

УДК 616.61-008.64-036.12-089

**А.Р. МАКСЕЕВ<sup>2</sup>, М.И. ХАСАНОВА<sup>1,3</sup>, Р.Ф. ХАКИМОВА<sup>2</sup>, Ш.Р. ГАЛЕЕВ<sup>1,3</sup>, К.В. СИТКИНА<sup>1,3</sup>**<sup>1</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

## Иммуногенетическая детерминированность у реципиентов аллотрансплантата почки

**Максеев Альфиз Рамзиевич** — аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии, тел. +7-917-924-00-89, e-mail: alfiz.mar82@inbox.ru

**Хасанова Миляуша Ильясовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии и нефрологии, врач отделения пересадки почки, тел. +7-903-307-67-32, e-mail: milyash@inbox.ru

**Хакимова Резеда Фидаиловна** — доктор медицинский наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, тел. +7-937-285-75-38, e-mail: Khakimova@yandex.ru

**Галеев Шамиль Ринатович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии и нефрологии, врач отделения пересадки почки, тел. +7-917-237-16-50, e-mail: samil80@bk.ru

**Ситникова Ксения Викторовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии и нефрологии, врач отделения пересадки почки, тел. +7-987-412-18-45, e-mail: Kseniy\_sit@mail.ru

*Целью исследования явилось изучение ассоциации антигенов HLA класса I (A,B,C) и групповых антигенов крови (ABO), Rh с клиническими фенотипами у реципиентов почки с ХБП различной этиологии. Полученные данные свидетельствуют об иммуногенетической детерминированности у пациентов с терминальной стадией ХПН, развившейся вследствие хронического гломерулонефрита, диабетической нефропатии и различных врожденных аномалий почек.*

**Ключевые слова:** иммуногенетическая детерминированность, человеческий лейкоцитарный антиген (HLA), трансплантация почки, хроническая почечная недостаточность.

**A.R. MAKSEEV<sup>2</sup>, M.I. KHASANOVA<sup>1,3</sup>, R.F. KHAKIMOVA<sup>2</sup>, Sh.R. GALEEV<sup>1,3</sup>, K.V. SITKINA<sup>1,3</sup>**<sup>1</sup>Republican Clinical Hospital of the MH of RT, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064<sup>2</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

## Immuno-genetic determinacy in renal allograft recipients

**Makseev A.R.** — postgraduate student of the Department of Clinical Immunology and Allergology, tel. +7-917-924-00-89, e-mail: alfiz.mar82@inbox.ru

**Khasanova M.I.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Urology and Nefrology, doctor of Kidney Transplantation Department, tel. +7-903-307-67-32, e-mail: milyash@inbox.ru

**Khakimova R.F.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, tel. +7-937-285-75-38, e-mail: Khakimova@yandex.ru

**Galeev Sh.R.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Urology and Nefrology, doctor of Kidney Transplantation Department, tel. +7-917-237-16-50, e-mail: samil80@bk.ru

**Sitnikova K.V.** — Cand. Med. Sc., Assistant of the Department of Urology and Nefrology, doctor of Kidney Transplantation Department, tel. +7-987-412-18-45, e-mail: Kseniy\_sit@mail.ru

*The aim of this study was to investigate the association of antigens of HLA class I (A, B, C) and blood group antigens (ABO), Rh with clinical phenotype in kidney recipients with CKD of various etiologies. The findings suggest that there is immunogenetic determinacy exists in patients with end-stage chronic renal failure which had developed as a result of chronic glomerulonephritis, diabetic nephropathy, and various congenital anomalies of the kidney.*

**Key words:** immune genetic determinacy, human leukocyte antigen (HLA), kidney transplantation, chronic renal failure.

Таблица 1. Характеристика изученных групп

Группа по основному заболеванию	Возраст пациента, лет	Пол исследуемых		Всего
	Средний возраст	Мужской (n=122)	Женский (n=69)	
Хронический гломерулонефрит	37,9±1,5	55,9±5,4	44,1±5,4	84
Диабетическая нефропатия	36,6±4,7	45,4±15,0	54,6±15,0	11
Аномалии развития почек	22,6±2,1	75,0±12,5	25,0±12,5	12
Контрольная (без патологии)	39,2±3,1	72,6±4,9	27,4±4,9	84
Итого	34,1±2,8	64,1±9,4	37,7±9,4	191

Терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН) развивается в исходе многих хронических болезней почек. Трансплантация почек — один из вариантов заместительной почечной терапии. Число больных, внесенных в лист ожидания, и число пациентов, ожидающих трансплантации почки, ежегодно увеличивается [1-4]. Значительную долю в их числе составляют реципиенты, относящиеся к группе иммуногенетически обусловленных заболеваний, таких как хронический гломерулонефрит (ХГН), аномалии развития (АРП), а также реципиенты с диабетической нефропатией (ДН) [6-8].

