

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулез легких, поражение печени, внутрипеченочная гемодинамика, аргинин глутамат, инфракрасная магнитолазеротерапия

Improvement of methods for treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis taking into account the state of the intrahepatic hemodynamics

**O.S.SHEVCHENKO, A.I.CHOPOROVA,
U.N.PASHKOV, A.L.STEPANENKO**

The state of intrahepatic hemodynamics was studied by the rheovasohepatography data at the level of hepatic artery and portal vein pools in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Identified two types of violations rheovasohepatography hemodynamics of the liver: hepatic vessels hypokinetic dystonia (46.0% in patients) with a reduction of the interval B-D <0,17 sec. and vascular hyperkinetic dystonia (in 36.0% of patients) with an interval B-D > 0,17 sec. Normalization of blood flow in the hepatic artery is achieved by using arginine glutamate and infrared magnetic-laser therapy, constriction of blood vessels of the liver eliminates the first of them, hypotension – the second, the state of the venous outflow – mostly magnetic-laser therapy.

Key words: newly diagnosed pulmonary tuberculosis, liver injury, intrahepatic hemodynamic, arginine glutamate, infrared magnetic- laser therapy

УДК: 616.9-092:578.5

Роль головного комплексу гістосумісності у патогенезі інфекційних хвороб

**Л.Р. ШОСТАКОВИЧ-КОРЕЦЬКА, О.О. ВОЛКОВА,
К.Ю. ЛИТВИН, О.А. КУШНЄРОВА**

Дніпропетровська державна медична академія, Україна

Визначення антигенів головного комплексу гістосумісності дозволяє виявити ступінь індивідуальної схильності людини до окремого захворювання, а у ряді випадків – використовувати результати досліджень для диференційної діагностики, оцінки прогнозу, вибору тактики лікування.

Ключові слова: HLA система гістосумісності, асоціація хвороб людей, алелі локусів DRB1

Одне з останніх напрямів імуногенетики – пошук асоціацій імуногенетичної системи HLA зі схильністю до різних інфекційних захворювань. Поширені популяційні дослідження лягли в основу напрямку, який бурхливо розвивається – «HLA і хвороби», тому що HLA-

антигени і гени зарекомендували себе як найкращі генетичні маркери для виявлення схильності до ряду захворювань.

Метою дослідження було визначити перспективність імуногенетичної системи HLA для прогнозування перебігу захворювань, розвитку ускладнень, ефективності лікування за допомогою огляду сучасної літератури.

Основна частина

HLA- маркери можуть використовуватися для прогнозування ризику розвитку хвороб, особливостей клінічного перебігу та ефективності терапії, для визначення типу успадкування та вивчення генетично контрольованих механізмів патогенезу захворювань та тощо [6]. Накопичені дані вказують на неоднорідність асоціацій HLA- антигенів із захворюваннями, можливість існування різних HLA-маркерів одного захворювання в різних популяціях, що відображає еволюційно сформовані риси їх HLA- генетичного профілю. До теперішнього часу досить добре відомо, що між окремими HLA- специфічностями та HLA- гаплотипами існують позитивні і негативні асоціації з тими чи іншими показниками імунного статусу, такими як кількість і функціональна активність клітин CD4 +, CD8 +, ЕКК (природні клітини-кілери), фагоцитуючою функцією нейтрофілів, тощо.

Типування HLA проводиться у цілях вивчення схильності до різних захворювань, при диференційній діагностиці, відборі донорів для трансплантації кісткового мозку та інших органів, визначенні спорідненості хворобами та антигенами головного комплексу гістосумісності дозволяє:

- виділити групи підвищеного ризику розвитку хвороби;
- виявити групи хворих з особливостями перебігу або патогенезу хвороби;
- проводити диференційну діагностику хвороб;
- визначати прогноз;
- спрогнозувати перебіг, результати захворювання;
- відпрацювати оптимальну тактику лікування [7, 11, 19].

