

Характер распределения антигенов HLA класса II у больных сифилисом с выраженными клиническими проявлениями

Т.В. Чермных, С.В. Кошкин, ¹Г.А. Зайцева

ГБОУ ВПО Минздравсоцразвития РФ Кировская ГМА,

¹ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России»

Character of distribution of class II HLA antigens in syphilis patients with obvious clinical manifestations

T.V. Chermnykh, S.V. Koshkin, ¹G.A. Zaitseva

State Budget Educational Institution of Higher Education of the Health Care and Social Development Ministry of the Russian Federation

“Kirov State Medical Academy”

¹Federal State Institution “Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency”

Аннотация

Идентифицировали специфичности HLA класса II у 40 больных сифилисом с выраженными клиническими проявлениями. Установлено повышение частоты выявления специфичностей HLA-DRB1*08 и HLA-DRB1*09, а также гаплотипических сочетаний HLA-B7/DRB1*08 и HLA-B5/DRB1*09; реже, чем у здоровых, в фенотипах больных присутствовали аллели HLA-DRB1*01 и HLA-DRB1*15. Отмечены особенности гендерного распределения антигенов. Полученные данные свидетельствуют, что аллели DRB1*08, 09 являются «генами-провокаторами», предрасполагающими к развитию выраженных манифестаций при сифилитической инфекции. Представлены иллюстрации.

Ключевые слова

Манифестный сифилис, антигены HLA класса II.

Summary

Antigens of class II HLA were identified in 40 syphilis patients with obvious clinical manifestations. It was revealed that HLA-DRB1*08 and HLA-DRB1*09 as well as combinations of HLA-B7/DRB1*08 and HLA-B5/DRB1*09 were registered more often. Alleles HLA-DRB1*01 and HLA-DRB1*15 were registered less often. Peculiarities of gender distribution of antigens were noted. The findings showed that alleles DRB1*08, 09 were “provocative genes” that predispose to the development of obvious manifestations in case of syphilis. Illustrations are provided.

Key words

Manifested syphilis, class II HLA antigens

Введение

В настоящее время бесспорно установлено, что различная видовая и индивидуальная чувствительность к инфекциям в значительной степени обусловлена наследственными механизмами [1,2]. Есть исследования, подтверждающие связь главного комплекса гистосовместимости (HLA) с силой иммунного ответа человека на антигены ряда возбудителей инфекцион-

ных заболеваний [3]. Однако механизм ассоциации аллелей HLA с предрасположенностью к заболеваниям и уровнем иммунореактивности выяснен не полностью и до сих пор служит предметом многочисленных исследований. Имеющиеся на сегодняшний день фактические данные позволяют считать, что роль антигенов I и II классов неодинакова: если продукты HLA класса I играют основную роль в реализации

киллер-эффекта, то взаимодействие иммунокомпетентных клеток обусловлено антигенами II класса. В конечном итоге продукты HLA-комплекса определяют силу иммунного ответа – Ig-эффект, контролируемый Ig-геном. Если принять, что высокий иммунный ответ создает резистентность к какому-либо патогену, то Ig-ген, обуславливающий такой ответ, служит геном-протектором. В противоположность ему, Ig-ген, определяющий низкий иммунный ответ и создающий предрасположенность к заболеванию, является геном-провокатором [4]. В качестве первых чаще выступают гены локуса HLA-A, роль вторых наиболее часто исполняют антигены HLA-B7, 5, DR4. Показано, что и в восприимчивости к сифилису, развитию различных клинических проявлений заболевания, а также серорезистентности важную роль играют иммуногенетические механизмы. В ряде публикаций сообщалось об ассоциации между особенностями течения сифилитической инфекции и определенными HLA-антигенами I класса [5-11]. Данные литературы об особенностях распределения HLA-антигенов II класса у больных сифилисом немногочисленны [12, 13].

Клиницистам известно, что за последние десятилетия изменилась клиническая картина и характер течения сифилиса. На фоне увеличения скрытых форм инфекции отмечается более частая регистрация атипичных и злокачественных симптомов заболевания: множественных эрозивных и язвенных шанкров, осложнений первичной сифиломы, пустулезных сифилидов, сочетания «поздних» (папулы ладоней и подошв, широкие кондиломы, алопеция, лейкодерма) и «ранних» (твердый шанкр, паховый лимфаденит) проявлений [14-16]. В этой связи представляло интерес оценить распределение HLA-антигенов класса II у больных сифилисом с выраженными клиническими проявлениями.

