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

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЙ**Курс эндокринологии (зав. — доц. В. М. Васков) кафедры внутренних болезней № 1
(зав. — акад. РАЕН П. А. Сарапульцев) Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

Иммуногенетическое исследование проведено у 103 больных сахарным диабетом I типа (40 мужчин и 63 женщины; средний возраст $37,1 \pm 3,2$ года) с продолжительностью заболевания $7,6 \pm 2,3$ года. У 78 (75,7%) больных обнаружена неproлиферативная диабетическая ретинопатия, а у 88 (85,4%) больных — начинающаяся диабетическая нефропатия. При диабетической ретинопатии была повышена частота носительства антигенов DR4, DR8 и DQ2 и снижена встречаемость антигенов Cw6 и DQ1. При диабетической нефропатии чаще выявляли антигены B16, DR3, DR4, DQ3 и значительно реже — антигены Cw6 и DQ7. У пациентов с сочетанием диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии (67,2% случаев) чаще выявляли HLA-специфичности DR4 и DQ3. Существенных различий в спектре антигенов системы HLA между группами больных с диабетической нефропатией и диабетической ретинопатией не обнаружено, что согласуется с концепцией почечно-ретинопатического синдрома. Построена функциональная статусметрическая модель индивидуального иммуногенетического распознавания диабетического почечно-ретинопатического синдрома. Предлагается создание специального регистра больных сахарным диабетом I типа — носителей иммуногенетических маркеров диабетических микроангиопатий для более строгого метаболического контроля и ранних превентивных мероприятий с целью задержки развития микрососудистых осложнений.

Immunogenetic studies were carried out in 103 diabetics with type I condition (40 men and 63 women aged 37.1 ± 3.2 years) with disease standing of 7.6 ± 2.3 years. Nonproliferative diabetic retinopathy was detected in 78 (75.7%) and starting diabetic nephropathy in 88 (85.4%). The incidence of DR4, DR8, and DQ2 antigens is increased and that of Cw6 and DQ1 antigens decreased in diabetic retinopathy. B16, DR3, DR4, and DQ3 antigens predominated in diabetic nephropathy, while Cw6 and DQ7 antigens were rarely detected. DR4 and DQ3 were the most incident in the patients with a combination of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy (67.2% of all cases). There were no notable differences in the spectrum of HLA antigens in the groups with diabetic retinopathy and diabetic nephropathy, which agrees with the reno-retinal syndrome concept. A functional status-metric model of individual recognition of the diabetic reno-retinal syndrome is created. A special register of patients with type I diabetes carrying immunogenetic markers of diabetic microangiopathies is proposed to be created for more stringent metabolic control and early preventive measures aimed at delay of microvascular complications.

Диабетические ангиопатии являются основными осложнениями, влияющими на прогноз и исход заболевания. Важным аспектом изучения диабетических ангиопатий стал поиск генетических детерминант этих феноменов. Поскольку генетическая предрасположенность к сахарному диабету (СД) I типа наряду с другими факторами сопряжена с генами системы HLA, именно в этом направлении были сосредоточены изыскания иммуногенетических маркеров микроангиопатий: диабетической ретинопатии (ДР) и диабетической нефропатии (ДН). К настоящему времени проведено немало иммуногенетических исследований у больных с ДР и ДН в разных популяционных и региональных группах, однако результаты этих работ достаточно противоречивы. В ряде исследований [10, 11, 15] отрицается какая-либо роль системы HLA в развитии микрососудистых осложнений. Другие авторы, напротив, находят связь ДР и (или) ДН с носительством некоторых (преимущественно DR3/4) антигенов системы HLA [4, 8, 9, 12—14].

Целью предстоящей работы явилось изучение спектра специфичностей системы гистосовместимости у больных с ДР и ДН в среднеуральском регионе.

Материалы и методы

Обследовано 103 больных СД I типа (40 мужчин и 63 женщины; средний возраст $37,1 \pm 3,2$ года) с продолжительностью заболевания $7,6 \pm 2,3$ года. Для установления ДР всем больным проведено офтальмологическое исследование методом прямой офтальмоскопии при расширенных зрачках. ДН верифицирована путем выявления в моче микроальбуминурии методом конкурентного связывания ELISA ("Olvex Diagnosticum", Россия, Санкт-Петербург).

Фенотипирование антигенов HLA проводили стандартным микролимфоцитотоксическим методом с использованием сывороточных панелей для идентификации 40 аллелей I класса и 14 аллелей II класса системы гистосовместимости. Контрольную группу составили 500 доноров крови. Все обследованные — русские, коренные жители среднеуральского 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. Сопоставление с контрольной группой и между группами больных проводили с использованием критерия согласия (χ^2), оценивали относительный риск (RR), этиологическую фракцию (атрибутивный риск — δ) и иммуногенетическую дивергенцию [2]. Индивидуальный статусметрический анализ проводили по методу [3, 6], описанному нами ранее [5]. Математическую обработку результатов исследований осуществляли на ЭВМ MC-1420 по персональной программе.