Система антигенів лейкоцитів людини складається зі складного набору генів та їх молекулярних продуктів (білків), які відіграють важливу роль у регуляції імунітету, при трансплантації органів і трансфузії крові. Вся ця система антигенів кодується генами головного комплексу гістосумісності – Human Leucocyte Antigens (HLA), локалізованого на короткому плечі 6-й хромосоми. Ці гени відповідають за розпізнавання своїх та чужих кліток, а також імунні відповіді на антигенні стимули і координацію кліткового та

гуморального імунітету. Відповідно до розташування комплексу HLA у 6-й хромосомі розрізняють наступні локуси: D/DR, B, C, A. Порівняно недавно знайдено нові локуси – G, E, H, F, біологічна роль яких активно вивчається [1, 2, 6, 16]. Білкові продукти генів HLA уявляють собою молекули глікопротеїнів, які складаються з двох різних пептидних ланцюгів, котрі знаходяться на поверхні клітинної мембрани. HLA розподіляють на три класи відповідно з біохімічною структурою. Антигени, які відносяться до I класу, знаходяться на поверхні тромбоцитів і більшості ядроутримуючих клітин організму, включаючи лімфоцити, гранулоцити, моноцити та клітини солітарних тканин. HLA відсутні на поверхні зрілих еритроцитів, на відміну від ядроутримуючих незрілих клітин еритроцитарного ряду. Антигени II класу розповсюджені менше; постійно вони присутні на В-лімфоцитах і на клітинах моноцитарного / макрофагального ряду, а після стимуляції – на Е-лімфоцитах та інших клітинах. Антигени III класу кодують компоненти комплементу (C2, C4a, C4b, Bf), а також синтез ізоензимів ряду ферментів (фосфоглюкомутази, глікоксилази, пепсиногена-5, 21-гідроксилази) [9]. Антигени I класу (HLA-A, -B, -C) мають молекулярну масу близько 56 000 Да та складаються з двох ланцюгів: глікопротеїновий тяжкий ланцюг α і легкий ланцюг, який наведений молекулою β 2-МГ. Ланцюг α пронизує клітинну мембрану, у той час як β 2-МГ безпосередньо не зв'язаний з мембраною, а утворює не ковалентні зв'язки з α -ланцюгом. Екстрацелюлярна частина α -ланцюга складається з трьох доменів, з яких два найбільш віддалених утримують варіабельні ділянки, структура котрих виявляється різними алелями I класу. Антигени I класу можна виявити на тромбоцитах і практично на всіх ядроутримуючих клітинах організму. Лише дуже незначне число молекул цього класу лишається на поверхні зрілих еритроцитів, причому деякі алотипи експресуються краще інших [6–9]. Антигени II класу (HLA-DR, -DQ, -DP) мають молекулярну масу біля 63 000 Да та складаються з двох різних глікопротеїнових ланцюгів – α і β , кожна з яких пронизує клітинну мембрану. Частина обох ланцюгів, що знаходяться на зовнішній стороні клітинної мембрани, складаються з двох доменів, більш дистальний з яких утримують варіабельні ділянки, які кодуються алелями II класу. Молекули II класу можна виявити на В-лімфоцитах, активованих Т-лімфоцитах, моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах, ранніх гемопоетичних, ендотеліальних та деяких пухлинних клітинах. HLA позначається цифрою, яка у назві слідує за буквою, яка означає серію антигену (наприклад, HLA-A1, HLA-B8) [3, 27,

28]. Белки, які кодуються HLA-системою, грають вирішальну роль у взаємовідносинах на між- і внутріклітинному рівні, які лежать в основі імунної відповіді. Молекули HLA II класу учащують на еферентному етапі імунної відповіді, зв'язаної з розпізнаванням чужорідних антигенів. Чужорідні білки поглинаються макрофагальними АПК і розщепляються на невеликі пептидні фрагменти. Потім ці фрагменти за допомогою антигенів II класу доставляються на клітинну поверхню, де відбувається їх взаємодія з Т-лімфоцитами (CD4), які несуть рецептори, що відповідають даному пептидному фрагменту [1, 2, 30]. Молекули HLA I класу необхідні для ефективного етапу імунної відповіді, на якому відбувається руйнування клітин, що несуть чужорідний по відношенню до власного організму антиген. При вірусних інфекціях чужорідні (вірусні) пептиди, які знаходяться у клітині, поміщаються у пептидзв'язуючі ділянки молекул HLA I класу і в його складі транспортуються на клітинну поверхню для презентації. CD4-лімфоцити, антигенні рецептори яких відповідають вірусним пептидним фрагментам, здатні розпізнавати їх і зв'язуватися з інфікованою клітиною. Таке зв'язування активує цитотоксичні властивості Т-клітини, яка атакує інфіковану клітину та розрушає її з послідуочим розвитком запальної реакції [18, 22, 23].

