

Генетические маркеры крови при анкилозирующем спондилите и синдроме Рейтера в популяции армян

В. М. Нерсисян, С.С. Дагбашян, Н.О. Мусаелян, А. Г. Захарян, **С.В. Агабабов**

*Гематологический центр им. проф. Р. О. Еоляна
Ереванский Государственный медицинский университет им. М. Герацци
НИИ кардиологии им. акад. Л. А. Оганесяна
0014, Ереван, ул. Г.Нерсисяна, 7*

Ключевые слова: HLA антигены, эритроцитарные антигены, анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера

Анкилозирующий спондилит (АС) и синдром Рейтера (СР) являются основными представителями группы серонегативных спондилоартропатий. Эти родственные заболевания объединяют высокая степень семейной агрегации и тесная связь с антигеном HLA-B27. Антиген HLA-B27 встречается примерно у 88% больных АС белой и 48% – черной расы. Аналогичные цифры для СР составляют 80 и 50% против 8 и 2% в контроле [3, 6, 7, 11].

Распространенность АС в целом коррелирует с распространенностью антигена HLA-B27, проявляя значительные этнические и расовые различия. Антиген HLA-B27 с высокой частотой (13-20%) встречается у североамериканских индейцев и не встречается среди южноамериканских индейцев, аборигенов и африканских негров. АС почти не встречается (0,1%) у африканских негров, у которых антиген HLA-B27 в основном отсутствует, но чаще (6,2%) наблюдается среди североамериканских индейцев, особенно в племени Пима, у которых встречаемость антигена HLA-B27 наивысшая – 50% [8-10].

В проведенных исследованиях у больных АС и СР, проживающих в Европе и Америке, антиген HLA-B27 при АС обнаружен в 81-97% и в 65-95% при СР против 4-14% в контрольной популяции [2, 12].

В противоположность системе HLA эритроцитарные антигены при АС и СР почти не изучались. Л. И. Беневоленская с соавторами исследовали

антигены ABO и Rhesus у 124 венгров и 22 русских больных и не выявили отличия от контроля в этих двух популяциях [1].

Материал и методы

Иммунологическое тестирование проведено у 108 армян: 58 больных с АС и 50 – СР. Среди больных АС было 48 мужчин и 10 женщин, а при СР – 34 и 16. Возраст больных – от 15 до 57 лет. Антигены системы HLA (локусы А и В) определяли в лимфоцитотоксическом тесте на общей популяции лимфоцитов по панели антисывороток к 22 антигенам (A1, A2, A3, A9, A10, A11, A28, B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B21, B22, B27, B35, B46), состоявшей из моноспецифических реагентов фирмы "Biotest-Serum". Антигены эритроцитарных систем ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano определяли методами гемагглютинации и непрямой реакции Кумбса с использованием панелей антисывороток, изготовленных в лаборатории иммунологии Гематологического центра им. проф. Р.О.Еоляна МЗ РА и ООО "Гематолог". Контрольную группу составили лица обоих полов армянской национальности числом от 1100 до 49892 в зависимости от исследуемой системы [4,5]. Полученные данные обработаны статистически, их достоверность определена по критерию Стьюдента, степень относительного риска (RR) – по методу Woolf [13].

Результаты и обсуждение

Особенности распределения иммуногенетических маркеров при АС и СР наблюдали в четырех (HLA, ABO, Rh-Hr, MNSs) из восьми изученных систем. Данные представлены в таблице.

Система HLA. Частота большинства антигенов HLA-A и HLA-B в выборке больных не отличалась от контроля, подтверждая этническую однородность групп. В то же время выявлены различия в частоте нескольких антигенов. При АС особенно увеличена частота HLA-B27 (82,7 против 5,1%, в контроле, $p < 0,001$, $RR = 73,33$). Значительный риск развития АС характерен и для носителей HLA-B35 (20,6% у больных и 7,8% в контроле, $p < 0,01$, $RR = 3,09$). У больных АС достоверно снижена частота HLA-A11, HLA-B12, HLA-B13 (RR – от 0,21 до 0,37). При СР повышена частота HLA-B27 и HLA-A3 (40 и 32% соответственно против 5,1 и 23,6% в контроле, $RR = 10,18$ и 1,52). Наименьший риск развития СР наблюдался у носителей HLA-A11, B13, B8, B12 (RR – от 0,25 до 0,29).

