

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕРЕВМАТИЧЕСКИХ КАРДИТОВ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ИНБРИДИНГА УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Мамуров Г.Х., Ходиев А.В.

Ташкентский Педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Резюме. Неревматический кардит рассматривается с точки зрения аутоиммунных механизмов, запускаемых кардиотропными вирусами в условиях измененной иммунологической толерантности. Целью настоящего исследования явилась проверка некоторых генетических маркеров на их возможную ассоциативную связь с неревматическим кардитом, оценка их значимости в инбредной популяции, изучение некоторых инструментальных показателей и пробандов, родившихся от инбредных браков. Полученные данные дадут возможность использовать их в качестве диагностических критериев неревматических кардитов. Объектом исследования явились 34 ребенка с неревматическим кардитом, рожденные от кровнородственных браков в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, узбекской национальности. Изучены маркерные системы: АВО группы крови, антигены Р1 и NH, фенотипы гаптоглобина (HP) и церулоплазмينا (CP), HLA-антигенов. Генетические особенности, характеризующие наиболее высокий риск заболевания неревматическим кардитом в условиях инбридинга узбекской популяции, реализуются у детей с группой крови О (I) и А (II), а токсико-аллергические формы, в результате которых чаще формируются кардиальные осложнения с В (III) и АВ (IV). Риск формирования неревматического кардита повышается при ассоциации антигенных комплексов 2-1 гаптоглобинов и А (II) группы крови, 2-2 гаптоглобина с I и IV группами крови, гаптоглобина 2-2 с иммуно-антигенными комплексами NH, Р1 и особенно с церулоплазмином В. Маркерами predisposition являются HLA-антигены А28-А25, аддитивные гены А9, А27, В35.

Ключевые слова: неревматический кардит, инбридинг, HLA.

Mamurov G.H., HodiyeV.A.V.

CERTAIN ASPECTS OF NONRHEUMATIC CARDITIS IN CHILDREN IN INBREED UZBEK POPULATION

Abstract. The nonrheumatic carditis is considered to be an autoimmune disease, triggered by cardiotropic viruses in conditions of modified immune tolerance. The verification of different genetic markers to their possible association with nonrheumatic carditis, assessment of their significance in inbreed population, investigation of some instrumental values in probands of inbreed wedlock were the aims of current study. The obtained data will be useful as criteria of diagnosis in nonrheumatic carditis. 34 Uzbek children with nonrheumatic carditis, aged from 6 months to 14 years, born in inbreed wedlocks were studied. The ABO blood groups, P1 and NH antigens, phenotypes of haptoglobin (HP) and of ceruloplasmin (CP), HLA antigens were studied as marker systems. The genetic features, typical of the high risk of nonrheumatic carditis in inbreed Uzbek population, realized in children with O (I) and A (II) blood group, but toxic-allergic forms with commonly developing cardiac complications – in children with B (III) and AB (IV). Association of 2-1 haptoglobin complexes with A (II) blood group; 2-2 haptoglobin and I, IV groups; 2-2 haptoglobin and NH, P1 complex, and especially with ceruloplasmin B increases the risk of nonrheumatic carditis development. HLA A28-25 antigens are the markers of predisposition; A9, A27 and B35 are reported to be additive markers. (*Med.Immunol., 2000, vol.2, N 3, pp 335-338*)

В настоящее время не ослабевает интерес к проблеме неревматических кардитов [2].

Адрес для переписки:

700140, Узбекистан, Ташкент, ул. Д. Обидова, 223
Тел.: (3712) 60-44-03,
Факс: (3712) 62-33-14.

Трудности диагностики, прогрессивно-злокачественный характер течения, отсутствие радикальных методов лечения, существенное увеличение дилатационных кардиомиопатий как исходов неревматических кардитов в структуре детской кардиологической патологии выдвигает эту проблему на одно из приоритетных мест в педиатрии [1, 2].

Новые перспективы в изучении связи вирусной инфекции и механизмов повреждения миокарда открывают методы генной инженерии; выделение из генома кардиомиоцитов больных "встроенных" в него РНК вируса [6]. Заболевания рассматриваются с точки зрения аутоиммунных механизмов, запускаемых кардиотропными вирусами в условиях измененной иммунологической толерантности. Обсуждается возможность прямого кардиоцитотоксического действия вируса в сочетании с иммунологическими нарушениями [5, 9].