Імунологічне розпізнавання відмінностей у структурі HLA є, можливо, першим етапом у відторгненні трансплантованої тканини. По впливу на тривалість приживлення трансплантатів солідних органів HLA уступає лише антигену системи АВ0, а при трансплантації кісткового мозку вони мають первісне значення. HLA та антитіла до них грають важливу роль при таких трансфузійних ускладненнях, як імунозалежна резистентність тромбоцитів, лихоманкова негемолітична трансфузійна реакція, зв'язане з переливанням гостре ураження легень і в реакціях «трансплантат проти хазяїна» [12–15, 29]. В таблиці приведені дані про зв'язок між різними захворюваннями та наявністю антигенів головного комплексу гістосумісності (наведена частково). Відносний ризик захворювання для осіб з відповідним генотипом розраховують за формулою:

$$X = \frac{h_p(1 - h_c)}{h_c(1 - h_p)}$$

де h_p – частота признаку у хворих, а h_c – у осіб контрольної групи.

Таблиця

Асоціація хвороб людей з HLA
(Йегер Л., 1990; Фролькіс А.В., 1995; Петрова М.А., 1997)

Захворювання	HLA	Частота,%		Відносний ризик,%
		Контрольна група	Хворі	
Вазомоторний риніт	A3	26,98	52,38	2,98
	B17	7,57	28,57	4,88
	A3/10	2,72	23,83	11,18
	B7/17	0,47	9,52	22,28
Полінозний риносинусит	A1	19,76	35,29	2,21
	B8	14,91	32,35	2,73
	B35	12,31	29,41	2,97
	B8/35	1,53	8,82	6,22
	A1/B35	2,39	14,71	7,04
Хронічний активний гепатит	B8	16	37 – 68	2,8 – 4,1
	DR4	24	71	7,75
Носії антигена HBs	Bw41		12	11,16
	B15		10 – 19	0,29
Ревматоїдний артрит	Dw4	12 – 19	48 – 72	3,9 – 12,0
	DR4	20 – 32	70	4,9 – 9,33
Системний червоний вовчак	B5		11 – 34	1,83
	B8		19 – 48	2,11
	Bw15	6 – 10	21 – 40	5,1
	DR2	26,4	57,1	3,80
	DR3	22,2	46,4	2,90
Інсулінозалежний сахарний діабет	B8	32	52 – 55	2,1 – 2,5
	B18		5 – 59	1,65
	B15	12	18 – 36	1,89 – 3,9
	Dw3	26	48 – 50	2,9 – 3,8
	Dw4	19	42 – 49	3,5 – 3,9
	DR3	20	60	6,10
	DR3/DR4			33

Відносний ризик вказує рівень асоціації захворювання з визначеним антигеном(ами) системи HLA (надає уявлення про те, у скільки разів вище ризик виникнення захворювання при наявності антигену в порівнянні з його відсутністю). Чим більше цей показник у пацієнту, тим вище асоціативний зв'язок із захворюванням [21].

Визначення антигенів головного комплексу гістосумісності дозволяє виявити ступінь індивідуальної схильності людини до окремого захворювання, а у ряді випадків – використовувати результати досліджень для диференційної діагностики, оцінки прогнозу, вибору тактики лікування. Наприклад, виявлення HLA-B27 використовують при диференційній діагностиці аутоімунних захворювань. Його визначають у 90–93% хворих на анкілозуючий спонділіт та синдром Рейтера. У

здорових представників HLA-B27 зустрічається всього у 5–7% випадків. HLA-B27 часто виявляється при ювенільному ревматоїдному артриті, псоріатичному артриті, хронічних запальних захворюваннях кишковика, які протікають з саркоїлеїтом і спондилітом, при увеїті і реактивному артриті, який викликаний бактеріями роду *Yersinia*, *Chlamydia*, *Salmonella*, *Shigella*. Визначення HLA-B27 проводиться у наступних випадках:

- при необхідності виключення анкілозуючого спонділіту у хворого, родичі якого страждають цим захворюванням;
- при диференційній діагностиці неповної форми синдрому Рейтера (без уретриту та увеїту) з гонококовим артритом;
- для диференційної діагностики синдрому Рейтера, що супроводжується тяжким артритом, з ревматоїдним артритом;
- при обстеженні хворих ювенільним ревматоїдним артритом [31].

Якщо HLA-B27 не виявлений, анкілозуючий спонділіт і синдром Рейтера мало ймовірно, хоча повністю виключити це захворювання неможливо [4, 5, 17]. У носіїв HLA-B27 ревматоїдний артрит частіше супроводжується тяжким ураженням суглобів і позасуглобними проявами та має менш сприятливий прогноз, ніж у решти хворих на ревматоїдний артрит. При виявленні антигену HLA-DR4 у хворих на ревматоїдний артрит якомога раніше розпочинають лікування засобами, що уповільнюють його прогресування (хлорохін, метотрексан, азотіопрін та інші) [10, 11, 20].

