

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.6-007-053.2-07:575 (470.342)
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10052>
ISSN – 2073-8137

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА СИСТЕМЫ HLA В РЕЗИСТЕНТНОСТИ К РАЗВИТИЮ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

М. П. РАЗИН¹, Г. А. ЗАЙЦЕВА², Н. К. СУХИХ¹

¹ Кировская государственная медицинская академия, Россия

² Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови, Россия

THE ROLE OF HLA-POLYMORPHISM IN RESISTANCE TO THE DEVELOPMENT OF UROLOGICAL PATHOLOGY IN CHILDREN OF KIROV REGION OF RUSSIA FEDERATION

RAZIN M. P.¹, ZAITSEVA G. A.², SUKHIKH N. K.¹

¹ Kirov State Medical Academy, Russia

² Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Russia

Наблюдались 143 русских ребенка 5–15 лет с различными формами врожденных обструктивных уропатий. Всем больным помимо стандартного урологического обследования проводилось иммуногенетическое обследование для выяснения факторов устойчивости к развитию патологии. Было выяснено, что резистентностью к развитию врожденных обструктивных уропатий обладают индивидуумы с HLA-аллелями DRB1*07, DRB1*15 (2), DQB1*0302; фенотипами A1, A9; A9, A11 и гаплотипическими сочетаниями A3, B7; A11, B35; A19, B27. Врожденной устойчивостью к развитию вторичного пиелонефрита обладают индивидуумы с антигенами главного комплекса гистосовместимости DRB1*07, DRB1*09, DRB1*15 (2); фенотипом A9, A11, гаплотипическими комбинациями A2, B12; A3, B7; A11, B35. Протективную роль в развитии врожденного гидронефроза у индивидов играют специфичности HLA-системы A11 и DQB1*0302; фенотипические сочетания A2, A9; A9, A11 и гаплотипические – A2, B7; A2, B12. Резистентность к наличию пиелоектазии как минорной аномалии мочевой системы обладают индивидуумы с аллелями HLA DRB1*01, DRB1*11 (5) и гаплотипической комбинацией антигенов A3, B7.

Ключевые слова: врожденные обструктивные уропатии, иммуногенетика, дети

143 children of Russian ethnic group aged 5 – 15 years with various forms of congenital obstructive uropathy were observed. All patients underwent standard urological and immunogenetic examination to determine the factors of resistance to the development of pathology. In the study it was found that resistance to the development of congenital obstructive uropathies presents in individuals with HLA-alleles DRB1*07, DRB1*15 (2), DQB1*0302; phenotypes A1, A9; A9, A11 and haplotype combinations A3, B7; A11, B35; A19, B27. Congenital resistance to the development of secondary pyelonephritis was in individuals with HLA-antigens DRB1*07, DRB1*09, DRB1*15 (2); phenotype A9, A11 and haplotype combinations A2, B12; A3, B7; A11, B35. Protective role in the development of congenital hydronephrosis in individuals was played by a specificities of HLA-system A11 and DQB1*0302; phenotypic combinations A2, A9; A9, A11 and haplotypes A2, B7; A2, B12. Resistance to the presence of pyeloectasia (minor anomalies of the urinary tract) was in individuals with alleles HLA DRB1*01, DRB1*11 (5) and haplotype combination of antigens A3, B7.

Key words: congenital obstructive uropathy, immunogenetics, children

В последнее время отмечается заметное увеличение удельного веса врожденных заболеваний в педиатрии и стойкий рост патологии мочевыделительной системы у детей [1], что придает высокую актуальность вопросам изучения этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциальной

диагностики и лечения данной патологии, а также факторов устойчивости индивидов к ней вообще и к врожденным обструкциям мочевой системы в частности [2, 3, 4]. Причем на последнее обстоятельство до настоящего времени не обращалось должного внимания.

