

УДК 616.5-002-056.3-053.2-07:612017.1

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНОВ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Я. Ю. Иллек^{1*}, Г. А. Зайцева², Е. Ю. Суслова¹, А. В. Галанина¹,
Е. Ю. Тарасова¹, Н. П. Леушина¹, И. Ю. Мищенко¹

¹Кировская государственная медицинская академия, г. Киров,

²Кировский НИИ гематологии и переливания крови, г. Киров, Российская Федерация

PECULIARITIES OF DISTRIBUTION OF MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX ANTIGENS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE WITH ATOPIC DERMATITIS

Ya. Yu. Illek^{1*}, G. A. Zaitseva², E. Yu. Suslova¹, A. V. Galanina¹,
E. Yu. Tarasova¹, N. P. Leushina¹, I. Yu. Mischenko¹

Kirov State Medical Academy, Kirov,

Kirov Scientific-Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation

Цель. Изучить особенности распределения антигенов HLA-комплекса при atopическом дерматите у детей раннего возраста, дошкольного и младшего школьного возраста и подростков.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 128 детей в возрасте от 8 месяцев до 15 лет с распространенным среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом, которые были распределены на три возрастные группы. Первую группу ($n = 76$) составили дети раннего возраста (от 8 месяцев до 3 лет), вторую группу ($n = 32$) – дети дошкольного и младшего школьного возраста (5–10 лет), третью группу ($n = 20$) – дети подросткового возраста (12–15 лет). У больных atopическим дерматитом выполняли серологическое типирование по антигенам HLA I класса и молекулярное типирование HLA-генов – антигенов HLA II класса.

Результаты. У детей раннего возраста, дошкольного и младшего школьного возраста, подросткового возраста, страдающих atopическим дерматитом, выявлена ассоциативная связь с разными антигенами главного комплекса гистосовместимости, что позволило выделить иммуногенетические маркеры заболевания для пациентов разных возрастных групп.

Ключевые слова. Дети, atopический дерматит, антигены главного комплекса гистосовместимости.

Aim. To study the peculiar features of distribution of HLA-complex antigens in children of early age, preschool, junior school age and adolescents suffering from atopic dermatitis.

Materials and methods. The study involved 128 children aged 8 months to 15 years suffering from disseminated moderately severe and severe atopic dermatitis, who were divided into 3 age groups and

© Иллек Я. Ю., Зайцева Г. А., Суслова Е. Ю., Галанина А. В., Тарасова Е. Ю., Леушина Н. П., Мищенко И. Ю., 2015
e-mail: yanillek@gmail.com

тел.: 8 912 335 93 18

[Иллек Я. Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии; Зайцева Г. А. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммуногематологии; Суслова Е. Ю. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии; Галанина А. В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии; Тарасова Е. Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Леушина Н. П. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Мищенко И. Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии].

examined. Group I ($n = 76$) included children of early age (patients' age 8 months to 3 years), group 2 ($n = 32$) – children of preschool and junior school age (patients' age 5–10 years), group 3 ($n = 20$) – adolescents (patients' age 12–15 years). In patients with atopic dermatitis, serological typing by HLA antigens of class I and molecular typing of HLA-genes – class II HLA antigens was performed.

Results. In children of early age, preschool, junior school age and adolescents, suffering from atopic dermatitis, associative relation with different major histocompatibility complex antigens was revealed that permitted to single out immunogenetic markers of this disease for patients of different age groups.

Key words. Children, atopic dermatitis, major histocompatibility complex antigens.

ВВЕДЕНИЕ

У детей с атопическим дерматитом отмечается наследственная предрасположенность к формированию заболевания, что подтверждается наличием ассоциативной связи с антигенами главного комплекса гистосовместимости, принимающими непосредственное участие в реализации различных этапов иммунного ответа организма [2–6]. Однако идентификация антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA-антигены) при атопическом дерматите ранее проводилась без учета возраста пациентов, хотя известны существенные различия клинических и морфологических признаков болезни у детей разных возрастных групп. Это обстоятельство послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого являлось изучение особенностей распределения антигенов HLA-комплекса у детей разного возраста, страдающих атопическим дерматитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 128 детей в возрасте от 8 месяцев до 15 лет, страдающих атопическим дерматитом. У наблюдаемых больных был диагностирован распространенный среднетяжелый или тяжелый атопический дерматит (АД).

