

Л.В. Сароянц

## ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕМЕЙНОЙ ЛЕПРЫ

ФГУ «НИИ по изучению лепры» Минздравсоцразвития России, г. Астрахань

При лепре в условиях sporadic заболеваемости и длительного инкубационного периода сложно проследить родословную семейной заболеваемости. Однако именно семейные исследования являются основным способом доказательства как самого существования генов, контролирующих какой-либо признак, так и их сцепления с другими генами, аллельные варианты которых служат в качестве генетических маркеров. Изучение заболеваемости в семьях больных лепрой, продемонстрировавшее сцепление HLA-гаплотипов с предрасположенностью к лепре в русской и казахской популяциях, подтверждает данные о связи системы HLA с предрасположенностью к развитию этого заболевания, полученные при изучении ассоциаций на популяционном уровне.

**Ключевые слова:** лепра, семейная заболеваемость, HLA-гаплотипы.

L.V. Saroyancs

## IMMUNOGENETIC ASPECTS OF FAMILY LEPRO

It is difficult to follow the genetic family morbidity in lepra in conditions of sporadic morbidity and prolong incubational period. But it is the family investigation that should be the main way of prove for the existence of genes controlling any sign as their links with other genes of allelic type may be used as genetic markers. The investigation of morbidity in the families with leprosy patients demonstrating the links of HLA-gaplotypes with risk to development of this disease should prove the data of connection of HLA system with risk to development of this disease confirmed the supposition.

**Key words:** lepra, family morbidity, HLA-gaplotypes.

Основным способом доказательства как самого существования генов, контролирующих какой-либо признак, так и их сцепления с другими генами, аллельные варианты которых служат в качестве генетических маркеров, являются семейные исследования. Семейные исследования более трудоемки, чем популяционные, так как не всегда удастся обследовать полные семьи, необходимые для выполнения анализа. Сложность также в том, что не каждая семья подходит для генетического анализа. Наиболее информативными являются семьи с одним больным родителем и двумя или более больными детьми.

В настоящее время общепризнано, что среди членов семей больных лепрой чаще заболевают кровные родственники [1, 6].

Однако при лепре в условиях sporadic заболеваемости и длительного инкубационного периода сложно проследить родословную семейной заболеваемости. К моменту заболевания детей и возможности проведения у них иммуногенетического обследования, многие родители уже умерли, поэтому обследовать ядерные семьи (включающие родителей и их детей) при лепре становится очень проблематично.

Ранее при проведении популяционных исследований у больных лепрой русской и казахской этнических групп, проживающих в Астраханском регионе, нами были установлены HLA-гаплотипы-маркеры предрасположенности к лепре [2, 3]. У русских больных лепрой HLA-гаплотипами-маркерами предрасположенности являются гаплотипы HLA-DRB1\*15-DQA1\*0102-DQB1\*0602/08 и DRB1\*16-DQA1\*0102-DQB1\*0502/04 [2], а у больных казахской этнической группы - HLA-DRB1\*01-DQA1\*0101-DQB1\*0501 и DRB1\*17-DQA1\*0501-DQB1\*0201 [3].

**Целью исследования** явилось изучение вопроса: будут ли сегрегировать гены предрасположенности к лепре, выявленные в популяционных исследованиях, в сцеплении с HLA-гаплотипами, в семьях, где заболевание встречается у нескольких членов семьи?

**Материалы и методы.** За все время обследования больных лепрой мы наблюдали только две ядерные семьи: русскую и казахскую. Все больные находились на стационарном лечении или диспансерном наблюдении в ФГУ НИИ по изучению лепры. Диагноз ставили на основании анамнеза, клинических данных, результатов бактериоскопического и гистологического исследований.

Геномную ДНК выделяли из периферической крови методом высаливания по стандартной процедуре [5]. Для типирования генов HLA класса II (DRB1, DQA1, DQB1) использовали наборы HLA-ДНК-Тех («НПФ ДНК-технология», Россия). Реакцию амплификации проводили на амплификаторе «Терцик» («НПФ ДНК-Технология») по программам, рекомендованным производителем набора. Детекцию продуктов амплификации проводили при помощи электрофореза в 3% агарозном геле, содержащем бромистый этидий.

**Результаты и обсуждение.** В русской семье Д-вых лепрой заболели 4 из 6 членов (рис.1). Первым заболел отец семейства, 1924 г. р., рыбак по профессии, поступил в клинику НИИ по изучению лепры в 1991 году. При поступлении у больного наблюдалась диффузная инфильтрация практически всего кожного покрова с наличием пятен неправильных очертаний. Отмечалась гипестезия до локтевых и коленных суставов, утолщение локтевых, малоберцовых нервов. При гистологическом исследовании биоптата кожи,

взятого с места поражения, наличие инфильтрата лепроматозной структуры с большим количеством *M. leprae* больному был поставлен диагноз: Лепра, лепроматозный тип.

