

© М. О. Колесник, В. Є. Дріянська, Г. М. Драннік, О. П. Петрина, М. Б. Величко, В. М. Непомнящий, Л. О. Ліксунова, Ф.З. Гайсенюк, 2016

УДК: 612.017.1:616.611-002-036.12+616.61-008.6

М. О. КОЛЕСНИК, В. Є. ДРІЯНСЬКА, Г. М. ДРАННИК, О. П. ПЕТРИНА, М. Б. ВЕЛИЧКО, В. М. НЕПОМНЯЩИЙ, Л. О. ЛІКСУНОВА, Ф.З. ГАЙСЕНЮК

**HLA-ФЕНОТИП У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З РІЗНИМИ
МОРФОЛОГІЧНИМИ ФОРМАМИ ТА З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ**

M.KOLESNYK, V. DRIYANSKA, G. DRANNIK, O. PETRINA, M. VELYCHKO, V. NEPOMNYASCHIY, L. LIKSUNOVA, F. GAYSENYUK

**HLA-PHENOTYPE IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS WITH VARIOUS
MORPHOLOGIC FORMS AND NEPHROTIC SYNDROM**

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»
State Institution «Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine»

Ключові слова: HLA-фенотип, хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, гормонрезистентність, хронічна ниркова недостатність.

Key words: HLA-phenotype, chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, steroid resistance, chronic renal failure.

Резюме. Цель работы – определить особенности HLA-фенотипов у больных с разными морфологическими формами хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом (ХГН, НС) для выявления дополнительных предикторов течения заболевания.

Материалы и методы. Изучали распределение HLA-антигенов у 264 больных с ХГН, НС и 350 здоровых доноров путем типирования лимфоцитов с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста (Терасаки). Диагноз подтвержден морфологическими исследованиями материала почечной ткани с использованием тонкоигольной нефробиопсии.

Результаты. Установлена ассоциация ХГН, НС ($RR \geq 2$) с наличием у пациентов HLA-A23, -24, -28; B8, -38, -41, -44. У больных с пролиферативными формами ГН дополнительно выявлена причинная роль B27 ($\sigma \geq 0,1$), известного как антигена, повышающего риск аутоиммунных заболеваний. Выявлены антигены-провокаторы разных морфологических форм, среди которых A30, B41 ассоциируются с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных ФСГС, A10 – у больных МГН. Резистентность к преднизолону чаще наблюдалась у пациентов со сплитом A19+31+32 в случаях ФСГС, у больных с МГН и БМИ – при наличии B8.

Заключение. Выявленные достоверные ассоциации HLA антигенов (A23, -24, -28; B8, -38, -41, -44) с морфологическими формами ХГН, НС, с риском развития ХПН и/или ГР, что позволяют рассматривать их дополнительными маркерами резистентности к преднизолону и вероятного формирования ХПН.

Summary. In the work was determined the HLA-phenotype specificities in patients with different morphologic forms of chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome (CGN, NS) to define the additional predictors of a disease course.

Materials and methods. There was studied the HLA-antigens distribution in the 264 CGN, NS patients and 350 healthy donors by typing the lymphocytes with the aid of standard microlymphocytotoxic test (Terasaki's test). The diagnosis was confirmed morphologically using the thin needle nephrobiopsy.

Results. It is advisable to associate CGN, NS ($RR > 2$) with antigens HLA- A23, 24, 28; B8, 38, 41, 44 in patients; the causal role ($\sigma > 0.1$) was determined for A24, 28; B8. In proliferative GN was additionally revealed the etiologic role of B27 known as antigen associated with risk of autoimmune diseases. In patients with various morphologic forms is advisable the association of some antigens with development of chronic renal failure (CRF) – A30, B41 in FSGS, A10 – MGN; and also hormone resistance (HR) – A19+31+32 in FSGS, B8 – MGN and MC.

Conclusion. The revealed reliable associations of HLA types both with CGN, NS and its separate morphologic forms with the risk of CRF and/or HR allow take into consideration the availability of such antigens in phenotype of patients with confirmed by biopsy diagnosis as the additional diagnostic and prognostic markers.

