

Раздел III. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА
В СРЕДНЕ-УРАЛЬСКОМ РЕГИОНЕ
(предварительное сообщение)

Б.Л.Расовский, Т.И.Северина, Л.Г.Ахмедьянова

Основным эндогенным фактором, способствующим реализации сахарного диабета II типа (инсулиннезависимый сахарный диабет - ИНЗСД), является наследственная предрасположенность по аутосомно-доминантному типу. Несмотря на очевидность этого положения, разделяемого всеми ведущими диабетологами мира, генетические маркёры ИНЗСД достоверно не идентифицированы. Если сахарный диабет I типа тесно ассоциирован с определенными антигенами системы HLA (преимущественно DR3 и DR4), то для ИНЗСД такая связь не показана (*Yudworth A.G., Wodrow J.C.*, 1977; *Hostertson J.R.*, 1980; *Platz R.*, 1982; Кудрякова С.В., Славина Л.С., Миткевич С.П. и соавт., 1984; *Kobbezzing J.*, 1987; *Hitman G.A., Niven A.G.*, 1989; *Taylor R.*, 1989), хотя отдельные авторы оспаривают это утверждение. Так, по данным М.Минева, Е.Бозаджиевой, Л.Цветанова и соавт. (1979), у больных ИНЗСД выявлена слабая связь с HLA-антигенами B15 и B21. *L. Gzoor, S. Koskimies, R. Pelkonen et al.*, (1983) отметили, что при ИНЗСД антигены HLA Cw4, B15 и B35 встречаются значительно чаще, а специфичности B22 и Cw5 - существенно реже, чем у здоровых. В восточно-европейской популяции выявлены слабые позитивные ассоциации ИНЗСД с антигенами HLA A1, A10, B12, DR7 и негативные - с антигенами A2, B5, B7, DR3 (Балаболкин М.И., Мазовецкий А.Г., Зарецкая Ю.М. и соавт., 1980; Беркос А.С., Оркодашвили Л.Ш., Потин В.В., 1990).

Некоторые работы свидетельствуют, что аутоиммунный компонент и инсулинпотребность при ИНЗСД контролируются системой антигенов HLA. *T. Furusho, H. Yoshimizu, K. Kosaka et al.* (1984) установили, что у больных ИНЗСД с быстро появляющейся инсулинпотребностью HLA-антигены DR3, DR4, DR3/4 выявляются чаще, а DR2 и DR5 - реже, чем в популяции. Катамнестическое исследование при ИНЗСД показало, что концентрация С-пептида у носителей DR3/4 прогрессивно снижалась, а в отсутствие этих антигенов не изменялась (*Gzoor L., Gzoor R., Koskimies S.*, 1986). По данным *T. Kobayashi, T. Hah, K. Kosaka et al.* (1987), у больных ИНЗСД с высоким титром антиостровковых клеток (АОК) частота выявления антигенов HLA Bw54 и DR4 была достоверно выше, чем у лиц с низким титром АОК. Сущест -

венно, что функция бета-клеток при ИНЗСД значительно угнеталась при одновременном наличии гетерозиготности по HLA *DQ3/4* и повышенной частоты встречаемости АОК (*Grapp L., Hettler A., Grapp L.* 1988). Однако, по мнению М.И. Балаболкина (1989, 1991), раннее проявление инсулинпотребности при ИНЗСД скорее характерно для особой, медленно прогрессирующей формы манифестации сахарного диабета I типа.

Таким образом, вопрос о роли системы HLA в патогенезе ИНЗСД далек от решения и требует более углубленного изучения. Иммуногенетическое исследование при ИНЗСД в средне-уральском регионе ранее не проводилось, что и явилось целью настоящей работы.

В 1984-90 гг. в эндокринологической клинике УрГМИ обследовано 105 больных сахарным диабетом II типа (41 мужчина и 64 женщины). Средний возраст пациентов составил 46,6 лет. Диагноз был установлен на основании характерных жалоб, постепенного начала заболевания, среднего или старшего возраста пациентов к моменту манифестации болезни, наличия ожирения у большинства больных, резистентности к кетозу, нормального уровня суточного инсулина, отсутствия потребности в экзогенном инсулине. Углеводный обмен у больных корректировался диетой и пероральными препаратами. Длительное катамнестическое наблюдение позволило уверенно подтвердить диагноз ИНЗСД.

