

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ
НАУЧНЫЕ ТРУДЫ



ОЦЕНКА
И КОРРЕКЦИЯ
СОСТОЯНИЯ
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
В КЛИНИКЕ
И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ответственные редакторы:
профессор В. А. КОЗЛОВ,
канд. мед. наук Г. З. ШУБИНСКИЙ

Новосибирск — 1987

Н. Н. Вольский, В. Ф. Прокофьев, В. И. Коненков,
В. А. Козлов, И. А. Воронова

МЕТОД ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТ В КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ БОЛЕЗНИ БЕХТЕРЕВА

Этиология болезни Бехтерева до настоящего времени остается недостаточно выясненной. Однако известны некоторые признаки, такие как пол, возраст, HLA-антигены, распределение которых в популяции больных анкилозирующим спондилоартритом заметно отличается от их распределения в здоровой популяции, что говорит о связи этих признаков с патогенезом заболевания. Целью данной работы было использование таких информативных признаков для оценки той роли, которую играют отдельные этиологические факторы в возникновении болезни Бехтерева. В качестве инструмента анализа нами предлагается метод этиологических компонент, предусматривающий следующие теоретические предпосылки [2]:

1. Болезнь возникает у конкретного индивида при одновременном выполнении нескольких независимых друг от друга условий. Все эти условия необходимы для возникновения болезни, и, если хотя бы одно из условий отсутствует у данного индивида, то этот человек не заболевает. При этом вероятность возникновения болезни равна произведению вероятностей всех необходимых условий.

$$P(\text{болезни}) = P(D_1) \times P(D_2) \times \dots \times P(D_n),$$

где D_1, D_2, \dots, D_n — необходимые условия.

2. Для каждого из необходимых условий исследуемого

явления можно определить то влияние, которое оказывает условие на возникновение данного явления (следствия). За меру оказываемого влияния принят логарифм вероятности условия, причем основанием логарифма служит вероятность следствия [2]:

$$E_i = \log_p p_i,$$

где: E_i — влияние, оказываемое условием D_i на возникновение следствия [2]; P — вероятность следствия; p_i — вероятность условия D_i .

При таком определении влияния, чем меньше вероятность условия, тем большее влияние оказывает оно на возникновение следствия. Кроме того, общее влияние нескольких условий равно сумме их влияний, а сумма влияний всех необходимых условий равна единице:

$$E_{1+2} = E_1 + E_2 \text{ и } E_1 + E_2 + \dots + E_i = 1,$$

так как:

$$\log_p (p_1 \times p_2) = \log_p p_1 + \log_p p_2;$$

$$\log_p p_1 + \log_p p_2 + \dots + \log_p p_i = \log_p P = 1.$$

Принятие этих, образующих методологическую основу, предпосылок позволило нам проанализировать этиологическую структуру болезни Бехтерева и количественно оценить влияние обуславливающих факторов, необходимых для возникновения этого заболевания.

Требующиеся для анализа статистические данные были получены нами при обследовании 63 больных достоверным анкилозирующим спондилоартритом (АС) и 77 здоровых доноров, проживающих в г. Новосибирске. Частота болезни Бехтерева в нашей популяции была установлена при обследовании 2300 жителей г. Новосибирска, образующих случайную выборку. Клиническая характеристика больных и клинические критерии, на основании которых устанавливался диагноз болезни Бехтерева, были описаны нами ранее [6, 7]. Фенотип здоровых лиц и больных АС по антигенам HLA-системы определяли по общепринятым методикам [4, 8]. Достоверность отличий по частоте встречаемости этих антигенов в группах здоровых и больных оценивали, используя точный критерий Фишера [3].

Известно, что распределение частот некоторых антигенов HLA-системы у больных АС достоверно отличается от распределения их у здоровых людей, благодаря чему эти анти-

гены могут служить маркерами предрасположенности к данному заболеванию. Аналогичными маркерами могут также служить пол и возраст. Поскольку сцепленные с болезнью маркеры (в частности, HLA-антигены) обнаруживаются не у всех больных, чаще всего предполагается, что эти, определяемые нами, признаки не участвуют непосредственно в патогенезе болезни, а сцеплены с некими внутренними (недоступными для исследования) факторами, наличие которых необходимо для возникновения заболевания [4, 9]. Исходя из такой точки зрения, нами была принята следующая схема, объясняющая связь болезни с исследуемыми маркерными признаками:

$$\begin{array}{c} M_1 \quad M_2 \\ | \quad | \\ D_1 \times D_2 \times \dots \times D_x \rightarrow AC, \end{array}$$

где: AC — анкилозирующий спондилоартрит; D_1 , D_2 и т. д. — неизвестные факторы (условия), наличие которых необходимо для возникновения AC; D_x — совокупность необходимых условий болезни, маркеры для которых неизвестны; M_1 , M_2 и т. д. — маркирующие признаки, сцепленные с обуславливающими болезнью факторами.

