

Л.Ф. Латыпова, Ф.Г. Садыков, Х.И. Латыпов, Л.З. Хамидуллина, Р.Н. Раянова
**HLA-АНТИГЕННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК
И ИХ ЗНАЧИМОСТЬ В РАЗВИТИИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ
РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ**

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития России, г. Уфа

Изучено распределение HLA-антигенов I класса у детей с гематологическими расстройствами. Выявлены антигены-маркеры предрасположенности к развитию железодефицитной анемии (B12B17), лейкопении (A1B41) и железодефицитной анемии в сочетании с лейкопенией (B8B18B41). Установленные различия в составе HLA-антигенов при гематологических расстройствах у детей предполагают однородность HLA-структур указанных отклонений системы крови и кроветворения, а также общность патогенетических механизмов их становление.

Ключевые слова: HLA-антигены, гематологические расстройства, железодефицитные анемии, лейкопении, дети.

L.F. Latypova, F.G. Sadykov, Kh.I. Latypov, L.Z. Khamidullina, R.N. Rayanova
**HLA-ANTIGENIC COMPOSITION OF LYMPHOID CELLS AND THEIR ROLE
IN HEMATOLOGIC DISORDERS DEVELOPMENT IN CHILDREN**

The article relates to the study of first class HLA-antigens distribution in children with hemotologic disorders. Antigenic markers of predisposition to the development of iron deficiency (B12B17), leucopenia (A1B41) and iron deficiency anemia with leucopenia (B8B18B41) were identified. The detected differences in the composition of HLA-antigens in hemotologic disorders in children suggest a uniformity of HLA structures in the above disturbances of blood and hematopoiesis, as well as a regularity of pathogenetic mechanisms of pathology development.

Key words: HLA-antigens, hemotologic disorders, iron deficiency anemia, leukopenia, children.

Гематологические расстройства широко распространены среди детского населения земного шара [1,2,5,7,15,16,18]. Известно о широкой распространенности железодефицитных малокровий в детской популяции [1,3,8,13,17,18]. В экологически неблагоприятных регионах анемию рассматривают в качестве маркера техногенного загрязнения [1,3,8,13,14,19].

Современные проблемы гематологических расстройств у детей связаны с углубленным изучением механизмов становления врожденных и генетических патологий кроветворения, апластических анемий и лейкозов [4,8,13,17,19]. В последние годы решены вопросы ранее не курабельных и фатальных заболеваний крови [3,4,5,10,15]. Однако актуальность проблемы возрастает с увеличением числа недифференцированных гематологических отклонений, имеющих высокую вероятность глубокой и необратимой трансформаций. Причины развития указанных форм депрессий кроветворения связывают с действием на гемопоэтические клетки бактерий, вирусов, токсинов, антител, иммунных комплексов, радиации, лекарственных препаратов, обладающих миелотоксическим эффектом, и т.д. [4,5,11,13,16]. Депрессии кроветворения развиваются в результате угнетения продукции клеточных элементов или «неэффективного» гемопоэза [4,5,8,11,13,16]. При этом цитопенические состояния рассматриваются в контексте ранних гематологических расстройств, ассоциированных с повышенным

риском развития лейкозий [8,4,13,16].

Исследования последних лет существенно дополнили многие вопросы, диагностики и лечения ранних форм гематологических расстройств у детей [1,4, 8,11,13,16]. Однако рост неспецифических гематологических отклонений среди детской популяции вызывает тревогу, поскольку благоприятный исход их сомнителен. Определение факторов риска и уточнение диагностических маркеров болезни, методов их лабораторной диагностики и лечения позволит снизить гематологическую заболеваемость и улучшить прогноз заболеваний системы крови у детей. Актуальность данных исследований признана во всем мире (ВОЗ, 1992, ЕОПГИ, 1994, ESPI, 2007).

Одним из подходов к решению данной проблемы может служить выявление специфических и неспецифических критериев ранних форм дисгемопоэза, изучение распределения HLA-антигенов I класса у детей с гематологическими расстройствами и выявление антигенов-маркеров предрасположенности к их развитию.

Целью исследования явилось изучение распределения HLA-антигенов I класса и определение их значимости в развитии гематологических расстройств у детей.

Материал и методы

Под наблюдением находились 95 детей с гематологическими расстройствами в возрасте с 1 месяца до 17 лет. Среди них 16 (16,7%) больных железодефицитной анемией, 51(70,3%) ребенок с лейкопенией, 28(29,3%)

детей с железодефицитной анемией и лейкопенией. Контрольную группу составили 56 практически здоровых детей аналогичного возраста.

