

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.16-02:616.379-008.64]-053.2-092-07:577.21

Е. Б. Кравец, Е. В. Юрченко, М. Б. Фрейдин, Ю. Г. Самойлова, Е. А. Солодилова

ВЗАИМОСВЯЗЬ I/D-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АСЕ И T174M-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА AGT С ДИАБЕТИЧЕСКИМИ МИКРОАНГИОПАТИЯМИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Сибирский государственный медицинский университет, НИИ медицинской генетики Томского научного центра СО РАМН

Целью исследования явились изучение роли генов-кандидатов ренин-ангиотензиновой системы в развитии микроангиопатий у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, а также систематизация по значимости факторов риска развития диабетических микроангиопатий для обоснования оптимальных подходов к профилактике и терапевтической коррекции. Обследовано 138 детей (73 мальчика и 65 девочек), больных СД 1-го типа. Средний возраст обследованных составил $13,2 \pm 0,3$ года.

На основании полученных данных можно предположить, что пациенты с СД 1-го типа — носители аллеля D имеют генетическую предрасположенность к развитию диабетической нефропатии. Установлена ассоциация I/D-полиморфизма гена АСЕ с развитием диабетической нефропатии у детей с СД 1-го типа в сибирской популяции. Аллель I гена АСЕ реже встречается у больных СД с наличием нефропатии ($p > 0,05$) и является фактором, уменьшающим риск ее развития. Наличие ассоциации между аллелем D и развитием диабетической нефропатии свидетельствует о вкладе полиморфизма гена АСЕ в регуляцию выработки ангиотензинпревращающего фермента, играющего важную роль в патогенезе данного осложнения. Не обнаружено ассоциации изучаемого полиморфизма с наличием у больного сочетания диабетической нефро- и ретинопатии. Анализ ассоциаций T174M-полиморфизма гена AGT с диабетическими микроангиопатиями показал, что при сравнении распределения гена AGT в группах больных с микроангиопатиями и без них статистически значимых различий не обнаружено. Была установлена ассоциация аллеля T гена AGT с СД 1-го типа, подтвержденная отрицательным TDT-тестом на ассоциацию со здоровыми сибсами. Также обнаружена ассоциация аллеля T с диабетической нефропатией.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, микроангиопатии, дети, подростки.

The purpose of the study was to examine a role of candidate genes of the renin-angiotensin system in the development of microangiopathies in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM) and to systematize the risk factors of development of diabetic microangiopathies in order to substantiate the optimal approaches to prevention and therapeutic correction. A hundred and thirty-eight children (73 boys and 65 girls) with type 1 DM were examined. Their mean age was 13.2 ± 0.3 years.

Based on the findings, it may be assumed that patients with type DM who are the carriers of the D allele are genetically predisposed to the development of diabetic nephropathy. An association of the ID polymorphism of the ACE gene with the development of diabetic nephropathy was established in children with type 1 DM in the Siberian population. Allele I of the ACE gene ACE less frequently occurs in DM patients with nephropathy ($p > 0.05$) and a factor that reduces the risk of its development. The association of the D allele with the development of diabetic nephropathy suggests that the polymorphism of the ACE gene contributes to the regulation of generation of angiotensin-converting enzyme that plays an important role in the pathogenesis of this complication. There was no association of the polymorphism in question with the concomitance of diabetic nephro- and retinopathy in the patient. Analysis of the associations of the T174M polymorphism of the AGT gene with diabetic microangiopathies revealed no statistically significant differences when the distribution of the AGT gene was compared in the groups of patients with and without microangiopathies. There was an association of the T allele of the AGT gene with Type 1 DM, as evidenced by a negative TDT test in with healthy sibs. An association of the T allele with diabetic nephropathy was also ascertained.

Key words: renin-angiotensin system, microangiopathy, children, adolescents.

К достижениям в диабетологии последних десятилетий следует отнести доклиническую диагностику микрососудистых осложнений и новые возможности в области молекулярной генетики, которые открыли перспективы в изучении патогенеза этих состояний [1, 3, 7].

