

© Колесник М.О., Драннік Г.М., Дріянська В.Є., Петрина О.П., Величко М.Б., 2012

УДК: 616.61-002-036.12-085:615.357

М. О. КОЛЕСНИК, Г. М. ДРАННИК, В. Є. ДРІЯНСЬКА, О. П. ПЕТРИНА, М. Б. ВЕЛИЧКО
АСОЦІАЦІЇ ОСОБЛИВОСТЕЙ HLA-ФЕНОТИПУ ТА ЧУТЛИВІСТЮ ДО ЛІКУВАННЯ
КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ

M. KOLESNYK, G. DRANNIK, V. DRIYANSKA, O. PETRINA, M. VELYCHKO

ASSOCIATIONS OF PECULIARITIES OF HLA-PHENOTYPE AND THE SENSIBILITY TO THE
CORTICOSTEROID TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS
WITH NEPHROTIC SYNDROME

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Ключові слова: HLA-антигени, гломерулонефрит, нефротичний синдром, гормончутливість, гормонрезистентність.

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

Резюме. Целью работы было определение HLA антигенов I и II классов в качестве предикторов неэффективности инициального лечения глюкокортикостероидами, и соответственно выявление прогностически негативных маркеров течения хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом.

Матеріал і методи дослідження. Обследовано 59 больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом (33 гормончувствительных (1 гр.) и 26 гормонрезистентных (2 гр.)) и 350 здоровых доноров (контрольная группа) у которых изучали HLA антигены I и II классов при помощи стандартного микролимфоцитотоксического теста на планшетах Теракаки с использованием специальной панели анти-HLA сывороток (20 антигенов локуса A, 31 – B и 9 – DR).

Результаты исследования. У гормончувствительных больных хроническим гломерулонефритом (1 гр.), в локусе A выявлен критерий относительного риска для A28 (RR=8,5, $p < 0,001$), он составил и этиологическую фракцию ($\sigma = 0,37$). В сравнении с контрольной группой, RR > 2 для антигенов A11 (RR=2,23), A23 (RR=4,28), A24 (RR=3,3), A29 (RR=10,78) та A30 (RR=11,23); атрибутивный риск больше 0,1 для антигена A11 ($\sigma = 0,16$) и A24 ($\sigma = 0,13$), остальные не отличались от контроля. Отрицательная связь выявлена для антигенов A2 ($p < 0,001$) та A9 ($p = 0,007$).

В локусе B выявлены антигены B14 (RR=5,65, $p = 0,001$), B44 (RR=48,25, $p = 0,004$) та B51 (RR=12,32, $p = 0,006$), которые обуславливали и атрибутивный риск развития болезни (соответственно, $\sigma = 0,24, 0,12$ та $0,14$); а также антигены B38 и B41 (для обеих RR=11,57, $p = 0,05$).

Гормончувствительность ассоциировалась с антигенами B5 ($p = 0,033$), B12 ($p = 0,005$) и B35 ($p = 0,021$); антиген B16 у больных не встречался, а в контроле составил 9,4%.

В локусе DR чаще встречались и составили этиологическую фракцию антигены DR4 (RR=7,0 и $\sigma = 0,24$) DRw52 (RR=7,0 и $\sigma = 0,25$).

Выводы. у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом наличие антигенов HLA-B14, B38, B51, DRw52, ассоциировано с гормончувствительностью. Аtribuтивный риск гормонрезистентности HC высокий для сплита A19+31+32, антигенов B8, B55.

Summary: The purpose of study was determination of HLA -antigens I and II classes as predictors of ineffectiveness of initial steroid therapy, and according prognostically negative markers of chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome.

Methods. In 59 chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome patients (steroid sensitive $n = 33$ (1 gr.) and steroid resistant's $n = 26$ (2 gr.)) and 350 healthy donors (control group) studied HLA antigens I and II classes of the special anti-HLA-antigens panel (20 antigens of locus A, 31 – of locus B and 9- of locus DR).