Результаты и их обсуждение

При офтальмоскопическом исследовании у 78 (75,7%) больных выявлена неproлиферативная ДР (по классификации E. Kohner, M. Porta, 1992 г.), характеризовавшаяся наличием в сетчатке микроаневризм, точечных кровоизлияний, единичных твердых и мягких экссудатов. У пациентов с ДР (см. таблицу) была существенно ($p < 0,0001$) повышена частота носительства антигенов HLA DR4 (RR = 4,77; $\delta = 0,307$), DR8 (RR = 3,60; $\delta = 0,252$), DQ2 (RR = 3,29; $\delta = 0,236$) и высокодостоверно

Анализ встречаемости некоторых (достоверно выявляемых) антигенов системы HLA при ДР и ДН

Антиген HLA	ДР (n = 48)			ДН (n = 58)		
	относительный риск (RR)	атрибутивный риск (δ)	χ ²	относительный риск (RR)	атрибутивный риск (δ)	χ ²
A11	0,36	—	8,52	0,33	—	9,03
B8	2,65	0,178	15,75	2,72	0,191	16,90
B16	3,03	0,185	18,24	3,75	0,220	33,66
Cw6	0,18	—	22,87	0,11	—	25,31
DR3	2,97	0,189	20,18	3,53	0,204	27,09
DR4	4,77	0,307	32,37	5,72	0,398	41,35
DR5	0,29	—	10,36	0,33	—	9,28
DR8	3,60	0,252	26,22	2,38	0,121	14,45
DQ1	0,22	—	20,69	0,24	—	15,18
DQ2	3,29	0,236	22,78	2,66	0,172	14,24
DQ3	2,70	0,168	8,11	3,34	0,199	18,37
DQ7	0,27	—	15,33	0,18	—	22,60
DR3/4	11,45	0,667	75,54	10,88	0,633	70,13

Примечание. $\chi_{0,05} = 3,84$; $\chi_{0,01} = 6,63$; $\chi_{0,001} = 10,82$, $\chi_{0,0001} = 16,41$.

($p < 0,0001$) снижена встречаемость антигенов Cw6 ($RR = 0,18$) и DQ1 ($RR = 0,22$).

У 88 (85,4%) больных установлена начинающаяся ДН (по классификации С. Е. Mogensen, 1983 г.) с появлением транзиторной артериальной гипертензии, постоянной микроальбуминурии (в среднем $128,6 \pm 20,3$ мкг/мин), умеренным повышением скорости клубочковой фильтрации (в среднем $148,7 \pm 15,4$ мл/мин) по клиренсу эндогенного креатинина. При ДН (см. таблицу) достоверно ($p < 0,0001$) чаще выявляли антигены HLA B16 ($RR = 3,75$; $\delta = 0,220$), DR3 ($RR = 3,53$; $\delta = 0,204$), DR4 ($RR = 3,53$; $\delta = 0,398$), DQ3 ($RR = 3,34$; $\delta = 0,199$) и значительно ($p < 0,0001$) реже — антигены Cw6 ($RR = 0,11$) и DQ7 ($RR = 0,18$).

Сочетание ДР и ДН установлено в 69 (67%) случаях. У этих больных отмечены более выраженные клинико-лабораторные и офтальмоскопические проявления микроангиопатий. При эпистазе ДР и ДН достоверно ($p < 0,0001$) чаще выявляли HLA-специфичности DR4 ($RR = 7,15$; $\delta = 0,454$) и DQ3 ($RR = 4,72$; $\delta = 0,277$). Существенных различий в спектре антигенов системы HLA между группами больных с ДР и ДН не обнаружено (иммуногенетическая дивергенция составила $1,33 \cdot 10^{-2}$), что согласуется с концепцией диабетического почечно-ретикулярного синдрома (ДПРС) [1].

Согласно полученным нами результатам и данным литературы [8, 9, 13], носительство HLA-DR4 по показателям относительного и атрибутивного риска (см. таблицу) оказалось наиболее значимым как при ДР, так и при ДН. Одновременное присутствие в фенотипе антигенов DR3 и DR4 существенно ($p < 0,0001$) увеличивало риск развития ДР ($RR = 11,45$; $\delta = 0,667$) и ДН ($RR = 10,88$; $\delta = 0,633$), что также соответствует данным других исследователей [4, 12, 13]. Участие иммуногенетических факторов в формировании диабетических микроангиопатий, как и СД I типа в целом, не вызывает сомнений, однако пути реализации этого участия остаются неясными. Вполне вероятно, что иммуногенетически обусловленные иммунные реакции ведут к повреждению сосудистой стенки [14].

