

к моменту ее удаления путем интенсивной инфузионной терапии с включением белковых растворов, кровезаменителей и крови.

Необходимость оперативного лечения данного заболевания делает неизбежным тесное взаимодействие хирурга-эндокринолога и анестезиолога.

АНТИГЕНЫ СИСТЕМЫ HLA ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА (предварительное сообщение)

Б.Л.Расовский, А.В.Тарасов, Л.Г.Ахмедьянова

Многофункциональность генов большого комплекса гистосовместимости человека выразилась в их способности определять предрасположенность индивида к поражению определенным заболеванием. В многочисленных работах по обнаружению коррелятивных связей между антигенами системы HLA и болезнями получены четкие, многократно подтвержденные позитивные ассоциации, некоторые из которых не имеют популяционной рестрикции.

Среди заболеваний надпочечных желез наиболее достоверная и сильная связь показана для носителей антигена HLA-B14 с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефектом фермента 21-гидроксилазы (Chrousos Y.P., Loriaux D.L., Mann D., Cutler Y., 1982; Bone R., Mornet E., Couvillain, 1987). Предполагают, что ген, определяющий 21-гидроксилазную недостаточность, локализуется на коротком плече шестой аутосомной хромосомы и передается вместе с ее участками, кодирующими антигены системы HLA (Bone R., Couvillain, Pomarède R. et al., 1982). Позднее была выявлена тесная ассоциация сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников с HLA-A*47 (Höller W., Scholz S., Knorr D. et al., 1985; Stoner E., Kuhnle U. et al., 1986). К HLA-зависимым заболеваниям отнесена также аддисонова болезнь, связанная с аутоиммунным поражением надпочечников, при которой обнаружено повышенное носительство антигенов B8 и DR3 (Bettlerle C., Scali C., Pedini G. et al., 1988; Feig D., Williams J., Vague, 1988).

Работы, посвященные изучению HLA-системы при болезни и синдроме Иценко-Кушинга, немногочисленны и противоречивы. По данным исследовательской группы А.Б.Андрусенко (1994), располагающей самым большим опытом тканевого типирования при болезни Иценко-Кушинга (более 200 больных), это заболевание слабо ассоциировано с HLA-антигенами A10,

A25(10), B27, Вw4I, ~~DR~~ 4, ~~DR~~ 7 и гаплотипами B27-~~DR~~ 4, B27-~~DR~~ 5.

Целью настоящей работы стало сравнительное иммуногенетическое исследование заболеваний, сопровождающихся разнонаправленным функциональным и иммунологическим ответом, – хронической надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза (ХНН) и болезни Иценко-Кушинга (БИК).

Обследовано 23 больных ХНН (7 мужчин и 16 женщин) и 22 больных БИК (6 мужчин и 16 женщин). Средний возраст пациентов составил 38,3 года. Диагноз заболевания установлен на основании типичных жалоб, анамнеза, клинических проявлений и подтвержден данными лабораторного (гормонального, радиоиммунологического) и рентгенологического исследования.

HLA-типирование проводили стандартным двухступенчатым методом комплементзависимой цитотоксичности (Terasaki P., McClelland, 1964) с помощью панели сывороток, позволяющей открывать 40 антигенов I класса системы HLA. Контрольную группу составили 500 здоровых доноров. Для оценки ассоциативных связей между HLA-системой и болезнями были использованы следующие показатели: χ^2 – критерий согласия, определяемый с учетом одной степени свободы; RR – показатель относительного риска (Woody B., 1955); δ – этиологическая фракция или атрибутивный риск (Thomson G., 1983); igd – иммуногенетическая дивергенция (Расовский Б.Л., 1991).

При HLA-типировании больных ХНН достоверного отклонения от нормального распределения антигенов системы HLA не выявлено. Умеренно повышенный критерий относительного риска обнаружили специфичности HLA A28 и Cw I (RR = 2,17). Наиболее высокий показатель атрибутивного риска установлен для антигена A9 (δ = 0,155). Существенное снижение относительного риска представили антигены HLA B12 (RR = 0,18) и A10 (RR = 0,37). Достоверное ($p < 0,05$) отклонение от контроля при БИК показали HLA-антигены B18 (χ^2 = 3,95) и Cw3 (χ^2 = 3,86), причем по критерию относительного риска первый из них обнаружил наиболее высокую позитивную (RR = 2,71), а второй – негативную (RR = 0,17) ассоциацию с заболеванием. Достаточно выраженную генетическую связь с БИК по показателю атрибутивного риска выявили антигены Cw4 (δ = 0,234), B35 (δ = 0,154) и B18 (δ = 0,143). Следует также отметить, что часто встречающийся в группе здоровых антиген HLA Cw6 (A = 24,20%, p = 0,1294) у больных ХНН и БИК не обнаружен.

Хотя при сравнительном анализе спектра антигенов системы HLA при ХНН и БИК достоверное ($p < 0,05$) различие в частоте носительства

установлено только для антигенов В12 ($\chi^2=4,50$) и Сн-3 ($\chi^2=3,97$), приведенные выше данные свидетельствуют о совершенно различных положительных и отрицательных связях специфичностей системы гистосовместимости с исследуемыми заболеваниями. Иммуногенетическую гетерогенность ХНН и БИК уверенно подтверждает показатель ϵ_{gd} , дающий наи-более полное представление о степени близости или различия двух сравниваемых групп, поскольку в расчет принимаются все известные аллели системы HLA. Если ϵ_{gd} между группой контроля и ХНН и группой контроля и БИК составили соответственно $2,68 \times 10^{-2}$ и $2,58 \times 10^{-2}$, то ϵ_{gd} ХНН - БИК была существенно выше - $3,80 \times 10^{-2}$.

Таким образом, можно предположить, что разнонаправленность иммунологических реакций при первичном гипокортицизме (ХНН) и вторичном гиперкортицизме (БИК) контролируется различными структурами иммунно-генетического надзора. Дальнейшее проспективное исследование с привлечением большего материала позволит уточнить высказанное предположение.