

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕАКТИВНЫХ АРТРОПАТИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

В.Е. Ягур¹, Г.В. Семенов², И.А. Варонько³

¹ - Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² - ГУ «РНПЦ гематологии и трансфузиологии», Минск, Беларусь

³ - УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск, Беларусь

yagur1@tut.by

В последние 8-10 лет отмечается значительный рост заболеваемости реактивными артропатиями (РеА), причем 75-80% из них ассоциированы с хламидийной инфекцией [1, 2].

В Международной классификации болезней и причин смерти 10 пересмотра эта патология под эпонимическим названием “болезнь Рейтера” отнесена к блоку рубрике “Реактивные артропатии” (M02.3). Болезнь Рейтера (БР) вызывается облигатным внутриклеточным грамотрицательным микроорганизмом *Chlamydia trachomatis*. Это хроническое, склонное к рецидивам заболевание, характеризующееся поражением мочеполовой системы, суставов и глаз. В процесс нередко вовлекаются также кожа и внутренние органы.

В соответствии с другой, клинической, группировкой РеА относятся к серонегативным спондилоартропатиям (ССА), которые включают в себя: анкилозирующий спондилит (АС), псориатическую артропатию (ПсА), реактивные артропатии при воспалительных заболеваниях кишечника и недифференцированные ССА (нССА) [3]. Перечисленные заболевания объединяет общность патогенетических механизмов и ряд сходных клинических проявлений: серонегативность по ревматоидному фактору, поражение крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, наличие перекрестных синдромов, семейная предрасположенность, ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA-B27 [3].

В настоящее время РеА, ассоциированные с хламидийной инфекцией, являются самой формой острого артрита у мужчин и женщин молодого возраста. Большинство дерматовенерологов считают, что среди мужчин, больных негонококковым уретритом, РеА развиваются в 1-4 % случаев [4].

Эксперты ВОЗ утверждают, что примерно у 10% больных с хламидийной инфекцией мочеполовых органов можно диагностировать поражение суставов, глаз и сердца. Таким образом, не все пациенты с подобной патологией заболевают РеА, в связи с чем необходим поиск генетических маркеров предрасположенности и резистентности к ней.

Нами было проведено исследование антигенов гистосовместимости I и II классов системы HLA у 30 больных (17 женщин, 13 мужчин; в возрасте от 19 до 56 лет; M = 36,4 года, SD = 10,5) РеА с доказанной микробиологическими и иммунологическими методами хламидийной инфекцией мочеполовых органов. Цель исследования – выявление факторов риска и резистентности к развитию на этом фоне РеА для лиц белорусской популяции.

Обоснование диагноза РеА, ассоциированной с хламидийной инфекцией, проводилось по критериям, предложенным Э. Р. Агабабовой и соавт., 2003 [5].

Антигены гистосовместимости I и II классов системы HLA выявляли методом двухцветного микролимфоцитотоксического теста с флуоресцентным окрашиванием акридиновым оранжевым и этидиумом бромидом. [6, 7]. По локусу HLA-A исследовано 15 специфичностей, HLA-B – 25, HLA-C – 8, HLA-DR – 17 HLA-DQ – 6. Общее число типированных антигенов I и II классов системы HLA составило 71 с учетом специфичностей, входящих в сплиты. В качестве контроля использованы данные о частоте встречаемости специфичностей I класса (локусы A, B, C) и II класса (локусы DR и DQ) системы HLA у 308

и 106 неродственных лиц соответственно, являющихся жителями г. Минска и донорами РНПЦ гематологии и трансфузиологии МЗ РБ.

Расчетные параметры: частота антигена (f_i); частота гена (g_i) в панмиктической популяции для двуаллельной системы; сила ассоциации по показателю относительного риска (RR) развития заболевания для носителей антигена с поправкой Хелдена для малых выборок и оценкой значимости отличия величины RR от 1 по Бодмеру; этиологическая фракция (EF) для предполагаемых факторов риска (значимый уровень $> 0,1$) [8]. Статистическая значимость различий в частоте встречаемости тех или иных специфичностей или их сочетаний (фенотипов) среди больных по сравнению с контролем оценивалась с помощью критерия χ^2 по Пирсону для четырехпольной таблицы с поправкой Йейтса на непрерывность, компенсирующей ошибку, возникающую при аппроксимации биномиального распределения нормальным, или с помощью ϕ -критерия Фишера с поправкой Хелдена для относительных частот, меньших 25% и больших 75% в сравниваемых парах [9].

В локусе A не выявлено существенных отклонений в распределении антигенов обследуемой группы больных по отношению к контролю.

В локусе B статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение частоты встречаемости HLA антигенов выявлено для специфичностей B27 ($\chi^2 = 26,5$; RR = 5,7; EF = 0,23) и B60 ($\chi^2 = 4,3$; RR = 2,7; EF = 0,11). Существенное повышение частоты встречаемости специфичности Cw2 ($\chi^2 = 4,83$; RR = 2,6) является скорее всего вторичным и связано со значительным увеличением частоты антигена HLA-B27, с которым эта специфичность находится в ассоциативной связи.

В локусе DR обращает на себя внимание почти трехкратное увеличение частоты встречаемости антигена DR1 (43,3%) в группе больных с хламидийной инфекцией по сравнению с контролем – 16,6% ($\chi^2 = 10,1$; RR = 4,0; EF = 0,33) и двукратное повышение присутствия DR13 у больных (40,0%) по сравнению с контролем – 21,7% ($\chi^2 = 4,10$; RR = 2,4; EF = 0,23).