ВСТУП. Відомо, що кооперація клітин імунної системи неможлива без участі антигенів гістосумісності – human leucocyte antigens (HLA), екс-

пресованих на мембрані клітин в індивідуальних для кожного фенотипах. Дослідження механізмів зв'язку між системою HLA і патологією нирок, яке було започатковане в області трансплантації нирки, знайшло широке поширення при багатьох патологічних станах, в першу чергу імунозапальної природи [5, 8, 11, 12].

За даними європейських медичних центрів, тільки спадкові гломерулопатії складають від 6,5 до 15% серед патологій, які призводять до хро-

Вікторія Євгенівна Дріянська
kirin@inephrology.kiev.ua

нічної ниркової недостатності (ХНН) [6]. До захворювань, в основі розвитку яких лежать імунні механізми, належить хронічний гломерулонефрит, перебіг якого супроводжується формуванням нефротичного синдрому (ХГН, НС).

Патогенез гломерулонефриту (ГН) включає різні реакції клітинної і гуморальної ланок імунітету на чужі та свої антигени і закінчується утворенням цитотоксичних лімфоцитів, імунних комплексів, аутоантитіл [4, 7]. В даний час не викликає сумніву те, що основою розвитку більшості форм ГН може бути дисфункція Т-лімфоцитів. За сучасною теорією, білки системи HLA являються маркерами ідентичності клітин, з якими Т-лімфоцити взаємодіють через свої ж рецептори. При цьому білки HLA-системи 2 класу зв'язуються з Т-хелперами за допомогою специфічного корецептора CD-4, а білки 1 класу системи HLA - з Т-супресорами за допомогою корецептора CD-8 [1].

Наявність того чи іншого антигену системи HLA може визначати схильність не тільки до захворювань нирок, але й до розвитку певних варіантів гломерулонефриту, відповідної реакції на лікування.

Нами протягом останніх років досліджувався розподіл HLA 1-го та 2-го класів у хворих на ХГН з НС, в тому числі зі збереженою та порушеною функцією нирок [3], але аналіз особливостей розподілу антигенів системи HLA залежно від його морфологічної форми проведений вперше.

МЕТА роботи: визначити особливості HLA-фенотипів у хворих на різні морфологічні форми ХГН, НС для виявлення додаткових предикторів перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Досліджували HLA-фенотипи у 264 хворих на ХГН, НС, серед яких аналізували дані 110 пацієнтів з підтвердженим методом нефробиопсії діагнозом – 14 з проліферативними (мезангіо- і мембранопрولیферативний ГН, IgA-нефропатія) та 96 непроліферативними формами ГН, серед яких фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС) – 46, мембранозний ГН (МГН) – 29 і хвороба мінімальних змін (ХМЗ) – 21

пацієнт. Групу порівняння склали 350 здорових донорів – мешканців м. Києва.

Антигени HLA 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 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:

$RR = ab/(bc)$, 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 $RR > 2,0$ [2].

Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик, σ) 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 $\sigma > 0,1$ [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Визначені особливості HLA-фенотипу у 264 хворих з ХНН I-II ст., ГН, НС. Аналіз локусу А показав, що відносний ризик ХГН, НС несуть антигени A23, A24, A28, A30; а A24 та A28 з $\sigma=0,1$ ($p=0,005$ та $0,009$) складають етіологічну фракцію розвитку хвороби (табл. 1). 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 етіологічну фракцію ХГН (табл. 1).

Таблиця 1

Частота розподілу HLA-A антигенів у хворих на ХНН I-II ст., ГН, НС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Локус А						
HLA-A	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=264	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
A1	98	68	28	25,76	0,89	-0,03
A2	173	126	49,4	47,73	0,94	-0,03
A3	60	33	17,1	12,50	0,69	-0,06
A9	70	30	20,0	11,36	0,51 P=0,005	-0,11
A10	60	37	17,1	14,02	0,80	-0,035

Продовження табл. 1

Локус А						
HLA-A	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=264	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
A11	57	58	16,3	21,79	1,43 P=0,150	0,07
A19	17	11	4,8	4,17	0,86	-0,007
A23	8	20	2,3	7,57	3,48 P=0,004	0,05
A24	22	35	6,3	13,26	2,27 P=0,005	0,1
A25	32	21	9,1	7,95	0,86	-0,01
A26	22	14	6,3	5,30	0,83	-0,01
A28	28	40	8,0	15,15	2,05 P=0,009	0,1
A29	1	6	0,3	2,27	7,72 P=0,052	0,02
A30	2	9	0,6	3,41	5,85 P=0,019	0,03
A33	2	3	0,6	1,13	1,90	0,005