Материал и методы

Идентифицировали специфичности HLA класса II методом ПЦР с набором сиквенса-специфических праймеров (НПФ «ДНК-технология», Москва) у 40 больных сифилисом, клинические проявления у которых характеризовались наличием язвенных шанкров, пустулезных сифилидов, гипертрофических папул, распространенной лейкодермы и алопеции (рис.1-7). Среди наблюдавшихся были выделены следующие группы: I –общая группа (n=40); II – мужчины (n=21); III – женщины (n=19); IV – больные с проявлениями, характерными для вто-

ричного свежего сифилиса (n=11); V – больные с проявлениями, характерными для рецидивного сифилиса (n=29), в том числе больные с распространенной сифилитической лейкодермой (n=10) и больные с распространенной алопецией (n=10). Группой сравнения служили 103 здоровых донора той же популяции населения. Достоверность различий определяли по величине χ^2 , степень возможного участия того или иного иммуногенетического параметра в возникновении заболевания и определении характера его течения оценивали по критерию относительного риска RR. С целью определения силы положительной или отрицательной ассоциаций рассчитывали этиологическую (EF) и превентивную (PF) фракции.

Результаты и обсуждение

При расчете генетических параметров установлено, что в общей группе больных (табл.1) достоверно повышена частота выявления специфичностей DRB1*08 и DRB1*09 (17,5% против 2,9%, $\chi^2=7,3$, RR=7,0, EF=0,15 и 12,5% против 1,9%, $\chi^2=4,8$, RR=7,2; EF=0,11). Сравнительный анализ частоты встречаемости HLA-антигенов у больных сифилисом в зависимости от пола позволил выявить ряд особенностей как у мужчин, так и у женщин (табл.2). Так, у мужчин установлено повышение частоты выявления аллеля DRB1*09 (14,3% против 1,9%; $\chi^2=4,0$; RR=8,4; EF=0,13). У женщин с высокой достоверностью зарегистрировано повышение встречаемости специфичности DRB1*08 (26,3% против 2,9%; $\chi^2=10,8$; RR=12,0; EF=0,24).

У больных с клиническими проявлениями, характерными для рецидивного сифилиса (табл.3), чаще определялась аллель DRB1*08 (17,2% против 2,9%; $\chi^2=5,8$; RR=6,9; EF=0,15) и реже обнаруживалась специфичность DRB1*01 (10,3% против 31,1%; $\chi^2=4,0$; RR=0,3; PF=0,19), тогда как у больных с клиникой вторичного свежего сифилиса достоверных отличий в распределении HLA-антигенов класса II не выявлено. У пациентов с сифилитической лейкодермой чаще встречался антиген DRB1*08 (30,0% против 2,9%; $\chi^2=8,5$; RR=14,3; EF=0,28). У больных с сифилитической алопецией реже определялась специфичность DRB1*15 (0,0% против 36,9%; $\chi^2=4,0$; RR=0,1).

Полученные нами данные позволили установить отличия в распределении HLA-антигенов класса II среди больных сифилисом с выраженными клиническими проявлениями. Отмечены особенности гендерного распределения: среди

Таблица 1. Характер распределения HLA-антигенов класса II в общей группе больных

HLA-DRB1*	Частота встречаемости				χ^2	RR
	Здоровые (n=103)		Больные (n=40)			
	абс.	%	абс.	%		
01	32	31,1	7	17,5	2,0	0,5
04	21	20,4	11	27,5	0,5	1,5
07	31	30,1	6	15,0	2,7	0,4
08	3	2,9	7	17,5	7,3	7,1
09	2	1,9	5	12,5	4,8	7,2
10	2	1,9	1	2,5	0,2	1,3
11	26	25,2	6	15,0	1,2	0,5
12	5	4,9	2	5,0	0,2	1,0
13	14	13,6	8	20,0	0,5	1,6
14	2	1,9	1	2,5	0,2	1,3
15	38	36,9	11	27,5	0,8	0,6
16	2	1,9	4	10,0	2,9	5,6
17	15	14,6	4	10,0	0,2	0,6

