

АНТИГЕНЫ HLA У БОЛЬНЫХ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.А. Курмышкин, И.Ш. Мухаметзянов

Центр экстракорпоральных методов очищения организма (руководитель — канд. мед. наук, заслуженный врач РТ Ш.А. Мухаметзянов) на базе 6-й городской клинической больницы (главрач — В.И. Зайцев), г. Казань

Терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН) развивается как осложнение широкого спектра аутоиммунных (хронический гломерулонефрит, ревматоидный артрит), воспалительных (хронический пиелонефрит), эндокринных (сахарный диабет) и прочих заболеваний (атеросклероз, поликистоз почек и т.д.), протекающих с поражением почек. В популяции жителей Москвы маркерами хронической почечной недостаточности (ХПН) являются антигены A1, A10, B8, B5 и A2 [1].

Целью нашей работы была проверка HLA-ассоциированности ТХПН в популяции жителей Республики Татарстан.

Нами были проанализированы фенотипы HLA-A, B, C, DR 72 больных (мужского пола — 34, женского — 38) в возрасте от 2 до 64 лет с ТХПН, развившейся в результате гломерулонефрита (53), хронического пиелонефрита (13), поликистоза почек (2), сахарного диабета (1), атеросклероза (3).

Диализную терапию проводили на аппаратах А 2008С, на ацетатном (АТ-11 Fresenius) и бикарбонатном (AF12 и B179) концентратах. Применялись диализаторы Fresenius F5 (полисульфон) и ДИП 02-02 (купрофан, Россия). Средний клиренс креатинина — 4,27 мл/мин. Остаточный диурез у 60% больных варьировал от 50 до 2000 мл/сут, у остальных была анурия. Индекс Готча колебался от 2,5 до 3,5 в неделю. К моменту подведения итогов исследования 12 больных умерли на фоне усугубления ХПН. Продолжительность диализного лечения больных к этому времени (с учетом умерших) составляла в среднем 21,2±5,4 месяца.

Тестировали наличие 4 специфичностей 4 локусов HLA (A, B, C, DR) путем постановки микроцитотоксического теста [1] с помощью панели антилейкоцитарных сывороток, изготовленных в Санкт-Петербургском

НИИ гематологии и переливания крови. В контрольную группу вошли здоровые доноры и сотрудники Центра в возрасте от 22 до 50 лет (у 151 человека определялись антигены локусов HLA-A, B, C и у 39 к тому же — антигены локуса DR), обследованные в нашей лаборатории иммуногенетики.

Достоверность различий частот встречаемости антигенов HLA между группами больных и здоровых вычисляли по формуле:

$$\chi^2 = (ad-bc)^2 n / [(a+b)(b+d)(a+c)(b+c)],$$

где a — число больных, имеющих тестируемый антиген, b — число больных без антигена, c — число здоровых лиц, имеющих антиген, d — число здоровых лиц без антигена и n — общее число обследованных лиц. По значению χ^2 определяли величину вероятности ошибки P , которую корректировали ($P_{\text{корр.}}$) с учетом числа тестируемых антигенов (k) по формуле Edwards: $P_{\text{корр.}} = 1 - (1 - P)^k$. Достоверными считали различия с $P_{\text{корр.}} < 0,05$. Кроме того, вычисляли показатели комбинированного относительного риска: $RR = ad/(bc)$ и этиологической фракции $EF = f(RR - 1)/RR$, где f — частота антигена у больных.

Частота антигенов HLA в группах больных и здоровых показана в табл. 1. Положительно ассоциированными с ТХПН оказались антигены B27 ($RR=5,05$; $EF=21,2\%$) и Cw2 ($RR=3,25$; $EF=20\%$). Достоверность ассоциации антигена A1 исчезла после коррекции значения P по числу антигенов ($P_{\text{корр.}} > 0,05$).

Антигены A1 и B27 ранее уже были описаны в московской популяции как маркеры вторичного амилоидоза у больных с ХПН, развившегося на фоне хронического нагноения, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и туберкулеза [1]. Наличие амилоидоза

