

Б. Л. Расовский, М. Н. Димова, Т. П. Киселева, Л. Г. Ахмедьянова, В. М. Минина
**АНТИГЕНЫ СИСТЕМЫ HLA ПРИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Екатеринбургский медицинский институт

Больных с узловыми формами зоба (УФЗ) относят к группе повышенного риска развития рака щитовидной железы (РЩЖ), однако причины и характер частого сочетания злокачественной опухоли с узловым зобом остаются неясными. Для выявления выраженности и характера связи этих процессов в щитовидной железе целесообразным является применение иммуногенетического анализа.

Данные литературы о распределении антигенов системы HLA при узловых образованиях щитовидной железы весьма немногочисленны. Л. Д. Серова и соавт. [9] у больных УФЗ отметили повышение встречаемости HLA-антигенов B5 и B8 и отсутствие антигена B35. По данным Н. Dralle и соавт. [10], при УФЗ частота антигенов HLA была такой же, как у здоровых людей. В. А. Привалов и соавт. [4—6] анализировали распределение специфичностей системы HLA в группе больных УФЗ в сочетании с аутоиммунным компонентом в щитовидной железе и без такового. У больных зобом без аутоагрессии в железе различий в частоте встречаемости HLA-антигенов по сравнению с контрольной группой не установлено. При УФЗ с признаками аутоагрессии в железе выявлено достоверное повышение носительства HLA-антигенов A11 и A19, которые с высокой частотой встречались также и при аутоиммунном тиреоидите, что, по мнению авторов [5], свидетельствует о генетической общности этих заболеваний. Существенно, что при УФЗ нарушения в гуморальном звене иммунитета преобладали у лиц, носителей HLA B8, в то время как нарушения клеточного иммунитета чаще коррелировали с наличием антигена B7 [6].

Интересные данные получены исследовательской группой В. А. Привалова, изучавшей распределение антигенов системы HLA при РЩЖ [3]. Встречаемость HLA-антигенов в общей

группе больных РЩЖ не отличалась от контроля; у больных папиллярным РЩЖ чаще выявлялись антигены B15 и B22; при фолликулярном РЩЖ различий с контролем не найдено. Сравнительное изучение HLA-антигенов у больных папиллярным и фолликулярным РЩЖ выявило достоверное различие только по антигену B14. Антигены HLA A2, A9 и B17 и, в меньшей степени, B15 и B22 чаще встречались у больных РЩЖ с наличием аутоиммунного компонента в щитовидной железе. У лиц, гомозиготных по антигенам HLA («неполный фенотип»), заболевание протекало более тяжело, чаще наблюдались запущенные стадии, рецидивы заболевания и вторичные метастазы. При РЩЖ без метастазов чаще выявлялся антиген B15, а в метастазах — A1 и A19 [6].

Н. Dralle и соавт. [10] изучали распределение антигенов II класса системы HLA при РЩЖ. У больных папиллярным РЩЖ чаще всего обнаруживали антигены Bw62 и DR5, при фолликулярном РЩЖ — DRw6, при медулярном — DR3.

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение распределения специфичностей I класса системы HLA у больных с узловыми образованиями щитовидной железы.

Материалы и методы

Определяли антигены гистосовместимости у 97 больных РЩЖ (фолликулярный — у 40, папиллярный — у 26, фолликулярно-папиллярный — у 31) и у 101 больного с УФЗ (узловой — у 56, многоузловой — у 37, компенсированная автономная аденома щитовидной железы — у 8). Диагноз установлен на основании послеоперационного, гистологического исследования. Средний возраст больных — 42,9 года. 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. Типирование антигенов системы HLA проводили с помощью микролимфоцитотоксического теста по методике NIH [13] с использованием панели анти-HLA-сывороток Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови. Фенотипирование каждого больного осуществлялось не менее 2 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 и между группами больных проводили с помощью критерия согласия (χ^2) при учете одной степени свободы, относительный риск (RR) определяли по формуле В. Woolf [15], атрибутивный риск или этиологическую фракцию (δ) — по формуле G. Thomson [14], частоту галлотипов (h) непрямым методом с использованием показателя гаметной ассоциации по методу P. Mattiuz [12]. Для более полного представления о степени близости (различия) двух или нескольких сравниваемых групп больных (или больных и здоровых) нами введен [8] показатель иммуногенетической дивергенции (igd), при котором в расчет принимались все определяемые аллели системы HLA. Иммуногенетическая дивергенция определялась из формулы,

