

Иммунологические маркеры в диагностике и прогнозировании сахарного диабета 1 типа

Е.В. Титович, Т.Л. Кураева

НИИ детской эндокринологии ГУ ЭНЦ
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет 1 типа (СД 1) характеризуется нарушениями углеводного обмена вследствие абсолютного дефицита инсулина. СД 1 классифицируется как аутоиммунный диабет типа 1a (СД 1a) и идиопатический диабет — тип 1b (СД 1b). Наиболее важный фактор, дифференцирующий эти 2 варианта диабета — присутствие антиостровковых аутоантител [15]. СД 1a возникает в результате клеточноопосредованной аутоиммунной деструкции β -клеток.

Процесс аутоагрессии против β -клеток инициируется в ранний период жизни (возможно до рождения). Восприимчивость определяется многими генами, моделирующими иммунный ответ. Иммунные реакции, направленные на множественные антигены, относительно стабильны во времени и прогнозируемы в отношении развития заболевания. Период времени между выявлением аутоантител и клиническим началом диабета может длиться в течение нескольких лет, десятилетий. Большинство пациентов с множественными персистирующими аутоантителами будут иметь аутоиммунный диабет [5]; но и отсутствие аутоантител не исключает развитие СД 1a [7]. Таким образом, естественное течение предиабетического процесса остается до конца не изученным.

Возникают два вопроса: какие аутоантитела прогнозируют риск развития типа СД 1a в семьях больных? Могут ли эти аутоантитела прогнозировать риск развития заболевания в популяции?

Многие аутоантитела (АТ) выявляются при начале СД типа 1a. Островковоклеточные цитоплазматические аутоантитела (ICA) и островковоклеточные поверхностные аутоантитела (ICSA) были впервые описаны в 70-е годы [14]. Это поликлональные АТ, которые реагируют со всеми клетками островков (α -, β -, γ - и РР-клетки) и не играют этиологической роли в β -клеточной деструкции, но служат важными маркерами аутоиммунности [23]. В дебюте СД 1a 70% больных являются ICA-положительными [16]. Уровень АТ снижается после диагностики заболевания, и 5-10% пациентов через 10 лет останутся ICA-положительными. ICA выявляются примерно у 2-3% родственников 1 степени родства [23].

Инсулиновые аутоантитела (IAA) были впервые выявлены в 1983 г. [17]. Инсулин был первым островковым β -клеточным специфическим аутоантигеном. IAA наиболее часто встречаются у лиц, имеющих HLA-DR4 [26]. В дебюте СД 1 типа они встре-

чаются у 35-60% детей, намного реже — у взрослых [1]. IAA определяются у 90% детей в возрасте до 5 лет, у 71% — в возрасте 5-10 лет и у 50% детей 10-15 лет в дебюте СД 1 типа [4].

Аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (GADA) являлись главным объектом исследований больше 10 лет. Глутаматдекарбоксилаза — протеин островковых клеток с молекулярной массой 64 тыс. кД, который не является специфическим антигеном ни для β -клеток, ни для островков [22]. Он экспрессируется в основном в нервной системе, также в яичниках, яичках, надпочечниках, гипофизе, почках. GADA выявляются у 60% пациентов с впервые выявленным СД 1a и у 3-5 % родственников больных [2].

IA-2A — аутоантитела к тирозинфосфатазе, которая относится к семейству протеинов [13]. IA-2 обнаруживаются в нервной ткани и других эндокринных тканях, включая гипофиз. При исследованиях течения доклинической стадии СД 1a некоторые исследователи предположили, что эти аутоантитела появляются позже GADA и могут служить маркерами быстрой манифестации заболевания [23]. IA-2A выявляются примерно в 60% случаев в дебюте СД 1a [21]. По результатам 10 обзорных репрезентативных исследований установлено, что аутоантитела в дебюте СД 1a встречаются в следующем соотношении: ICA — 70-90%, IAA — 43-69%, GADA — 52-77%, IA-2a — 55-75% [23].