Таблица 2. Особенности распределения HLA-антигенов класса II у больных сифилисом с выраженными клиническими проявлениями в зависимости от пола

HLA- DRB1*	Частота встречаемости									
	Здоровые (n=103)		Мужчины (n=21)				Женщины (n=19)			
	абс	%	абс	%	χ^2	RR	абс	%	χ^2	RR
01	32	31,1	4	19,1	0,7	0,5	3	15,8	1,2	0,4
04	21	20,4	7	33,3	1,0	1,9	4	21,1	0,1	1,0
07	31	30,1	3	14,3	1,5	0,4	3	15,8	1,0	0,4
08	3	2,9	2	9,5	0,6	3,5	5	26,3	10,8	11,9
09	2	1,9	3	14,3	4,0	8,4	2	10,5	1,5	5,9
10	2	1,9	0	-	0,1	0,9	1	5,3	<0,1	2,8
11	26	25,2	4	19,1	0,1	0,7	2	10,5	1,2	0,4
12	5	4,9	1	4,8	0,3	1,0	1	5,3	0,3	1,1
13	14	13,6	4	19,1	0,1	1,5	4	21,1	0,2	1,7
14	2	1,9	1	4,8	<0,1	2,5	0	-	0,1	1,0
15	38	36,9	6	28,6	0,2	0,7	5	26,3	0,4	0,6
16	2	1,9	2	9,5	1,2	5,3	2	10,5	1,5	5,9
17	15	14,6	2	9,5	1,2	0,6	2	10,5	<0,1	0,7

Таблица 3. Характер распределения HLA-антигенов класса II у больных IV и V групп

HLA-DRB1*	Частота встречаемости									
	Здоровые (n=103)		Больные IV группы (n=11)				Больные V группы (n=29)			
	абс	%	абс	%	χ^2	RR	абс	%	χ^2	RR
01	32	31,1	4	36,4	<0,1	1,3	3	10,3	4,0	0,3
04	21	20,4	3	27,3	<0,1	1,5	8	27,6	0,3	1,5
07	31	30,1	0	-	3,2	0,1	6	20,7	0,6	0,6
08	3	2,9	2	18,2	2,5	7,4	5	17,2	5,8	6,9
09	2	1,9	2	18,2	3,7	11,2	3	10,3	2,4	5,8
10	2	1,9	0	-	0,6	1,8	1	3,5	0,1	1,8
11	26	25,2	1	9,1	0,7	0,3	5	17,2	0,4	0,6
12	5	4,9	2	18,2	1,2	4,4	0	-	0,4	0,3
13	14	13,6	1	9,1	<0,1	0,6	7	24,1	1,2	2,0
14	2	1,9	0	-	0,6	1,8	1	3,5	0,1	1,8
15	38	36,9	3	27,3	0,1	0,6	8	27,6	0,5	0,6
16	2	1,9	1	9,1	0,2	5,1	3	10,3	2,4	5,8
17	15	14,6	0	-	0,8	0,3	4	13,8	0,9	0,9

мужчин повышена частота выявления специфичности DRB1*09, тогда как у женщин чаще встречается DRB1*08. Увеличение частоты встречаемости аллеля DRB1*08 наблюдается и у пациентов с распространенной лейкодермой, но эти данные носят предварительный характер, так как получены на небольшом по объему материале. Учитывая результаты работы, можно предполагать, что аллели DRB1*08, 09 являются «генами-провокаторами», предрасполагающими к развитию выраженных манифестаций при сифилитической инфекции. Следует отметить, что в предыдущем исследовании мы проанализировали характер распределения

HLA-антигенов I класса у такого же контингента больных [16]. При обобщении полученных данных удалось установить, что у больных, по сравнению со здоровыми, повышена частота гаплотипических сочетаний HLA-B7/DRB1*08 и HLA-B5/DRB1*09 в общей группе пациентов (4,5% против 1,3%, RR=3,6; 1,5% против 0,1%; RR=7,6 соответственно), а также в IV и V группах (8,8% против 1,3%, RR=7,3; 3,2% против 0,1%, RR= 16,5 соответственно). По-видимому, знание подобных ассоциаций может быть дополнительным ориентиром для выявления лиц с повышенным риском развития выраженных манифестаций при сифилитической инфекции.