В настоящее время методами молекулярной генетики доказано, что у человека гены многих ферментов и рецепторов характеризуются наличием одного или нескольких структурных полиморфизмов, которые оказывают влияние на функциональную активность кодируемых белков. Эти специфические для конкретной патологии маркеры могут быть выявлены задолго до ее клинической манифестации, что очень важно для уточнения групп риска, их активного наблюдения и терапевтической коррекции [2, 4, 5].

В число генов-кандидатов, продукты которых могут принять участие в развитии диабетических

ангиопатий, входят гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Роль РАС неопределима в обеспечении нормальной физиологии сосудов. Белки РАС вовлечены в регуляцию локальной тканевой гемодинамики, артериального давления. Значимая роль РАС в патогенезе диабетических ангиопатий подтверждается успешным использованием в клинике ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Активность РАС регулируется уровнем продукции ангиотензиногена, активностью ренина и АПФ и сосудистым рецептором к ангиотензиногену-2 [6].

По-прежнему сохраняется значительный интерес к изучению генетической предрасположенности в развитии микрососудистых осложнений при сахарном диабете (СД).

Целью исследования явились изучение роли генов-кандидатов РАС в развитии микроангиопатий

Таблица 1

Характеристика больных СД ($n = 138$)

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Пол:		
мальчики	73	53
девочки	65	47
Стаж заболевания, годы:		
до 3	49	35,5
3—5	35	25,3
более 5	54	39,2
Потребность в инсулине, ЕД на 1 кг массы тела:		
до 0,5	35	25,4
0,5—0,7	66	47,8
более 0,7	37	26,8
Уровень Hb A _{1c} , %:		
до 9	16	11,6
9—11	58	42,0
более 11	64	46,4
Отсутствие микроангиопатий	74	53,6
Диабетические микроангиопатии:		
ретинопатия	19	13,8
нефропатия	16	11,6
ретино- и нефропатия	29	21
Возраст дебюта, годы:		
до 6	42	30,4
7—11	41	29,7
старше 11	55	39,9

у детей и подростков с СД 1-го типа, а также систематизация по значимости факторов риска развития диабетических микроангиопатий для обоснования оптимальных подходов к профилактике и терапевтической коррекции.

Материалы и методы

Обследовано 138 детей (73 мальчика и 65 девочек), больных СД 1-го типа. Средний возраст обследованных составил $13,2 \pm 0,3$ года. Характеристика их представлена в табл. 1.

Для более полной оценки влияния факторов внешней среды в качестве контрольной группы обследовали здоровых sibсов.

Как видно из табл. 2, группа больных СД 1-го типа была разделена на 2 подгруппы: с наличием диабетических микроангиопатий и без них.

В группу пациентов с наличием только диабетической нефропатии в основном вошли больные с нефропатией в стадии микроальбуминурии. Анализ подтвердил, что с увеличением стажа диабета прямо пропорционально возрастает риск развития как диабетической ретинопатии, так и сочетания диабетической нефро- и ретинопатии. Необходимо отметить, что у больных с сочетанием диабетической нефро- и ретинопатии возраст дебюта СД 1-го типа приходится на дошкольный период, в то время как число пациентов с наличием только нефропатии возрастает с увеличением возраста дебюта и имеет максимальное значение при дебюте в период пубертата.

Наряду с традиционным клинико-инструментальным исследованием у пациентов определяли уровень гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}), ли-

пидный спектр крови: содержание холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой, высокой, очень низкой плотности, триглицеридов; МАУ, активность АПФ. Проводили поиск генетической основы клинических проявлений СД — полиморфизмов гена ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) и гена ангиотензиногена (AGT) с использованием с этой целью полиморфного маркера, расположенного в интроне 16 и представляющего двухаллельный полиморфизм типа вставка/отсутствие вставки (Insertion/Deletion), в латинской аббревиатуре называемый полиморфизмом типа I/D. Для определения активности АПФ сыворотки крови использовали метод G. Maguire и C. Price (1985), модифицированный П. П. Голиковым и Н. Ю. Николаевой (1998).

