

# ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ ДЛЯ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ

Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Баранов В.В.<sup>1</sup>, Жулев Н.М.<sup>1</sup>

Кафедра невропатологии им. акад. С.Н. Давиденкова Санкт-Петербургской академии последипломного образования, Санкт-Петербург

<sup>1</sup> Лаборатория иммуногематологии Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург

**Резюме.** Целью работы явилось выявление новых прогностических критериев течения миастении, основанных на иммуногенетических характеристиках больных. Было обследовано 65 больных миастенией с различными формами заболевания, вариантами клинического течения и степенью тяжести клинических проявлений. Все пациенты прошли полное клинико-неврологическое обследование и имели в анамнезе тимэктомию с гистологическим исследованием вилочковой железы. Иммуногенетическое обследование включало определение HLA-антигенов I класса (локусы A и B) и типирование HLA-генов II класса (локус DRB1\*). Установлена положительная ассоциация развития заболевания с носительством антигена HLA-B8, аллеля HLA-DRB1\*03 и их межлокусным сочетанием, что позволяет рассматривать эти специфичности в качестве маркеров генетической предрасположенности к развитию миастении. Протективное значение в отношении развития данного заболевания имеет специфичность HLA-B7. Показано, что тяжесть клинических проявлений миастении и степень выраженности нарушения нервно-мышечного проведения более выражены у больных, являющихся носителями антигена HLA-B8 и аллеля HLA-DRB1\*03. Оценка иммуногенетического статуса на ранних стадиях заболевания позволяет проводить своевременную дифференциальную диагностику и прогнозировать развитие клинических вариантов течения заболевания.

*Ключевые слова:* миастения, HLA, иммуногенетические маркеры

*Bubnova L.N., Pavlova I.E., Baranov V.V., Zhulev N.M.*

## SIGNIFICANCE OF IMMUNOGENETIC PREDISPOSAL FOR CLINICAL COURSE OF MYASTHENIA

**Abstract.** The aim of this work was to reveal novel criteria for prediction of clinical course in myasthenia, based on immunogenetic characteristics of the patients. Sixty-five patients with different clinical forms, various clinical course and severity of myasthenia were involved into the study. All the patients were subject to complete clinical and neurological examination, and all of them have undergone thymectomy, a histology of thymus has been performed. Immunogenetic studies included HLA class I typing (A and B loci), like as HLA class II typing (DRB\* locus). A positive association was found between development of disorder and presence of HLAB8 antigen, HLA-DRB1\*03, and their combination, thus allowing for suggesting these specificities as probable markers of genetic predisposition for myasthenia development. An HLA-B7 specificity may have a protective role in evolution of this disease. It was shown that clinical severity in myasthenia and degree of neuromuscular conductive disturbances were more expressed in the patients carrying HLA-B8 antigen and HLA-DRB1\*03 allele. Evaluation of immunogenetic state at earlier stages of disorder allows of timely differential diagnostics and individual prediction of clinical variability in myasthenia patients. (*Med. Immunol., vol. 11, N 6, pp 549-556*)

## Введение

Проблема нервно-мышечных заболеваний является одной из наиболее сложных в невро-

логии. Несмотря на определенные достижения медицины в области изучения клинических особенностей и лечения миастении, этиологические и патогенетические механизмы ее недостаточно известны и требуют дальнейшего изучения.

В последние десятилетия отмечается четкая тенденция к увеличению заболеваемости миастенией. Наблюдается увеличение числа прозеринорезистентных форм, сочетание миастении с другими аутоиммунными и наследственными заболеваниями. Частота заболевания варьирует в разных

### Адрес для переписки:

Бубнова Людмила Николаевна,  
Российский НИИ гематологии и трансфузиологии,  
лаборатория иммуногематологии  
193024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.  
Тел.: (812) 717-08-90.  
Факс: (812) 717-20-87.

странах от 0,5 до 5 на 100 000 населения [1], чаще всего встречается генерализованная форма (75-77%).

В этиологии и патогенезе миастении одну из ведущих ролей играют патологические изменения в вилочковой железе, которые способствуют развитию аутоиммунных процессов с участием гуморального и клеточного звена иммунитета, приводящих к дисфункции никотиновых холинорецепторов постсинаптической мембраны и нарушению синаптической передачи. Основным механизмом патогенеза миастении является образование аутоантител к никотиновому холинорецептору концевой пластинки миофибрилл [4, 7].