Цель исследования: определение иммуногенетических детерминант резистентности в развитии врожденных обструктивных уropатий у детей на основании HLA-титрования.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 143 русских ребенка (83 мальчика и 60 девочек) в возрасте от 5 до 15 лет с различными формами врожденных обструктивных уropатий (четверо больных с синдромом Фрелера, 31 пациент с пиелозктазией, 96 детей с врожденным гидронефрозом, семь больных с первичным пузырно-мочеточниковым рефлюксом, четверо больных с врожденным мегауретером, один мальчик с синдромом врожденной инфравезикальной обструкции), осложненных и не осложненных вторичным хроническим обструктивным пиелонефритом (ОП) с сохранной функцией почек. Все дети проживали в г. Кирове и Кировской области. Нами изучались особенности распределения антигенов HLA, их фенотипических и гаплотипических комбинаций. Идентификацию антигенов локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C проводили в двухступенчатом микролимфоцитотоксическом тесте по Terasaki P. et al., 1970, локусов HLA-DRB1 и HLA-DQB1 – с помощью полимеразной цепной реакции с набором специфических праймеров. При этом в локусе HLA-A определяли 15 специфичностей, в локусе HLA-B – 28, в локусе HLA-C – 4, в локусе HLA-DR – 14 и в локусе HLA-DQ – 12 специфичностей.

Частоту встречаемости изучавшихся антигенов определяли как % индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе. Частоту фенотипических сочетаний антигенов находили отдельно для локусов HLA-A и HLA-B; частоту гаплотипических сочетаний антигенов рассчитывали по формуле Mattiuz P. Для установления существенности различий в характере распределения антигенов в сравниваемых группах определяли критерий согласия (χ^2) с поправкой на непрерывность вариаций; χ^2 переводили в коэффициент достоверности различий (P). Для определения степени ассоциации различных форм врожденных обструктивных уropатий (BOY) с иммуногенетическими параметрами по формуле Sweigaard A. [12] вычисляли критерий относительного риска (RR), который обнаруживает, как часто данное заболевание или состояние развивается у лиц, имеющих определенный HLA-антиген, по сравнению с теми, у кого его нет. Принято считать, что при $RR \geq 2,0$ существует положительная ассоциация признака с заболеванием, тогда как значения RR меньше 1,0 указывают соответственно на резистентность индивида к данной патологии. Чтобы количественно охарактеризовать силу такой отрицательной HLA-ассоциации, мы вычисляли величину превентивной фракции (PF). Данный показатель характеризовал превентивные свойства определенного HLA-маркера (антигена или аллеля) на популяционном уровне и также за-

висил от показателя RR и от частоты встречаемости данного маркера в исследуемой группе. Превентивную фракцию (PF), характеризующую силу отрицательной HLA-ассоциации, рассчитывали по формуле (при значении критерия относительного риска менее 1,0)

$$PF = \frac{(1 - RR) \times F}{RR \times (1 - F) + F}$$

где F – частота антигена, выраженная в десятичных дробях.

Контрольную группу составили 253 здоровых ребенка исследуемой популяционной группы.

Результаты и обсуждение. При иммуногенетическом обследовании больных с врожденными обструктивными уropатиями (BOY) на основании полученных нами данных [6, 7] было выявлено наличие достоверной отрицательной ассоциативной связи BOY с наличием в тканях индивидумов (рис. 1) аллелей HLA DRB1*07 (19,17 % против 30,1 % в контрольной группе, $\chi^2=4,2$; $p<0,05$; $RR=0,39$; $PF=0,26$); DRB1*15 (2) (25,0 % против 37,0 % в контрольной группе, $\chi^2=4,3$; $p<0,05$; $RR=0,38$; $PF=0,33$) и DQB1*0302 (9,9 % против 19,4 % в контрольной группе, $\chi^2=3,97$; $p<0,05$; $RR=0,47$; $PF=0,08$); а также фенотипических сочетаний антигенов A1, A9 (0,7 % против 3,9 % в контрольной группе, $\chi^2=4,6$; $p<0,05$; $RR=0,25$); A9, A11 (0,7 % против 4,6 % в контрольной группе, $\chi^2=5,5$; $RR=0,22$) и гаплотипических комбинаций A3, B7 (8,1 % против 84,1 % в контрольной группе, $p<0,01$; $RR=0,02$); A11, B35 (2,9 % против 29,9 % в контрольной группе, $p<0,01$; $RR=0,08$); A19, B27 (1,5 % против 13,4 % в контрольной группе, $p<0,01$; $RR=0,12$). Носительство этих иммуногенетических детерминант снижало риск развития BOY от 2 до 50 раз.