При эпидемиологическом расследовании на учет были взяты члены семьи больного Д. – жена, две дочери и два сына. Дочери и сыновья вместе с отцом к моменту постановки диагноза не проживали более 10 лет. От превентивного лечения дети Д. отказались, мотивируя длительным проживанием отдельно от родителей. Жена, страдавшая тяжелой формой сахарного диабета, также отказалась от превентивного лечения. При осмотре в 1992 г. и летом 1993 г. признаков заболевания ни у кого из контактных членов семьи отмечено не было.

В 1994 г. старшая дочь Б., 1950 г.р., обратилась самостоятельно в клинику НИИЛ. При поступлении у больной на основании данных осмотра, бактериоскопического и гистологического исследований был также поставлен диагноз: Лепра, лепроматозный тип.

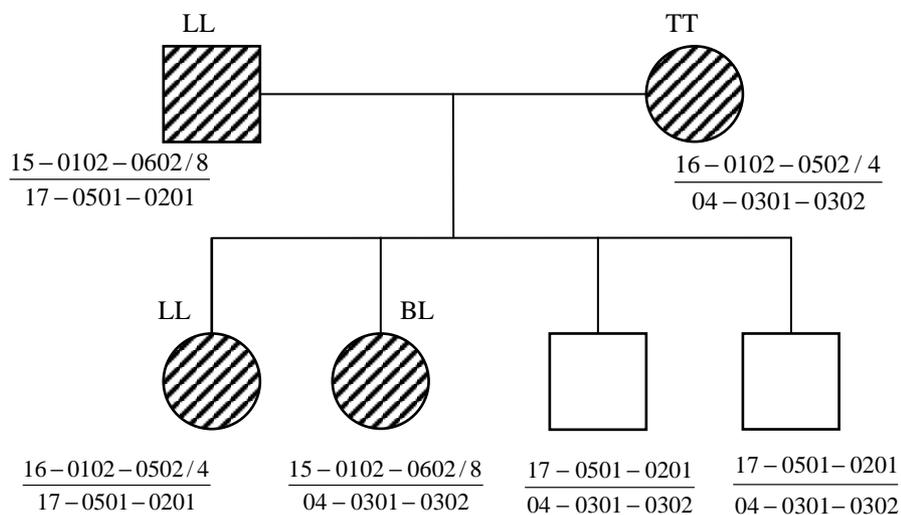
В том же году при очередном осмотре была госпитализирована и вторая дочь П., 1954 г.р. с диагнозом: Лепра, погранично-лепроматозный тип.

У жены больного Д, 1927 г.р. при очередном обследовании в 1996 г. было отмечено снижение болевой, температурной, тактильной чувствительности в области возникшего ранее пятна. При гистологическом исследовании биоптата кожи обнаружен инфильтрат погранично-туберкулоидной структуры без *M. leprae* и был поставлен диагноз: Лепра, погранично-туберкулоидный тип.

Другие члены семьи – сыновья 1952 и 1956 г.р., остаются здоровыми, регулярно проходят профилактические осмотры.

Хотя контактные с больными лепрой входят в группу повышенного риска заболевания, такой высокий процент заболеваемости в одной семье не совсем обычен. Исследования, проведенные в ряде стран, показали, что семей с множественными случаями лепры значительно меньше, чем с единичными [4]. По данным Noordeen, обследовавшего большое количество семей больных лепрой в Индии, только в 15,8% из них зарегистрировано более одного больного, при этом среднее число больных в семье составляло 2 человека [7]. По-видимому, к высокой заболеваемости лепрой в семье Д-вых привело то, что в генотипах обоих родителей имелись HLA-гаплотипы-маркеры предрасположенности к лепре (у отца - DRB1\*15-DQA1\*0102-DQB1\*0602/08, у матери - DRB1\*16-DQA1\*0102-DQB1\*0502/04).

Как видно из рисунка 1 одна дочь наследует гаплотип-маркер от больного отца, другая – от больной матери, здоровые члены семьи (сыновья) наследуют HLA-гаплотипы, не являющиеся маркерами предрасположенности к лепре.