Известно, что во всех процессах инициации и поддержания аутоиммунной агрессии непосредственное участие принимают молекулы гликопротеинов клеточной поверхности, кодируемые генами системы HLA (Human Leucocyte Antigens) [5]. Учитывая многообразие функций HLA-системы, включая участие в системе распознавания чужеродного антигена, его презентации, межклеточном взаимодействии, понятно, что нарушение любого из этих механизмов способно существенно изменить работу всей иммунной системы и иницировать развитие болезни. Это позволяет считать гены HLA-комплекса молекулярно-генетической основой нарушения аутоадаптивности и развития аутоиммунной патологии.

Некоторыми зарубежными авторами было обнаружено повышение частоты встречаемости у больных миастенией таких HLA-специфичностей, как DR3 и B8 [6]. Несмотря на доказанную связь возникновения миастении с комплексом HLA, проблема генетической предрасположенности к развитию этого заболевания не является до конца выясненной. Отсутствует единое мнение о связи конкретных аллелей, гаплотипов и генотипов с повышенным риском развития или, напротив, с генетической устойчивостью к миастении. Требуется изучение иммуногенетических аспектов миастении в комплексе с оценкой клинической картины заболевания. Отсутствие связи между иммуногенетической характеристикой пациента и прогнозом течения заболевания препятствует в создании патогенетически обоснованных схем лечения. И, что весьма важно, анализ распределения HLA-специфичностей перспективен как подход к выявлению лиц, относящихся к группе риска по этому заболеванию.

**Цель исследования:** Выявление новых прогностических критериев течения миастении, основанных на иммуногенетических характеристиках больных.

## Материалы и методы

Обследовано 65 больных миастенией: мужчин – 25 человек (38,46%), женщин – 40 человек

(61,54%) в возрасте от 12 до 77 лет (большинство больных было в возрасте от 20 до 29 лет). Среди наблюдаемых пациентов доминировали больные со II группой инвалидности по основному заболеванию. Продолжительность заболевания составляла от 1 года до 39 лет. У всех больных в анамнезе тимэктомиа с гистологическим исследованием вилочковой железы.

Клинико-неврологическое обследование больных включало: изучение жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания. Также проводилось объективное исследование неврологического статуса, фармакологическая диагностика (прозеринальная проба) и нейрофизиологическая диагностика – электронейромиография, нервно-мышечное проведение исследовалось методом ритмической стимуляции.

Типирование HLA-антигенов I класса проводилось серологическим методом (комплемент-зависимый микролимфоцитотоксический тест) с помощью отечественных гистотипирующих стандартов, производимых Межрегиональным центром иммуногенетики и гистотипирующих реагентов «Гисанс», позволяющих выявить 19 HLA-антигенов локуса A и 38 HLA-антигенов локуса B. Группу сравнения составили 1011 здоровых жителей Северо-Западного региона России.

Типирование HLA-генов II класса локуса DRB1\* проводилось молекулярным методом (полимеразная цепная реакция с сиквенс-специфическими праймерами – PCR-SSP) с использованием панели отечественных праймеров фирмы «ДНК-технология», позволяющей выявить 13 специфичностей локуса HLA-DRB1\*, контрольную группу составили 208 человек.

**Методы статистического анализа.** Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы «Statistica for Windows» (версия 5.11).

Анализ результатов распределения HLA-специфичностей включал изучение частоты встречаемости антигенов (F) и их различных сочетаний, показателей относительного риска (RR) развития заболевания, этиологической (EF) и превентивной (PF) фракций.

Частоту антигена (F) рассчитывали по формуле [2]:

$$F = \frac{n}{N},$$

где n – количество лиц, имеющих данный антиген, аллель или сочетание, N – общее число обследованных лиц.

Достоверность различий в распределении HLA-антигенов, аллелей или их сочетаний определяли по критерию Хи-квадрат с коррекцией на непрерывность для малой выборки (Svejgaard A., 1994):

$$\chi^2 = \frac{[(ad - bc) - 0,5n] 2 \times n}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)},$$

где а – количество больных, имеющих данный антиген, аллель или их сочетание;

б – количество больных, у которых данный антиген, аллель или сочетание отсутствует;

с – количество здоровых лиц, имеющих данный антиген, аллель или сочетание;

д – количество здоровых лиц, у которых отсутствует данный антиген, аллель или сочетание.

Относительный риск (RR) вычисляли по формуле (Svejgaard A., 1994):

$$RR = \frac{a \times d}{b \times c},$$

где а – число больных носителей данного антигена или аллеля;

б – число здоровых носителей данного антигена или аллеля;

с – число больных, не имеющих данного антигена или аллеля;

д – число здоровых, не имеющих данного антигена.

**ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ HLA-A, В АНТИГЕНОВ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППОЙ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

HLA антиген	Частота встречаемости в группе здоровых лиц (%), n = 1011	Частота встречаемости в группе больных миастенией (%), n = 65	$\chi^2$	RR	EF
A1	22,4	27,69	0,99	1,33	0,06
A2	52,3	44,62	1,45	0,73	0,16
A3	29,6	32,31	0,21	1,13	0,03
A11	11,6	10,77	0,03	0,92	0,009
A24	20,9	12,31	2,76	0,53	0,11
A25	9,9	16,92	3,24	1,85	0,07
A26	10,1	6,15	1,06	0,58	0,04
A28	6,3	10,77	1,93	1,78	0,04
A29	1,5	1,54	0,00	1,03	0,0006
A30	3,7	3,08	0,05	0,83	0,006
A31	3,6	1,54	0,75	0,42	0,02
A33	1,1	1,54	0,11	1,42	0,004
B7	25,2	10,77	6,92**	0,35	0,19
<b>B8</b>	<b>14,8</b>	<b>40,00</b>	<b>28,26***</b>	<b>3,82</b>	<b>0,29</b>
B13	9,0	6,15	0,61	0,66	0,03
B14	5,5	1,54	1,94	0,26	0,04
B15	13,3	4,62	1,98	0,37	0,02
<b>B18</b>	<b>14,2</b>	<b>33,85</b>	<b>17,987***</b>	<b>3,08</b>	<b>0,228</b>
B27	10,1	9,23	0,05	0,90	0,009
B35	21,2	18,46	0,26	0,84	0,03
B37	1,3	4,62	4,62	3,71	0,03
B38	7,8	9,23	0,16	1,19	0,01
B40	9,4	7,69	0,21	0,80	0,01
B41	4,8	3,08	0,42	0,62	0,01
B44	15,7	9,23	1,98	0,54	0,07
B51	9,3	12,31	0,64	1,36	0,03
B52	3,6	1,54	0,75	0,42	0,02
B55	1,2	1,54	0,06	1,30	0,003
B56	1,5	1,54	0,00	1,03	0,0006
B60	4,9	1,54	0,97	0,37	0,02

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с группой здоровых лиц (\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ); PF для B7 = 0,1667.

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ HLA-DRB1 АЛЛЕЛЕЙ В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППОЙ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

HLA-DRB1	Частота встречаемости в группе здоровых лиц (%), n = 208	Частота встречаемости в группе больных миастенией (%), n = 65	$\chi^2$	RR	EF
01	24,5	18,4	1,02	0,69	0,08
<b>03</b>	<b>15,9</b>	<b>32,31</b>	<b>8,43</b>	<b>2,53**</b>	<b>0,20</b>
04	23,1	26,1	0,25	1,18	0,08
07	24,0	20,0	0,45	0,79	0,05
08	5,3	4,6	0,04	0,86	0,007
09	2,4	4,6	0,85	1,96	0,02
10	2,9	4,6	0,46	1,62	0,01
11	24,0	18,4	0,78	0,71	0,07
13	23,1	16,9	1,10	0,67	0,08
14	3,8	1,5	0,82	0,39	0,02
15	31,3	26,1	0,61	0,77	0,07
<b>16</b>	<b>5,8</b>	<b>13,8</b>	<b>4,55</b>	<b>2,40*</b>	<b>0,09</b>

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с группой здоровых лиц (\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ ).

Если одно из значений формулы равнялось 0, то использовалась формула [3]:

$$RR = \frac{(a + 0,5) \times (d + 0,5)}{(b + 0,5) \times (c + 0,5)}$$

Показатель относительного риска обнаруживает, насколько чаще данное заболевание развивается у лиц, имеющих данный HLA-фактор, по сравнению с теми, у кого его нет. Наличие положительных ассоциаций данного заболевания соответствует значению  $RR > 1$ ; когда HLA-фактор встречается в группе больных реже, чем в контрольной группе, значение  $RR < 1$ , при отсутствии каких-либо ассоциаций значение показателя относительного риска близко к 1.