Result. In patients with chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome with hormone sensitivity relative risk is high at the presents of A28 (RR=8,5, $p < 0,001$), it made attributive risk ($\sigma = 0,37$). In comparison with a control group, RR > 2 for antigens A11 (RR=2,23), A23 (RR=4,28), A24 (RR=3,3), A29 (RR=10,78) that A30 (RR=11,23); attributive risk more than 0,1 for the antigen A11 ($\sigma = 0,16$); A24 ($\sigma = 0,13$), other did not differ from control. Subzero connection is exposed for the antigens of A2 ($p < 0,001$), A9 ($p = 0,007$).

In locus antigen B14 (RR=5,65, $p = 0,001$) are exposed, B44 (RR=48,25, $p = 0,004$), B51 (RR=12,32, $p = 0,006$) and attributive risk of development of disease (according $\sigma = 0,24, 0,12$; $0,14$); and antigens B38 and B41 (RR=11,57, $p = 0,05$). The steroid sensitivity was associated with the antigens B5 ($p = 0,033$), B12 ($p = 0,005$) and B35 ($p = 0,021$).

Колесник Микола Олексійович

тел.: (044) 455-93-77

In locus DR made etiologic faction antigens DR4 (RR=7,0 and $\sigma=0,24$) DRw52 (RR=7,0 and $\sigma=0,25$).

Conclusions. For patients with chronic glomerulonephritis with a nephrotic syndrome antigens of HLA-B14, B38, B51, DRw52 are associated with steroid sensitivity. The attributive risk of steroid resistance is high for split A19+31+32, antigens B8, B55.

ВСТУП. Лікування хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ХГН з НС) залишається актуальною проблемою сучасної нефрології; прогресуючий перебіг захворювання, недостатня ефективність лікування, ураження осіб переважно працездатного віку робить значущою проблему пошуку нових підходів до диференційованих терапевтичних стратегій [2, 6, 11].

За останні роки суттєво змінилось лікування хронічного ГН, оскільки досить часто (30-60%) у хворих з вперше виявленим нефротичним синдромом обумовленим хронічним гломерулонефритом констатується резистентність до застосування імуноотропних засобів, перебіг захворювання характеризується прискореним розвитком склеротичних процесів [3, 4, 12].

Пошук генетичних основ схильності до захворювань дозволив розкрити деякі механізми, які пояснюють зв'язок антигенів головного комплексу гістосумісності - human leucocyte antigens (HLA) з хворобами [5]. Взаємозв'язок системи HLA з хворобами базується як на генетичній детермінованості, так і на генетичній асоціації. В першому випадку «патологічний» ген має істинне счеплення з HLA комплексом, тобто локалізується в тій же хромосомі. Проте, найчастіше зв'язок HLA і захворювань проявляється в формі асоціацій, котрі мають різну ступінь прояву. В цьому випадку говорять лише про схильність до патології [5].

В той же час, підвищена увага дослідників до проблеми «HLA і хвороби» і отримані на цей час дані [1, 7, 8, 9, 10] дозволяють вважати, що наявність того чи іншого HLA-фенотипу визначає не тільки схильність до захворювань нирок, але й вплив на розвиток варіантів гломерулонефриту, ефективність лікування та прогноз для хворого.

Мета роботи – визначити HLA в якості предикторів незадовільної відповіді на терапію і, відповідно, прогнознегативних маркерів перебігу ХГН шляхом виявлення асоціацій між наявністю в фенотипі конкретних антигенів та чутливістю/резистентністю до лікування стероїдами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Вивчали розподіл HLA-антигенів у 59 хворих на ХГН з НС порівняно зі 350 здоровими донорами. Аналіз результатів лікування дозволив виявити 33 гормончутливих хворих (1 гр.) та 26 гормонрезистентних (2 гр.).

Діагноз встановлювали на основі анамнезу, об'єктивного обстеження, даних: загального аналізу крові, сечі, добової протеїнурії, вмісту сечовини, креатиніну, загального білка, альбу-

міну, АЛТ, АСТ, білірубину, холестерину, УЗД нирок. У всіх хворих діагноз був верифікований морфологічно.

