

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616-056.3:612.017-053.2

DOI 10.17816/pmj35232-36

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Я.Ю. Иллек, М.Л. Вязникова, Н.П. Леушина, И.Ю. Мищенко,
Л.Л. Рысева, Г.В. Соловьева, Е.Ю. Тарасова*

Кировский государственный медицинский университет, Россия

PECULIAR FEATURES OF IMMUNOGENETIC PARAMETERS IN CHILDREN WITH ATOPIC DISEASES

Ya.Yu. Illek, M.L. Vyaznikova, N.P. Leushina, I.Yu. Mischchenko,
L.L. Ryseva, G.V. Solovieva, E.Yu. Tarasova*

Kirov State Medical University, Russian Federation

Цель. Определить особенности распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости у детей с atopическим дерматитом и детей с atopической бронхиальной астмой.

Материалы и методы. У 52 детей в возрасте 5–14 лет с распространенным среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом и 122 детей в возрасте 5–14 лет со среднетяжелой и тяжелой atopической бронхиальной астмой выполняли серологическое типирование антигенов HLA-комплекса I класса и молекулярное типирование антигенов HLA-комплекса II класса.

Результаты. У детей с atopическим дерматитом выявлена высокая частота встречаемости антигенов HLA-комплекса B15, B16, B17, DRB1*13 и DQB1*0602-8, представительство которых ассоциировалось с повышением относительного риска развития заболевания в 3,3–8,4 раза. У детей с atopической бронхиальной астмой обнаружена высокая частота встречаемости антигенов HLA-комплекса A26, B18 и DRB1*17, что ассоциировалось с повышением относительного риска развития заболевания в 3,0–9,1 раза.

Ключевые слова. Дети, atopический дерматит, atopическая бронхиальная астма, иммуногенетические параметры.

Aim. To determine the peculiarities of distributing antigens of major histocompatibility complex in children with atopic dermatitis and children with bronchial asthma.

© Иллек Я.Ю., Вязникова М.Л., Леушина Н.П., Мищенко И.Ю., Рысева Л.Л., Соловьева Г.В., Тарасова Е.Ю., 2018

тел. +7 912 335 93 18

e-mail: yanillek@gmail.com

[Иллек Я.Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии; Вязникова М.Л. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Леушина Н.П. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Мищенко И.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Рысева Л.Л. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Соловьева Г.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Тарасова Е.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии].

Materials and methods. Serologic typing of HLA class I-complex antigens and molecular typing of HLA class II-complex antigens was fulfilled in 52 children (age range 5 to 14 years) with disseminated moderate and severe atopic dermatitis and 122 children (age range 5 to 14 years) with moderate and severe atopic bronchial asthma.

Results. Among children with atopic dermatitis, there was found high incidence rate of HLA-complex antigens B15, B16, B17, DRB1*13 and DQB1*0602-8, presentation of which was associated with elevation of relative risk for the development of disease by 3.3–8.4 times. In children with atopic bronchial asthma, the observed high incidence rate of HLA-complex antigens A26, B18 and DRB1*17 was associated with rise of relative risk for the development of disease by 3.0–9.1 times.

Key words. Children, atopic dermatitis, atopic bronchial asthma, immunogenetic parameters.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит и атопическая бронхиальная астма являются частыми заболеваниями в детском возрасте. В соответствии с современной концепцией в патогенезе этих заболеваний главная роль принадлежит эндогенным факторам [1, 2, 4, 5]: атопии, наследственной предрасположенности, гиперреактивности кожи (при атопическом дерматите) и гиперреактивности бронхов (при атопической бронхиальной астме). Отличие атопических заболеваний от аллергических заключается в том, что развитие первых может быть вызвано только аллергической реакцией немедленного типа, тогда как развитие вторых – аллергическими реакциями любого типа. В основе атопии лежат нарушения иммунитета, приводящие к возникновению дисбаланса между Th₁- и Th₂-клетками в сторону повышения активности последних. Th₂-клетки синтезируют ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5, которые стимулируют продукцию В-клетками иммуноглобулина Е, индуцируют активность и пролиферацию эозинофилов, увеличивают экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, служат факторами роста тучных клеток. Манифестация атопических заболеваний у предрасположенных детей происходит при воздействии этиологически значимых аллергенов и других

экзогенных факторов. Характерными признаками атопии являются выраженная эозинофилия и высокое содержание иммуноглобулина Е в сыворотке крови, что обнаруживается не только в период обострения заболеваний, но и при наступлении клинической ремиссии.

Принимая во внимание схожесть звеньев патогенеза атопического дерматита и атопической бронхиальной астмы, можно предположить наличие у детей с указанными заболеваниями ассоциативной связи с одними и теми же иммуногенетическими параметрами. Однако результаты собственных исследований позволили выявить существенные различия в распределении антигенов главного комплекса гистосовместимости у больных атопическим дерматитом и атопической бронхиальной астмой.