Этиологическую фракцию (EF), характеризующую силу положительной HLA-ассоциации (Svejgaard A., 1994), рассчитывали при значении величины относительного риска более 2,0 по формуле:

$$EF = \frac{(RR - 1) * F}{RR}$$

Превентивную фракцию (PF), характеризующую силу отрицательной HLA-ассоциации [8], рассчитывали при значении величины относительного риска менее 1,0 по формуле:

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

**Результаты.** Анализ распределения HLA-специфичностей в общей группе обследованных пациентов (табл. 1) показал, что у больных миастенией значительно повышена частота встречаемости HLA-B8 ( $RR = 3,82$ ,  $EF = 0,295$ ,  $2 = 28,26$ ,  $p < 0,001$ ), B18 ( $RR = 3,08$ ,  $EF = 0,228$ ,  $2 = 17,9987$ ,

$p < 0,001$ ). В локусе DRB1 аллель HLA-DRB1\*03 (табл. 2) определяется более чем в 2 раза чаще, чем в контрольной группе ( $RR = 2,53$ ,  $EF = 0,20$ ,  $2 = 8,43$ ,  $p < 0,001$ ). Протективное значение в отношении развития данного заболевания имеет специфичность HLA-B7: ее частота встречаемости в группе больных снижена по сравнению с контрольной группой почти в 2,5 раза (10,77 и 25,2%,  $2 = 6,92$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 1 и 2).

Аллель HLA-DRB1\*16 встречается в популяции достаточно редко, в нашем же исследовании аллель DRB1\*16 был обнаружен только у 8 человек, и выделить его как маркер, предрасполагающий к миастении, было бы неправомерным из-за малой численности данной группы.

Гаплотип HLA-A1, B8, DRB1\*03 является одним из самых распространенных среди европейского населения [9] как результат естественного отбора индивидумов с высоким иммунным ответом в отношении инфекции, что, собственно, и обуславливает гаплотип «сверхотвечаемости» HLA-B8, DR3 [10]. Поэтому данный гаплотип рассматривают в качестве маркера предрасположенности к аутоиммунным процессам вообще, а не как маркер конкретного заболевания.

На основании иммуногенетического обследования все больные были разделены на 3 группы в зависимости от наличия или отсутствия в генотипе ассоциированных с миастенией HLA-специфичностей B8 и DRB1\*03. Первую группу составили 35 (53,84%) больных с миастенией, у которых не было обнаружено предрасполагающих к заболеванию HLA-специфичностей. Вторую группу составили 13 (20%) больных с наличием одной из специфичностей: HLA-B8 или HLA-DRB1\*03. Третью группу составили 17 (26,16%) больных,

ТАБЛИЦА 3. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ МИАСТЕНИИ У БОЛЬНЫХ С НАЛИЧИЕМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ HLA-ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К МИАСТЕНИИ

Форма заболевания	Группа I B8 <sup>-</sup> DRB1*03 <sup>-</sup>	Группа II B8 <sup>+</sup> DRB1*03 <sup>-</sup> B8 <sup>-</sup> DRB1*03 <sup>+</sup>	Группа III B8 <sup>+</sup> DRB1*03 <sup>+</sup>
	% / абс.	% / абс.	% / абс.
Генерализованная без нарушения дыхания и сердечной деятельности (1)	79,41* (27)	61,53* (8)	58,82 (10)
Локальные формы (2)	10,29 (4)	7,69 (1)	0,00 (0)
Генерализованная с нарушением дыхания и сердечной деятельности (3)	10,29 (4)	30,78 (4)	41,17 (7)
Итого	100,00 (35)	100,00 (13)	100,00 (17)

**Примечание.** \* – различия достоверны между 1-й и 2-й, а также между 1-й и 3-й формами заболевания ( $p < 0,05$ ).

у которых обнаружены обе специфичности – HLA-B8 и HLA-DRB1\*03. В этих группах были изучены варианты клинического течения и эффективность лечения миастении.

Для миастении характерны следующие варианты клинических форм заболевания: генерализованная форма без нарушения дыхания и (или) сердечной деятельности, генерализованная форма с нарушением дыхания и (или) сердечной деятельности, локальные формы.

Частота встречаемости диагностированных нами клинических форм миастении у больных в зависимости от наличия или отсутствия HLA-генов «провокаторов» (B8 и DRB1\*03) представлена в таблице 3.

Как видно, в I группе больных, у которых отсутствуют обе HLA-предрасполагающих специфичности, преобладающей (71,41%) является генерализованная форма без нарушения дыхания и сердечной деятельности, также в данную группу вошли практически все больные (четверо из пяти) с локальными формами миастении. Больные с нарушением дыхания и сердечной деятельности в этой группе составили лишь 10,2%.

Среди больных III группы, имеющих обе провоцирующих миастению HLA-специфичности, более 40% имели генерализованную форму заболевания с нарушением дыхания и сердечной дея-

тельности, локальные формы заболевания в этой группе не встретились вообще. Группа больных с наличием в генотипе одной провоцирующей специфичности по представительству в ней различных клинических форм оказалась промежуточной по соотношению пациентов с наличием или отсутствием нарушений дыхания и сердечной деятельности.