В локусі В у хворих достовірно частіше, ніж в групі порівняння, зустрічалися антигени В8, В38, В41 та В44 (табл. 2). Наші результати співпадають з даними британських дослідників щодо асоціації В8 та В44 з деякими формами ГН [13]. Етіологічну

фракцію складає HLA-B8 ($\sigma=0,17$) (табл. 2), який в популяції зустрічається у осіб з сильним типом імунної відповіді.

Протекторна роль виявлена для антигенів В12, В16 та В18 (табл. 2).

Таблиця 2

Частота розподілу HLA-B антигенів у хворих на ХХН I-II ст., ГН з НС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Локус В						
HLA-B	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=264	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
B5	56	33	16,00	12,50	0,75	-0,04
B7	73	57	20,86	21,59	1,05	0,01
B8	47	74	13,40	28,03	2,52 p<0,001	0,17
B12	73	24	20,86	9,09	0,38 p<0,001	-0,15
B13	61	45	17,40	17,04	0,98	-0,004
B14	25	33	7,14	12,50	1,86 p=0,165	0,06
B16	33	6	9,43	2,27	0,22 p<0,001	-0,08
B18	29	8	8,30	3,03	0,35 p=0,018	-0,06
B21	20	18	5,71	6,82	1,20	0,012
B22	18	15	5,14	5,68	1,11	0,006
B27	29	32	8,30	12,12	1,50	0,04

Продовження табл. 2

Локус В						
HLA-B	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=264	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
B35	60	47	17,11	17,80	1,05	0,01
B38	3	13	0,86	4,92	5,97 p=0,004	0,04
B41	3	12	0,86	4,54	5,50 p=0,007	0,04
B44	1	18	0,30	6,82	24,32 p<0,001	0,07
B49	1	6	0,30	2,72	9,30 p=0,052	0,02

Таким чином, серед антигенів I класу асоційовані з ХГН, НС антигени: HLA-A23, A24, A28, A30; B8, B38, B 41, B44, а A24, A28 та B8 обумовлюють і атрибутивний ризик розвитку захворювання, тобто складають етіологічну фракцію захворювання. Протекторними для розвитку ХГН, НС є антигени B12, B16 і B18.

Пацієнтів з визначеним морфологічним діагнозом і HLA-фенотипом розділили на групи з проліферативними (I гр – 14 хв) та непроліферативними формами ГН (II гр – 96 хв). Аналіз I групи виявив, що не тільки відносний (як в цілому при ХГН), але й атрибутивний ризик обумовлює наявність антигенів A23 з RR=11,59 і σ =0,20 (p=0,041), B14 з RR=17,44 і σ =0,54 (p<0,001) та, зокрема, антигену B27 з RR=6,13 і σ =0,30 (p=0,024), частота визначення якого при аутоімунних захворюваннях (зокрема при хворобах Бехтерева та Рейтера) сягає 60-80% [9].

Описано [8], що за наявності в фенотипі HLA-B27 підвищена схильність до дефекту сполучної тканини і це, відповідно, сприяє розвитку аутоімунного компоненту, що супроводжує всі відомі на сьогодні патології так званого "кола захворювань HLAB27".

Аналіз II групи підтвердив відносний ризик ХГН у разі наявності A23, A24, A28, A30, B8, B38, B41, B44 (і абсолютний – для A28, B8) і виявив додатковий атрибутивний ризик у носіїв A19+31+32 з RR=2,52 і σ =0,13 (p=0,007) і відносний - B49 з RR=22,16 (p=0,002). Цікаво, що у разі непроліферативних форм ХГН частота виявлення описаного вище HLA-B27, асоціуючого з патологічними аутоімунними реакціями, не відрізняється від здорових донорів - RR=1,58 і σ =0,05 (p=0,069).

Підтверджена протекторна роль антигену A9 для обох груп (p=0,047 та p<0,001), а B12 та B16 – тільки для II гр. (відповідно, p<0,001 та p=0,001), у хворих I гр ця різниця недостовірна – відповідно, p=0,308 та p=0,379.