Болезнь Бехтерева в соответствии с этой схемой возникает при одновременном наличии нескольких необходимых условий, которые мы не можем определять непосредственно, но о которых мы можем судить по сцепленным с ними маркерным признакам.

Если условия D_1 , D_2 , ..., D_x (и их маркеры) статистически независимы друг от друга, то вероятность заболевания равна произведению вероятностей условий:

$$P(D_1) \times P(D_2) \times \dots \times P(D_x) = P(AC).$$

Так как невозможно прямо определить частоту условий, необходимых для возникновения болезни, то их вероятность оценивалась на основании частот сцепленных с ними маркерных признаков.

Из определения условной вероятности следует [1], что

$$P(M/D) \times P(D) = P(D/M) \times P(M),$$

где: $P(D)$ — вероятность признака D в исследуемой популяции, $P(M)$ — вероятность признака M ; $P(M/D)$ — условная вероятность M при наличии D ; $P(D/M)$ — условная вероятность D при наличии M . Тогда:

$$P(D) = \frac{P(M)}{P(M/D)} \times P(D/M).$$

Поскольку $P(D/M) \leq 1$, то:

$$P(D) \leq \frac{P(M)}{P(M/D)}$$

Учитывая, что условие D необходимо для возникновения болезни Бехтерева, и, следовательно, всякий больной обладает признаком D , очевидно, что условная вероятность признака M при наличии D равна вероятности признака M в группе больных АС: $P(M/D) = P(M/AC)$. Поэтому вышеприведенное неравенство можно заменить равносильным неравенством:

$$P(D) \leq \frac{P(M)}{P(M/AC)}.$$

Таким образом, для того, чтобы оценить вероятность условия D в исследуемой ситуации, нам необходимо знать частоты сцепленного с ним признака M в общей популяции и в популяции больных АС. В табл. 1 указаны маркерные признаки, частота которых в группе больных АС достоверно отличается от их частоты в группе здоровых людей. При этом в таблице приведены частоты этих маркеров в общей популяции жителей г. Новосибирска (включающей и здоровых, и больных АС), в группе больных анкилозирующим спондилоартритом в целом (АС) и в группах с периферической (ПАС) и центральной (ЦАС) формами этого заболевания. Оценкой распределения по полу и возрасту в общей популяции служили данные Всесоюзной переписи 1970 г. для городского населения РСФСР [5].

Таблица 1

Частоты маркерных признаков в общей популяции жителей г. Новосибирска и у больных болезнью Бехтерева

Маркерные признаки	Условие	Частота признака			
		общая популяция	АС	ЦАС	ПАС
В27	D_1	0,1090	0,9520*	0,9750*	0,9130*
Мужской пол	D_2	0,4610	0,8890*	0,9000*	0,8700*
Возраст до 30 лет	D_3	0,2740	0,3970*	0,3000*	0,5650*
А1	D_4	0,2139	0,2381	0,2000	0,3043*
АII	D_5	0,0913	0,1587*	0,1250	0,2174*

Примечание: достоверное отличие от частоты в общей популяции обозначено * ($p < 0,05$).

Таблица 2

Оценки вероятностей необходимых условий, вычисленные на основании частот маркерных признаков в общей популяции и у больных болезнью Бехтерева

Условие	Вероятность условия		
	АС	ЦАС	ПАС
D ₁	0,114	0,112	0,119
D ₂	0,519	0,512	0,530
D ₃	0,690	—	0,485
D ₄	0,898	—	0,703
D ₅	0,575	—	0,420

На основании этих, полученных при обследовании, данных частот маркерных признаков были вычислены оценки вероятностей условий, необходимых для возникновения болезни Бехтерева и ее клинических форм. Они приведены в табл. 2. При этом, согласно выведенному нами ранее неравенству, истинные вероятности условий меньше их оценок, представленных в табл. 2

Согласно данным, полученным при обследовании 2300 случайно выбранных жителей г. Новосибирска, болезнь Бехтерева встречается в нашей популяции с частотой 0,06%, т. е. $P(АС) = 0,0006$. Среди 63 больных АС у 23 человек была диагностирована периферическая форма, а у 40 человек — центральная форма заболевания. Следовательно, в общей популяции частота ПАС равна 0,00022, а частота ЦАС — 0,00038.