Всем детям была проведена оценка состояния здоровья, изучены состояние периферической крови, обмен железа, иммунный статус (Пинегин Б.В., 1992). Применена широкая панель моноклональных антител для фенотипирования клеток крови и HLA-типирования антигенов гистосовместимости. Все различия считались значимыми при $p < 0,05$. С целью обнаружения связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ путем вычисления коэффициента линейной корреляции Пирсона (r).

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день ранние гематологические расстройства можно обозначить как приобретенные изменения в системе крови, не укладывающиеся в картину какой-либо нозологической формы гемопатологии [3,4,8,13,15]. Согласно нашим наблюдениям заболевание характеризуется поражением различных клеточных линий, затрагивая белый и/или красный ростки кроветворения. Заболевание, как правило, протекает при клеточном костном мозге с анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, раздельно или в различных сочетаниях. Качественные и количественные изменения отдельных классов клеточных элементов приводят к развитию дизэритропоэза, дисгранулоцитопоза.

Изучение частоты распределения показателей HLA-антигенов у детей с ЖДА позволило установить отдельные отличительные особенности (см. таблицу). Результаты исследования указывают на существование ассоциативных связей HLA-антигенного состава тканей ребенка с предрасположенностью к развитию ЖДА. А антигены B_{12} и B_{17} могут рассматриваться как маркеры ЖДА. Изучение указанных антигенов гистосовместимости позволяет формировать среди детей группы риска по железодефициту.

Определение HLA-фенотипа у детей с лейкопенией выявило увеличение частоты таких антигенов, как A_1 и B_{41} (см. таблицу). Анализируя полученные данные, можно предположить существование достоверных ассоциативных связей HLA-антигенного состава тканей ребенка с предрасположенностью к развитию лейкопении, а антигены A_1 и B_{41} могут рассматриваться как маркеры предрасположенности к лейкопении. Изучение HLA-фенотипа у детей с лейкопенией позволяет произвести их определение у всех иссле-

дуемых лиц и установить ассоциативность к развитию лейкопении. Учитывая это, можно прогнозировать стабилизацию гематологических показателей на ранних этапах развития патологического процесса.

Таблица

Частота антигенов HLA у детей с гематологическими расстройствами, %

Антигены HLA	Здоровые n=56	ЖДА N=16	Лейкопения n=51	ЖДА с лейкопенией n=28
1	2	3	4	5
A_1	12,5	18,7	25,0	21,0
A_2	57,0	57,0	49,0	57,0
A_3	41,0	12,5	20,0	25,0
1	2	3	4	5
A_9	28,5	12,5	17,6	25,0
A_{10}	21,4	6,3	17,6	14,0
A_{11}	8,9	12,5	5,8	7,0
A_{16}	1,8	0,0	0,0	0,0
A_{25}	1,8	0,0	0,0	0,0
A_{28}	0,0	6,3	3,9	3,5
A_{29}	5,3	0,0	2,0	0,0
B_5	16,0	0,0	9,8	17,8
B_7	25,0	18,7	12,0	14,0
B_8	7,0	6,3	3,9	17,8
B_{12}	12,5	25,0	20,0	21,0
B_{13}	17,8	25,0	16,0	14,0
B_{15}	20,0	12,5	5,8	4,0
B_{16}	8,9	0,0	5,8	14,0
B_{17}	7,0	18,7	2,0	7,0
B_{18}	1,8	0,0	0,0	7,0
B_{35}	21,4	12,5	12,0	11,0
B_{37}	1,8	0,0	0,0	0,0
B_{40}	14,0	6,3	17,6	7,0
B_{41}	8,9	0,0	17,6	17,8
B_{49}	3,5	0,0	0,0	0,0
B_{51}	5,3	0,0	2,0	4,0
B_{55}	1,8	0,0	0,0	0,0
B_{61}	1,8	0,0	0,0	0,0
BW_4	25,0	0,0	3,9	4,0
BW_6	23,0	0,0	3,9	7,0

Распределение HLA-антигенов I класса у детей, страдающих анемией в сочетании с лейкопенией, обнаружило повышенную частоту следующих HLA-антигенов: B_8 B_{18} B_{41} (см. таблицу). На основании результатов исследования можно предположить существование достоверных ассоциативных связей HLA-антигенного состава тканей ребенка с предрасположенностью к анемии в сочетании с лейкопенией. Антигены B_8 , B_{18} и B_{41} могут рассматриваться в качестве маркеров развития анемий с лейкопенией, что расширяет возможности дозонологической диагностики гематологических отклонений.