В настоящее время доказано наличие тесной взаимосвязи генов гистосовместимости с заболеваниями, а также возможность их исследования в качестве маркеров предрасположенности к той или иной патологии или к развитию ее осложнений (ТХПН) [9].

**Цель исследования** — изучение ассоциации антигенов систем ABO, Rh и HLA с заболеваниями почек с исходом в ТХПН.

#### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 107 пациентов с ТХПН, корригированной аллотрансплантатом почки в возрасте от 15 до 64 лет, находившихся на лечении в отделении пересадки почки РКБ МЗ РТ за период с 2004 по 2012 год. Диагноз подтвержден результатами общепринятых стандартных методов клинико-лабораторных исследований.

Основную группу составили пациенты с терминальной стадией ХПН различной этиологии: развившейся вследствие хронического гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом, диабетической нефропатии, а также аномалий развития почек (гипоплазии) (табл. 1).

При этом следует отметить, что во всех группах, за исключением пациентов с диабетической нефропатией, преобладали мужчины. Наименьшим средним возрастом отличалась группа пациентов с аномалиями развития почек.

Контрольную группу составили условно-здоровые 84 человека без патологии мочевыделительной системы. В основной и контрольной группах

были проанализированы показатели групповой ABO и Rh-антигены крови, результаты HLA типирования (A, B, C) лимфоцитов периферической крови с помощью лимфоцитотоксической реакции по Тетрасаки (1964).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 20 и Microsoft Office Excel 2007. Достоверность полученных результатов оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Yates. Вывод о статистической значимости выявленных различий делался на основании сравнения рассчитанных значений  $\chi^2$  с критическими значениями. Уровнем значимости признавался достаточным в случаях вероятности безошибочного прогноза выше 95%.

#### Результаты исследований

С целью выявления иммуногенетической детерминированности различных заболеваний почек проводилось сравнение частоты выявления определенных HLA-I в зависимости от имеющейся почечной патологии. Обнаруженные статистически значимые различия HLA-фенотипа между группой пациентов с ХГН и контрольной группой представлены в табл. 2.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при ХГН фенотип пациентов HLA\*B35 выявляется значительно реже, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Аналогичное различие установлено в отношении HLA\*B52 ( $p < 0,01$ ). Напротив, антиген Sw7 в данной группе пациентов обнаруживается достоверно чаще, чем среди здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Наряду с этим было проведено сравнение частоты выявления определенных типов HLA между группой пациентов с АРП и контрольной группой. Установлено, что у пациентов с АРП отмечается статистически значимое увеличение частоты выявления HLA-антигенов B7, Sw5 и Sw7 по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Изучение частоты встречаемости антигена Sw4 выявило обратную зависимость: у пациентов с АРП он не был выявлен ни в одном случае, в то время

**Таблица 2. Статистически значимые различия частоты выявления HLA-антигенов**

Группа по основному заболеванию	HLA-антигены	Частота выявления HLA-антигенов		$\chi^2$ / ТКФ(*)	ОШ
		Пациенты с ХПН	Контрольная группа		
Хронический гломерулонефрит	B35	19,1±4,3	36,9±5,3	5,79	0,4
	B52	1,19±1,18	11,9±3,5	0,005*	0,09
	Cw7	40,5±5,4	23,8±4,6	4,61	2,18
Врожденные аномалии развития почек	B7	50,0±14,4	15,5±3,9	5,86	5,46
	Cw4	0	36,9±5,3	0,008*	-
	Cw5	25,0±12,5	3,6±2,0	0,025*	9,0
	Cw7	58,3±14,2	23,8±4,7	4,6	4,48

Примечание: \* — оценка статистической значимости различия проводилась при помощи точного критерия Фишера