Для анализа рестрикционного полиморфизма T174M (замена треонина на метионин в положении 174) гена AGT продукты амплификации подвергали гидролизу рестриктазой Bsp191 ("Сибэнзим", Россия). При электрофоретическом разделении продуктов рестрикции выявляются 2 аллельных варианта: аллель Т (отсутствие сайта рестрикции) — 1 фрагмент длиной 303 пары нуклеотидов; аллель М (присутствие сайта) — 2 фрагмента 211 и 92 пары нуклеотидов.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программ Statistica 5.5, используя параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна—Уитни) методы исследования.

Изучение ассоциации полиморфизма исследованных генов с патологией проводили с использованием теста на неравновесие при исследовании Transmission/Disequilibrium Test (TDT). Взаимоотношения между результатами диагностического теста и реальным наличием или отсутствием заболевания вычисляли с помощью расчета чувствительно-

Таблица 2

Характеристика обследованных с диабетическими микроангиопатиями

Показатель	Нефропатия	Нефро- и ретинопатия	Ретинопатия
Пол:			
мальчики	7	14	11
девочки	9	15	8
Hb A _{1c} , %	$14,49 \pm 0,77$	$15,65 \pm 0,56$	$13,2 \pm 0,63$
Возраст дебюта, годы:			
до 7 лет	3	15	8
7—11	6	7	8
старше 11	7	7	3
Стаж заболевания, годы:			
до 3	4	2	1
3—5	3	7	5
более 5	9	20	13
Наличие кетоацидотической комы	7	7	5
Наследственная отягощенность:			
по СД 1-го типа	2	6	3
по СД 2-го типа	4	8	5
по артериальной гипертензии	11	18	10

сти (Se), специфичности (Sp) теста, распространенности заболевания (P), прогностической ценности отрицательного (-PV) и положительного (+PV) результатов, отношения правдоподобия положительного (LR+) и отрицательного (LR-) результатов теста.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у пациентов с СД 1-го типа с наличием и отсутствием диабетических микроангиопатий из всех клинических факторов риска в развитии ангиопатий наибольшее значение имели степень компенсации углеводного обмена, стаж патологического процесса и возраст дебюта заболевания. При этом у пациентов с сочетанием нефро- и ретинопатии диабет чаще дебютировал в возрасте до 7 лет, а у пациентов с наличием только нефропатии — после 11 лет.

Кроме известных метаболических факторов, оказывающих влияние на эндотелий сосудов, АПФ, ангиотензиноген-2 являются одними из ключевых звеньев поддержания равновесия между факторами вазодилатации и, следовательно, регуляции сосудистого тонуса.

Анализ наших исследований свидетельствует о том, что уровень активности АПФ не имел статистически значимой зависимости от пола, возраста, давности диабета, возраста дебюта, наследственной отягощенности по СД 1-го и 2-го типов, артериальной гипертонии, наличия кетоацидотической комы в анамнезе. Отмечены статистически значимые различия активности АПФ в группах с микро-сосудистыми осложнениями и без них ($50,73 \pm 4,45$ и $37,41 \pm 3,56$ мкмоль $\cdot$ мин $^{-1} \cdot$ л $^{-1}$ соответственно; $p = 0,02$).

Для верификации достоверности данного показателя провели оценку чувствительности и специфичности теста. Уровень активности АПФ имел чувствительность более 50% при специфичности более 70%. Анализ ассоциаций I/D-полиморфизма гена ACE с СД 1-го типа показал, что распределение аллелей I и D гена ACE у больных СД 1-го типа не зависело от пола; не выявлено также статисти-

чески значимой разницы в зависимости от стажа диабета, возраста дебюта.

Ассоциация семейных случаев СД 1-го типа и I/D-полиморфизма гена ACE у пробандов не установлена. Однако у девочек с СД 1-го типа получена статистически значимая ассоциация аллеля I с наличием отягощенной наследственности по СД 2-го типа. Распределение генотипов и частот аллелей I/D-полиморфизма гена ACE у больных в зависимости от наличия микроангиопатий представлено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у больных с диабетической нефропатией по сравнению с больными без осложнений преобладал аллель D (75% против 57%).