Таблица 1

Частота встречаемости некоторых (достоверно различаемых) антигенов системы HLA у больных УФЗ (n=101) и РЩЖ (n=97)

Группа	Антиген HLA	Частота антигена (A), %	Относительный риск (RR)	Атрибутивный риск (δ)	(χ^2 больные/здоровые)
Больные УФЗ	A11	5,94	0,38	—	4,26
	Aw19	18,81	2,61	0,113	9,00
	A28	10,89	2,85	0,072	6,80
	B18	16,83	1,92	0,083	4,04
Больные РЩЖ	A11	5,15	0,33	—	3,95
	B15	14,43	1,22	0,074	5,38
	B18	19,59	2,25	0,109	5,07

Примечание. $\chi^2_{0,05}=3,84$; $\chi^2_{0,01}=6,63$.

Гаметная ассоциация и частота встречаемости некоторых гаплотипов системы HLA у больных УФЗ ($n=101$), РЩЖ ($n=97$) и здоровых ($n=500$)

Группа	Гаплотип HLA	Гаметная ассоциация (Δ)	Частота гаплотипа (h)
Больные УФЗ	A3-B7	0,0190	0,0449
	A2-B7	0,0033	0,0412
	A2-B35	-0,0020	0,0288
Больные РЩЖ	A1-B8	0,0669	0,0821
	A2-B7	0,0343	0,0646
	A3-B35	0,0358	0,0503
Здоровые	A3-B35	0,0385	0,0629
	A3-B7	0,0302	0,0585
	A1-B8	0,0385	0,0490

Результаты и их обсуждение

Частота представительства некоторых (достоверно различаемых) антигенов системы HLA у больных с узловыми образованиями щитовидной железы представлена в табл. 1.

У больных УФЗ была достоверно повышена частота представительства антигенов Aw19 ($\chi^2=9,00$), A28 ($\chi^2=6,80$) и B18 ($\chi^2=4,04$) и снижена встречаемость антигена A11 ($\chi^2=4,26$) и гаплотипа A2-B35 ($h=-0,031$; $\chi^2=4,85$). Наиболее значимым при УФЗ был относительный риск носительства антигена A28 ($RR=2,85$) и атрибутивный риск — антигена Aw19 ($\delta=0,113$). При РЩЖ достоверно чаще выявлялись антигены B15 ($\chi^2=5,38$) и B18 ($\chi^2=5,07$) и существенно реже — антиген A11 ($\chi^2=3,95$). Наиболее выраженная генетическая связь с заболеванием по показателям относительного и атрибутивного риска обнаружена у антигена B18 ($RR=2,25$; $\delta=0,109$). Группы больных УФЗ и РЩЖ достоверно различались только частотой представительства антигена A28 ($\chi^2=4,00$) и гаплотипа A2-B35 ($\chi^2=3,93$). При сравнении встречаемости антигенов HLA у больных среднеуральского (исследовательская группа проф. В. А. Привалова) регионов равным образом часто встречались антигены Aw19 при УФЗ и B15 при РЩЖ, а носительство антигена A11 у больных УФЗ в сравниваемых группах оказалось дискордантным. Существенного различия гомозиготного носительства отдельных антигенов системы HLA среди больных и здоровых не выявлено.

Несомненный интерес представляют данные В. А. Привалова и соавт. [6] о распределении гаплотипов системы HLA при узловых образованиях щитовидной железы. У больных УФЗ наибольшая частота гаметной ассоциации установлена для гаплотипов A1-B8, A3-B35 и A19-B5, а у больных РЩЖ — A10-B5. Наиболее частые для жителей Южного Урала гаплотипы A2-B12, A2-B27, A3-B7 при УФЗ и РЩЖ выявлялись редко, т. е. отсутствовали специфические устойчивые связи гаплотипов [1]. Для РЩЖ с лимфоидной инфильтрацией ткани щитовидной железы наиболее характерными гаплотипами оказались A2-B12, A3-B7 и A19-B16, которые авторы считают маркерами активной функции лимфоцитов, имеющих протекторное значение при РЩЖ. По мнению авторов, лимфоидная инфильтрация ткани щитовидной железы контролируется через систему HLA. Это предположение подтверждают данные А. Lucas-Martin и соавт. [11], которые показали, что экспрессия антигенов HLA I и II классов прямо коррелировала со степенью лимфоидной инфильтрации щитовидной железы.