Цель исследования – определить особенности распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости у детей с атопическим дерматитом и детей с атопической бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 52 ребенка в возрасте 5–14 лет с распространенным среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом (АтД) и 122 ребенка в возрасте

5–14 лет со среднетяжелой и тяжелой atopической бронхиальной астмой (АтБА), у которых проводилась идентификация антигенов главного комплекса гистосовместимости. Серологическое типирование антигенов HLA-комплекса I класса выполняли у больных atopическим дерматитом и больных atopической бронхиальной астмой в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте с помощью 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 антигенов HLA-комплекса II класса DRB1 и DQB1 у больных atopическим дерматитом и больных atopической бронхиальной астмой проводили методом полимеразной цепной реакции [6] с набором сиквенс-специфических праймеров (НПФ «ДНК-Технология», г. Москва), которые позволяют 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 atopическим дерматитом и больных atopической бронхиальной астмой осуществляли с помощью формул, принятых в популяционной статистике [3]. При этом определяли частоту встречаемости антигенов HLA-комплекса, критерий согласия (χ^2), коэффициент достоверности различий (p),

критерий относительного риска (RR), этиологическую фракцию (EF), характеризующую силу положительной HLA-ассоциации, и превентивную фракцию (PF), характеризующую силу отрицательной HLA-ассоциации. Математическую обработку результатов типирования антигенов HLA-комплекса у больных atopическим дерматитом и больных atopической бронхиальной астмой 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 всех наблюдаемых больных распространенным среднетяжелым и тяжелым atopическим дерматитом и среднетяжелой и тяжелой atopической бронхиальной астмой были выявлены признаки поливалентной сенсibilизации. В период обострения заболевания и в период клинической ремиссии у детей с atopическим дерматитом абсолютное количество эозинофилов в крови превышало соответственно в 3,5 и 2,0 раза их количество у практически здоровых детей, а содержание общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови превышало соответственно в 3,6 и 2,5 раза его содержание в сыворотке крови у практически здоровых детей. У больных atopической бронхиальной астмой в период обострения заболевания и клинической ремиссии абсолютное количество эозинофилов в крови было выше соответственно в 4,2 и 2,5 раза, а содержание общего иммуноглобулина Е в сыворотке

**Результаты идентификации антигенов HLA-комплекса у больных
атопическим дерматитом и больных атопической бронхиальной астмой**

Антигены HLA-комплекса	Частота выявления, %		χ^2	$p <$	RR	EF	PF
	здоровые дети ($n = 153$)	больные дети					
<i>Больные АД (n = 52)</i>							
B15	7,8	26,6	3,3	0,01	4,2	0,16	–
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	34,0	4,6	0,05	3,5	0,16	–
DQB1*0602-8	37,9	70,0	8,4	0,01	3,8	0,50	–
B12	20,3	10,0	6,4	0,02	0,1	–	–
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
<i>Больные АБА (n = 122)</i>							
A26	2,9	9,0	9,5	0,01	9,1	0,08	–
B18	6,5	17,2	6,7	0,01	3,0	0,11	–
DRB1*17	14,1	25,4	4,6	0,05	4,1	0,26	–
A9	32,7	20,5	4,4	0,05	0,5	–	0,15
B35	24,8	11,5	7,0	0,01	0,4	–	0,15
DQB1*15	36,9	26,1	4,8	0,01	1,4	–	–

крови было выше соответственно в 9,5 и 4,7 раза, чем у практически здоровых детей контрольной группы.

У больных атопическим дерматитом регистрировалась высокая частота встречаемости антигенов HLA-комплекса I класса B15, B16, и B17, а также высокая частота встречаемости антигенов HLA-комплекса II класса DRB1*13 и DQB1*0602 (таблица). Представительство в тканях указанных выше антигенов главного комплекса гистосовместимости ассоциировалось с повышением относительного риска развития атопического дерматита в 3,3–8,4 раза ($RR = 3,3–8,4$). В то же время представительство в тканях антигена HLA-комплекса I класса B1 и антигенов HLA-комплекса II класса DRB1*07, DRB1*11, DRB1*0303 (см. таблицу) ассоциировалось с определенной резистентностью к развитию атопического дерматита ($RR = 0,1–0,3$).

У больных атопической бронхиальной астмой отмечалась высокая частота встре-

чаемости антигенов HLA-комплекса I класса A26 и B18, высокая частота встречаемости антигена HLA-комплекса II класса DRB1*17 (см. таблицу), представительство которых в тканях ассоциировалось с повышением относительного риска развития заболевания в 3,0–9,1 раза ($RR = 3,0–9,1$). Представительство в тканях антигенов HLA-комплекса I класса A9 и B35, антигена HLA-комплекса II класса DQB1*15 (см. таблицу) ассоциировалось с определенной резистентностью к развитию атопической бронхиальной астмы ($RR = 0,4–1,4$).

Выводы

Таким образом, у детей с атопическим дерматитом и детей с атопической бронхиальной астмой, несмотря на схожесть ряда звеньев патогенеза, выявляется ассоциативная связь с разными антигенами главного комплекса гистосовместимости. В качестве иммуногенетического маркера атопического

дерматита у детей в возрасте 5–14 лет может служить представительство в тканях антигенов HLA-комплекса B15, B16, B17, DRB1*13 и DQB1*0602-8, а в качестве иммуногенетического маркера атопической бронхиальной астмы у детей в возрасте 5–14 лет – представительство в тканях антигенов HLA-комплекса A26, B18 и DRB1*17.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балаболжин И.И., Ляпунова А.В., Рылеева И.В., Юхтина Н.В., Намазова Л.С., Лукина О.Ф., Ларькова И.А., Тюменцева Е.С. Бронхиальная астма у детей. Детская аллергология: руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М. 2006; 298–371.

2. Балаболжин И.И., Гребенюк В.Н., Кудрявцева А.В., Ксензова Л.Д., Макарова С.Г. Атопический дерматит. Детская аллергология: руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М. 2006; 424–485.

3. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М. 1988; 208.

4. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Галанина А.В. Атопический дерматит у детей раннего возраста. Киров 2007; 124.

5. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Муратова Н.Г. Атопическая бронхиальная астма у детей. Киров 2008; 160.

6. Поиск неродственного донора для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: пособие для врачей. М., 2002.

Материал поступил в редакцию 22.01.2018