HLA-антигени визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Тerasaki 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:

$RR = ab/vg$, 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 $RR > 2,0$ [5].

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 значення для гормончутливості одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких RR складав $> 2,0$. Достовірним вважали показник більший 0,1 [5].

Результати і обговорення. В групі хворих на ХГН: ГН з НС, які були гормончутливими (гормонозалежними) (1 гр.), в локусі А критерій відносного ризику достовірний для A28 (RR=8,5, $p < 0,001$) який складає і етіологічну фракцію ($\sigma=0,37$) (табл. 1). В порівнянні з контрольною групою, $RR > 2$ для антигенів A11 (RR=2,23), A23 (RR=4,28), A24 (RR=3,3), A29 (RR=10,78) та A30 (RR=11,23); атрибутивний ризик більше 0,1 мали антигени A11 ($\sigma=0,16$) і A24 ($\sigma=0,13$), проте всі 5 антигенів не виявили достовірної різниці з контрольною групою (відповідно, $p=0,102$, $p=0,073$, $p=0,181$, $p=0,154$, $p=0,523$) (табл. 1).

Негативний зв'язок виявлений для антигенів A2 ($p < 0,001$) та A9 ($p=0,007$) (табл. 1). Антигени A33 та A34 у хворих взагалі були відсутні, але, за аналізом по Фішеру, різниця з частотою у здорових недостовірні ($p=0,523$ та $p=0,976$) (табл. 1).

Таблиця 1

Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) в групі гормончутливих хворих на ХХН I-III ст.: ГН з НС за даними розподілу HLA-A антигенів

HLA-B	n-аг контроль (N=350)	n-аг хворі (N=33)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
A1	98	5	0,2800	0,1515	0,46/ P=0,137	-0,18
A2	173	5	0,49428	0,1515	0,18/ p<0,001	-0,68
A3	60	3	0,17142	0,0909	0,48	-0,10
A9	70	1	0,2000	0,0303	0,125/ p=0,007	-0,20
A10	60	6	0,17142	0,1818	1,07	0,013
A11	57	10	0,16285	0,3030	2,23 / p=0,102	0,16
A19	17	0	0,04857	0	p=0,294	
A23	8	3	0,02285	0,0909	4,28/ p=0,181	0,07
A24	22	6	0,06285	0,1818	3,3/ p=0,073	0,13
A25	32	4	0,09142	0,1212	1,37	0,03
A26	22	1	0,06285	0,0303	0,47	-0,03
A28	28	14	0,07977	0,4242	8,5/ p<0,001	0,37
A29	1	1	0,00289	0,0303	10,78/ p=0,523	0,03
A30	2	2	0,00571	0,0606	11,23/ p=0,154	0,06
A32	9	1	0,02571	0,0303	1,18	0,005
A34	6	0	0,01714	0	p=0,976	
A9+23+24	100	10	0,2857	0,3030	1,1	0,03
A10+25+26	114	11	0,3257	0,333	1,03	0,01
A19+31+32	35	4	0,10	0,1212	1,24	0,02

В локусі В достовірно частіше зустрічались антигени В14 (RR=5,65, p=0,001), В44 (RR=48,25, p=0,004) та В51 (RR=12,32, p=0,006), які обумовлювали і атрибутивний ризик розвитку захворювання (відповідно, σ =0,24, 0,12 та 0,14) (табл. 2); відносний ризик достовірний також при наявності в фе-

нотипі В38 та В41 (для обох RR=11,57, p=0,05).

У разі позитивної відповіді на лікування достовірно знижена частота антигенів В5 (p=0,033), В12 (p=0,005) та В35 (p=0,021); антиген В16 у хворих був взагалі відсутній, а в контролі склав 9,4%, і різниця достовірна (p=0,009) (табл. 2).