Диабетической нефропатии не обнаружено у больных с генотипом II, у гетерозигот ID она встречалась редко (13 пациентов с нефропатией против 29 без нефропатии).

На основании полученных данных можно высказать предположение о том, что пациенты с СД 1-го типа — носители аллеля D имеют генетическую предрасположенность к развитию диабетической нефропатии.

Изучение частоты наследования аллелей I и D от гетерозиготных родителей выявило, что аллель D ассоциирует с СД 1-го типа, при этом тест на неравновесие при наследовании (TDT) составил 4,18 ($p = 0,04$), TDT на ассоциацию со здоровыми сибсами — 1,82 ($p = 0,18$).

Таким образом, впервые установлена ассоциация I/D-полиморфизма гена ACE с развитием диабетической нефропатии у детей с СД 1-го типа в сибирской популяции. Аллель I гена ACE реже встречается у больных СД с наличием нефропатии ($p > 0,05$) и является фактором, уменьшающим риск ее развития. Наличие ассоциации между аллелем D и развитием диабетической нефропатии свидетельствует о вкладе полиморфизма гена ACE в регуляцию выработки АПФ, играющего важную роль в патогенезе данного осложнения. Не обнаружено ассоциации изучаемого полиморфизма с наличием у больного сочетания диабетической нефро- и ретинопатии.

Поиск ассоциации E174M-полиморфизма гена AGT у обследованных дал следующие результаты. Анализ ассоциаций T174M-полиморфизма гена AGT с диабетическими микроангиопатиями показал, что при сравнении распределения гена AGT в группах больных с микроангиопатиями и без них статистически значимых различий не обнаружено. Выявлена ассоциация аллеля T гена AGT с СД 1-го типа, подтвержденная отрицательным TDT-тестом на ассоциацию со здоровыми сибсами. Также обнаружена ассоциация аллеля T с диабетической нефропатией.

Выводы

1. Частота развития микроангиопатий при СД 1-го типа определяется сочетанием средовой компоненты (стаж диабета, возраст дебюта заболевания, повышенным уровнем активности АПФ) и генетических факторов (полиморфизмом генов ангиотензинконвертирующего фермента и ангиотензиногена).

Таблица 3

Распределение генотипов и частот аллелей I/D-полиморфизма гена ACE у обследованных в зависимости от наличия микроангиопатий

Больные СД 1-го типа	Число больных	Генотип			Аллель		p
		II	ID	DD	I	D	
Без осложнений	74	17	29	28	43	57	—
С диабетической нефропатией	16	0	13	3	25	75	0,006
С диабетической ретинопатией	19	6	8	5	53	57	0,05
С диабетической нефро- и ретинопатией	29	7	13	8	48	52	0,66

Примечание. p — достоверность различий с группой больных СД 1-го типа без осложнений.

2. Аллельные варианты гена ACE (I/D-полиморфизм) и гена AGT (T174M-полиморфизм) являются составной частью в структуре наследственной предрасположенности к СД 1-го типа.

3. Установленная ассоциация аллеля D исследуемого I/D-полиморфизма гена ACE и ассоциация аллеля T T174M-полиморфизма гена AGT с диабетической нефропатией позволяет решить вопрос о превентивной терапии данного осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 2000. — № 2. — С. 9—12.
2. Сергеева Т. В. и др. // Клини. мед. — 2000. — № 7. — С. 9—14.
3. Шестакова М. В., Шляхто Е. В. // Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 42, № 3. — С. 15—17.
4. Akerblom H. // Ann. Med. — 1997. — Vol. 29, N 5. — P. 383—385.
5. Brands M. // Hypertens. — Vol. 14, N 6. — P. 1265—1315.
6. Festa A. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 3. — P. 350—356.
7. Freire M. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol. 13, N 10. — P. 2553—2558.