Система ABO. У больных АС антиген А

выявлялся реже (43,1%), а антиген В – чаще (27,9%). При СР частота антигенов А и В выше (56,0 и 16,0%), чем в контроле (50,2 и 13,6%), однако различия были статистически недостоверными ($p > 0,05$). Фенотип АВ у больных СР обнаруживался достоверно ($p < 0,01$) ниже (2,0%), чем в контроле (8,0%), $RR = 0,23$, а у больных АС с фенотипом АВ – выше (10,3%) по сравнению с контролем (8,0%). Частота фенотипа О не отличалась от контрольной (24,1% при АС; 26,0% при СР; 28,2% в контроле).

Система Rh-Hr. Встречаемость резус-отрицательных лиц среди больных АС (8,6%), СР (4,0%) ниже, чем в популяции (13,7%), различия статистически достоверны для СР ($p < 0,01$). Вероятно, носители генотипа ccddее реже болеют СР ($RR = 0,26$). В обеих группах гетерозиготный фенотип Сс встречался чаще (62 и 60%), чем в контроле (51,8%). Однако относительный риск развития обоих заболеваний повышен незначительно ($RR = 1,4$). Гомозиготный фенотип ЕЕ у больных не выявлен, а фенотип ее у больных АС и СР и в контрольной группе встречался с близкой (62,7 и 66,0%) частотой против 68,2% в контроле ($p < 0,1$).

Таблица

Генетические ассоциации между отдельными антигенами различных иммуногенетических систем у больных анкилозирующим спондилитом и синдромом Рейтера в армянской популяции

Антигены систем	Здоровые		Больные АС n = 58			Больные СР n = 50		
	n	частота антигенов, %	частота антигенов, %	p <	RR	частота антигенов, %	p <	RR
ABO	49892							
AB		8,0	10,3	> 0,1		2,0	0,001	0,23
Rh-Hr	1400							
dd		13,7	8,6	> 0,05		4,0	0,01	0,26
Cc		51,8	62,0	0,05	1,4	60,0	0,05	1,4
MNSs	1100							
SS		14,2	25,8	0,01	2,11	36,0	0,001	3,4
ss		40,0	31,0	0,05	0,7	32,0	0,05	0,7
Ss		45,7	43,1	0,01	0,9	32,0	0,01	0,56
HLA-A	1530							
A1		20,0				12,0	0,05	0,53
A3		23,6				32,0	0,05	1,52
A11		14,1	3,4	0,001	0,21	4,0	0,01	0,25
HLA-B	1530							
B8		17,7	13,7			8,0	0,01	0,4
B12		23,7	10,3	0,01	0,37	12,0	0,05	0,29
B13		12,4	3,4	0,001	0,25	4,0	0,001	0,25
B27		5,1	82,7	0,001	73,33	40,0	0,001	10,18
B35		7,8	20,6	0,01	3,09	8,0		

Система MNSs. Фенотипы MN, NN, MM по распределению у больных АС (61,3; 15,5; 24,1%) и СР (58,0; 16,0; 26,0%) почти не отличались от контроля (58,4; 13,0; 28,6%; $p < 0,1$).

У больных АС и СР достоверно была повышена частота гомозиготного фенотипа SS (25,8 и 36% против 14,2% в контроле, $p < 0,01$ и $p < 0,001$; $RR=2,11$ и $3,4$) и понижена частота гомозиготного фенотипа ss (31,1 и 32,0% против 40,0% в контроле, $p < 0,05$; $RR=0,7$). Гетерозиготный фенотип Ss заметно понижен у больных СР по сравнению с популяцией в целом (32,0 и 45,7%, $p < 0,01$; $RR=0,56$).

По распределению антигенов эритроцитарных систем Kell-Chellano, Duffy, Kidd, Pp статистически достоверные различия между больными и контролем не были выявлены [4].

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в обеих группах больных положительные (HLA-B27 и SS) и отрицательные (HLA-A11, HLA-B12, HLA-B13, Ss, ss) ассоциации аналогичны, что указывает на иммуногенетическую близость АС и СР. Антиген HLA-B27 тесно связан с относительно высоким риском ($RR=73,33$) развития АС и СР ($RR=10,18$) у армян.

Полученные иммуногенетические параметры

могут служить основой для медико-генетического консультирования больных, раннего выявления и своевременной диспансеризации лиц, склонных к АС и СР в армянской популяции.