Согласно нашим данным, среди гаплотипов системы HLA (табл. 2) самыми частыми с учетом показателя гаметной ассоциации у больных УФЗ оказались гаплотипы A3-B7, A2-B7 и A2-B35, а у больных РЩЖ — A1-B8, A2-B7 и A3-B35. В группе здоровых среднеуральского региона превалировали гаплотипы A3-B35, A3-B7 и A1-B8. Интересно, что набор основ-

ных гаплотипов при РЩЖ оказался идентичен таковому при аутоиммунном тиреоидите [7], что, по-видимому, объясняется более или менее постоянно выраженными проявлениями аутоагрессии при РЩЖ. Существенное различие у больных УФЗ и РЩЖ в среднеуральском и южноуральском регионах показали гаметная ассоциация и гаплотипическая частота наиболее часто встречающихся гаплотипов HLA, что, несомненно, связано с популяционными особенностями каждой из рассматриваемых групп.

Наиболее полное представление о степени близости двух сравниваемых групп больных УФЗ и РЩЖ дает показатель igd , при котором в расчет принимались все определяемые аллели системы гистосовместимости. Показатели igd между группой контроля и группой больных УФЗ, между группой контроля и группой больных РЩЖ и, наконец, между группами больных УФЗ и РЩЖ составили соответственно $2,64 \cdot 10^{-2}$, $2,84 \cdot 10^{-2}$ и $2,73 \cdot 10^{-2}$, т. е. существенно не отличались друг от друга.

Таким образом, обе сравниваемые группы больных УФЗ и РЩЖ показали достаточно выраженную иммуногенетическую гомогенность. Это обстоятельство отчасти подтверждает и объясняет возможность сочетания гиперпластических образований с опухолями щитовидной железы. Иммуногенетическая близость предполагает сходные патогенетические механизмы формирования УФЗ и РЩЖ в одной щитовидной железе и, по сути дела, является обоснованием исключительно радикального подхода к лечению узловых образований щитовидной железы.

Выводы

1. Распределение специфичностей системы HLA у больных с узловыми образованиями щитовидной железы рестриктировано популяционными особенностями региона.

2. Спектры антигенов гистосовместимости при УФЗ и РЩЖ не имеют существенного различия, что свидетельствует об иммуногенетической близости заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев С. А. Совершенствование дифференциальной диагностики как путь оптимизации хирургического лечения диффузного аутоиммунного тиреоидита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1989.

2. Зарецкая Ю. М., Абрамов В. Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека.— М., 1986.
3. Привалов В. А., Васильев С. А., Суслова Т. А., Селиверстов О. В. // Тр. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.— М., 1988.— С. 46—52.
4. Привалов В. А., Васильев С. А. // Пробл. эндокринол.— 1989.— № 4.— С. 22—27.
5. Привалов В. А., Васильев С. А., Суслова Т. А. // Тр. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.— М., 1989.— С. 130—137.
6. Привалов В. А., Яйцев С. В., Суслова Т. А., Селиверстов О. В. // Заболевания щитовидной и околощитовидной желез.— Харьков, 1991.— С. 95—96.
7. Расовский Б. Л., Киселева Т. П., Ахмедьянова Л. Г., Мишина В. М. // Тр. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.— М., 1988.— С. 52—56.
8. Расовский Б. Л. Сравнительная иммуногенетическая характеристика больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом и ее клинико-патогенетическое значение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1991.
9. Серова Л. Д., Морева Е. С., Мишина Л. В. // Вопросы хирургической патологии.— Л., 1980.— С. 23—27.
10. Dralle H., Robin-Winn M., Reilmann L. et al. // Klin. Wschr.— 1986.— Bd 64.— S. 522—525.
11. Lucas-Martin A., Fos-Sala M., Todd T. et al. // J. clin. Endocr.— 1988.— Vol. 66, N 2.— P. 367—375.
12. Mattiuz P., Inde D., Piazza A. et al. // Histocompatibility Testing.— 1970.— Vol. 2.— P. 193—205.