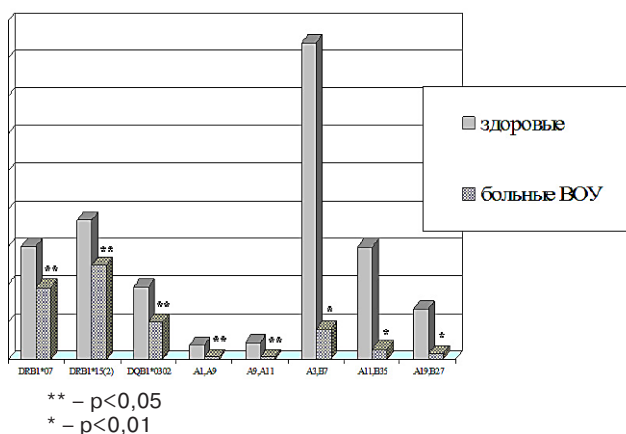
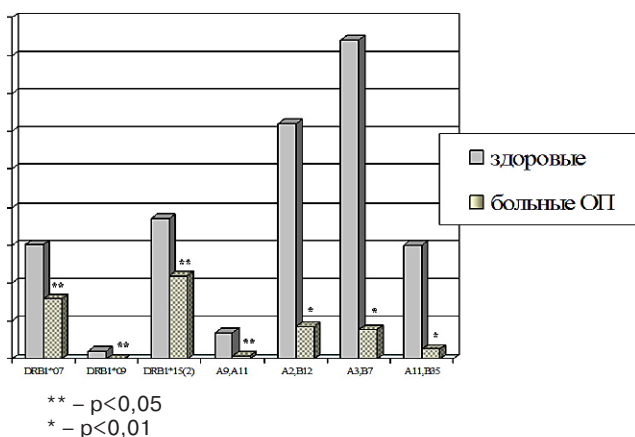


Рис. 1. Частота встречаемости антигенов, фенотипических и гаплотипических сочетаний системы HLA, не характерных для больных с врожденными обструктивными уropатиями по сравнению со здоровыми детьми

В течении BOY, в выраженности клинических проявлений заболевания наблюдается явная зависимость от осложнённости основной патологии вторичным инфекционным процессом. Поэтому представлялось важным выяснить, можно ли прогнозировать присоединение вто-

ричной инфекции и устойчивость к ней? С этой целью мы провели типирование в группе детей с ВОУ, осложненными пиелонефритом. Для больных с ОП выявлены признаки главного комплекса гистосовместимости, свидетельствующие о резистентности индивидуумов к данной патологии (рис. 2): наличие в тканях антигенов HLA DRB1*07 (16 % против 30,1 % в контрольной группе, $\chi^2=6,5$; $p<0,05$; RR=0,45; PF=0,16); DRB1*09 (0 % против 2 % в контрольной группе, $\chi^2=4,4$; $p<0,05$; RR=0,21; PF=0); DRB1*15 (2) (22,0 % против 36,9 % в контрольной группе, $\chi^2=6,15$; $p<0,05$; RR= 0,49; PF=0,19), а также внутрилокусного антигенного сочетания A9, A11 (0,85 % против 7 % в контрольной группе, $\chi^2=4,6$; $p<0,05$; RR=0,25) и гаплотипических комбинаций A2, B12 (8,6 % против 62,1 % в контрольной группе, RR=0,06); A3, B7 (7,7 % против 84,1 % в контрольной группе, RR=0,02); A11, B35 (2,6 % против 29,9 % в контрольной группе, RR=0,07). Носительство данных иммуногенетических признаков снижало риск развития ОП от 2 до 50 раз.