Результаты изучения HLA-антигенного состава у детей с гематологическими расстройствами указывают на существование антигенов-маркеров предрасположенности к развитию железодефицитной анемии ($B_{12}B_{17}$), лейкопении (A_1B_{41}) и железодефицитной анемии в сочетании с лейкопенией ($B_8B_{18}B_{41}$). Основные различия в составе HLA-антигенов при различных ранних формах гематологических расстройств у детей

предполагают однородность HLA-структур указанных отклонений системы крови и кроветворения, а также общность патогенетических механизмов их становления.

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос об окончательном варианте этиопатогенеза нарушений гемопоэза у детей [1,2,3,4,5,8,11,13,16]. Система кроветворения, как и весь организм в целом, постоянно испытывает возрастающее воздействие различных факторов среды: физических, химических, биологических. Развитие ранних гематологических расстройств осуществляется при наличии ряда пусковых механизмов их становления. Надо полагать, что причины подобных изменений гемопоэтической активности могут быть генетически детерминированными [1,3,4,5,8,12,13,17,18]. Речь идет о высокой степени риска развития расстройств кроветворения у детей, рожденных в семьях с тяжелыми хроническими соматическими заболеваниями, аутоиммунными и аллергическими поражениями, пороками развития и злокачественными новообразованиями и др. Считается, что указанные факторы способствуют раннему становлению патологических отклонений любой системы, включая и кроветворную [5,8,11,13,16].

Результаты исследования подтвердили факт о существовании маркеров отклонений системы кроветворения у детей. Установлено, что указанными маркерами могут служить обнаруженные отдельные достоверные ассоциативные связи HLA-антигенного состава тканей ребенка, определяющие предрасположенность к развитию ранних гематологических расстройств. Это позволяет выделить диагностические критерии гемоцитопений и на их основании идентифицировать группы риска по развитию анемий и лейкопений. Различия в составе HLA-антигенов при различных формах гематологических расстройств у детей предполагают однородность HLA-структур выявленных отклонений в системе крови и кроветворения и общие закономерности их становления.

Нельзя исключить, что причиной становления ранних гематологических отклонений у этих больных могла быть врожденная дефектность определенных клеточных и внеклеточных систем, обуславливающая их извращенную чувствительность и повышенную ранимость. Подобные отклонения провоцируются пре- и постнатальными стимулами различной природы. В результате пролонгированного действия указанных повреждающих агентов на костный мозг наблюдается

расширение пула клеточных элементов с нестабильным геном за счет реактивно измененных клеток. Предполагаемый механизм гематологических преобразований при ранних гематологических расстройствах имеет общие черты с патогенезом уже известных депрессий кроветворения [4,5,8,11,13,14].

Анализ распределения HLA-антигенов I класса у детей показал наличие ассоциативных связей HLA-антигенного состава тканей с предрасположенностью к функциональным гематологическим расстройствам. В качестве маркеров предрасположенности к развитию ранних гематологических отклонений могут рассматриваться антигены $A_1B_8V_{12}V_{17}V_{18}V_{41}$, которые встречаются при всех типах функциональных гематологических расстройств. А такие HLA-антигены, как $V_{12}V_{17}$, являются маркерами предрасположенности к железодефицитной анемии, A_1V_{41} – лейкопении, $B_8V_{18}V_{41}$ – железодефицитной анемии с лейкопенией. Изучение HLA-антигенного состава тканей позволяет выделить контингент детей с высокой степенью риска развития гематологических расстройств и прогнозировать их прогрессирование.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о возможности дифференцированного подхода к решению дискуссионных вопросов, касающихся этиологии, патогенеза, диагностики и лечения железодефицитных анемий и лейкопений у детей. Полученные данные могут быть использованы для выделения контингента детей с высокой степенью риска развития ранних гематологических расстройств. Результаты исследования позволили выделить диагностические критерии гемоцитопений и на их основании идентифицировать группы риска по развитию анемий и лейкопений. Среди них в первую очередь заслуживает внимания первичная группа риска. К ней могут быть отнесены дети с наследственной или анте- и пренатально обусловленной дефектностью элементов кроветворения, имеющие предрасположенность к развитию гематологических отклонений по A_1 , B_8 , V_{12} , V_{17} , V_{18} , V_{41} составу HLA-антигенов.