Таблиця 2

Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) в групі гормончутливих хворих на ХХН I-III ст.: ГН з НС за даними розподілу HLA-B антигенів

HLA-B	n-аг контроль (N=350)	n-аг хворі (N=33)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
B5	56	1	0,1600	0,0303	0,16/ p=0,033	-0,15
B7	73	3	0,20857	0,0909	0,38/ p=0,122	-0,15
B8	47	7	0,1340	0,2121	1,7	0,09
B12	73	1	0,20857	0,0303	0,14/ p=0,005	-0,01

Продовження табл. 2

HLA-B	n-аг контроль (N=350)	n-аг хворі (N=33)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR / p	σ
B13	61	3	0,1740	0,0909	0,47/ p=0,285	-0,1
B14	25	10	0,07142	0,3030	5,65 / p=0,001	0,24
B15	34	6	0,09714	0,1818	2,07 / p=0,268	0,09
B16	33	0	0,09428	0	p=0,009	
B17	50	1	0,14285	0,0303	0,19/ p=0,062	-0,12
B18	29	2	0,08285	0,0606	0,7	-0,02
B21	20	2	0,05714	0,0606	1,06	0,004
B22	18	2	0,05142	0,0606	1,19	0,01
B27	29	3	0,08285	0,0909	1,1	0,01
B35	60	1	0,17142	0,0303	0,15/ p=0,021	-0,17
B38	3	3	0,00857	0,0909	11,57 / p=0,05	0,08
B39	1	1	0,00285	0,0303	10,9 / p=0,523	0,03
B40	36	4	0,10285	0,1212	1,2	0,02
B41	3	3	0,00857	0,0909	11,57 / p=0,05	0,08
B44	1	4	0,00285	0,1212	48,25 / p=0,004	0,12
B49	1	1	0,00285	0,0303	10,9 / p=0,523	0,03
B51	5	5	0,01428	0,1515	12,32 / p=0,006	0,14
B5+51+52	63	6	0,1800	0,1818	1,01	0,002
B12+44+45	75	5	0,2143	0,1515	0,65	-0,08
B16+38+39	37	4	0,1057	0,1212	1,17	0,016
B21+49+50	22	3	0,06286	0,0909	1,49	0,03
B22+55	18	3	0,05143	0,0909	1,8	0,04
B15+62	35	7	0,1000	0,2121	2,4 / p=0,137	0,12

Достовірно частіше в даній групі хворих зустрічаються і обумовлюють атрибутивний ризик наступні гаплотипи: A11B14 (p=0,001), A10B8 (p=0,002), A28B15 (p=0,043), A28B8 (p=0,002) та A25B8 (p=0,024). Гаплотипи A28B14 та A25B44 в контрольній групі були відсутні, а у хворих зустрічались в 12,12% (p=0,001) та 9,09% (p=0,008) відповідно.

Дослідження за локусом DR показали, що в даній групі достовірно часто зустрічались і скла-

ли етіологічну фракцію антигени DR4 (RR=7,0 та σ =0,24) та DRw52 (RR=7,0 та σ =0,25) (табл. 3). Антиген DR1 коефіцієнт відносного ризику мав більше 2 (RR=2,4) і атрибутивний ризик більше 0,1 (σ =0,2), але різниця (для малих груп) недостовірна (p=0,30). В даній групі відсутнім був антиген DR8, який в контролі склав 2,7%, проте, за аналізом по Фішеру, достовірної різниці не було (p=0,667).

Таблиця 3

**Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) в групі гормончутливих хворих на ХХН I-III ст.:
ГН з НС за даними розподілу HLA- DR антигенів**

HLA-DR	п-аг контр. (N=111)	п-аг хворі (N=14)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
DR1	21	5	0,1892	0,3571	2,4 / p=0,300	0,2
DR2	49	3	0,4414	0,2143	0,35/ p=0,583	-0,41
DR3	35	3	0,3153	0,2143	0,59	-0,15
DR4	6	4	0,054	0,2857	7,0 / p=0,005	0,24
DR5	48	6	0,4324	0,4286	0,98	-0,007
DRw6	5	1	0,045	0,0714	1,6	0,03
DR7	53	6	0,4774	0,4286	0,82	-0,09
DR8	3	0	0,027	0	p=0,667	
DRw52	6	4	0,054	0,2857	7,0 / p=0,005	0,25

Показники відносного та атрибутивного ризику суттєві для гаплотипів DR1DR3 (RR=3,4 і $\sigma=0,101$), DR3DR5 (RR=7,02 і $\sigma=0,18$), DR1DRw52 (RR=17,76 і $\sigma=0,13$), DR5DRw52 (RR=17,76 і $\sigma=0,13$), але, за аналізом по Фішеру, достовірної різниці з контролем немає ($p>0,05$).