Из табл. 2 видно, что в возникновении болезни Бехтерева участвуют по меньшей мере 5 обуславливающих факторов: D₁, D₂, D₃, D₄, D₅. При этом условия D₃, D₄ и D₅ необходимы для возникновения только ПАС, но не оказывают влияние на возникновение ЦАС. Поэтому этиологическая структура АС может быть представлена следующим образом:

$$\begin{array}{l}
 \text{B27 Пол} \\
 \begin{array}{ccc}
 | & | & \\
 D_1 \times D_2 & \times D'_x & \rightarrow \text{ЦАС} \\
 & \times D_3 \times D_4 \times D_5 \times D''_x & \rightarrow \text{ПАС.} \\
 & | & | & | \\
 & \text{возраст A1} & \text{A11} &
 \end{array}
 \end{array}$$

Учитывая, что истинная вероятность условий меньше их оценок, приведенных в табл. 2, за величины вероятностей D₁ и D₂ мы можем принять наименьшие из полученных оценок (0,112 и 0,512, соответственно). Теперь, используя полученные оценки вероятностей условий и вероятностей возникновения обеих форм заболевания, можно вычислить вероятности D_x' и D_x'', т. е. тех суммарных дополняющих условий, маркеры для которых нам неизвестны:

$$P(D_1) \times P(D_2) \times P(D_x') = P(\text{ЦАС})$$

$$0,112 \times 0,512 \times 0,0066 = 0,0038$$

и

$$P(D_1) \times P(D_2) \times P(D_3) \times P(D_4) \times P(D_5) \times P(D_x'') = P(\text{ПАС})$$

$$0,112 \times 0,512 \times 0,485 \times 0,703 \times 0,420 \times 0,0268 = 0,00022$$

Знание вероятностей условий, необходимых для каждой из форм заболевания, позволяет нам вычислить то влияние, которое каждое из условий оказывает на возникновение болезни. Логарифмируя полученные вероятности по основанию 0,0038 (для ЦАС) или 0,00022 (для ПАС), получаем:

$$\text{ЦАС: } E_1 + E_2 + E_x' = 1$$

$$0,278 + 0,085 + 0,638 = 1$$

$$\text{ПАС: } E_1 + E_2 + E_3 + E_4 + E_5 + E_x'' = 1$$

$$0,260 + 0,079 + 0,086 + 0,042 + 0,103 + 0,430 = 1$$

Полученные нами результаты показывают, что наибольшим влиянием на возникновение болезни Бехтерева обладает условие D_1 , сцепленное с HLA-антигеном В27: для ЦАС влияние этого условия составляет не менее 28% от общего влияния всех условий заболевания, а для ПАС — не менее 26%.

Выводы

1. Используемый в данной работе метод этиологических компонент позволяет количественно оценить и представить в наглядной форме то влияние, которое оказывают отдельные обуславливающие факторы на возникновение болезни, и выявить условие с наибольшим влиянием.

2. В комплекс необходимых условий болезни Бехтерева входят 5 условий, маркерами которых являются пол, возраст и HLA-антигены В27, А1, А11. При этом условия, связанные с полом и антигеном В27, необходимы для обеих форм заболевания, а наличие трех других условий необходимо только для периферической формы болезни.

3. Суммарное влияние условий, связанных с маркерными признаками, составляет: для ЦАС — не менее 36%, для ПАС — не менее 57%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вентцель Е. С. Теория вероятностей. — М.: Физматгиз, 1962.—564 с.
2. Вольский Н. Н. Об экспликации понятия «причина» // Методологические

- проблемы развития науки.— Новосибирск, 1984. Деп. в ИНИОН АН СССР 15.10.84, № 18500.
3. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.— Л.: Медицина, 1978.—296 с.
 4. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика.— М.: Медицина, 1983.— 208 с.
 5. Итоги Всесоюзной переписи населения 1970 г.— М.: Статистика, 1972.— Т. 2.—272 с.
 6. Прокофьев В. Ф., Коненков В. И., Старостина Н. М. и др. Иммуногенетика диффузных заболеваний соединительной ткани//Профилактика, диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний и вторичных иммунодефицитов/Тез. докл. Всес. конф.— Новосибирск, 1985.— Т. 1.— С. 65—66.
 7. Старостина Н. М., Прокофьев В. Ф., Коненков В. И., Лозовой В. П. Иммуногенетика болезни Бехтерева//X Европейский конгресс ревматологов. Тез. докл.— М.—1983.— С. 11.
 8. Terasaki P. I., McClelland J. D. Microdotplet assay of human cytotoxins// Nature.—1964.— V. 204, N 4962.— P. 998—1000.
 9. Albert E., Gotze D. The major histocompatibility system in man// The major histocompatibility system in man and animals.— Berlin-Heidelberg-New York: Spinger Verlag, 1977.— P. 7—77.