Литература

1. Авербах М.М., Мороз А.М., Ант А.С., Никоненко Б.В. Иммуногенетика инфекционных заболеваний. Москва: Медицина, 1985.
2. Зайцева Г.А. Иммуногенетические маркеры крови и состояние противoinфекционного иммунитета: Дис. ... д-ра мед. наук. Киров, 1989.
3. Сочнев А.М., Алексеев Л.П., Тананов А.Т. Антигены системы HLA при различных заболеваниях и трансплантации. Рига: Зинатне, 1987.
4. Vries de R., Rood van J. HLA and infection diseases. Arch.Derm.Res. 1979, 264:87.
5. Ким Э.Г. Особенности иммуногенетики и иммуногенеза при сифилисе. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 1992.
6. Цераиди Н.Ф., Мажников А.Т., Поспелов Л.Е. Антигены HLA у больных ранним, поздним и серорезистентным сифилисом. Вестник дерматол. и венерол. 1992; 8: 14-18.
7. Мажников А.Т. Иммуногенетические аспекты раннего, позднего и серорезистентного сифилиса. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 1993.
8. Ким А.Э., Резайкина А.В., Аковбян В.А. Антигены HLA у больных скрытым сифилисом. Вестн. дерматологии и венерологии 2000; 5: 23-26.
9. Ким А.Э. Частота встречаемости HLA-гаплотипов у больных скрытым сифилисом. Ассоциация Санам. ИППП 2000; 3: 18-21.
10. Обухов А.П., Прохоренков В.И., Поспелов Л.Е., Карачева Ю.В. HLA-антигены у больных сифилисом в тувинской популяции. Бюллетень Сибирской медицины: научно-практический журнал 2008; 7 (1): 46-50.
11. Jiang Hong-Wei, Tian Hong-Jing, Li Zhong-Wei, Deng. Association of HLA-A and -B alleles with syphilis in Shandong Han population. Chinese Journal of Dermatology 2011; 44(2): 124-126.
12. Цераиди Н.Ф., Мажников А.Т., Коротков Н.В., Дерюгин И.Л. Актуальные аспекты серорезистентности у больных сифилисом. ЗППП 1998; 4: 23-26.
13. Jiang H.W., Tian H.Q., Liu H. et al. Association of the HLA-DRB1 locus with syphilis in a Chinese population. Int J Infect Dis 2011; 15(5): 342-345.
14. Горбовая Т.В., Амозов М.Л., Коротков В.Д. Некоторые особенности клинических проявлений сифилиса в настоящее время. Тезисы II Всероссийского конгресса дерматовенерологов. С-Пб, 2007: 128.
15. Калугина О.Г. Особенности клинической картины сифилиса на современном этапе: Автореферат дис. ...канд.мед.наук. – СПб, 2004.
16. Мавлютова Г.И. Особенности современного манифестного сифилиса. Тезисы докладов научных трудов IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. Москва, 2005: 61.
17. Кошкин С.В., Черных Т.В., Зайцева Г.А. Особенности распределения HLA-антигенов у больных сифилисом с выраженными клиническими проявлениями. Тезисы научных работ IX Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов. Екатеринбург 2010:7.

Сведения об авторах:

1. Черных Татьяна Валентиновна – ассистент кафедры дерматовенерологии Кировской ГМА 610046 г.Киров, ул.Московская, 79 тел. (8332) 64-78-11, kosshkin_sergei@mail.ru
2. Кошкин Сергей Владимирович – заведующий кафедрой дерматовенерологии Кировской ГМА, д.м.н. 610046 г.Киров, ул.Московская, 79 тел. (8332) 64-78-11 kosshkin_sergei@mail.ru
3. Зайцева Галина Алексеевна - первый заместитель директора Кировского НИИ гематологии и переливания крови по научной работе, д.м.н., профессор.

Поступила 28.05.2012 г.