В 2 групі хворих, які були гормонрезистентними, в локусі А достовірно частіше зустрічались і склали етіологічну фракцію антиген A28 ($p=0,022$) та спліт A19+31+32 ($p=0,017$). В по-

рівнянні з контрольною групою, відносний ризик (RR>2) підвищений при наявності антигенів A23 (RR=5,58), A32 (RR=4,95), A24 (RR=2,0), A30 (RR=6,96) та A33 (RR=14,5) (табл. 4). Атрибутивний ризик високий для антигенів A23 ($\sigma=0,1$) і A32 ($\sigma=0,1$), проте, за аналізом по Фішеру, всі 5 антигенів не виявили достовірної різниці з контрольною групою (табл. 4). Протекторна роль нечутливості до терапії в цій групі виявлена для антигену A2 ($p=0,012$) (табл. 4).

Таблиця 4

**Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) розвитку ХХН I-III ст.: ГН з НС
у гормонрезистентних хворих за даними розподілу HLA-A антигенів**

HLA-A	п-аг контр. (N=350)	п-аг хворі (N=26)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
A1	98	3	0,2800	0,1154	0,34/ p=0,078	-0,23
A2	173	6	0,49428	0,2308	0,31/ p=0,012	-0,52
A3	60	4	0,17142	0,1538	0,88	-0,02
A9	70	2	0,2000	0,0769	0,33/ p=0,151	-0,15
A10	60	7	0,17142	0,2692	1,78	0,12
A11	57	5	0,16285	0,1923	1,22	0,035
A19	17	1	0,04857	0,03846	0,78	-0,01
A23	8	3	0,02285	0,1154	5,58/ p=0,129	0,1
A24	22	3	0,06285	0,1154	2,0/ p=0,562	0,06
A25	32	1	0,09142	0,03846	0,4/ p=0,243	-0,06

Продовження табл. 4

HLA-A	п-аг контр. (N=350)	п-аг хворі (N=26)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
A26	22	2	0,06285	0,07692	1,24	0,02
A28	28	7	0,07977	0,2692	4,25/ p=0,022	0,21
A30	2	1	0,00571	0,03846	6,96/ p=0,590	0,03
A32	9	3	0,02571	0,1154	4,95/ p=0,142	0,1
A33	2	2	0,00571	0,0769	14,5/ p=0,122	0,07
A34	6	0	0,01714	0	p=0,897	
A9+23+24	100	8	0,2857	0,3077	1,11	0,03
A10+25+26	114	10	0,3257	0,3846	1,29	0,09
A19+31+32	35	8	0,10	0,3077	3,99/ p=0,017	0,23

В локусі В достовірно часто зустрічались і склали етіологічну фракцію антигени В8 (p=0,008), В41 (p=0,007) та В44 (p<0,001) (табл. 5). Антиген В55 в контрольній групі взагалі був відсутній, а в групі хворих зустрічався в 7,69% випадків (p=0,045). Антиген В14 мав відносний ризик більше 2 (RR=3,1) і сила асоціації була більше 0,1 (σ=0,13), проте різниця була недостовірною (p=0,127). Відносний ризик більше 2 мали

антигени В27 (RR=2,01), В38 (RR=9,64), В39 (RR=13,99), В45 (RR=13,99), В49 (RR=13,99), але атрибутивний ризик був меншим ніж 0,1, і різниця з контролем була недостовірною (табл. 5). Протекторна роль виявлена для антигену В5, який у хворих був відсутнім, а в контролі мав 16% (p=0,008), та спліту В5+51+52, який теж був відсутній в групі хворих, а в контрольній групі зустрічався у 18% (p=0,004) (табл. 5).