Аналіз особливостей розподілу HLA-антигенів залежно від морфологічного діагнозу (в групах з достатньою для такого аналізу кількістю обстежених) дозволив підтвердити абсолютний ризик розвитку ФСГС у носіїв A23, A24, A28, A30, A19+31+32, B14, B41, B44; антигени A2, A9, B12 і B14 зустрічалися у хворих достовірно рідше (табл. 3 і 4).

Таблиця 3

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	28,00	17,39	0,54	-0,15
A2	173	6	49,40	13,04	0,15 p<0,001	-0,72
A3	60	8	17,10	17,39	1,02	0,003
A9	70	2	20,00	4,35	0,18 p=0,004	-0,2
A10	60	7	17,10	15,22	0,87	-0,02
A11	57	10	16,30	21,74	1,43	0,065
A19	17	1	4,80	2,17	0,44	-0,03

Продовження табл. 3

Локус А						
HLA-B	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=46	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
A23	8	7	2,30	15,22	7,63 p=0,004	0,13
A24	22	8	6,30	17,39	3,13 p=0,043	0,12
A25	32	4	9,10	8,69	0,95	-0,004
A26	22	2	6,30	4,35	0,68	-0,02
A28	28	15	8,00	32,61	5,57 p<0,001	0,27
A30	2	7	0,60	15,22	29,74 p<0,001	0,15
A19+31+32	35	14	10,00	32,61	4,36 p=0,021	0,25

Таблиця 4

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	
B5	56	1	16,00	2,17	0,17	-0,16
B7	73	8	20,80	17,39	0,80	-0,04
B8	47	9	13,40	19,57	1,57	0,07
B12	73	1	20,80	2,17	0,09 p<0,001	-0,21
B13	61	6	17,40	13,04	0,70	-0,05
B14	25	11	7,10	23,91	4,10 p=0,004	0,18
B15	34	4	9,70	8,69	0,89	-0,01
B16	33	0	9,40	0	p=0,009	
B17	50	3	14,30	6,52	0,42	-0,09
B18	29	2	8,30	4,35	0,50	-0,04
B21	20	1	5,70	2,17	0,37	-0,04
B22	18	6	5,10	13,04	2,79 p=0,124	0,08
B27	29	5	8,30	10,87	1,35	0,03
B35	60	1	17,10	2,17	0,11	-0,18
B38	3	3	0,80	6,52	8,65 p=0,086	0,06
B39	1	1	0,30	2,17	7,39 p=0,617	0,02
B40	36	5	10,30	10,87	1,06	0,007
B41	3	7	0,80	15,22	22,26 p<0,001	0,15
B44	1	7	0,30	15,22	59,66 p<0,001	0,15
B49	1	2	0,30	4,35	15,11 p=0,140	0,04
B22+55	18	8	5,14	17,39	3,89 p=0,020	0,13

МГН асоціює з антигеном А10 (предиктор ХНН) - RR=2,55,44 і $\sigma=0,21$ ($p=0,031$) (табл. 5), В8 з RR=4,56,44 і $\sigma=0,32$ ($p=0,002$) (асоціює з ГР), В38 - RR=25,8,44 і $\sigma=0,17$ ($p=0,001$), В44 - RR=69,2,44

і $\sigma=0,17$ ($p<0,001$) (табл. 6); достовірно рідше зустрічалися ті ж самі, що у разі ФСГС, антигени А2 ($p=0,034$), А9 ($p<0,001$), В12 ($p<0,001$), а також В5 ($p=0,004$) (табл. 5 і 6).

Таблиця 5

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

Локус А						
HLA-A	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=29	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
A1	98	5	28,00	17,24	0,54	-0,15
A2	173	8	49,40	27,59	0,39 $p=0,034$	-0,22
A3	60	4	17,10	13,79	0,78	-0,04
A9	70	0	20,00	0	$p<0,001$	
A10	60	10	17,10	34,48	2,55 $p=0,031$	0,21
A11	57	5	16,30	17,24	1,07	0,01
A19	17	1	4,80	3,448	0,71	-0,01
A23	8	1	2,30	3,448	1,52 $p=0,865$	0,012
A24	22	2	6,30	6,897	1,10	0,006
A25	32	4	9,10	13,79	1,60	0,05
A26	22	2	6,30	6,897	1,10	0,006
A28	28	5	8,00	17,24	2,40 $p=0,172$	0,1
A30	2	1	0,60	3,448	5,90 $p=0,624$	0,03
A10+25+26	114	16	32,57	55,17	2,55 $p=0,021$	0,34
A19+31+32	35	6	10,00	20,69	2,35 $p=0,304$	0,12