Контрольную группу составили 500 доноров крови Свердловской областной станции переливания крови. Все обследованные - русские, коренные жители средне-уральского региона в третьем поколении, не состоящие в кровном родстве. Группы больных и здоровых оказались достаточно репрезентативными, поскольку по полу, возрасту, национальной и региональной принадлежности относились к одной генеральной совокупности.

Типирование антигенов системы HLA проводили с помощью стандартного двухступенчатого метода комплементзависимой цитотоксичности (*Yasuki P., McClelland J.*, 1964) с использованием панелей анти-HLA-сывороток Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови. Фенотипирование каждого пациента осуществлялось не менее двух раз и позволяло открывать 40 антигенов I класса системы HLA. Для удобства статистического анализа антигены-сплиты были отнесены к более широкой специфичности.

Сопоставление с контрольной группой проводили с помощью критерия согласия (χ^2) при учете одной степени свободы, относительный риск (RR) определяли по формуле *B. Woolf* (1955), атрибутивный риск или этиологическую фракцию (δ) оценивали по формуле *B. Thomson* (1983), частоту гаплотипов (f) исследовали непрямой методом с ис -

пользованием показателя гаметной ассоциации по методу *P. Hottel* (1970).

Итогом нашего исследования стали следующие результаты.

Достоверно ($p < 0,05$) чаще, в сравнении с контролем, у больных ИНЗСД встречались антигены A28 ($\chi^2=8,79$), B5 ($\chi^2=5,31$) и B13 ($\chi^2=4,46$). Эти же антигены выявили наиболее выраженную связь с заболеванием по показателю атрибутивного риска (соответственно 0,096-0,098-0,091). Существенно ($p < 0,01$) реже, чем у здоровых, при ИНЗСД отмечено представительство специфичностей Cw4 ($\chi^2=8,20$) и Cw6 ($\chi^2=9,58$). Критерий относительного риска развития ИНЗСД был позитивно связан с носительством антигенов HLA A28 ($OR=2,94$) и CwI ($OR=2,14$) и негативно - с антигенами Cw6 ($OR=0,37$), B35 ($OR=0,43$) и Cw4 ($OR=0,47$).

Наиболее высокую частоту с учетом неравновесного сцепления показали гаплотипы HLA A3-B7 ($\phi=6,46 \cdot 10^{-2}$), A2-B7 ($\phi=6,23 \cdot 10^{-2}$) и A2-B13 ($\phi=5,45 \cdot 10^{-2}$). Среди двуантигенных фенотипов системы HLA наиболее часто встречались A2,2 (15,24%), A2,3 (9,52%), A1,2 (8,57%) и A2,9 (8,57%). Таким образом, значимость парного носительства определяет, прежде всего, наличие антигена HLA-A2.

Все вышеописанные ассоциации специфичностей системы HLA с ИНЗСД относятся к разряду слабых и сами по себе не имеют очевидной диагностической и прогностической ценности. Для уточнения роли системы гистосовместимости в генезе ИНЗСД в последующем представляется целесообразным выяснить возможную корреляцию носительства определенных антигенов, гаплотипов и фенотипов HLA с остаточной секрецией инсулина, серологическими показателями аутоиммунного процесса в островковой ткани поджелудочной железы, инсулинпотребностью в катамнезе больных ИНЗСД. Весьма важным и информативным может также явиться сравнительное изучение спектра антигенов HLA при сахарном диабете I и II типов.

ДИАБЕТОГЕННЫЕ ВИРУСЫ И СИСТЕМА HLA У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Т.И.Северина, Н.Я.Венедиктова,
Б.Л.Расовский

Проблема этиологии и патогенеза инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) весьма далека от разрешения, однако общая концепция заболевания единодушно разделяется всеми ведущими диабетологами. Согласно современным представлениям, развитие ИЗСД у лиц с иммуногенетической предрасположенностью к этому заболеванию может провоцировать острая вирусная инфекция (Балаболкин М.И., 1987; Панков Ю.А., Чехрано -