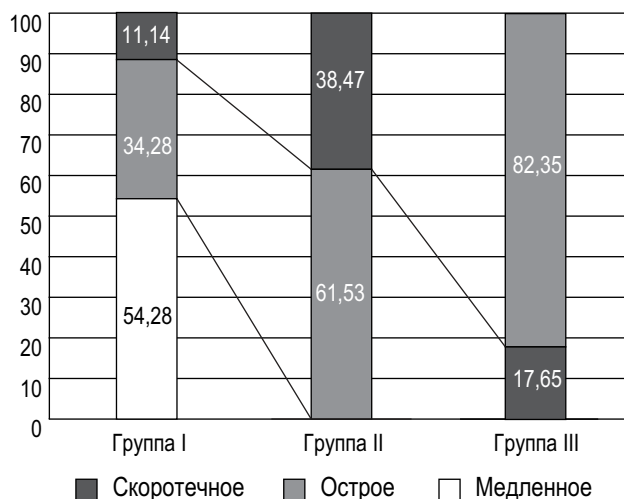
При изучении тяжести клинических проявлений (табл. 4) в выделенных группах было установлено, что в I группе легкая степень тяжести заболевания встречается более чем у половины больных, средняя – у 37,14% и тяжелая – у 8,57%. В двух остальных группах легкого течения заболевания вообще не встречается, преобладающей является средняя степень тяжести заболевания, а количество больных с тяжелым течением в III группе (как абсолютное, так и относительное значение) превышает таковое в первых двух группах и составляет 35,3%.

Очень важным для прогноза течения миастении является характер начала заболевания: наличие одного или сразу нескольких симптомов в дебюте, скорость развития симптоматики. Сравнительная оценка начала заболевания (рис. 1) в изученных группах больных показала, что у большинства больных I группы (54,3%) оно характеризовалось постепенным развитием миастенических симптомов на протяжении 1,5-2 лет. В дебюте заболевания

ТАБЛИЦА 4. ЗАВИСИМОСТЬ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОТ HLA-ГЕНОТИПА БОЛЬНОГО МИАСТЕНИЕЙ

Степень тяжести заболевания	Группа I (n = 35) (B8 <sup>-</sup> DRB1*03 <sup>-</sup> )	Группа II (n = 13) (B8 <sup>+</sup> или DRB1*03 <sup>+</sup> )	Группа III (n = 17) (B8 <sup>+</sup> DRB1*03 <sup>+</sup> )
	% / абс.	% / абс.	% / абс.
Легкая	54,29* (19)	0,00 (0)	0,00 (0)
Средняя	37,14 (13)	76,92** (10)	64,71* (11)
Тяжелая	8,57 (3)	23,8 (3)	35,29* (6)
Итого	100,00 (35)	100,00 (13)	100,00 (17)

**Примечания.** \* – различие достоверно по сравнению с тяжелой степенью тяжести в 1-й группе больных ( $p < 0,05$ ); во 2-й группе больных – по сравнению с легкой и тяжелой степенью тяжести ( $p < 0,01$ ); в 3-й группе – по сравнению с легкой степенью тяжести ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 1. Взаимосвязь варианта начала заболевания с наличием у больного миастении HLA-специфичностей B8 и DRB1\*03**

в большинстве случаев отмечалось появление какого-либо одного симптома. Наиболее характерным симптомом в начале заболевания являлся птоз, чаще односторонний, нарастающий при закрытии и открытии глаз. В среднем через 0,5 года птоз становился двусторонним, асимметричным. Примерно в это же время появлялась слабость в мимических мышцах лица или двоение в горизонтальной плоскости. Генерализация миастенических симптомов наступала через 8,5-15 месяцев. Важной чертой, характеризующей начало заболевания у этих больных, является наличие длительных ремиссий, не требующих приема АХЭП.