Таблиця 5

Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) розвитку ХХН I-III ст.: ГН з НС у гормонрезистентних хворих за даними розподілу HLA-B антигенів

HLA-B	п-аг контр. (N=350)	п-аг хворі (N=26)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
B5	56	0	0,1600	0	p=0,008	
B7	73	2	0,20857	0,0769	0,32/ p=0,122	-0,17
B8	47	10	0,1340	0,3846	4,03/ p=0,008	0,29
B12	73	2	0,20857	0,0769	0,32/ p=0,122	-0,17
B13	61	2	0,1740	0,0769	0,4	-0,11
B14	25	5	0,07142	0,1923	3,1/ p=0,127	0,13
B15	34	2	0,09714	0,0769	0,77	-0,02
B16	33	0	0,09428	0	p=0,094	
B17	50	2	0,14285	0,0769	0,5	-0,09
B18	29	1	0,08285	0,03846	0,44	-0,05
B21	20	0	0,05714	0	p=0,328	
B22	18	1	0,05142	0,03846	0,74	-0,01

Продовження табл. 5

HLA-B	n-аг контр. (N=350)	n-аг хворі (N=26)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
B27	29	4	0,08285	0,1538	2,01/ p=0,424	0,08
B35	60	3	0,17142	0,1154	0,63	-0,068
B38	3	2	0,00857	0,0769	9,64/ p=0,162	0,07
B39	1	1	0,00285	0,03846	13,99/ p=0,472	0,036
B40	36	1	0,10285	0,03846	0,35/ p=0,424	-0,07
B41	3	4	0,00857	0,1538	21,76/ p=0,007	0,15
B44	1	6	0,00285	0,2308	104,98/ p<0,001	0,23
B45	1	1	0,00285	0,03846	13,99/ p=0,472	0,04
B49	1	1	0,00285	0,03846	13,99/ p=0,472	0,04
B55	0	2	0	0,0769	p=0,045	
B5+51+52	63	0	0,1800	0	p=0,004	
B12+44+45	75	9	0,2143	0,3462	2,0	0,13
B16+38+39	37	3	0,1057	0,1154	1,1	1,01
B21+49+50	22	1	0,06286	0,03846	0,6	-0,026
B22+55	18	3	0,05143	0,1154	2,4	0,07
B15+62	35	2	0,1000	0,0769	0,75	-0,026

В 2 гр. хворих достовірно частіше зустрічались і виступали провокаторами гормон-резистентності гаплотипи A10B8 (p=0,035) та A3B14 (p=0,048). Гаплотипи A10B44, A2B41 та A24B8 в контрольній групі взагалі були відсутні, а у хворих зустрічались в 7,69% випадків (p=0,045). Відносний ризик високий для гаплотипів A10B238, A19B14, A1B35, A23B44, A28B8 та A28B41 (RR>2,0), але різниця недостовірна (p>0,05) (табл. 6).

В локусі DR в 2 гр., так само, як і у групі гормонзалежних і загальній групі хворих на ХХН I-II ст., ХГН з НС достовірно часто зустрічався і склав етіологічну фракцію антиген DR4 (p=0,013); відносний ризик ≥ 2 і атрибутивний $\geq 0,1$ мав антиген DRw6, але різниця з групою здорових недостовірна (p=0,443) (табл. 6); в даній групі був відсутній антиген DR8, проте достовірної різниці не було (табл. 6).