Серологическое типирование по антигенам HLA I класса выполняли у больных атопическим дерматитом с помощью стандартного микролимфоцитотоксического

теста (Р. Terasaki с соавт., 1970) с применением гистотипирующих панелей HLA-A и HLA-B (ЗАО «Гисанс», г. Санкт-Петербург), которые позволяют идентифицировать 19 антигенов А-локуса и 38 антигенов В-локуса. Лимфоциты для постановки микролимфоцитотоксической пробы выделяли из гепаринизированной крови методом градиентного центрифугирования с применением раствора фиколл-верографина, пробу выполняли в микропланшетах Терасаки.

Молекулярное типирование HLA-генов DRB1 и DQB1 (антигены HLA II класса) проводили у больных атопическим дерматитом методом полимеразной цепной реакции [1] с набором сиквенс-специфических праймеров (НПФ «ДНК-Технология», г. Москва), который позволяет выявлять 14 аллелей гена DRB1 и 12 аллелей и групп аллелей гена DQB1. ДНК выделяли из мононуклеаров крови путем трехкратной обработки лизирующим буфером и центрифугированием; выделенную ДНК амплифицировали в полимеразной цепной реакции.

Расчет иммуногенетических параметров у больных атопическим дерматитом осуществляли с помощью формул, принятых в популяционной генетике. При этом определяли частоту встречаемости HLA-антигенов, критерий согласия (χ^2), коэффициент достоверности различий Стьюдента (p), критерий относительного риска (RR), этиологическую фракцию (EA), характеризующую силу положительной HLA-ассоциации, и превентивную фракцию (PF), характеризующую силу отрицательной HLA-ассоциации. Математическую обработку результатов типирования

HLA-антигенов у больных атопическим дерматитом выполняли на персональном компьютере с использованием специальной программы, составленной сотрудниками лаборатории иммуногематологии Кировского НИИ гематологии и переливания крови на основании соответствующих формул. Контрольную группу составили 153 практически здоровых ребенка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У общей группы детей с атопическим дерматитом (таблица) констатировалось

повышение частоты встречаемости HLA-антигенов I класса A1 и B17, а также повышение частоты встречаемости HLA-антигена II класса DRB1*04. Представительство в тканях указанных антигенов главного комплекса гистосовместимости ассоциировалось с повышением относительного риска развития атопического дерматита у детей в 2,2–2,8 раза ($RR = 2,2–2,8$). В то же время представительство в тканях HLA-антигена II класса DQB1*07 ассоциировалось с определенной резистентностью к развитию атопического дерматита у детей ($RR = 0,2$).

Результаты идентификации HLA-антигенов у больных атопическим дерматитом

HLA-антигены	Частота выявления, %		χ^2	$p<$	RR	EF	PF
	здоровые дети (n = 153)	больные атопическим дерматитом					
Общая группа больных атопическим дерматитом, n = 128							
A1	17,7	32,0	7,1	0,01	2,2	0,18	–
B17	5,9	14,1	5,9	0,05	2,6	0,09	–
DRB1*04	20,4	41,5	6,8	0,01	2,8	0,27	–
DRB1*13	13,6	34,0	7,7	0,01	2,3	–	0,45
DQB1*0602-8	37,9	60,4	6,3	0,02	2,5	0,36	–
DRB1*07	30,1	9,4	7,3	0,01	0,2	–	0,23
Больные раннего возраста с атопическим дерматитом, n = 76							
A1	17,7	35,1	7,6	0,01	2,5	0,21	–
B17	5,9	17,6	6,5	0,02	4,0	0,13	–
B18	6,5	16,2	4,3	0,05	4,3	0,11	–
DRB1*04	20,4	39,5	4,8	0,05	2,5	0,21	–
Больные дошкольного и младшего школьного возраста с атопическим дерматитом, n = 32							
B15	7,8	28,1	8,9	0,01	4,6	0,22	–
DRB1*13	13,6	33,0	4,9	0,05	3,1	0,22	–
DQB1*0602-8	37,9	70,0	8,4	0,01	3,8	0,50	–
DRB1*07	30,1	10,0	6,0	0,02	0,3	–	0,22
DRB1*11	25,2	10,0	4,1	0,05	0,3	–	0,17
DRB1*0303	23,3	6,7	5,2	0,05	0,2	–	0,18
Больные подросткового возраста с атопическим дерматитом, n = 20							
B15	7,8	25,2	7,8	0,05	3,9	0,10	–
B16	13,7	35,0	4,4	0,05	3,4	0,25	–
B17	5,9	25,0	6,3	0,02	5,3	0,20	–
DRB1*13	13,6	33,0	4,3	0,05	3,1	0,22	–
DQB1*0602-8	37,9	70,0	8,4	0,01	3,8	0,50	–
B12	20,3	0	6,4	0,02	0,1	–	–
DRB1*11	25,2	10,0	4,1	0,05	0,3	–	0,17
DQB1*0303	23,3	6,7	5,2	0,05	0,2	–	0,18