Таблиця 6

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

Локус В						
HLA-B	п-аг контроль n-350	п-аг хворі n=29	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
B5	56	0	16,00	0	$p=0,004$	
B7	73	2	20,80	6,89	0,28	-0,18
B8	47	12	13,40	41,38	4,56 $p=0,002$	0,32
B12	73	0	20,80	0	$p<0,001$	
B13	61	3	17,40	10,34	0,55	-0,09
B14	25	4	7,10	13,79	2,09 $p=0,313$	0,07
B16	33	0	9,40	0	$p=0,067$	
B17	50	1	14,3	3,46	0,21	-0,11
B18	29	0	8,30	0	$p=0,104$	
B27	29	4	8,30	13,79	1,77	0,06

Продовження табл. 6

Локус В						
HLA-B	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=29	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
B35	60	3	17,10	10,34	0,56	-0,08
B38	3	5	0,80	17,24	25,83 p=0,001	0,17
B41	3	1	0,80	3,45	4,43 p=0,704	0,03
B44	1	5	0,30	17,24	69,23 p<0,001	0,17
B45	1	0	0,30	0		
B49	1	4	0,30	13,79	53,16 p=0,002	0,14
B51	5	2	1,40	6,89	5,2 p=0,251	0,06
B52	2	1	0,60	3,45	5,9 p=0,590	0,03

У 21 хворого з ХМЗ виявлено, що частіше зустрічаються антигени 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), А11 - (p=0,047) В44 з RR=103,8 і $\sigma=0,24$ (p=0,011), які обумовлюють відносний ризик ХГН, НС в цілому у всіх проаналізованих хворих (табл. 7

і 8). Цікаво, що аналогічні дані щодо високого ризику захворювання на МГН та ХМЗ за наявності в фенотипі антигену В8 виявили також Н.У.Rashid et al. [13]. В12 при ХМЗ виступає протектором так само, як і в інших групах непроліферативних ГН (ФСГС, МГН).

Таблиця 7

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

Локус А						
HLA-A	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=21	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
A1	98	5	28,00	23,81	0,80	-0,06
A2	173	5	49,40	23,81	0,32	-0,49
A3	60	2	17,10	9,52	0,50	-0,09
A9	70	2	20,00	9,52	0,42	-0,13
A10	60	3	17,10	14,29	0,25	0,03
A11	57	8	16,30	38,10	3,16 p=0,047	0,26
A19	17	0	4,80	0		
A23	8	1	2,30	4,76	2,10 p=0,646	0,025
A24	22	2	6,30	9,52	1,57 p=0,145	0,03
A25	32	4	9,10	19,05	2,35	0,11
A26	22	1	6,30	4,76	0,70	-0,02
A28	28	7	8,00	33,33	5,75 P=0,002	0,28
A32	9	1	2,60	4,76	1,87 p=0,984	0,02
A33	2	0	0,60	0	0	0

Таблиця 8

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

Локус В						
HLA-A	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=21	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
B5	56	0	16,00	0		
B7	73	4	20,80	19,05	0,90	-0,02
B8 – ГР	47	10	13,40	47,62	5,88 p=0,006	0,4
B12	73	0	20,80	0	P=0,012	
B13	61	1	17,40	4,76	0,24 p=0,263	-0,15
B14	25	6	7,10	28,57	5,23 P=0,010	0,23
B15	34	1	9,70	4,76	0,47	-0,05
B16	33	1	9,40	4,76	0,48 P=0,727	-0,05
B17	50	2	14,30	9,52	0,63	-0,06
B18	29	0	8,30	0	P=0,231	
B21	20	1	5,70	4,76	0,83	-0,01
B22	18	1	5,10	4,76	0,93	-0,004
B27	29	3	8,30	14,29	1,84	0,07
B35	60	1	17,10	4,76	0,24	-0,15
B38	3	1	0,80	4,76	6,20 p=0,624	0,04
B39	1	1	0,30	4,76	16,61 P=0,424	0,045
B41	3	2	0,8	9,52	13,10 p=0,129	0,1
B44	1	5	0,30	23,81	103,86 p=0,011	0,24