Наряду с этим наблюдалось существенное снижение частоты встречаемости в группе больных антигенных детерминант DR7 – 10,0% против 32,1% в контроле ($\chi^2 = 5,75$; RR = -4,2); DR11 – 13,3% против 31,1% ($\chi^2 = 3,74$; RR = -2,9) и DR53 – 23,3% и 47,2% соответственно ($\chi^2 = 5,46$; RR = -2,9).

Анализ частоты встречаемости HLA фенотипов в локусе DR у больных с хламидийной инфекцией выявил достоверное повышение присутствия фенотипа DR1,13 ($\chi^2 = 5,28$; RR = 5,3; EF = 0,11).

Что касается локуса HLA DQ, здесь также обнаружены отклонения в частоте встречаемости как антигенов, так и фенотипов. Зарегистрировано статистически значимое увеличение встречаемости антигена DQ5 (56,7%) в группе больных по сравнению с контролем – 28,3% ($\chi^2 = 8,32$; RR = 3,3; EF = 0,40) и заметное снижение частоты антигена DQ2 – 20,0% и 37,7% соответственно ($\chi^2 = 3,4$; RR = -2,4).

Изменения в частоте встречаемости DQ-фенотипов коснулись лишь тех специфичностей, в составе которых присутствовал антиген DQ5,6 ($\chi^2 = 10,14$; RR = 16,2; EF = 0,13) и DQ5,Blank ($\chi^2 = 3,16$; RR = 2,7; EF = 0,13).

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о наличии для РеА, развивающегося на фоне хламидийной инфекции мочеполового тракта, достаточно большого числа статистически значимых ассоциаций с антигенными детерминантами I и II классов системы HLA. При этом можно выделить как генетические маркеры риска заболеть данной патологией (B27; B60; DR1; DR13; DR1,13; DQ5; DQ5,6), так и факторы резистентности (DR7; DR11; DR53; DQ2). Полученная информация, а также преваленс РеА в популяции, позволяют рассчитать суммарный персональный риск (SPR) развития этой

хронической и, нередко, инвалидизирующей суставно-висцеральной патологии для лиц, страдающих хламидийной инфекцией урогенитальной сферы.

1. О. В. Зайцева, М. Ю. Щербакова, Г. А. Самсыгина Хламидийная инфекция: новый взгляд на проблему // Терап. архив. – 2001. – Т. 73, № 11. – С. 35-39.
2. О. В. Синяченко, Г. А. Игнатенко Болезнь Рейтера // Донецк: Донеччина, 2002. – 246 с.
3. Э. П. Агабабова Реактивные артриты и синдром Рейтера // Ревматические болезни / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчук. – М.: Медицина, 1997. – С. 324-331.
4. Э. П. Агабабова Реактивные артриты. Некоторые вопросы теории и практики // Терапевт. архив. – 1991. – № 5. – С. 8-12.
5. Э. П. Агабабова и др. Критерии урогенных и энтерогенных артритов // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 3. – 82-83 с.
6. P. Terasaki, J. McClelland Microdroplet assay of human serum cytotoxins // Nature. – 1964. – V. 204. – P. 998-1000.
7. P. Terasaki Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test // Manual of tissue typing techniques. – Bethesda, 1970. – P. 42-45.
8. Л. А. Певницкий Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестник АМН СССР. – 1988. – № 7. – С. 48-51.
9. Г. Ф. Лакин Биометрия // М.: Высшая школа, 1990. – 351 с.

THE HEALTH CONSEQUENCES OF THE CHERNOBYL CATASTROPHE

R.I. Goncharova

*Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus
R.Goncharova@igc.bas-net.by*

The Chernobyl accident has caused the deposition of radioisotopes over very wide areas of the Northern Hemisphere, in particular in Europe [1], followed by chronic exposure of many millions of people to a mixture of external and internal radiation. However, the Republic of Belarus was affected by the accident more than any other country of the world. According to the Atlas of Caesium deposition on Europe practically the whole territory of Belarus was contaminated with different radioisotopes above the level of global fall-out. The deposition density with the isotope ^{137}Cs equal to 37 kBq/m^2 was chosen in the former USSR as an indicator of radioactive contamination. In Belarus approximately 23% of the territory were contaminated with this isotope to the level equal to 37 kBq/m^2 or higher.

The United Nations Chernobyl Forum issued in 2006 under the aegis of WHO the report “Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes” that analyzed results of studies of the environmental and health consequences of the Chernobyl accident that were performed in last 20 years. The report confirmed manifestation of radiation-induced thyroid cancer in those exposed in childhood and adolescence and concluded that no increase occurred in the incidence of other cancers and congenital malformations that can be attributed to radiation exposure. In reality, the report repeated the conclusions drawn by the UNSCEAR “2000 Report to the General Assembly, Annex J, Exposures and the Effects of the Chernobyl Accident”. It is intriguing to note that prognosis estimate of fatal cases due to the Chernobyl is much less in Joint News Release WHO/IAEA/UNDP “Chernobyl: the true scale of the accident; 20 years later a UN report provides definitive answers and ways to repair lives” and the report’s 50-page summary in comparison with the report of the Chernobyl Forum.

There are at present a lot of reliable data that allows drawing quite other conclusion about health effects of the Chernobyl accident than conclusions made in above-mentioned reports.

A number of studies conducted during the past two decades give reliable data about serious biological and medical effects of the Chernobyl accident and about harmful impact of irradiation at low doses and low dose rates. Such results were established for cell, animals and human. According to our own results irradiation at doses less than 10 cSv (less than 100 mSv) causes serious effects in somatic and germ cells of a model mammalian species (bank vole). These results