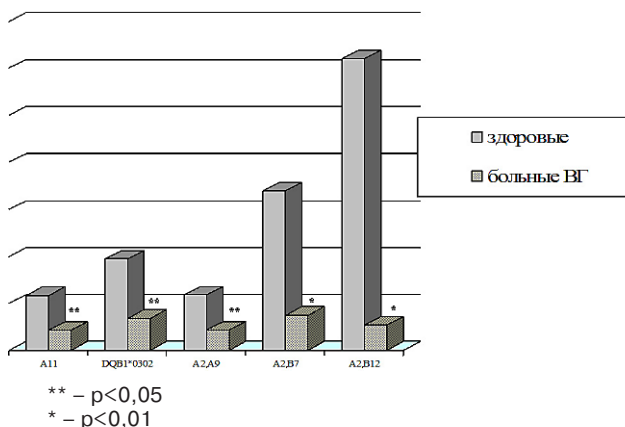


** – $p<0,05$
* – $p<0,01$

Рис. 2. Частота встречаемости антигенов, фенотипов и гаплотипических комбинаций системы HLA, не характерных для больных обструктивным пиелонефритом, по сравнению со здоровыми детьми

В ходе исследования нами была предпринята попытка выяснить, имеются ли особенности в представительстве иммуногенетических маркеров в зависимости от нозологической формы патологии. В группе больных с врожденным гидронефрозом (ВГ) – наиболее часто встречающейся ВОУ [8, 9] – установлена возможная протективная роль отдельных HLA-антигенов в отношении развития врожденного гидронефроза (рис. 3). Выяснено, что существует достоверная отрицательная ассоциативная связь с антигенами A11 (4,3 % против 11,7 % в контрольной группе, $\chi^2=4,9$; $p<0,05$; RR=0,37; PF=0,06) и DQB1*0302 (6,8 % против 19,4 % в контрольной группе, $\chi^2=4,7$; $p<0,05$; RR=0,34; PF=0,05). Также резистентность к данной патологии выявлена у носителей фенотипического сочетания антигенов A2, A9 (4,3 % против 11,8 % в контрольной группе, $\chi^2=4,9$; $p<0,05$; RR=0,37) и гаплотипических комбинаций A2, B7 (7,5 % против 33,9 % в контрольной группе, $p<0,01$; RR=0,17); A2,

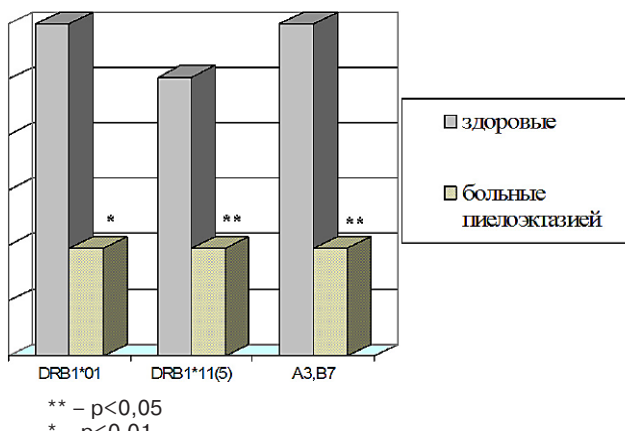
B12 (5,4 % против 62 % в контрольной группе, $p<0,001$; RR=0,04). Носительство приведенных иммуногенетических критериев снижало риск развития гидронефротической трансформации от 3 до 25 раз.



