ендотелію. Проведені численні дослідження дозволяють припустити, що недостатність цих факторів може призвести до розвитку прееклампсії [2].

Якщо в фізіологічних умовах ангіогенез є регульованим і схильним до стримування про-