Прогностическая роль островковых аутоантител в развитии СД 1a

Известно, что способность одного вида аутоантител прогнозировать риск заболевания ограничена. Большинство исследователей проводит изучение нескольких видов аутоантител. В исследованиях Joslin прогнозируемый 5-летний риск развития СД 1a у ICA-отрицательных/IAA-положительных родственников 1 степени родства составил 17% по сравнению с 42% ICA-положительных/IAA-отрицательных и 77% ICA-положительных/IAA-положительных [27]. В Сиэтле и Мюнхене в семейных исследованиях, включающих родственников 1 степени родства, выявление GADA прогнозировало 5-летний риск развития заболевания в 50-56% по сравнению с 24% случаев у АТ-отрицательных [3,6]. Высокие титры GADA с малой вероятностью про-

гнозируют риск развития заболевания [24]. У IA-2A-положительных родственников риск составил 64% в течение 5-летнего наблюдения и 13% у IA-2A – отрицательных [3]. Чем выше титр АТ, тем выше их прогностическое значение, но при этом количество АТ-положительных лиц уменьшается [23]. В проспективном исследовании родственников I степени родства во Флориде титры ICA выше 40 Ед прогнозировали риск развития СД 1 типа у 70%, 20-40 Ед – у 20%, 10 Ед – у 10% пациентов в течение 7 лет. Риск возрастает у детей более раннего возраста. 7-летний риск у ICA-положительных лиц в возрасте до 10 лет составляет примерно 80% по сравнению с 20% лиц ICA-положительных в возрасте старше 10 лет. Риск у ICA-положительных детей моложе 2 лет составляет 90% [19].

В Милане (семейное исследование) 6-летний риск развития СД 1а составил 26% для ICA-положительных; 18,2 % для GADA-положительных; 17,9% для IA-2A-положительных и только 5,6% – для IAA-положительных [18]. Многими исследованиями доказано, что IAA является первым островковым аутоантигеном, который может быть выявлен у детей раннего возраста и участвовать в диабетогенезе [9].

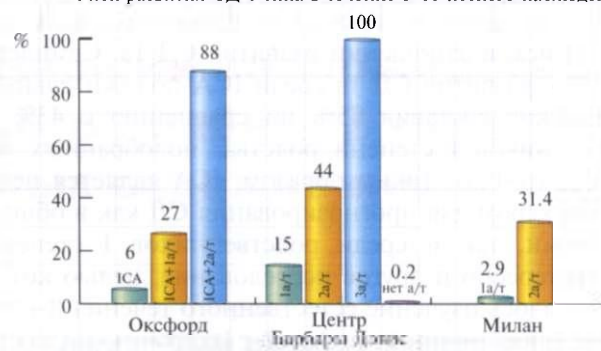
Комплекс аутоантител в прогнозировании СД типа 1а

Здоровые лица, обладающие комбинацией аутоантител, имеют более высокий риск, чем те, у которых выявляется меньшее количество АТ; более важно общее число типов определяемых аутоантител, чем их специфические комбинации [11,23]. По данным разных исследователей, выявление любого положительного АТ дополнительно к ICA у родственников I степени повышает риск развития СД в течение 15 лет с 47 до 66%. Выявление ICA прогнозирует 6%-риск по сравнению с 27% (ICA + любое АТ) и 88% (ICA + 2 любых АТ) – в течение 10-летнего наблюдения [5].

По результатам исследования центра Davis Barbara, у родственников больных риск развития заболевания составлял 15% при выявлении одного типа аутоантител, 44% – 2, 100% – 3 типов АТ и 0,2% при их отсутствии в течение 5-летнего наблюдения [23]. По данным других авторов, выявление любого типа аутоантител прогнозирует 6-летний риск в 2,9% случаев. При определении 2 типов АТ риск возрастает примерно в 10 раз по сравнению с присутствием одного АТ и составляет 31,4% [19] (см. рисунок). При этом дополнительная оценка функции β-клеток влияет на прогнозирование СД1а. Выявление сниженной секреции инсулина в 1-ю фазу у ICA-положительных детей прогнозирует 5-летний риск развития диабета в 50-65% случаев [23].

Интересны данные исследования BABYDIAB, в

Риск развития СД 1 типа в течение 5-10-летнего наблюдения



Комплекс аутоантител в прогнозировании СД типа 1а у родственников больных I степени родства (по результатам мировых исследований).