Звертає увагу підвищена частота зустрічаємості антигенів, що несуть, за нашими даними [3], високий відносний ризик 1) розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) - А30, В41 при ФСГС, А10 (+атрибутивний ризик) у хворих на МГН; а також 2) гормонрезистентності - А19+31+32 у хворих на ФСГС, В8 у разі МГН та ХМЗ. Наявність цих антигенів в HLA-фенотипі у хворих на ХГН можна вважати прогностично несприятливою ознакою, особливо для пацієнтів з підтвердженими нефробіопсією відповідними формами.

В12 і В16 (перший з яких виявлено лише у 1 хворого з ФСГС, а другий – у одного пацієнта з ХМЗ серед 96 пацієнтів II гр.) виступають протекторами захворювання на непроліферативні форми ХГН, тобто їх можна вважати додатковими діагностичними маркерами.

ВИСНОВКИ:

1. Предикторами розвитку ХГН, НС є наявність в HLA-фенотипі А23, 24, А28; В8, В38, В41, В44, з яких причинну фракцію складають А24, А28, В8.
2. У хворих з проліферативними формами ГН не тільки відносний (як у цілому при ХГН), але й атрибутивний ризик обумовлюють А23 і В44; відносний ризик непроліферативних форм ХГН підтверджується у разі наявності в фенотипі А23, А24, А28, А30, В8, В38, В41, В44, абсолютний – у носіїв А28, В8, а також за наявності А19+31+32.
3. Встановлена належність В27 до антигенів причинної фракції проліферативних ГН.
4. У пацієнтів з непроліферативними формами ХГН виявлена достовірно підвищена

частота ($p < 0,05$) антигенів високого відносного ризику розвитку ХНН - А30, В41 у хворих на ФСГС, А10 (+атрибутивний ризик) у пацієнтів з МГН; а також гормонрезистентності - А19+31+32 у хворих на ФСГС, В8 у пацієнтів з МГН або ХМЗ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – К. : ООО «Полиграф Плюс» - Киев, 2011 р. - 560 с.
2. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю.М. Зарецкая. - М. : Медицина, 1983. – 208 с.
3. Колесник М. О. HLA-фенотип у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / М. О. Колесник [та ін.] // Журнал НАМН України. – 2014. - Т. 20, № 2. – С. 206-211.
4. Корякова Н. Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита / Н. Н. Корякова // Нефрология. - 2005. - Т. 9, № 1. - С. 58-62.
5. Al-Elise A. A. HLA DR alleles in Kuwaiti children with idiopathic nephritic syndrome / A. A. Al-Elise // Ped. Nephrol. – 2000. – 15 (1-2). – P. 79-81.
6. Clark A. G. B. Genes encoding the be chains of HLA DR7 and HLA DQw2 define major susceptibility determinants for idiopathic NC / A. G. B. Clark [et al.] // Clin. Sci. - 1990. – 78. – P. 391-397.
7. Fogo A. B. Nephrotic syndrome: Molecular and genetic basis / A. B. Fogo // Nephron. – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 8-13.
8. Krensky Alan M. Molecular Biology of Transplantation / Alan M. Krensky // Nephron. – 2000. – 86. – P. 260-265.
9. Lechler R. HLA and disease / R. Lechler. - London, Academic press limited, 1994. – 186 p.
10. 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. – V. 72. – P. 247-259.
11. Noss G. Association of minimal change NS with HLA B8 and B13-Clin / G. Noss [et al.] // Nephron. – 1981. – 15. – P. 172-174.
12. Park Cheol Whee. Urinary Soluble HLA Class I Antigen in Patients with Minimal Change Disease : A Predictor of Steroid Response / Cheol Whee Park [et al.] // Nephron/ - 1998. – 79. - P. 44-49.
13. Rashid H. U. The association of HLA and other genetic markers with glomerulonephritis / H. U. Rashid, S. S. Papiha, B. Agroyannis et al. // Hum Genet. – 1983. – 63. – P. 38-44.

Надійшла до редакції 28.03.2016

Прийнята до друку 20.04.2016