Антимиокардиальные антитела выявляются в 54-63% случаев при иммуноморфологическом исследовании биоптата и в 11-30% в сыворотке крови. У ряда больных в сыворотке крови обнаруживаются антитела к вирусам. Показано, что вирусы, персистирующие в миокарде, содержат белки частично гомологичные аутоантителам, в результате чего продолжается иммуностимуляция. Это может быть ответственно за образование антител к белкам переносчикам (переносчикам АДФ/АТФ). Делается предположение, что вирус управляет иммунным ответом, но не вызывает прямо "иммунной фазы" повреждения.

Вирусоиммунологическая теория позволяет объяснить некоторые клинические особенности неревматических кардитов, в частности преобладание случаев заболевания среди мужского пола. Так, андрогены и прогестерон вызывают повышение концентрации вирионов в сердце инокулированных животных, а также значительно увеличивают количество инфицированных клеток миокарда. Эстрогены повышают функциональную активность Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, препятствуя развитию аутоиммунных реакций в сердечной мышце [6, 9].

В последние годы привлекает внимание исследование наследственных факторов при неревматических кардитах. Исследованиями подтверждено семейное происхождение кардиомиопатий. По данным проведенного генетического анализа ревматического артрита в высоко инбредном регионе Узбекистана, установлен его мультифакторный полигенный характер.

Особое значение приобретает эта проблема в условиях Узбекистана с традиционно многодетными семьями, где еще сохраняется факт вступления в брак кровных родственников. Частота инбредных браков среди лиц узбекской национальности в ряде районов составляет не менее 13,2%.

Значительная распространенность неревматического кардита среди детского населения, возможность развития на его основе органических изменений, отсутствие четких дифференциально-диагностических и прогностических критериев определяют актуальность проблемы и послужили ос-

нованием для проведения настоящего исследования.

Вышеизложенные обстоятельства диктуют необходимость и дают возможность применения различных клинико-иммунологических методов исследования неревматического кардита в инбредных условиях. Решение данной проблемы, изучение такого состояния, как "инбридинг", поможет раскрытию ее конкретных механизмов, ляжет в основу разработок медико-генетического консультирования, прогнозирования и профилактики неревматического кардита у детей с учетом высокоинбредной популяции Узбекистана.

Целью настоящего исследования явилась проверка некоторых генетических маркеров на их возможную ассоциативную связь с неревматическим кардитом, оценка их значимости в инбредной популяции, изучение некоторых инструментальных и лабораторных показателей у пробандов, родившихся от инбредных браков, что даст возможность использовать их в качестве диагностических критериев неревматических кардитов.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 34 ребенка с неревматическим кардитом, рожденные от кровно-родственных браков в возрасте от 6 месяцев до 14 лет. Все больные дети - дети узбекской национальности. Контрольную группу составили 30 практически здоровых ребенка.

Национальная принадлежность определялась по паспортным данным, с учетом родословной в трех поколениях (согласно рекомендациям 8-го Международного Совещания в 1980 г., Лос-Анджелес, США).

Всем детям проведено комплексное клинико-инструментальное обследование. Лабораторное исследование включало: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением помимо стандартных показателей аланиновой и аспарагиновой аминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, С-реактивного протеина крови.

Инструментальное обследование включало ЭКГ, рентгенологическое и ЭхоКГ, суточное Холтеровское мониторирование.

Для определения влияния инбридности на структуру предрасположенности к неревматическим кардитам и оценки клинического течения заболевания в двух популяциях использовался ряд методик. Для определения типов гаптоглобина (Hr) и фенотипов церулоплазмينا (Cp) применяли диск-электрофорез на полиакриламидном геле в модификации Рафикова Х.С. (1980). Данная модификация позволила получить на одной и той же фореграмме и типы Hr, и фенотип Cp.

Антигены HLA были тестированы стандартным двухступенчатым лимфоцитотоксическим тестом с

помощью панели гистотипирующих сывороток НИИ Гематологии и переливания крови г. Санкт-Петербурга, Россия. Группа крови устанавливалась с помощью комплекта "Резус-1" МРТУ 64-1-2781-68.

Статистическую обработку материала проводили на компьютере РС/АТ-486 с использованием пакета прикладных программ Statgraph.

Результаты и обсуждение

Как показали настоящие исследования, именно заболевание ревматическим кардитом с наибольшей частотой доминирует у детей с группой О (I) и А (II), в меньшей степени с группой крови В (III) и практически отсутствует при АВ (IV). Данная патология в полной мере согласуется с клиническими проявлениями заболевания, а именно О (I) и А (II) группы крови в большей степени ассоциируются с простыми формами ревматического кардита, В (III) и АВ (IV) с токсико-аллергическими проявлениями патологии.

