

Д.Д. Гайнетдинова, М.Ф. Исмагилов, И.А. Пахалина

## АНТИГЕНЫ КОМПЛЕКСА HLA БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В КАЗАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Казанский государственный медицинский университет

Реферат. Проведено комплексное клинико-инструментальное и иммуногенетическое обследование 34 больных с различными формами детского церебрального паралича в казанской популяции. HLA-типирование выявило достоверную ассоциированность заболевания с антигеном В<sub>13</sub>. Контрольную группу составили 115 здоровых лиц. Впервые рассчитан критерий относительного риска: при наличии у индивида антигена В<sub>13</sub> риск развития детского церебрального паралича возрастает в 3,55 раза. Вклад HLA-В<sub>13</sub>-ассоциированного гена в генез данного заболевания — не менее 11,6%. Результаты исследования свидетельствуют о вовлечении наследственных механизмов в этиологию и патогенез детского церебрального паралича.

Д.Д. Гайнетдинова, М.Ф. Исмагилов, И.А. Пахалина

### КАЗАН ПОПУЛЯЦИЯСЕНДӘ ЦЕРЕБРАЛЬ ПАРАЛИЧ БЕЛӘН АВЫРУЧЫ БАЛАЛАРДА HLA КОМПЛЕКСЫ АНТИГЕННАРЫ

Казан популяциясендәге балалар церебраль параличынын төрле формалары белән авыручы 34 сабый комплекслы клиник-инструменталь һәм иммуногенетик тикшерелгән. HLA-типираштыру бу чирнең чыннан да В<sub>13</sub> антигены белән ассоциирләшүен ачыклады. Контроль төркемне 115 сәламәт бала тәшкил иткән. Беренче мәртәбә чагыштырма зарар критерийлары исәпләнгән: кешедә В<sub>13</sub> антигены булганда балалар церебраль параличы белән 3,55 мәртәбәгә артыграк авырырга мөмкин. HLA — В<sub>13</sub> ассоциирләшкән генының өлесе чир генезына керткән өлеше 11,6% тан да ким түгел. Тикшеренү нәтижәләре нәсел механизмнарын балалар церебраль параличы этнопатогенезына тартуы турында сөйләләр һәм геномның генетик үзенчәлекләренә төрле заралаучы факторларны “үзенә алуын” алга таба тикшерүне таләп итәләр.

D.D. Gainetdinova, M.F. Ismagilov, I.A. Pakhalina

### HLA COMPLEX ANTIGENS AT INFANTILE CEREBRAL PARALYSIS IN KAZAN POPULATION

A complex clinico-instrumental and immunogenetic study has been performed in 34 patients with different forms of infantile cerebral palsy in Kazan population. HLA-typing has revealed a reliable disease association with antigen В<sub>13</sub>. The control group was made up of 115 healthy patients. For the first time a comparable risk criteria has been counted: if a patient has В<sub>13</sub> antigen — risk of infantile cerebral paralysis development increases by 3.55 times. Contribution of HLA-B13 associated gene into genesis of the disease makes up not less than 11,6%. The study results testify to hereditary mechanisms involvement into etiopathogenesis of infantile cerebral paralysis and demand further study of genetic peculiarities of «susceptibility» genome to different harmful factors.

Детский церебральный паралич (ДЦП) — собирательный термин, объединяющий группу непрогрессирующих двигательных, речевых и психических нарушений, возникающих в результате нарушения развития мозга в раннем онтогенезе. ДЦП — полиэтиологическое заболевание: поражение головного мозга может быть обусловлено различными неблагоприятными факторами в антенатальном и раннем постнатальном периодах развития (соматические и инфекционные заболевания, профессиональные вредности у матери во время беременности, асфиксия, нарушения мозгового кровообращения различного генеза и другие патологические состояния у новорожденного) [1, 2, 7, 8]. Эта патология занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости нервной системы у детей [6, 17, 18]. По данным некоторых исследователей, частота ДЦП относительно постоянна в последние десятилетия (от 1,7 до 3,1 на 1000 детского населения) и практически не зависит от качества родовспоможения, ухода за новорожденным и недоношенным ребенком и частоты перинатальной асфиксии [18].

До настоящего времени остается неясным, почему в одних случаях наличие целого комплекса вредных факторов не приводит к каким-либо нарушениям деятельности мозга, а в других даже легкая асфиксия может повлечь за собой в дальнейшем развитие грубой церебральной патологии? Очевидно, решающую роль в реализации потенциально патогенного воздействия на плод играет генетически детерминированная индивидуальная реактивность организма ребенка.

