

(19) **KG** (11) **562** (13) **C1**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И (51)<sup>7</sup> **A61B 10/00; G01N 33/35**  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту под ответственность заявителя (владельца) Кыргызской Республики

---

(21) 20010066.1

(22) 06.11.2001

(46) 30.04.2003, Бюл. №4

(71) Кыргызский научно-исследовательский институт туберкулеза (KG)

(72) Китаев М.И., Алишеров А.Ш., Тарасенко О.М., Тюребаева Б.Н. (KG)

(73) Китаев М.И. (KG)

(56) Литвинов В.И., Серова Л.Д., Поспелов Л.Е. и др. Определение HLA-DR фенотипа в качестве критерия прогноза туберкулеза // Иммунология, 1988. - №4. – С. 82-83.

**(54) Способ прогнозирования предрасположенности к туберкулезу в кыргызской популяции**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к иммунологии, и может быть использовано для выявления риска или предрасположенности организма к туберкулезу в кыргызской популяции. Задачей изобретения является расширение возможности способа путем прогнозирования генетической предрасположенности к туберкулезу в кыргызской популяции. Задача решается тем, что выявляют в организме антиген HLA-DR2 и дополнительно к нему DR7, BW62(15), BW53 и при увеличении частоты всего комплекса антигенов прогнозируют генетический риск к заболеванию. Способ позволяет формировать группы риска к заболеванию туберкулезом. 1 табл., 1 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно к иммунологии, и может быть использовано в прогнозировании риска или предрасположенности организма к туберкулезу.

Известен способ прогноза течения туберкулеза, где в качестве критерия служит антиген HLA-DR2 (Литвинов В.И., Серова Л.Д., Поспелов Л.Е. и др. Определение HLA-DR фенотипа в качестве критерия прогноза туберкулеза // Иммунология, 1988. - №4. - С. 82-89).

Однако способ применим только в определении течения туберкулеза, и не ставит задачу прогнозирования генетической предрасположенности к нему.

Задачей изобретения является расширение возможности способа путем прогнозирования генетической предрасположенности к туберкулезу в кыргызской популяции.

Задача решается тем, что в организме выявляют антиген HLA-DR2 и

дополнительно к нему DR7, BW62(15), BW53, при увеличении частоты всего комплекса антигенов и их сочетания прогнозируют генетический риск к заболеванию в данной популяции.

Способ осуществляют следующим способом.

У пациентов производят забор венозной крови, выделяют Т и В лимфоциты, определяют HLA-антигены в двухступенчатом микролимфоцитотоксическом тесте в модификации Национального института здоровья США (Ray T.C., 1978). При HLA-типировании в качестве клеток мишеней выступают Т-клетки, а при HLA-DR-типировании - В-лимфоциты.

При анализе полученных данных используют генетико-статистические методы обработки материала. Определяют частоту антигенов и генов, степень относительного риска (RR), величину этиологической фракции (Q), частоту гаплотипов и гаметную ассоциацию.

Степень относительного риска (RR-relative risk), или предрасположенность к туберкулезу у носителей соответствующего антигена HLA(RR), определяют по формуле [Woelf B. // Amer. J. hum. Genet. - 1955. - Vol. 19 - P. 251-253]:

$$RP = \frac{a \times d}{c \times b}$$

где a, b, c, d — значение альтернативных признаков в полях четырехпольной таблицы "2x2":

	Антиген	
	+	-
больные	a	b
здоровые	c	d

где a — число больных — носителей антигена;  
b — число больных, не несущих антиген;  
c — число здоровых людей — носителей антигена;  
d — число здоровых людей, не несущих антиген.

RR показывает во сколько раз чаще развивается заболевание у тех, кто имеет соответствующий антиген HLA по сравнению с теми, у кого он отсутствует.

Величина  $RR > 1$  означает, что антиген встречается чаще у больных (положительная ассоциация), а  $RR < 1$  - на снижение частоты антигена у больных (отрицательная ассоциация). Показатели относительного риска считают значимыми в клиническом плане при величине более 2.

Антигены иммунологического комплекса HLA локусов A, B, C и DR исследовали у 116 впервые выявленных больных туберкулезом легких и 120 практически здоровых лиц кыргызской национальности.

Группа больных туберкулезом легких включала 46 женщин и 70 мужчин в возрасте от 21 до 52 лет. У 90 больных обнаружили впервые выявленный инфильтративный туберкулез легких. 26 больных страдали фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Контрольная группа (доноры) включала 48 женщин и 72 мужчин в возрасте от 18 до 56 лет.

Исследования показали, что у кыргызов, больных впервые выявленным и хроническим туберкулезом легких, достоверно чаще, чем у здоровых лиц той же этнической принадлежности выявляются в HLA-фенотипе антигены B 15, BW53, BW62 при относительно высоких коэффициентах относительного риска, составляющих соответственно 23.8, 14.2 и 23.8 (табл.).

Таблица

HLA	Больные		Здоровые		RR	Р — достоверная разница по сравнению с нормой
	Частота антигена (%)	Частота гена (%)	Частота антигена (%)	Частота гена (%)		
B15	8.62	0.044	0	0	23.76	0.01
BW53	5.17	0.026	0	0	14.18	0.001
BW62	8.62	0.044	0	0	23.76	0.01
DR2	49.00	0.286	26.00	0.140	2.74	0.001
DR7	19.00	0.100	7.00	0.036	3.12	0.01

Пример. На прием пришел пациент, у которого в анамнезе туберкулезом была больна бабушка, и он хотел узнать, есть ли у него гены, сцепленные с туберкулезом и предрасполагающие риск к заболеванию. Было проведено иммунологическое типирование разработанным методом, установлен HLA-фенотип пациента - A2, A24; B15, BW53; DR2, DR7. Данное заключение позволило установить, что в фенотипе имеются антигены, сцепленные с туберкулезом легких B15, относительный риск (RR) составил 23.76, BW53 (RR-14.18) и DR7 (RR-3.12), DR2 (RR-2.74) (см. таблицу).

Таким образом, вероятность генетической предрасположенности составляла:  $23.76 + 14.18 + 3.12 + 2.74 = 43.8\%$  по сравнению с теми, у кого эти антигены отсутствовали.

Таким образом, способ позволяет более точно сделать прогноз риска к туберкулезу у кыргызской популяции. Этот способ может быть использован и при изучении предрасположенности организма к туберкулезу у лиц другой национальности, но возможно с относительными поправками к частоте наличия антигенов и генов в организме.

### Формула изобретения

Способ прогнозирования предрасположенности организма к туберкулезу в кыргызской популяции путем выявления антигена HLA-DR2, отличающийся тем, что дополнительно к нему выявляют DR7, BW62(15), BW53 и при увеличении частоты всего комплекса антигенов прогнозируют генетический риск к заболеванию.

Составитель описания  
Ответственный за выпуск

Усубакунова З.К.  
Арипов С.К.