Методи виявлення HLA можна розділити на три групи: серологічні, цитологічні і аналізу ДНК [25]. Завдяки цитологічному методу можна отримати важливі данні о від'ємностях у HLA-D-ділянках, однак їх інтерпретація утруднена. Клітини можуть погано приймати або і реагувати на стимул, у пацієнтів з лейкозом клітини здатні спонтанно проліферуватися, а у людей з порушеннями імунної системи – не реагувати на стимул. У зв'язку з цим для визначення сумісності при галогенній трансплантації

кісткового мозку для дослідження генів II класу в останній час активно використовують метод ДНК – діагностики (ланцюгова цепна реакція – ПЛР) [16, 32]. Типування, засноване на аналізі ДНК, має декілька переваг у порівнянні з серологічними та цитологічними методами: висока чутливість і специфічність, невеликі об'єми проб, швидке проведення деяких етапів дослідження (до декілька годин), відсутність необхідності використовувати живі клітини і наявність антигенів на поверхні клітини. Якщо серологічними методами можна виявити лише близько 15 різних DR-антигенів, то ДНК-методи дозволяють ідентифікувати вже більше 100 DRB1-алелей [19, 24].

У закордонних наукових дослідження вже вивчалась роль головного комплексу гістосумісності із сприйманням та опірністю до ВІЛ інфекції серед різних етнічних груп. Але такі дослідження виключають вивчення особливостей прогнозування перебігу ВІЛ інфекції та моніторингу ефективності високоактивної антиретровірусної терапії з урахуванням системи HLA [26].

Висновки

Дослідження головного комплексу гістосумісності II класу у ВІЛ-інфікованих є перспективними для прогнозування перебігу захворювання, визначення вірогідності розвитку опортуністичних інфекцій, та відповіді на ВААРТ та її ефективність.

Результати досліджень імуногенетичної системи HLA у подальшому можуть бути використані для створення нових підходів як до лікування хворих з ВІЛ інфекцією, так і для діагностики ВІЛ асоційованих захворювань.

Література

1. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – М.: Медицинское информационное агентство «МИА», 2006. – 315 с.
2. Пол У. Иммунология / Под редакцией У. Пола. – М.: «Мир», 1989. – Т. 3. – 246 с.
3. Фогель Ф. Генетика человека: проблемы и подходы / Ф.Фогель, А. Мотульски. – М.: «Мир», 1990. – Т. 3. – 288 с.
4. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection / K.S. MacDonald, K.R. Fowke, J. Kimani, V.A. Dunand [et al.] // *J Infect Dis.* – 2000. – Vol. 181. – P. 1581–1589.
5. Roe D.L. Association of HLA–DQ and –DR alleles with protection from or infection with HIV–1 / D.L. Roe, R.E. Lewis, J.M. Cruse // *Exp Mol Pathol.* – 2000. – Vol. 68 – P. 21–28.
6. Маянский Н.А. Номенклатура и функции главного комплекса гистосовместимости человека / Н.А. Маянский, А.Н. Маянский. // *Иммунология.* – 2006. – № 1. – С. 45–48.
7. Геном человека и гены "предрасположенности". Введение в предиктивную медицину / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко, М.В. Асеев. – СПб.: Интермедиа, 2000. – 271 с.
8. Арефьев В.А. Англо–русский толковый словарь генетических терминов / В.А. Арефьев, Л.А. Лисовенко. – М.: ВНИРО, 1995. – 407 с.
9. Алексеев Л.П. Клиническая иммуногенетика / Л.П. Алексеев, Р.М. Хаитов // *Цитокины и воспаление.* – 2005. – № 3. – С. 15–19.
10. Сочнев А.М. Антигены системы HLA при различных заболеваниях и трансплантации / А.М. Сочнев, Л.П. Алексеев, А.Т. Тананов. – Рига: Наука, 1987. – 243 с.