Во II группе больных преобладающим являлось острое начало заболевания (61,53%), скоротечное – в 38,47% случаев. Медленное развитие заболевания в этой группе не наблюдалось. Развитие полной клинической картины миастении у этих больных происходило в течение 1 года, наиболее часто – в 75% случаев – к 6,5 месяца. Дебют заболевания характеризовался появлением сразу

2-3 симптомов: глазодвигательные нарушения, слабость скелетной мускулатуры. Глазодвигательные нарушения характеризовались наличием двустороннего птоза, выраженным двоением по горизонтали и вертикали, нарастание птоза и двоения отмечалось при фиксации взора. Слабость и патологическая утомляемость в скелетной мускулатуре характеризовалась «типичной схемой двигательных расстройств» при миастении. Мышечная сила в состоянии покоя была в среднем 3-4 балла. У 3 больных отмечалось ограничение подвижности мягкого неба и «носовой» оттенок голоса. Периодически отмечалось улучшение состояния больных, но практически постоянно требовался прием антихолинэстеразных препаратов (АХЭП).

В III группе больных подавляющего большинства (82%) наблюдалось скоротечное развитие заболевания. Клиническая картина развивалась в считанные недели (в среднем за 2,5-4 недели), при этом клинические проявления были представлены сразу 3-5 симптомами. Эффект генерализации симптомов возникал уже к 3-4-й неделе. Глазодвигательные симптомы были представлены в полном объеме. Слабость и патологическая утомляемость скелетной мускулатуры характеризовалась вовлечением в процесс мышц дистальных отделов нижних конечностей, туловища и межреберных мышц. Мышечная сила в состоянии покоя составляла 2-3 балла. Характерным отличием в данной группе является более раннее присоединение расстройств жевания, глотания и речи. В некоторых случаях данные симптомы появлялись одновременно в самом начале заболевания. Развитие клинических проявлений не имело четких периодов улучшения, больные постоянно принимали АХЭП, часто с возрастанием дозировок, гормональная терапия назначалась на ранних сроках от момента начала заболевания.

Клинические варианты течения заболевания в группе обследованных нами больных были представлены следующими вариантами: стабильное,

**ТАБЛИЦА 5. ЗАВИСИМОСТЬ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ ОТ НАЛИЧИЯ HLA-ГЕНОВ «ПРОВОКАТОРОВ» МИАСТЕНИИ**

Варианты течения заболевания	Группа I (B8 <sup>-</sup> DRB1*03 <sup>-</sup> ) (n = 35)	Группа II (B8 <sup>+</sup> или DRB1*03 <sup>+</sup> ) (n = 13)	Группа III (B8 <sup>+</sup> DRB1*03 <sup>+</sup> ) (n = 17)
	% / абс.	% / абс.	% / абс.
Реградиентное	5,71 (2)	7,70 (1)	0,00 (0)
Стабильное	48,59* (17)	7,70 (1)	0,00 (0)
Ремиттирующие	20,00 (7)	23,07 (3)	5,89 (1)
Медленно прогрессирующие	22,85 (8)	61,53** (8)	82,35*** (14)
Быстро прогрессирующие	2,85 (1)	0,00 (0)	11,76 (2)
Итого	100,00 (35)	100,00 (13)	100,00 (17)

**Примечание.** \* – различия достоверны между I и II группами больных, также между I и III группами больных ( $p < 0,05$ );

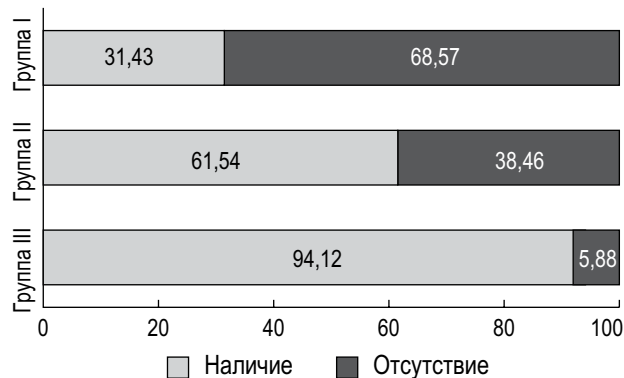
\*\* – различия достоверны между I и II группами больных ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – различия достоверны между I и III группами больных ( $p < 0,001$ ).

ремиттирующее, медленно и быстро прогрессирующее и регрессирующее течение заболевания. Зависимость варианта течения заболевания от наличия у больного предрасполагающих HLA-специфичностей представлена в таблице 5.

При определении связи между течением заболевания и HLA-генотипом получены следующие данные: стабильное течение в основном отмечалось только в I группе (у 48,59% больных,  $p < 0,05$ ); во II и III группах преобладал медленно прогрессирующий тип течения миастении (61,54%,  $p < 0,05$ ; 82,35%,  $p < 0,001$  соответственно). Регрессирующее течение наблюдалось у 3 больных: двоих из I группы и одного из II. Стабильное течение заболевания характеризовалось длительным отсутствием выраженных ухудшений общего состояния у больных и отсутствием нарастания миастенической симптоматики. Больные принимали постоянные дозы АХЭП, колебания в изменении доз АХЭП составляли не более 2 стандартных доз. Некоторые больные (9 человек) длительно (до 10 лет) не нуждались в приеме АХЭП. И только у одного больного из первой группы наблюдалось быстро прогрессирующий тип течения заболевания, по-видимому, в связи с сопутствующим онкологическим заболеванием.