** – $p<0,05$
* – $p<0,01$

Рис. 3. Частота встречаемости антигенов HLA, фенотипических и гаплотипических комбинаций, не характерных для больных с врожденным гидронефрозом, по сравнению со здоровыми детьми

Нас интересовало, имеются ли отличия в полиморфизме антигенов HLA у больных пиелозктазией, которая долгое время ассоциировалась некоторыми исследователями с первой степенью развития гидронефроза [4, 10, 11]. Были установлены своеобразные маркеры резистентности индивидуумов к данной патологии (рис. 4). Таковым оказалось носительство антигенов HLA DRB1*01 (9,7 % против 31,1 % в контрольной группе, $\chi^2=6,8$; $p<0,01$; RR=0,27; PF=0,08), DRB1*11 (5) (9,7 % против 25,2 % в контрольной группе, $\chi^2=4,37$; $p<0,05$; RR=0,36; PF=0,05) и гаплотипической комбинации антигенов A3, B7 (9,7 % против 84,1 % в контрольной группе, RR=0,02). Наличие приведенных выше иммуногенетических детерминант снижало риск носительства пиелозктазии как самостоятельной аномалии в диапазоне от 3 до 50 раз.



** – $p<0,05$
* – $p<0,01$

Рис. 4. Частота встречаемости не характерных для пиелозктазии HLA-антигенов и межлокусной комбинации по сравнению со здоровыми детьми

Таким образом, наличие определенных иммуногенетических детерминант резистентно-

сти к развитию патологии у детей с различными формами ВOU определяет возможность использования методов HLA-типирования для дифференциальной диагностики врожденных обструкций со схожими заболеваниями и состояниями, для определения риска прогрессирования гидронефротической трансформации и риска осложнения течения обструктивной патологии вторичным инфекционным процессом.

Выводы

1. Резистентностью к развитию ВOU обладают индивидуумы с аллелями HLA DRB1*07, DRB1*15 (2), DQB1*0302; фенотипами A1, A9; A9, A11 и гаплотипическими сочетаниями A3, B7; A11, B35; A19, B27.

Литература

1. Исаков, Ю. Ф. Детская хирургия. Национальное руководство / под ред. акад. РАМН проф. Ю. Ф. Исакова, проф. А. Ф. Дронова – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1168 с.
2. Минаев, С. В. Проявление дисплазии соединительной ткани у детей с врожденной патологией почек и мочевыводящей системы / С. В. Минаев, И. В. Павленко, П. И. Чумаков и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 273–274.
3. Разин, М. П. Врожденные обструктивные уropатии и вторичный пиелонефрит у детей (клинические проявления, иммуногенетические параметры, иммунные нарушения и их коррекция) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Разин М. П. – Киров, 2007. – 48 с.
4. Разин, М. П. Врожденные обструкции мочевого тракта (uropатогенез, клиника, диагностика и лечение) / М. П. Разин. – Saarbrücken, Deutschland : «LAMBERT Academic Publishing», 2013. – 184 с.
5. Разин, М. П. Детская урология-андрология : учебное пособие / М. П. Разин, В. Н. Галкин, Н. К. Сухих. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 128 с.
6. Разин, М. П. Иммуногенетика врожденных обструктивных уropатий у детей / М. П. Разин, Г. А. Зайцева, Я. Ю. Иллек // Урология. – 2007. – № 2. – С. 71–76.

References

1. Isakov Ju. F., Dronova A. F. Detskaja hirurgija. Nacional'noe rukovodstvo. M.: «GEOTAR-Media»; 2009. 1168 p.
2. Minaev S. V., Pavlenko I. V., Chumakov P. I., Timofeev S. I., Evseyeva M. E. *Medicinskij Vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2014;9 (3):273-274.
3. Razin M. P. Vrozhdennye obstrukтивnye uropatii i vtorichnyj pielonefrit u detej (klinicheskie projavlenija, immunogeneticheskie parametry, immunnye narushenija i ih korrekcija): Autoref. dis. ... d-ra med. nauk. Kirov; 2007. 48 p.
4. Razin M. P. Vrozhdennye obstrukcii mochevogo trakta (uropatogenez, klinika, diagnostika i lechenie). Saarbrücken, Deutschland: «LAMBERT Academic Publishing»; 2013. 184 p.
5. Razin M. P., Galkin N. K., Suhij V. N. Detskaja urologija-andrologija: Uchebnoe posobie. M.: «GEOTAR-Me-