С помощью различных генетических подходов рядом исследователей было показано возможное участие наследственных механизмов в этиологии и патогенезе негемолитических форм ДЦП [10, 14, 16]. Наследственная предрасположенность к развитию ряда заболеваний нервной системы, в том числе ДЦП, может реализоваться и через

нейроиммунный конфликт [9]. Авторы рассматривают нейроиммунный конфликт как иммунопатологический процесс, возникающий при воздействии хронической внутриутробной гипоксии или интоксикации. В результате этого процесса происходит активация тех или иных структур мозговых антигенов, стимулирующих антителообразование к тканям собственного мозга, а также к тканям тимуса, яичка и других органов, обладающих сходными с мозгом антигенными свойствами. В результате запускаются аутоиммунные реакции, которые и приводят к патологическим изменениям как в нервной, так и в иммунокомпетентной системах плода. С учетом роли главного комплекса гистосовместимости HLA (Human Leucocyte Antigen) в регуляции иммунитета [13] можно предположить его участие и в данном механизме.

Гены HLA-системы, расположенные на 6-й хромосоме, участвуют в регуляции различных биологических процессов, что, вероятно, определяет связь HLA-системы с предрасположенностью к ряду заболеваний человека, в том числе к нервно-психическим. Значимые ассоциации выявлены при миастении гравис, рассеянном склерозе, некоторых формах эпилепсии и эндогенных психозов, пароксизмальных вегетососудистых расстройств [4, 5, 15].

Изучение этих вопросов при ДЦП представляет большой интерес, так как может помочь выяснить на иммунологическом уровне роль HLA-фенотипа в реализации патогенных воздействий на плод. Однако в доступной нам литературе мало сведений о распределении антигенов гистосовместимости у больных с различными формами ДЦП. Единичные сообщения отражают HLA-фенотип больных лишь при спастической диплегии [3]. Все это и определило направленность наших исследований.

Для выяснения значения иммуногенетических факторов в развитии этого заболевания изучено распределение антигенов комплекса HLA — А и В у детей с различными формами ДЦП. Проведено комплексное клинико-инструментальное и иммуногенетическое исследование 34 больных, у которых анамнестический метод и лучевые методы исследования (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) не выявили предполагаемую причину (фактор риска) ДЦП и морфологические изменения в головном мозге. Эта группа отобрана из 266 больных от одного года до 18 лет с различными формами ДЦП и составила 12,8% от общего числа обследованных лиц. Распределение больных ДЦП по клиническим формам представлено в табл. 1.

Таблица 1  
Распределение больных по клиническим формам ДЦП

Клинические формы	Абс. число	На 100 обследованных
Спастическая диплегия	15	44,1
Двойная гемиплегия	7	20,6
Гиперкинетическая	4	11,8
Гемипаретическая	5	14,7
Атонически-астатическая	3	8,8
Итого	34	100,0

Как видно из табл. 1, преобладающей формой с неясной причиной у обследованных оказалась спастическая диплегия (44,1%).

Определение фенотипа HLA проводилось методом комплементзависимой лимфоцитотоксической реакции набором анти-HLA-сывороток Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови. Гистотипирующая панель антисывороток позволяла обнаруживать 18 специфичностей локуса А и 42 специфичности локуса В, однако в статистическую обработку вошли только те антигены, популяционная частота которых была изучена в более ранних исследованиях казанской популяции здоровых лиц [5].

Принцип методики соответствовал первоисточнику [14]. Статистическую обработку производили общепринятыми методами [11, 12]. Вычисляли частоты HLA-антигенов, генные частоты, критерий Пирсона ( $\chi^2$ ), относительный риск (RR), этиологическую фракцию (EF).

Распределение антигенов и генов HLA у больных ДЦП и здоровых лиц казанской популяции показано в табл. 2.

Таблица 2  
Частота HLA у больных ДЦП казанской популяции

HLA	Больные (n=34)		Контроль (n=115)		$\chi^2$
	частота антигена (f%)	частота гена (k%)	частота антигена (f%)	частота гена (k%)	
A <sub>1</sub>	11,8	0,0300	17,7	0,0928	0,7
A <sub>2</sub>	35,2	0,0923	35,4	0,1963	0,0
A <sub>3</sub>	20,5	0,0529	17,7	0,0929	0,1
A <sub>9</sub>	29,4	0,0764	16,8	0,0879	2,6
A <sub>10</sub>	11,8	0,0299	29,2	0,1586	0,0
A <sub>11</sub>	17,6	0,0450	15,9	0,0829	0,0
A <sub>28</sub>	5,8	0,0146	7,1	0,0362	3,2
B <sub>5</sub>	17,6	0,0450	28,3	0,1532	1,6
B <sub>7</sub>	8,8	0,0223	15,9	0,0830	1,1
B <sub>8</sub>	11,8	0,0299	11,5	0,0593	0,0
B <sub>13</sub> *	23,6	0,0609	8,0	0,0408	6,2
B <sub>14</sub>	5,8	0,0146	6,2	0,0315	0,0
B <sub>16</sub>	5,8	0,0146	9,7	0,0497	0,0
B <sub>17</sub>	8,8	0,0223	4,4	0,0222	1,0
B <sub>18</sub>	3,0	0,0075	10,6	0,0545	0,0
B <sub>35</sub>	29,4	0,0764	17,6	0,0933	2,2
B <sub>39</sub>	3,0	0,0075	4,4	0,0222	0,1
B <sub>41</sub>	5,8	0,0146	3,5	0,0177	0,0

Примечание. В таблицу не включены HLA-антигены больных ДЦП, частоты которых не типировались в контрольной группе. \* P<0,05.