13. Terasaki P., McClelland J. // Nature.— 1964.— Vol. 204.— P. 998—1000.
14. Thomson G. // Tiss. Antigens.— 1983.— Vol. 21.— P. 320—328.
15. Wolff B. // Ann. hum. Genet.— 1955.— Vol. 19.— P. 251—253.

Поступила 09.01.92

B. L. Rasovsky, M. N. Dimova, T. P. Kiselyova, L. G. Akhmedyanova, V. M. Minina — HLA ANTIGENS IN NODULAR FORMATIONS OF THE THYROID

Summary. Distribution of the HLA system Class I specificities was studied in 97 patients with thyroid carcinoma, 101 ones with nodular goiter and 500 donors in the Central Urals. B15, B18 antigens were very frequent and A11 antigens quite rare in the patients with thyroid carcinoma; in patients with nodular goiter the incidence of A11, A28, B18 antigens was the highest, whereas the incidence of A11 antigen and the A2-B35 haplotype was low. The groups of patients with thyroid carcinoma and nodular goiter differed only by the incidence of A28 antigen and A2-B35 haplotype, this fact indicating the immunogenetic similarity of the diseases in question. Similar pathogenetic mechanisms of the formation of mammary carcinoma and of nodular goiter in the thyroid may be supposed, this giving grounds for the radical approach to the treatment of nodular formations of the thyroid.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-006-089.87-06:616.153.454]-07

В. М. Трофимов, В. И. Мазуров, В. Ф. Архипов, Н. Н. Климко

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ИНСУЛИНОМЫ

Кафедра абдоминальной хирургии (нач.— проф. В. М. Трофимов), кафедра гематологии и клинической иммунологии (нач.— проф. В. И. Мазуров) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Органический гиперинсулинизм (ОГИ) — заболевание, которое, как известно, вызывается опухолью β -клеток поджелудочной железы, синтезирующей избыточное количество инсулина.

В литературе, посвященной изучению углеводного обмена до и после удаления инсулиномы, можно встретить различные суждения. При изучении этого вопроса большинство авторов используют исследование уровня сахара в разное время суток, пробу с голоданием, пробу с однократной глюкозной нагрузкой [1, 2, 8]. Считается, что при ОГИ сахарная кривая при пробе с нагрузкой глюкозой вследствие избытка инсулина у больных ОГИ более пологая и регистрируется на более низком уровне [2, 3]. А. Е. Дубицкий и соавт. [1], обследуя больных с помощью глюкозотолерантного теста, показали, что при ОГИ имеется разбалансировка гормональной регуляции углеводного обмена (нет взаимосвязи уровня в крови сахара, инсулина и С-пептида). Такая несбаланси-

рованность авторами связывается с циркуляцией в крови избыточного количества проинсулина. V. Koivisto и соавт. [6] установили, что при инсулиноме уровень в крови проинсулина в 4—6 раз выше, чем у здоровых. Кроме того, имеются данные [4], показывающие, что при внутривенном введении глюкозы (проба с постоянной гипергликемией) у больных ОГИ происходит снижение утилизации сахара по сравнению с группой здоровых. Эти данные подтверждают положение о наличии у больных ОГИ перестройки в регуляции углеводного обмена [5].

Известно, что после удаления инсулиномы развивается транзитная гипергликемия [1, 2, 7]. Однако в работах, посвященных этому вопросу, приводятся показатели гликемии, полученные, как правило, в первые часы, максимум дни, после операции. Нет четких данных о длительности развивающихся после устранения ОГИ нарушений углеводного обмена, не до конца ясны

Таблица 1
Дневные колебания уровня (в ммоль/л) сахара до и в различные сроки после удаления инсулиномы

Время взятия крови, ч	До операции	Срок после операции			
		1 сут	14 сут	21 сут	1 год и более
9 ч	2,18±0,71	10,2±0,63	7,2±2,71	5,12±1,71	4,42±0,56
12 ч	3,11±0,68	14,1±1,12	8,41±1,99	5,3±1,25	4,71±0,75
14 ч	2,50±1,08	9,1±0,97	8,9±3,7	4,94±0,89	4,11±0,49