Таблиця 6

Частота розподілу HLA-DR антигенів у хворих на ХГН з НС, резистентних до стероїдів, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

HLA-DR	n-аг контр. (N= 111)	n-аг хворі (N=14)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
DR1	21	4	0,1892	0,2857	1,71	0,12
DR2	49	5	0,4414	0,3571	0,7	-0,15
DR3	35	2	0,3153	0,1429	0,36/ p=0,278	-0,25

Продовження табл. 6						
HLA-DR	n-аг контр. (N= 111)	n-аг хворі (N=14)	Частота Ag у здорових	Частота Ag у хворих	RR/p	σ
DR4	6	5	0,054	0,3571	9,73/ p=0,013	0,32
DR5	48	6	0,4324	0,4286	0,99	-0,007
DRw6	5	2	0,045	0,1429	3,54/ p=0,443	0,103
DR7	53	4	0,4774	0,2857	0,44/ p=0,273	-0,37
DR8	3	0	0,027	0	p=0,780	
DRw52	6	1	0,054	0,0714	1,35	0,018

Критерій відносного ризику ≥ 2 і етіологічну фракцію $\geq 0,1$ в 2 гр. мав гаплотип DR1DR5 з RR=7,02 і $\sigma=0,18$, але різниця недостовірна (p=0,108).

ВИСНОВКИ. Таким чином, результати наших досліджень дозволяють вважати, що у хворих на ХГН з НС гормонзалежність/-чутливість асоціює з антигенами: A28; B14, 38, 41, 44, 51; DR 4, DRw52 та гаплотипами - A10B8, A11B14, A25B8, A25B44, A28B8, A28B14, A28B15; негативну асоціацію мають антигени A2, A9, B5, 12, 16, 35.

В фенотипі гормонрезистентних хворих достовірно частіше присутні антигени A28, A19+31+32, B8, B41, B44, B55, DR4 та гаплотипи A2B41, A3B14, A10B8, A10B44, A24B8; негативну асоціацію мали антигени A2, B5, спліт B5+51+52.

Якщо вилучити антигени, спільні для обох груп як антигени-провокатори (A28, B41, B44, DR 4, гаплотип A10B8) та протектори (A2, B5), то можна дійти до висновків:

- 1) Гормонрезистентність у дорослих обумовлюють спліт A19+31+32, антигени B8, B55, гаплотипи - A2B41, A3B14, A10B44, A24B8.
- 2) Гормончутливість асоціюється з B14, B38, B51, DRw52, гаплотипами A11B14, A25B8, A25B44, A28B8, A28B14, A28B15.
- 3) У гормончутливих осіб частота виявлення A9, B12, B16, B35 достовірно менша, і ці HLA-антигени можуть бути додатковими факторами часткової резистентності до стероїдної терапії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – К. : ООО «Полиграф Плюс», 2006. – 481 с.
2. Дудар І. Лікування хворих на гломерулонефрит із нефротичним синдромом: Реальні можливості та перспективи / І. Дудар, М. Величко, Л. Віннікова // Ліки. – 2005. – № 10. – С. 36-42.

3. Дудар І. О. Лікування різних морфологічних форм гломерулонефриту з урахуванням ступеня та рівня доказовості / І. О. Дудар // Внутрішня медицина. – 2007. – № 5 (5). – С. 17-22.
4. Дядык А. И. Почка и сердце, сердце и почка : аспекты лечения / А. И. Дядык // Мистецтво лікування. – 2004. – № 2. – С. 36–40.
5. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю. М. Зарецкая // М. : Медицина, 1983. – 103 с.
6. Клінічна нефрологія : посібник / за общ. ред. Л. А. Пирого . – К. : Здоров'я. – 2004. – 526 с.
7. Комарова О. В. Система HLA при гломерулонефрите у детей / О. В. Комарова, Т. В. Сергеева // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2003. – № 12. – С. 116-125.
8. Шабалов Н. П. Заболевания, ассоциированные с HLA-антигенами // www. vechnayamolodost. Ru / pages / poplem / svjazmezha5b.html
9. Шестаков А. Е. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с хроническим гломерулонефритом : автореф. дис. ... канд. б. наук / А. Е. Шестаков. – 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. – 15 (1-2). – P. 79-81.
11. Korbet S. M. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis / S. M. Korbet // Semin. Nephrol. 2003. – Vol. 23. – P. 219-222.
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.

Надійшла до редакції 08.11.2012

Прийнята до друку 27.11.2012