ЛИТЕРАТУРА

В последней, шестой, колонке табл. 2 показан критерий Пирсона достоверности различия частот антигенов HLA между больными ДЦП и здоровыми. Звездочкой отмечен антиген, проявивший значимое ( $p < 0,05$ ) отличие своей частоты между больными и здоровыми. Данное исследование свидетельствует о том, что антиген  $B_{13}$  встречается среди больных значительно чаще, чем в контроле ( $\chi^2=6,2$ ).

Определенный нами критерий относительного риска (RR) показал, что лица с антигеном  $B_{13}$  имеют риск развития ДЦП в 3,55 раза чаще (табл. 3). Судя по значениям этиологической фракции (или атрибутивного риска EF), доля больных, у которых развитие ДЦП связано с антигеном  $B_{13}$  (или сегрегирующим с ним геном чувствительности к заболеванию), составляет не менее 11,6%.

Таблица 3

Ассоциированность антигена HLA- $B_{13}$  среди лиц с ДЦП

HLA	Частота антигена (f-1%)	Частота гена (k%)	$\chi^2$	P	Относительный риск (RR)	Этиологическая фракция (EF,%)
$B_{13}$	23,6	0,0609	6,2	<0,05	3,55	11,6

Таким образом, HLA-типирование выявило в казанской популяции больных ДЦП достоверную ассоциированность заболевания с антигеном  $B_{13}$ . Риск развития ДЦП при наличии HLA- $B_{13}$  возрастает в 3,55 раза. Вклад HLA- $B_{13}$ -ассоциированного гена в генезе ДЦП — не менее 11,6%. Следовательно, в генезе ДЦП существует определенная генетически детерминированная индивидуальная реактивность организма ребенка, которая играет решающую роль в реализации потенциально патогенного воздействия на плод в виде тяжелой церебральной патологии. Результаты данного исследования требуют дальнейшего изучения наследственных механизмов в этиологии и патогенезе ДЦП, генетических особенностей восприимчивости генома к различным повреждающим факторам.

1. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Тимонина О.Б. Детские церебральные параличи. — Киев, 1988.

2. Будко К.П. и др. Нейроонтогенез /Будко К.П., Гладкович Н.Г., Максимова Е.В., Раевский В.В., Шулейкина К.В. — М., 1985.

3. Жизневский Б.Л. Генетические факторы в этиопатогенезе детского церебрального паралича. В кн.: Тез. докл. междунар. конгрес. "Новые технологии в реабилитации церебрального паралича". — Донецк, 1994.

4. Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю. Новые антигены тканевой гистосовместимости человека "HLA-DR: теория и практика. — М., 1986.

5. Исмагилов И.Ф., Тананов А.Т., Курмышкин А.А., Гайнетдинова Д.Д. Распространенность фенотипов HLA-антигенов среди больных с пароксизмальными синдромами вегетативной дисфункции. В сб.: Пароксизмальные состояния в неврологии. — Киев, 1991.

6. Никитина М.Н. Детский церебральный паралич. — М., 1979.

7. Семенова К.А. // Педиатрия. — 1972. — № 2. — С. 57—61.

8. Семенова К.А., Мастюкова Е.М., Смугляня М.Я. Клиника и реабилитационная терапия детских церебральных параличей. — М., 1972.

9. Семенов С.Ф., Семенова К.А. Иммунобиологические основы патогенеза нервных и психических заболеваний. — Ташкент, 1984.

10. Ситников В.Ф., Хардинов А.А., Морозов Н.Н. // Журн. неврол. и психиатр. им.С.С.Корсакова. — 1988. — №3. — С. 35—39.

11. Славин М.В. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. — М., 1991.

12. Певницкий Л.А. // Вест. АМН СССР. — 1986. — № 7. — С. 48—51.

13. Dausset J., Contu L. // Hum. Immunol. — 1980. — Vol. 1. — P.5—17.

14. Mittal K., Mickey M., Singal D. et al. // Transplantation. — 1968. — Vol.6. — P. 913—923.

15. Gregersen P.K. // Lab. Investigation. — 1989. — Vol. 61. — P. 5—19.

16. Monreal F.J. // Dev. Med. Child. Neurol. — 1985. — Vol. 27. — P. 325—330.

17. Nelson K.B., Ellenberg J.H. // New England J. of Medicine. — 1986. — Vol. 315. — P. 81—87.

18. Stanley F.J., Watson L. // British Medical J. — 1992. — Vol. 304. — P. 1658—1663.

Поступила 05.12.02.