Частота антигенов HLA у больных с ТХПН и у здоровых лиц

HLA	Больные		Здоровые		χ^2	P / P _{корр.}
	абс.	%	абс.	%		
A1 *	21	29,2	26	17,2	4,18	$\frac{<0,05}{>0,05}$
A2	34	47,2	61	40,4		
A3	13	18,1	29	19,2		
A9	12	16,7	28	18,5		
A11	6	8,3	21	13,9		
A19	9	12,5	15	9,9		
A25	4	5,6	17	11,3		
A28	4	5,6	11	7,3		
Aw36	0	0,0	1	0,7		
A43	0	0,0	1	0,7		
Ax	41	57,8	102	60,9		
B5	12	16,7	36	23,8		
B7	10	13,9	23	15,2		
B8	9	12,5	14	9,3		
B12	9	12,5	19	12,6		
B13	5	6,9	17	11,3		
B14	3	4,2	12	7,9		
B15	4	5,6	10	6,6		
B17	4	5,6	10	6,6		
B18	9	12,5	12	7,9		
B21	3	4,2	17	11,3		
B22	2	2,8	4	2,6		
B27*	19	26,4	10	6,6	16,84	$\frac{<0,00008}{<0,004}$
B35	13	18,1	28	18,5		
B38	4	5,6	8	5,3		
B39	0	0,0	6	4,0		
B40	11	15,3	19	12,6		
B41	3	4,2	6	4,0		
B42	1	1,4	0	0,0		
B47	1	1,4	2	1,3		
B56	1	1,4	1	0,7		
B70	1	1,4	0	0,0		
Bx	20	27,4	48	31,9		
Cw1	9	12,5	15	9,9		
Cw2*	21	29,2	17	11,3	11,06	$\frac{<0,0009}{<0,04}$
Cw3	10	13,9	32	21,2		
Cw4	21	29,2	32	21,2		
Cw5	3	4,2	4	2,6		
Cx	80	111,0	202	133,8		
DR1	7	9,7	6	15,4		
DR2	21	29,2	9	23,1		
DR3	19	26,4	6	15,4		
DR4	9	12,5	7	17,9		
DR5	23	31,9	16	41,0		
DR6	7	9,7	1	2,6		
DR7	23	31,9	11	28,2		
DRx	35	48,7	22	56,4		

* антигены с достоверными отличиями частот встречаемости между группами.

Таблица 2

Показатели выживаемости больных с наличием и отсутствием антигенов HLA-B27 и Cw2

HLA	Число умерших больных	Средняя продолжительность жизни, мес
B27+	1 (5,2%)	17,4±2,1 *
B27-	11 (20,7%)	28,4±7,0*
Cw2+	3 (14,3%)	18,1±3,0

у больных было вполне вероятно, однако он мог появиться только на фоне диализного лечения. Полученные нами результаты можно объяснить тем, что в связи с отсутствием широкой практики трансплантации почек, в замкнутой группе больных, находящихся на программном гемодиализе, происходит селекция лиц с антигенами HLA. Последние определяют более высокую биосовместимость с материалом диализатора, что существенно увеличивает продолжительность жизни больных на программном гемодиализе, способствуя накоплению этих антигенов при ТХПН.

Для проверки этой гипотезы мы проанализировали число умерших в подгруппах больных с наличием и отсутствием антигенов B27 и Cw2, а также среднюю продолжительность их жизни (с учетом умерших) к моменту подведения результатов (табл. 2). Оказалось, что больные, имеющие антиген B27, характеризуются сравнительно более высокой выживаемостью на программном гемодиализе и меньшей смертностью (5,2%), чем в группе больных без этого антигена (20,7%). Показатели же выживаемости лиц с антигеном Cw2 отличаются от таковых у больных без этого антигена незначительно.

В таком контексте маркирование антигеном B27 больных с ТХПН, находящихся на программном гемодиализе, а также вторичного амилоидоза в московской популяции может быть объяснено его "протективными" свойствами по отношению к негативному действию гемодиализа, например к

аутосенсibilизации диализными материалами.

Другим объяснением может быть то, что антиген B27 обладает высокой иммуногенностью и ассоциацией с аутоиммунной патологией [1]. Однако такое объяснение противоречит тому, что в наших исследованиях наиболее выраженные ассоциации были выявлены в локусах В и С, но не в DR, аллели которого, как известно, наиболее ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями.

Для окончательного выбора рабочей гипотезы, объясняющей причину обнаруженных ассоциаций, необходимы дальнейшие обследования здоровых лиц и больных с ТХПН различной этиологии среди жителей Татарстана. Несомненно то, что высокая частота антигенов B27 и Cw2 у больных с ТХПН при достаточно редкой их встречаемости в популяции осложняет подбор почки для ее трансплантации по HLA системе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. — М., 1983.

Поступила 16.01.95.

ANTIGENS HLA IN PATIENTS WITH TERMINAL CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY IN INHABITANTS OF TATARSTAN REPUBLIC

A.A. Kurmyshkin, I.Sh. Mukhametzyanov

Summary

Antigenic polymorphism HLA A, B, C, DR of 72 inhabitants of Tatarstan Republic with terminal chronic renal insufficiency being on chronic programmed hemodialysis is studied. In their comparison with control group of 151 persons the reliable association of terminal chronic renal insufficiency with antigens B27 and Cw2 remaining after P correction according to the number of tested antigens HLA ($k = 44$) is revealed. Greater survival rate on programmed hemodialysis is found in persons with antigen B27. It shows the selection of persons with antigens HLA promoting their higher biocompatibility with dialyzer materials.