Выводы

1. Исследование антигенов эритроцитарных систем ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano у больных АС и СР в армянской популяции установило значительную положительную ассоциацию между вероятностью развития данных заболеваний и наличием гомозиготного фенотипа SS ($RR=2,11$ и $3,4$).

2. По результатам исследования антигенов локусов HLA-A и HLA-B ген постулируемой предрасположенности к АС и СР сильно сцеплен с антигеном HLA-B27 ($RR=73,33$ и $RR=10,18$ соответственно) и является безусловным маркером предрасположенности к АС и СР у армян.

3. Для обладателей специфичностей AB, dd, ss, Ss, HLA-A11, HLA-B13 и HLA-B12 выявлена значительная отрицательная ассоциация с предрасположенностью к АС и СР ($RR=0,23-0,56$ и $RR=0,25-0,29$).

Поступила 30.11.07

Հայկական պոպուլյացիայում արյան ժառանգական դասիչները անկիլոզացնող սպոնդիլիտի և Ռեյթերի համախտանիշի ժամանակ

Վ.Ս. Ներսիսյան, Ս.Ս. Դաղբաշյան, Ն.Հ. Մուսալյան, Ա.Հ. Չաքարյան, **Ս.Վ. Աղաբաբով**

Հայ ազգաբնակչության մոտ 58 անկիլոզացնող սպոնդիլիտի (ԱՍ) և 50 Ռեյթերի համախտանիշի (ՌՀ) դեպքերում ուսումնասիրվել է HLA-լոկուսներ A և B, ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano համակարգերի հակաժինների տարածվածության համախառնությունը:

Ցայտուն դրական կապ է հայտնաբերվել ԱՍ և ՌՀ ժամանակ HLA-B27 և SS հակաժինների նկատմամբ ($RR=73,33$ և $10,18$ համապատասխանաբար), իսկ բացասական կապ՝ HLA-A11, B12, B13, B8 ($RR=0,2-0,53$) հակաժինների հանդեպ:

Distribution of immunogenetic markers associated with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome among the Armenian population

V.M. Nersisyan, S.S. Daghbashyan, N.H. Musaelyan, A.H. Zakharyan, **S.V. Aghababov**

For the first time we have studied the frequency of 29 phenotypes of 7 erythrocyte antigen systems, and of 22 antigens of HLA-A and B loci in 58 patients with ankylosing spondylitis and 50 with Reiter's syndrome among the Armenians. In both groups similar

associations were observed: positive with HLA-B27 and SS, negative with HLA-A11, B12, B13 and B8 ($RR=0,2-0,53$). HLA-B27 has been found to show the highest association with ankylosing spondylitis ($RR=73,33$) and Reiter's syndrome ($RR=10,18$).

Литература

1. Беневоленская Л.И., Мякотин В.А., Ондришик М., Гемер Б. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. М., 1989.
2. Бревертон Д.А. Клиническая ревматология (пер. с англ.). М. 1990, с.93-120.
3. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М., 1983.
4. Нерсисян В.М., Акопян Л., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О. Особенности антигенной структуры эритроцитарных систем ABO, Rh-Hr, MNSS, Pp, Даффи, Кидд, Льюис, Келл-Челлано, Лютеран и Диего у лиц армянской национальности. Иммунология, 1984, с.15-17.
5. Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О. Популяционные исследования системы генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR у лиц, проживающих в Армении. Иммунология, 1992, с.25-28.
6. Снел Дж.С., Доссе Ж., Нэттенсон С. Совместимость тканей (пер. с англ.). М., 1979.
7. Шабалын В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология. Л., 1988.
8. Brewerton D., Caffrey M. et al. Ankylosing spondylitis and HLA-B27, Lancet, 1973, 2; p.904.
9. Gofston J.D., Bennet P.H., Smythe H.A., Decker J.L. Sacroileitis and ankylosing spondylitis in North American Indians, Ann. Rheum. Dis., 1972, 31(b); p.474-481.
10. Gofston J.P., Chalmers A., Price G.E., Reeve C.E. HLA-B27 and ankylosing spondylitis in B.C. Indians, J.Rheumatol., 1975, 2(3); p.314-318.
11. Khan M.A., van der Linden S.M. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies, Rheum. Dis. Clin. North Am., 1990, 16(3); p.551-579.
12. Van der Linden S.M., Valkenburg H.A., de Jongh W.M., Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population, Arthritis Rheum., 1984, 27(3); p.241-249.
13. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease, Ann. Hum. Genet., 1955: 19; p.251-253.