В плане дальнейшего расширения межантигенных взаимоотношений у больных ревматическим кардитом представляет общий определенный интерес общая тропность частоты антигена 2-1 гаптоглобина к А (II) группе крови и в свою очередь, антигена группы 2-2 гаптоглобина к О (I) и АВ (IV) группам крови.

В то же время по отношению к тропности к другим антигенам можно констатировать большую частоту корреляции гаптоглобина 2-2 к антигенам NH, P₊ и особенно, церулоплазмину В, при этом антиген 2-1 гаптоглобина выявил аналогичные тенденции.

Частота встречаемости антигенов HLA у детей с ревматическим кардитом, наряду с равномерным распределением, выше по сравнению с контрольной группой. Это такие антигены как А28 (24,4%; $p < 0,01$), А25 (14,8%; $p < 0,01$), А9 (8,6%; $p < 0,01$), В27 (8,2%; $p < 0,01$), В35 (7,13%; $p < 0,01$). Для выявления антигенов, повышающих и понижающих риск развития ревматических кардитов, было рассчитано скорректированное значение Pс. Генетическими маркерами ревматического кардита в изученной нами имбридной популяции являются антигены HLA А28 и А25, остальные антигены - А9, В27, В35 несут дополнительный вклад в реакцию предрасположенности к ревматическим кардитам и являются аддитивными генами.

Обобщая в целом результаты настоящей работы, можно констатировать, что ревматические кардиты у детей, имеющие в основе полигенную предрасположенность, реализуются фенотипически через иммуногенные комплексы, каждый из которых и в сочетании регламентирует риск заболевания ревматическим кардитом и определяет особенности

клинико-патофизиологических и клинико-морфологических проявлений данной патологии.

Выводы

1. Генетические особенности в условиях узбекской популяции характеризуются стабильно-регрессивной тенденцией снижения частоты групп крови от О (I) до АВ (IV) по системе АВО. При этом наиболее высокий риск заболевания ревматическим кардитом реализуется у детей с группой крови О (I) и А (II).

2. Иммуноантигенная структура соответствующей группы крови А (II) ассоциируется с простыми формами ревматического кардита, а дети с группой крови В (III) и АВ (IV) с токсико-аллергическими формами, у которых наиболее часто формируется кардиальное осложнение.

3. Параллельно риск формирования ревматического кардита у детей в условиях инбридинга значительно повышается при ассоциации в организме антигенных комплексов 2-1 гаптоглобинов и А (II) группы крови, а также 2-2 гаптоглобина с I и IV группами крови, при сочетании в организме гаптоглобина 2-2 с иммуноантигенными комплексами NH, P(+) и особенно с церулоплазмином В.

4. Маркерами предрасположенности к ревматическим кардитам у детей в условиях имбридинга узбекской популяции являются HLA антигены А28 и А25. Антигены А9, В27, В35 являются аддитивными генами.

Список литературы

1. Григорьева Н.М. Диагностические критерии миокарда. // Российский медицинский журнал. - 1996. - № 2. - С.58-61.
2. Моисеев В.С. Кардиомиопатия и миокардиты (достижения и перспективы). // Кардиология. - 1996. - т.36, №8. - С.74-85.
3. Рахимов С.А., Иванова Н.В., Емельянов А.В., Вахидова Д.Р. Генетический анализ РА у детей в высокоинбридном регионе Узбекистана. // Педиатрия. - 1993. - № 2. - С.109.
4. Киласония Л.О., Чимбуридзе В.Б., Топурия А.Ш., Абаншвили Н.Г. Генетические маркеры болезни сердца. // Intern. J. of Immunol. - 1997. - № 4. - Р.86.
5. Тюрин Н.А., Щербакова М.В., Кантемирова М.Г., Артамонова В.Л. Иммунологические и биохимические параметры при кардиальной патологии у детей. // Педиатрия. - 1996. - № 2. - С.26-28.
6. Ширококов В.П., Амосова Е.Н., Гирина О.Н. Иммунопатогенез вирусиндуцированных заболеваний сердца, новые аспекты этиологии, диагностики лечения. // Intern. J. of Immunol. - 1997. - № 4. - Р.86.

7. Cunningham L., Richardson P. Interviral heart muscle disease current molecular studies. // Cardiomyopathies. - 1993. - P.275-288.

8. Maisch B., Hercum M. Experimental studies of humoral and cellular immunological parameter of

viral heart disease. // Cardiomyopathies. - 1993. - P.233-274.

9. Mason J. A clinical trial of immunosuppressive therapy of myocarditis. // New Eng. J. Med. - 1995. - Vol.333, № 5. - P.269-275.

поступила в редакцию 17.04.2000

принята к печати 06.06.2000