Поступила 22.11.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-036.868

Л. И. Вассерман, Е. А. Трифонова, О. Ю. Щелкова

ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЛИЧНОСТНЫЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОТНОШЕНИЯ К БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева

Для изучения эмоционально-личностных факторов формирования внутренней картины болезни у больных сахарным диабетом 1-го типа на базе Санкт-Петербургского городского диабетологического центра в рамках сотрудничества Института им. В. М. Бехтерева и Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И. П. Павлова было обследовано 126 амбулаторных пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (51 мужчина и 75 женщин). Средний возраст обследованных составил $31,8 \pm 10,1$ года, средняя продолжительность заболевания — $17,2 \pm 8,3$ года. У большинства пациентов отмечались симптомы поздних диабетических осложнений. Отношение к болезни и эмоционально-личностные особенности пациентов изучали с помощью методики для психологической диагностики типов отношения к болезни (ТОБОЛ), шкалы для психологической экспресс-диагностики уровня невротизации и опросника "Способы coping". Анализ результатов позволил сделать следующие выводы: вероятность гипернозогностических реакций пациентов относительно независима от объективно оцениваемой тяжести заболевания; наличие эмоционально-личностных характеристик, связанных с повышенным уровнем невротизации, значительно повышает риск формирования гипернозогностического варианта внутренней картины болезни, что в значительной мере обусловлено тенденцией к избегающему поведению и недостаточностью навыков совладающего со стрессом поведения — навыков планирования решения проблемы и саморегуляции. Психологическая коррекция, направленная на повышение эмоциональной устойчивости личности и развитие навыков совладания со стрессом, по-видимому, способна улучшить адаптацию больных диабетом 1-го типа к своему заболеванию.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, отношение к болезни, внутренняя картина болезни, личность, стиль совладания со стрессом.

A hundred and twenty-six outpatients (41 males and 75 females) with type 1 diabetes mellitus were examined to study the affective and personal determinants of their attitude towards the disease at the Saint Petersburg City Diabetes Center within the framework of cooperation of the V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute and the Academician I. P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University. The examinees' mean age was 31.8 ± 10.1 years. The mean duration of the disease was 17.2 ± 8.3 years. Most patients were found to have symptoms of late diabetic complications. The patients' attitude towards the disease and their affective and personal characteristics were examined, by using a test for the psychological diagnosis of the types of an attitude towards the disease, scales for the rapid psychological diagnosis of neurotization, and the questionnaire "Copying ways". Analysis of the results led to the following conclusions: the probability of hypernosognostic reactions in patients with type 1 diabetes mellitus is relatively independent of the objectively assessed severity of the disease; the affective and personality characteristics associated with hyperneurotization considerably increase the risk of the hypernosognostic type of the internal picture of the disease, which is largely mediated by a tendency for avoidance behavior and by the lack of stress-coping behavioral skills, mainly problem solution-planning and self-regulation skills. Psychological correction aimed at enhancing the emotional stability of a personality and developing stress-coping skills seems to improve the adaptation of patients with type 1 diabetes mellitus to their disease.

Key words: type 1 diabetes mellitus, attitude towards disease, the internal picture of disease, personality, stress-coping style.

Процесс гуманизации медицины, возрастающий интерес к качеству жизни пациентов [8], к их благополучию в физической, психической, социальной сферах сопровождается осознанием того, что для достижения позитивных результатов лечения соматическую болезнь недостаточно рассматривать только как патологическое состояние организма, проявляющееся конкретной симптоматикой, т. е. как объективную картину заболевания. Болезнь имеет и субъективную сторону — внутреннюю картину, особый личностный смысл для пациента [2, 4, 5, 7, 9]. Пациент не только имеет собственное понимание патогенеза своего заболева-

ния, его проявлений и последствий, методов лечения и их эффективности, но и ценностно осмысливает и эмоционально переживает ситуацию болезни [2, 3]. Болезнь для пациента — это не умозрительное образование, а в широком смысле жизнь с данной болезнью, сопряженная с необходимостью адаптироваться к ее последствиям.

Особое значение отношение к болезни приобретает при наличии хронического заболевания, поскольку оно сопровождает пациента на протяжении продолжительного периода жизни, а неспособность адаптироваться к ситуации болезни, с одной стороны, негативно отражается на общей пси-