Ремиттирующий тип течения заболевания характерен для 20% больных I группы, 23% больных II группы, в III группе он установлен лишь у 1 больного (5,89%). При ремиттирующем типе течения миастении у больных I группы в периоды ухудшения состояния требовалось усиление активности терапии – увеличения доз АХЭП на 2-4 стандартные дозы. Нарастание миастенической симптоматики в основном выражалось увеличением мышечной слабости и более выраженной патологической утомляемостью в скелетной мускулатуре. Ухудшения состояния больного, как правило, провоцировались острой респираторной инфекцией и возникали в осенний и весенний периоды. Необходимо отметить, что во II и III группах больных периоды ухудшения состояния характеризовались более длительным течением (до 2-3 месяцев) и требовали увеличения доз АХЭП в 2-2,5 раза от исходно принимаемых. Также более часто требовалось назначение поддерживающих доз преднизолона – для стабилизации процесса и улучшения состояния больных. У больных II и III групп не наблюдалось связи ухудшения состояния с вирусной инфекцией или весенне-осенними сезонами.

Медленно прогрессирующий тип течения заболевания у обследованных больных был характерен для групп II (61,54%) и III (82,35%). Данный тип течения миастении характеризуется неуклонным развитием миастенической симптоматики. Дозы АХЭП и преднизолона, которые приходится увеличивать для стабилизации состояния больного, были примерно равны в двух группах (40-100 мг преднизолона в сутки). Однако в III группе длительность применения АХЭП и преднизолона



**Рисунок 2.** Частота встречаемости сопутствующих аутоиммунных заболеваний у больных миастенией в зависимости от наличия в HLA-фенотипе специфичностей В8 и DRB1\*03

была больше, чем во II – на 3-4 месяца. У больных с наличием в генотипе HLA В8 и DRB1\*03 нередко требовалось усиление проводимой терапии за счет использования плазмафереза. Важной отличительной чертой медленно прогрессирующего типа течения между больными II и III групп было различие в сроках достижения ремиссии. У больных III группы ремиссии возникали не ранее 5-8 месяцев от начала ухудшения состояния и начала интенсивной терапии.

Быстро прогрессирующий тип течения миастении наблюдался у 2 больных из III группы, он характеризовался частыми, до 3-4 раз в год, продолжительными (до 1-1,5 месяца) периодами нарастания миастенической симптоматики, с нарушением дыхания, жевания, глотания, что требовало значительного увеличения дозы АХЭП и активной кортикостероидной терапии до 1,5 мг/кг массы тела ежедневно, с последующим переходом на мелко-прерывистую схему.

При сопоставлении частоты встречаемости сопутствующих аутоиммунных заболеваний и наличия у этих больных миастенией в HLA-фенотипе специфичностей В8 и DRB1\*03 выявлены следующие закономерности (рис. 2). В I группе достоверно реже обнаруживаются сопутствующие аутоиммунные заболевания – у 31,43% больных ( $p < 0,05$ ). Во II группе отмечается выраженная тенденция к увеличению встречаемости аутоиммунных заболеваний (61,54%). В III группе подавляющее число больных имели сопутствующие аутоиммунные заболевания: 16 из 17 человек (94,12%,  $p < 0,001$ ).

Распределение частоты встречаемости выявленных нозологических форм сопутствующих аутоиммунных заболеваний среди исследуемых групп больных миастенией представлено в таблице 6.

Установлено, что среди сопутствующих аутоиммунных заболеваний у больных миастенией достоверно чаще встречается аутоиммунный тиреоидит 68,57% ( $p < 0,01$ ). У больных I группы (В8<sup>-</sup> DRB1\*03<sup>-</sup>) встречаемость сопутствующих аутоиммунных заболеваний была наименьшей –

ТАБЛИЦА 6. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ МИАСТЕНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ В HLA-ФЕНОТИПЕ СПЕЦИФИЧНОСТЕЙ В8 И DRB1\*03