У детей раннего возраста, дошкольного и младшего школьного возраста, а также у детей подросткового возраста, страдающих атопическим дерматитом, отмечалась разная частота встречаемости антигенов главного комплекса гистосовместимости.

У детей раннего возраста с атопическим дерматитом (см. таблицу) была выявлена высокая частота встречаемости HLA-антигенов I класса A1, B17, B18 и HLA-антигена II класса DRB1*04, представительство которых в тканях ассоциировалось с повышением относительного риска развития заболевания в 2,5–4,3 раза ($RR = 2,5-4,3$).

При атопическом дерматите у детей дошкольного и младшего школьного возраста (см. таблицу) регистрировалась высокая частота встречаемости HLA-антигена I класса B15, а также высокая частота встречаемости HLA-антигенов II класса DRB1*13 и DQB1*0602-8, представительство которых в тканях ассоциировалось с повышением относительного риска развития заболевания в 3,1–4,6 раза ($RR = 3,1-4,6$). В то же время представительство в тканях HLA-антигенов II класса DRB1*07, DRB1*11 и DRB1*0303 ассоциировалось у детей указанной возрастной группы с определенной резистентностью к развитию атопического дерматита ($RR = 0,2-0,3$).

При атопическом дерматите у детей подросткового возраста (см. таблицу) отмечалась высокая частота встречаемости HLA-антигенов I класса B15, B16, B17, высокая частота встречаемости HLA-антигенов II класса DRB1*13 и DQB1*0602-8, что ассоциировалось с повышением относительного риска развития заболевания в 3,1–5,3 раза ($RR = 3,1-5,3$). Однако представительство в тканях HLA-антигена I класса B12 и HLA-антигенов II класса DRB1*11 и DQB1*0303 ассоциировалось у подростков с определенной резистентностью к развитию атопического дерматита ($RR = 0,1-0,3$).

Выводы

1. У детей отмечается ассоциативная связь атопического дерматита с иммуногенетическими параметрами. При этом у детей

раннего возраста, дошкольного и младшего школьного возраста, подросткового возраста регистрируется ассоциативная связь с разными антигенами главного комплекса гистосовместимости. При обнаружении высокой частоты встречаемости определенных HLA-антигенов у детей указанных возрастных групп диагноз атопического дерматита может быть установлен даже до появления первых клинических проявлений заболевания (в период клинической ремиссии).

2. В качестве иммуногенетических маркеров атопического дерматита у детей раннего возраста может служить представительство в тканях HLA-антигенов A1, B17, B18 и DRB1*04, у детей дошкольного и младшего школьного возраста – представительство в тканях HLA-антигенов B15, DRB1*13 и DQB1*0602-8, у детей подросткового возраста – представительство в тканях HLA-антигенов B15, B16, B17, DRB1*13 и DQB1*0602-8.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеев Л. П. и др. Поиск неродственного донора для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: пособие для врачей. М. 2002.
2. Вельтищев Ю. Е., Святкина О. Б. Атопическая аллергия у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1995; 3: 8–14.
3. Джумагазиев А. А. Ассоциации антигенов системы HLA с патологией детского возраста. Педиатрия 1995; 3: 43–46.
4. Иллек Я. Ю., Зайцева Г. А., Галанина А. В. Ассоциации HLA-антигенов при тяжелом течении атопического дерматита у детей раннего возраста. Педиатрия 2008; 87; 4: 18–20.
5. Флек Е. В., Свечникова Н. Н., Прокофьев В. Ф., Коненков В. И. Ассоциации HLA-антигенов у больных атопическим дерматитом с разными вариантами течения болезни. Медицинская иммунология 2002; 4; 4–5: 629–632.
6. Saeki M., Kuwata S., Nakagawa M., Eton T., Shibata Y. HLA and atopic dermatitis with high serum IgE levels. Allergy. Clin. Immunol. 1994; 94; 3: 575–583.

Материал поступил в редакцию 02.04.2015