**Таблица 3. Частота выявления A, B и Rh-антигенов эритроцитов у пациентов с ХГН по сравнению с контрольной группой**

Антигены крови	Частота выявления антигенов		$\chi^2$ / ТКФ(*)	ОШ, 95%ДИ
	Пациенты с ХГН % (n=73)	Контрольная группа (n=84)		
O(I) Rh+	32,9±5,5	40,5±5,4	0,67	0,72; 0,37-1,39
O(I) Rh-	4,1±2,3	10,7±3,4	0,142*	0,69; 0,09-1,37
A(II) Rh+	34,3±5,6	21,4±4,5	2,61	1,91; 0,94-3,89
A(II) Rh-	2,7±1,9	11,9±3,5	0,037*	0,21; 0,04-0,98
B(III) Rh+	16,4±4,3	10,7±3,4	0,61	1,64; 0,65-4,15
B(III) Rh-	2,7±1,9	2,4±1,7	1,0*	1,16; 0,16-8,41
AB(IV) Rh+	6,9±2,9	1,2±1,2	0,097*	6,1; 0,7-53,5
AB(IV) Rh-	0,0	1,2±1,2	1,0*	-
Всего	100,0	100,0	-	-

Примечание: \* — оценка статистической значимости различия проводилась при помощи точного критерия Фишера

как среди здоровых лиц частота его обнаружения составила 36,9±5,3% ( $p < 0,01$ ).

При сравнении HLA-антигенного статуса у пациентов, страдающих диабетической нефропатией, с показателями контрольной группой, нами были обнаружены различия частоты выявления HLA-A3. Так, HLA\*A3 выявлен у 54,6±15,0% пациентов с сахарным диабетом, в то время как в контрольной группе — в 19,1±4,3% случаев ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о значительно большей вероятности

развития диабетической нефропатии у лиц с наличием HLA-A3 в фенотипе.

Параллельно проводился анализ групповых антигенов (ABO система) и Rh-антигенов у реципиентов с ХГН в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

При оценке связи между антигенами группы крови и наличием ХГН выявлено, что ХГН с исходом в ТХПН значительно чаще встречался у лиц с фенотипом A(II) Rh(-) ( $p < 0,05$ ).

Ассоциация АРП и ДН с групповыми антигенами ABO и Rh не выявлена, вероятнее всего, из-за малочисленности выборки больных.

Таким образом, среди больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности выявление антигенов HLA — Cw7, A(II) Rh(-) отмечалось чаще у больных с хроническим гломеруло-нефритом, HLA — B7, Cw5 и Cw7 — при гипоплазии почек, HLA-A3 — при диабетической нефропатии. В то же время HLA-Cw4 практически не наблюдался у больных с гипоплазией почек. Полученные данные свидетельствуют об иммуногенетической детерминированности заболеваний с исходом в ТХПН, развившейся вследствие отдельных форм хронических болезней почек ( $p < 0,05$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Томилина Н.А., Бибков Б.Т. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 году. Отчет по данным Регистра Российского диализного общества // Нефрология и диализ. — 2004. — Т. 6, №1. — С. 4-42.
2. Orsenigo E. Multivariate analysis of factors affecting patient and graft survival after renal transplant / E. Orsenigo, C. Socci, M. Carlucci // *Transplantation Proceedings*. — 2005 Jul-Aug. — Vol. 37(6). — P. 2461-2463.
3. Данович Г.М. Трансплантация почки / Пер. с англ. / Под ред. Я.Г. Мойсока. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 848 с.
4. Шумаков В.И., Ильинский И.М., Белецкая Л.В., Маслов И.П. Гистологическое и иммуноморфологическое исследование хронического отторжения аллотрансплантированных почек // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2000. — №3. — С. 30-34.
5. Oppezzo C. Genetic basis for malformation-associated uropathy and renal dysplasia / C. Oppezzo, V. Barberis, A. Edefonti, D. Cusi, G. Marra // *Giornale italiano di nefrologia*. — 2003 Mar-Apr. — Vol. 20 (2) — P. 120-6.
6. Crispim J.C. HLA polymorphisms as incidence factor in the progression to end-stage renal disease in Brazilian patients awaiting kidney transplant / J.C. Crispim, C.T. Mendes-Júnior, I.J. Wastowski // *Transplantation Proceedings*. — 2008. — Vol. 40. — P. 1333-1336.
7. Zhao J.J. Association of human leukocyte antigen gene polymorphism and mesangial proliferative glomerulonephritis in a large population-based study / Zhao J.J., Wang X.B., Luan Y., Liu J.L., Liu L., Jia H.Y. // *Biomed Rep*. — 2013 Sep. — Vol. 1(5). — P. 751-756.
8. Анищенко М.А., Мельников Б.И., Ярулин Р.Г., Антонов Ю.В. HLA-антигены I класса у больных хроническим гломерулонефритом // *Иммунология*. — 1998. — №3. — С. 47-49.
9. Brewerton D.A. Discovery: HLA and disease / D.A. Brewerton // *Curr. Opin. Rheumatol*. — 2003. — Vol. 15, №4. — P. 369-373.