11. Viral subversion of the immune system / D. Tortorella, B.E./ Gewurz, M.H. Furman [et al.] // *Ann. Rev. Immunol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 861–926.
12. Bernasconi N. L. Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells / N.L. Bernasconi, E. Traggiai, A. Lanzavecchia // *Science.* – 2002. – Vol. 298. – P. 2199–2202.
13. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М.: ООО «Мед. информ. агенство», 2003. – 604 с.
14. Ройт А. Основы иммунологии / А. Ройт [Пер. с англ.]. – М.: Мир, 1991. – 328 с.
15. Якобияк М. Імунологія / За ред. В.В. Чоп'як; Пер. з польської. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
16. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / Под ред. А.А. Воробьева. – М.: Мед. инф. Агентство «МИА», 2004. – 691 с.
17. Nomenclature for factors of the HLA system 1998 / J.G. Bodmer, S.G. Marsh, E.D. Albert [et al.] // *Hum. Immunol.* – 1999. – Vol. 60, N 4. – P. 361–395.
18. Наумов Ю.Н. Структура генов и антигенов главного комплекса гистосовместимости человека I и II класса / Ю.Н. Наумов, В.И. Кононенко, Л.П. Алексеев // *Иммунология.* – 1994. – № 2. – С. 2–8.
19. Marsh S.G.E. Nomenclature for factors of the HLA system, update December 2001 / S.G.E. Marsh // *Eur. J. Immunogenetics.* – 2002. – Vol. 29, N 2. – P. 117.
20. Нагуа М. Секреты аллергологии и иммунологии / М. Нагуа, М.Э. Гершвин [Пер. с англ.]. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2004. – 320 с.
21. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана; [Пер. с англ.]. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
22. Yang Z. Organizations and gene duplications of the human and mouse MHC complement gene clusters / Z. Yang, C.Y. Yu // *Exp. Clin. Immunogenet.* – 2000. – Vol. 51, N 17(1). – P. 1–17.
23. Хаитов Р.М. Генетика иммунного ответа / Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеева // *Inter. J. Immunorehabilitation.* – 1998. – N 10. – P. 30–37.
24. Манишкина Р.П. Современное представление об антигенах гистосовместимости и их значение в медицинской практике / Р.П. Манишкина // *Иммунологическое типирование тканей.* – М., 1982. – С. 44–61.
25. Баранов В.Г. Геномика и молекулярная медицина / В.Г. Баранов // *Молекулярная биология.* – 2004. – Т. 38. – № 1. – С. 110–116.
26. Чухловин А.Б. Генодиагностика возбудителей инфекционных заболеваний и поиск специфических «генов риска» / А.Б. Чухловин, А.А. Тотолян // *Клинич. лаб. Диагностика.* – 2005. – № 7. – С. 21–36.
27. Besk S. Sequence organization of the class II region of the human MHC / S. Besk, J. Trowsdale // *Immunol. Rev.* – 1999. – Vol. 167. – P. 201–210.
28. Gebe J.A. HLA class II peptide-binding and autoimmunity / J.A. Gebe, E. Swanson, W.W. Kwok // *Tissue Antigens.* – 2002. – Vol. 59, N 2. – P. 78–87.
29. Ovsyannikova I.G. Naturally processed measles virus peptide eluted from class II HLA-DRB1*03 recognized by T lymphocytes from human blood / I.G. Ovsyannikova, K.L. Johnson, S. Naylor // *Virology.* – 2003. – Vol. 312, N 2. – P. 495–506.
30. Хаитов Р.М. Система генов HLA и регуляция иммунного ответа / Р.М. Хаитов, Л.П. Алексеев // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* – 2000. – № 8. – С. 12–18.

31. Signal D.P. Genetic basis for rheumatoid arthritis / D.P. Signal, J. Li, Y. Zhu // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 1999. – Vol. 47, N 5. – P. 307–311.

32. Лабораторная диагностика / Под ред. В.В. Долгова, О.П. Шевченко. – М.: Изд-во «Реафарм», 2005. – 440 с.

**Роль главного комплекса гистосовместимости в патогенезе
инфекционных болезней**

**Л.Р. ШОСТАКОВИЧ-КОРЕЦКА, О.А. ВОЛИКОВА,
Е.Ю. ЛИТВИН, Е.А. КУШНЕРОВА**

Определение антигенов главного комплекса гистосовместимости позволяет выявить степень индивидуальной предрасположенности человека к отдельному заболеванию, а в ряде случаев – использовать результаты исследований для дифференциальной диагностики, оценки прогноза, выбора тактики лечения.

Ключевые слова: *HLA система гистосовместимости, ассоциация болезней людей, аллели локусов DRB1*

**Role of the major histocompatibility complex in the pathogenesis of infectious
diseases**

**L.R. SHOSTAKOVYCH-KORETSKAYA, O.O. VOLIKOVA,
K.Y. LYTVYN, O.A. KUSHNEROVA**

The detection of major histocompatibility complex antigens allows elucidating the degree of individual predisposition of a person to a particular disease, and in some cases, to use the results of the investigation for differential diagnosis, prognosis evaluation and choice of therapy management.

Key words: *HLA histocompatibility system, human diseases associations, alleles of the loci DRB1*