Нозологическая форма	Группа I (В8 <sup>+</sup> DRB1*03 <sup>+</sup> ) (n = 35)	Группа II (В8 <sup>+</sup> или DRB1*03 <sup>+</sup> ) (n = 13)	Группа III (В8 <sup>+</sup> DRB1*03 <sup>+</sup> ) (n = 17)	Итого
	% / абс.	% / абс.	% / абс.	
Аутоиммунный тиреозит (1)	36,66 (4)	75,00 (6)	87,50* (14)	68,57** (24)
Сахарный диабет I типа (2)	36,66 (4)	12,50 (1)	6,25 (1)	17,14 (6)
Полимйозит (3)	27,28 (3)	12,50 (1)	6,25 (1)	14,29 (5)

**Примечания.** \* – различия достоверны между I и III группами больных ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия достоверны между I и 2, а также между I и 3 нозологическими формами ( $p < 0,01$ ).

у 7 из 35 человек (31%). Все три нозологические формы представлены равномерно.

У больных II группы (В8<sup>+</sup> или DRB1\*03<sup>+</sup>) сопутствующие аутоиммунные заболевания встречаются уже чаще – у 61,5% пациентов, и у большинства из них диагностирована патология щитовидной железы, преимущественно аутоиммунный тиреозит. У больных III группы (В8<sup>+</sup>, DRB1\*03<sup>+</sup>) сопутствующие аутоиммунные заболевания выявлены у 94,5% больных, из них у подавляющего большинства – заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреозит и диффузный токсический зоб). При наличии гаплотипа HLA-B8, DRB1\*03 наблюдается более тяжелое течение как миастении, так и сопутствующего аутоиммунного заболевания.

Таким образом, на основании анализа проведенных исследований можно утверждать, что генетическая предрасположенность, степень выраженности миастенической симптоматики и характер течения миастении связан с аллелями HLA I и II класса.

У больных миастенией Северо-Западного региона России установлена положительная ассоциация заболевания с генами HLA-DRB1\*03, антигеном В8 и их межлокусным сочетанием; эти специфичности можно рассматривать в качестве маркеров генетической предрасположенности к развитию миастении. Протективное значение в отношении развития данного заболевания имеет специфичность HLA-B7.

Тяжесть клинических проявлений миастении и степень выраженности нарушения нервно-мышечного проведения, определяемая нейрофизиологическими методами, более выражены у больных, являющихся носителями аллеля DRB1\*03 и антигена В8.

Больным миастенией с наличием иммуногенетической предрасположенности для достижения стойкой ремиссии требуются более высокие дозы АХЭП и назначение гормональных иммуносупрессивных препаратов.

Оценка иммуногенетического статуса на ранних стадиях заболевания открывает перспективу для своевременной дифференциальной диагностики и прогнозирования развития клинических

вариантов течения заболевания и, следовательно, возможности оптимального и индивидуального методов подбора лечения и профилактики.

Для определения семейного риска развития миастении у ближайших родственников больных также может быть рекомендовано типирование аллелей HLA I и II класса.

## Список литературы

1. Жулев Н.М., Лобзин В.С., Дементьева Л.Н. Миастения детей и подростков. – СПб. – 1999. – 210 с.
2. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. – М.: Медицина, 1983. – 208 с.
3. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // Вестник Академии медицинских наук. – 1988. – № 7. – С. 48-51.
4. Серов В.В., Заратьянц О.В. Аутоиммунизация: новые факты, спорные вопросы, перспективы изучения // Тер. арх. – 1991. – № 6. – С. 4-11.
5. Фрейдлин И.С., Тоголян А.А. Клетки иммунной системы III–V. СПб.: Наука, 2001. – 390 с.
6. Matej H., Nowakowska B., Kalamarz M. HLA antigens and susceptibility to myasthenia gravis // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 1987. – Vol. 35, N 6 – P. 795-801.
7. Meier T., Marangi P., Moll J. A minigene of neural agrin encoding the laminin-binding and acetylcholine receptor-aggregating domains is sufficient to induce postsynaptic differentiation in muscle fibres // Eur. J. Neurosci. – 1998. – № 10. – P. 3141-3152.
8. Svejgaard A., Ryder L. HLA and disease association: detecting the strongest association // Tissue Antigens. – 1994. – № 43. – С. 18-27.
9. Terasaki P.I., Gjertson D.W. HLA. Oxford Press, USA, 1998.
10. Van Rood J.J. The role of HLA-typing in clinical kidney transplants: 30 years late. HLA matching is prime importance in bone marrow transplantation // Clin. Transplant. – 1993. – P. 434-435.

поступила в редакцию 13.03.2009

отправлена на доработку 14.06.2009

принята к печати 18.06.2009