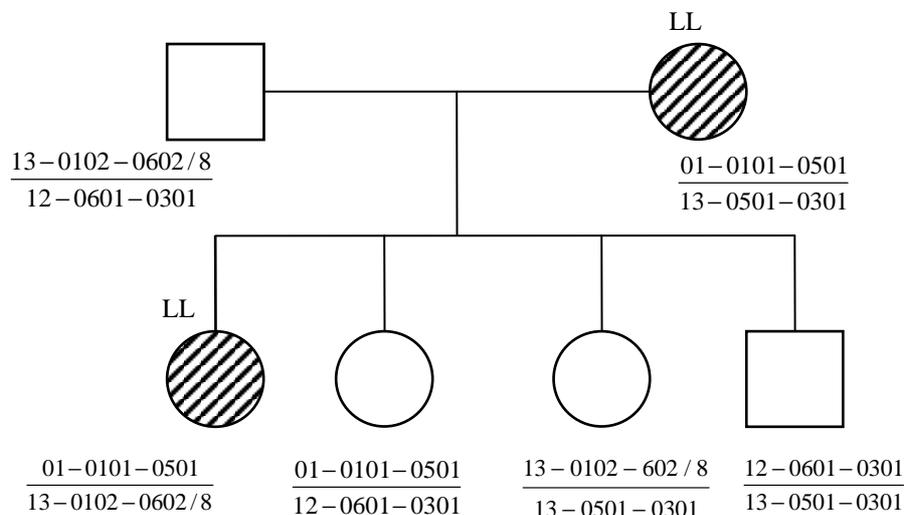


**Рис.1** Сегрегация гаплотипов HLA-DRB1\*15-DQA1\*0102-DQB1\*0602/08, DRB1\*16-DQA1\*0102-DQB1\*0502/04. Семья Д-вых. LL – больные лепроматозной лепрой, BL – больные погранично-лепроматозной лепрой, TT – больные туберкулоидной лепрой

На рисунке 2 представлена казахская семья К-вых больных лепрой, в которой сцепленным с болезнью HLA-гаплотипом является гаплотип HLA-DRB1\*01-DQA1\*0101-DQB1\*0501. Как видно из рисунка, этот гаплотип сегрегирует от больной матери к больной дочери. Однако из эпидемиологического анамнеза выяснилось, что первой заболела старшая дочь К-вых, 1958 г.р. При поступлении в клинику НИИЛ у нее отмечалась диффузная инфильтрация всего кожного покрова с множеством лепром. *M. leprae* определялись во

всех бактериоскопических и гистологических исследованиях. Больной был поставлен диагноз: Лепра, полярный лепроматозный тип.

Через 8 лет в клинику института поступила мать К., 1928 г.р., также с диагнозом: Лепра, полярный лепроматозный тип.



**Рис.2** Сегрегация гаплотипа **HLA-DRB1\*01-DQA1\*0101-DQB1\*0501**. Семья К-вых.  
**LL** – больные лепроматозной лепрой

Остальные члены семьи: отец 1930 г.р., сын 1960 г.р., дочь 1966 г.р. и дочь 1972 г.р., здоровы.

В этой семье HLA-гаплотип, сцепленный с лепрой (HLA-DRB1\*01-DQA1\*0101-DQB1\*0501), наблюдался как у больной дочери, так и у здоровой, 1972 г.р. В этом случае можно предположить неполную пенетрантность гена, предрасполагающего к заболеванию. Однако следует иметь в виду, что в данном случае речь идет о самом младшем ребенке. Учитывая длительный инкубационный период при лепре, следует признать, что риск развития у нее лепры в обозримом будущем не может быть проигнорирован.

Таким образом, показанное в семейном анализе сцепление HLA-гаплотипов с предрасположенностью к лепре в русской и казахской популяциях подтверждает данные о связи системы HLA с предрасположенностью к развитию этого заболевания, полученные при изучении ассоциаций на популяционном уровне.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов Ю.Н., Подоплелов И.И. Распределение групп крови и пальцевых узоров в семьях больных лепрой // В сбор. «Актуальные вопросы лепрологии», Астрахань, 1984. – С.94-98.
2. Сароянц Л.В., Болдырева М.Н., Гуськова И.А. [и др.]. Иммуногенетические маркеры предрасположенности к лепре у русских жителей Астраханского региона // Иммунология. – 2005. – № 5. – С. 263-267.
3. Сароянц Л.В., Болдырева М.Н., Гуськова И.А. [и др.] Иммуногенетические маркеры предрасположенности к лепре // Рос. жур. кож. вен. болезней. – 2008. – № 1. – С. 47-49.
4. Торсуев Н.А., Остапенко Е.Ф., Романовская Н.А. [и др.] К вопросу об источниках заражения лепрой // Сборник науч. работ по лепрологии и дерматологии, Ростов на Дону. – 1954. – № 6. – С. 61-114.
5. Трофимов Д.Ю. Разработка метода мультипраймерной ПЦР для типирования генов HLA II класса: дис. ... канд.биол.наук. – М., 1996. – 212 с.
6. Bali U.M., Nafisa M., Contractor N.M. [et al.]. HLA segregation study in families of leprosy patients // Indian J. Med. Res. – 1985. – Vol. 82. – P. 198-201.
7. Noorden S.K., Mohamed Ali P. A study of 579 families having multiple cases of leprosy //Lepr. India. – 1964. – Vol. 36. – P. 176-181.

**Сароянц** Людмила Валентиновна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГУ «НИИ по изучению лепры» Минздравсоцразвития России, Россия, 414057 г. Астрахань, проезд Н.Островского,3, 33-93-35. e-mail: Luda\_Saroyants@mail.ru

УДК 616.24-002.191-053.2

© Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, Г.Н. Янкина, М.С. Шашина, 2011