Выводы

1. Результаты исследования указывают на существование ассоциативных связей HLA-антигенного состава тканей ребенка с предрасположенностью к развитию ЖДА. Антигены V_{12} и V_{17} могут рассматриваться как маркеры ЖДА, что позволяет формировать среди детей группы риска по железодефициту.
2. Определение HLA-фенотипа у детей с лей-

копений выявило увеличение частоты антигенов A_1 и B_{41} , что позволяет рассматривать их как маркеры предрасположенности к лейкопении.

3. Распределение HLA-антигенов I класса у детей с анемией в сочетании с лейкопенией обнаружило повышенную частоту HLA-антигенов B_8 B_{18} B_{41} , что позволяет предпо-

ложить существование достоверных ассоциативных связей HLA-антигенного состава тканей ребенка с предрасположенностью к анемии в сочетании с лейкопенией. Антигены B_8 , B_{18} и B_{41} могут рассматриваться в качестве маркеров развития анемий в сочетании с лейкопенией.

Сведения об авторах статьи:

Латыпова Лилия Фуатовна – д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской хирургии ИПО Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Садыхов Фанис Гильманович – д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Латыпов Халил Ильдусович – ассистент кафедры педиатрии и детской хирургии ИПО Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khalil-latypov@rambler.ru.
Раянова Регина Наилевна – заочный аспирант кафедры педиатрии и детской хирургии ИПО Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Хамидуллина Ляйсан Закиевна – детский хирург. Детская поликлиника № 4 г. Уфы. Адрес: 450068, г. Уфа, ул. Орджоникидзе, 15. Тел. 263-15-97.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дефицит железа у детей школьного возраста / М.О. Солиева, О.С. Ташбаев, Ш.К. Хакимов [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 5. – С. 158-159.
2. Дворецкий Л. И. Железодефицитная анемия // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5, №19. – С. 1234-1242.
3. Идельсон, Л.И. Анемии в клинике/ Л.И. Идельсон // Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2005. – С. 153-171.
4. Клиническая онкогематология / [Чертков И. Л. и др.] / под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – 1118 с.
5. Ковальчук, Л.А. Роль дисбаланса макро- и микроэлементов в патогенезе железодефицитной анемии беременных / Л.А. Ковальчук, А.Э. Тарханова, А.А. Тарханов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 49-51.
6. Козырева, Н.В. Обмен железа у детей-носителей мутации C282Y гена гемохроматоза HFE / Н.В. Козырева, Л.М. Казакова, А.В. Шабалдин // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 69-71.
7. Коноводова, Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 46 с.
8. Лейкопении / В. А. Алмазов, Б. В. Афанасьев, А. Ю. Зарицкий, А. Л. Шишков. – Л.: Медицина, 1981. – 240 с.
9. Маковецкая, Г.А. Особенности формирования анемии при хронических болезнях почек у детей / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Балашова // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 7-12.
10. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников, Н.Е. Малова // Педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 101-106.
11. Ральникова, Н.А. Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний во взаимосвязи с показателями липидного обмена и железодефицитной анемией у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2009. – 22 с.
12. Соболева, М.К. ЖДА у детей раннего возраста: диагностика и современная терапия / М.К. Соболева // Медицинская панорама. – 2006. – № 8. – С. 64-68.
13. Супрун, С.В. Клинико-лабораторные особенности формирования анемических состояний у беременных женщин и оценка здоровья их детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Хабаровск, 2009. – 47 с.
14. Сюндюкова, Е.Г. Анемия и беременность: оптимизация диагностики и лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2008. – 20 с.
15. Тарасова, И.С. Профилактика дефицита железа – актуальная проблема здравоохранения всех стран / И.С. Тарасова, В.М. Чернов, А.Г. Румянцев // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т. 54, № 2. – С. 31-39.
16. Booth I. W., Aukett M. A. Iron deficiency anemia in infancy and early childhood // Arch. Dis. Child. – 1997. – Vol. 76. – №6. – P. 549-553.
17. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: Analysis of 240 cases / J. Bux, G. Behrens, G. Jaeger, K. Welie // Blood. – 1998. – Vol. 91. – № 1. – P. 181-186.
18. Freire W. B. Strategies of the Pan American Health Organization: World Health Organization for the control of iron deficiency in Latin America // Nutr. Rev. – 1997. – Vol. 55. – №6. – P. 183-188.
19. Granulocyte colony stimulating factor in neutropenic patients with infective endocarditis / B. Borgbjerg, H. D. Molke, J. B. Laursen, I. Aldershvile // Heart. – 1998. – Vol. 79. – № 1. – P. 93-95.
20. Scrimshaw Nevin S. Frequency, cause, and significance of iron deficiency for the children of Central Asia // Int. Child Health. – 1998. – Vol. 9. – № 1. – P. 47-60.