Сведения об авторах:

Разин Максим Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Кировской государственной медицинской академии; тел.: (8332)714321; e-mail: mprazin@yandex.ru

Зайцева Галина Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммуногематологии, заместитель директора по научной работе ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России; тел.: (8332)646903

Сухих Николай Константинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии Кировской государственной медицинской академии; тел.: (8332)714321; e-mail: mprazin@yandex.ru

2. Врожденной устойчивостью к развитию ОП обладают индивидуумы с антигенами главного комплекса гистосовместимости DRB1*07, DRB1*09, DRB1*15 (2); фенотипом A9, A11, гаплотипическими комбинациями A2, B12; A3, B7; A11, B35.

3. Протективную роль в развитии ВГ у индивидов играют специфичности системы HLA A11 и DQB1*0302; фенотипические сочетания A2, A9; A9, A11 и гаплотипические – A2, B7; A2, B12.

4. Резистентностью к наличию пиелозктазии как минорной аномалии мочевой системы обладают индивидуумы с аллелями HLA DRB1*01, DRB1*11 (5) и гаплотипической комбинацией антигенов A3, B7.

7. Разин, М. П. Возможности иммуногенетики в диагностике врожденных обструктивных уropатий у детей / М. П. Разин, Г. А. Зайцева, Я. Ю. Иллек, М. А. Батуров // Вятский медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 31–35.
8. Разин, М. П. Иммуногенетика врожденного гидронефроза / М. П. Разин, Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева и др. // Детская хирургия. – 2003. – № 1. – С. 20–22.
9. Разин, М. П. Иммуногенетические параметры в дифференциальной диагностике врожденного гидронефроза / М. П. Разин, Я. Ю. Иллек, Г. А. Зайцева, А. П. Разин // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 6. – С. 103–104.
10. Сухих, Н. К. Опыт оперативного лечения гидронефротической трансформации у новорожденных / Н. К. Сухих, М. П. Разин // Детская хирургия. – 2004. – № 4. – С. 46–47.
11. Razin, M. P. Immunogenetic markers of predisposition and resistance to the obstructive pyelonephritis at children / M. P. Razin, I. V. Zyкова, A. P. Razin, V. A. Makhneva // *European journal of natural history*. – 2009. – № 5. – P. 50–51.
12. Sweigaard, A. HLA and disease associations: Detecting the strongest association / A. Sweigaard, L. P. Ryder // *Tissue Antigens*. – 1994. – № 43. – P. 18–27.

dia»; 2011. 128 p.

6. Razin M. P., Zajceva G. A., Illek Ja. Ju. *Urologija*. – *Urology*. 2007;2:71-76.
7. Razin M. P., Zajceva G. A., Illek Ja. Ju., Baturov M. A. *Vjatskij medicinskij vestnik*. – *Medical newsletter of Vyatka*. 2012;1:31-35.
8. Razin M. P., Illek Ja. Ju., Zajceva G. A., Galkin V. N., Skobelev V. A. *Detskaja hirurgija*. – *Pediatric surgery*. 2003;1:20-22.
9. Razin M. P., Illek Ja. Ju., Zajceva G. A., Razin A. P. *Fundamental'nye issledovanija*. – *The fundamental researches*. 2005;6:103-104.
10. Suhij N. K., Razin M. P. *Detskaja hirurgija*. – *Pediatric surgery*. 2004;4:46-47.
11. Razin M. P., Zyкова I. V., Razin A. P., Makhneva V. A. *Eur. J. Nat. Hyst.* 2009;5:50-51.
12. Sweigaard A., Ryder L. P. *Tissue Antigens*. 1994;43:18-27.