Фенотипическая близость, а также высокая частота сочетания ДР и ДН свидетельствуют об универсальности патогенетической модели этих микроангиопатий и уверенно подтверждают концепцию ДПРС. Руководствуясь положением о том, что за предрасположен-

ность (резистентность) к целому ряду заболеваний ответственны не отдельные аллели HLA, а весь фенотипический комплекс организма [7], мы построили функциональную модель распознавания ДПРС.

$$Z = 1,181 + 1,394 \cdot A1 - 1,076 \cdot A2 + 1,201 \cdot A3 + 1,660 \cdot A9 + 1,177 \cdot A10 - 3,808 \cdot A11 - 1,272 \cdot A19 - 3,295 \cdot A28 - 1,658 \cdot Ax - 3,021 \cdot B5 - 1,527 \cdot B7 + 2,233 \cdot B8 - 2,345 \cdot B12 - 1,758 \cdot B13 - 1,291 \cdot B14 + 2,676 \cdot B15 + 5,004 \cdot B16 - 1,479 \cdot B17 + 1,528 \cdot B18 - 2,788 \cdot B21 - 3,537 \cdot B22 - 1,479 \cdot B27 + 1,345 \cdot B35 - 2,270 \cdot B40 - 1,298 \cdot B41 + 2,175 \cdot By - 1,169 \cdot DR1 - 3,099 \cdot DR2 + 5,446 \cdot DR3 + 11,879 \cdot DR4 - 4,293 \cdot DR5 + 1,113 \cdot DR6 - 1,781 \cdot DR7 + 7,676 \cdot DR8 + 1,409 \cdot DR52 + 1,324 \cdot DR53 - 5,373 \cdot DQ1 + 6,429 \cdot DQ2 + 4,222 \cdot DQ3 - 5,261 \cdot DQ7 - 1,747 \cdot DR/Qz$$

Из данного линейного уравнения выбирают антигены, составляющие фенотип каждого конкретного пациента. После суммиации коэффициентов получают значение показателя Z. Далее применяют решающее правило: если $Z \geq 0$, пациент предрасположен к развитию ДПРС; если $Z < 0$, пациент резистентен к развитию ДПРС. Достоверность распознавания ДПРС по нулевому порогу достаточно высока и составляет 89,4%.

Таким образом, у DR4-позитивных больных СД I типа имеется явная иммуногенетическая предрасположенность к развитию ДР и ДН. Для установления конкретной индивидуальной предрасположенности к ДПРС можно использовать вышеприведенную функциональную модель. На базе полученных данных возможно создание специального регистра больных СД I типа — носителей иммуногенетических маркеров диабетических микроангиопатий для более строгого метаболического контроля и ранних превентивных мероприятий с целью задержки развития микрососудистых осложнений.

Выводы

1. При СД I типа с ДР достоверно чаще выявляли HLA, DR4, DR8 и DQ2 и существенно реже — антигены Cw6 и DQ1.
2. У больных с ДН была увеличена встречаемость HLA-антигенов B16, DR3, DR4 и DQ3 и снижена встречаемость специфичностей Cw6 и DQ7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Евграфов В. Ю. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1996. — № 3. — С. 3—6.
2. Зарецкая Ю. М., Абрамов В. Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека. — М., 1986.
3. Кристесиашивили Л. В., Папаян А. В., Поддубский Г. А. и др. // Иммунология. — 1986. — № 6. — С. 12—14.
4. Лебедев Н. Б., Яздовский В. В., Шербачева Л. Н. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 5. — С. 4—7.
5. Расовский Б. Л., Киселева Т. П., Кустова Н. И. и др. // Там же. — 1991. — № 3. — С. 15—17.
6. Растрюгин Л. А., Эренштейн Р. Х. Метод коллективного распознавания. — М., 1981.
7. Шабалин В. Н., Серова Л. Д. Клиническая иммуногематология. — Л., 1988.
8. Barnett A. H., Pyke D. A. // Clin. Endocr. Metab. — 1986. — Vol. 15, N 4. — P. 715—726.
9. Bretzel R. G. // Therapiewoche. — 1987. — Bd 37, N 43. — S. 4056—4064.
10. Gregor I., Iberg N., Berger W., Flückiger R. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29, N 8. — P. 481—484.
11. Groop L. C., Teir H., Koskimies S. et al. // Diabetes. — 1986. — Vol. 35, N 12. — P. 1397—1403.
12. Knip M., Ionen J., Mustonen A., Akerblom H. K. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29, N 4. — P. 347—351.
13. Ludwigsson J., Samuelsson U., Beauforts C. et al. // Ibid. — P. 207—210.
14. Raskin Ph., Rosenstock J. // Ann. intern. Med. — 1986. — Vol. 105, N 2. — P. 254—263.
15. Schernthaner G., Mayr W. R. // Exp. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 83, N 2. — P. 184—191.

Поступила 02.10.98