котором наблюдали детей от матерей или отцов с СД 1а от периода новорожденности до 11-летнего возраста [12]. Предполагается, что гуморальные факторы (иммуноглобулины и островковые АТ) играют важную роль во время гестации в разрушении β-клеток. Изучали влияние переноса АТ от матери плоду во время беременности на развитие островковой аутоиммунной у новорожденного. Исследование началось в июне 1989 г. и закончилось в 2000 г. Обследовано 1610 детей. При рождении у детей определялись антиостровковые аутоантитела (обследовано 720 человек). Выявлено, что уровень аутоантител в пупочной крови высоко коррелировал с их уровнем в крови матери при родоразрешении, что предполагает трансмиссию АТ через плаценту. IAA выявлялись у 86%, GADA и/или IA-2 у 66% детей. Эти АТ становились неопределяемыми в течение 1-го года жизни. Новорожденные с положительной GADA и/или IA-2A при рождении имели значительно меньший риск появления множественных АТ (5-летний риск 1,3%) и развития СД 1а (8-летний риск 1,1%), чем те дети, у которых были отрицательные аутоантитела (5,3%, $p=0,008$ и 3%, $p=0,04$ соответственно). Перенос матерью АТ к экзогенному инсулину не влиял на риск СД у потомков.

Полученные данные говорят о том, что перенос АТ от матери к плоду не влияет на развитие СД 1а, а может даже защищать от развития аутоиммунного процесса в островках. Наиболее сильно защитный эффект АТ отмечен у детей, не имеющих генотипа HLA-DRB1*03/DRB1*04-DQB1*0302. Такое влияние аутоантител может быть обусловлено более эффективным выведением аутореактивных Т-клеток или возникновением иммунологической толерантности к антигенам.

Остается важным вопрос о прогностическом значении аутоантител у лиц, не имеющих родственников с СД, так как у 85% лиц с СД 1а из общей популяции не отмечено отягощенной наследственности [23]. Исследования, проведенные в Pasco County сре-

ди школьников (10 тыс. чел.), выявили ICA лиц (0,59%), которые находились под динамическим наблюдением в отношении развития СД 1а. Семилетний риск развития СД 1а среди ICA-положительных школьников составил 45% по сравнению с 43% у родственников I степени родства, подобранных по возрасту ($p=0,3$). Таким образом, ICA является ценным маркером для прогнозирования СД как в общей популяции, так и среди родственников I степени [20]. Интересно и другое исследование, целью которого являлось изучение естественного течения β -клеточной аутоиммуности у детей с генетической предрасположенностью из общей популяции в первые 2 года жизни [8]. Из 12 170 детей выявлено 1005 с генетическим риском: высокий — DQB1*02/*0302, умеренный — DQB1*0302/x, где x — другие аллели, кроме *02, *0301, *0601. Мониторинг АТ проводился каждые 3–6 мес. от рождения до 2 лет. У 63 (6,3%) из 1005 детей определялся один из любого типа АТ: у 31 — ICA (3,1%), у 48 — IAA (4,8%), у 23 — GADA (2,3%) и у 13 — IA-2A (1,3%), хотя бы 1 раз к 2-летнему возрасту. ICA и IAA были выявлены у 95% среди тех, у кого персистировали 2 и больше АТ к 2-летнему возрасту; GADA определялись у 86%, IA-2A у 55% детей; 29 из 63 детей стали из антителоположительных отрицательными. Аутоантитела часто исчезали у тех лиц, кто давал положительные тесты на IAA, чем у лиц положительных на другие АТ ($p<0,021$). У 15 детей, входящих в группы высокого и умеренного генетического риска, развился СД 1а к 2 годам жизни; «чувствительность» ICA составила 80%, GADA — 60%, IA-2A — 40%, IAA — 93%.

Следовательно, IAA характеризуется высокой чувствительностью, ранним появлением у большинства обследованных. Их кратковременное появление может быть «безвредно» или являться маркером появления других АТ в более поздние сроки.

Таким образом, первые доклинические признаки сахарного диабета могут появиться в первые месяцы жизни, IAA — одно из первых появляющихся АТ.

Высокая чувствительность, раннее появление и быстрое исчезновение — признак IAA, а ICA являются достаточно специфическим маркером для выявления лиц с высоким риском в общей популяции. В настоящее время часто предлагается использование только определения ICA для скрининга в общей популяции. С другой стороны, в исследовании BABY-DIAB около 30% АТ положительных детей не было бы выявлено, если бы только определялись ICA [25].

Начало и проведение скрининга

В семьях больных СД 1 скрининг должен начинаться как можно раньше, так как проведение профилактических мероприятий будет более эффективно в ранних доклинических стадиях. Как в семьях больных, так и в популяции необходимо начинать с генетического скрининга, который может выявить 13–15% наиболее угрожаемых по развитию СД 1а. Есть возможность пропустить те процессы, где нет связи с HLA-восприимчивостью (это может охватить от 5 до 15% пациентов с впервые выявленным СД 1а, особенно в возрасте старше 20 лет). Так как аутоантитела переносятся от матери с СД 1 плоду и выводятся из кровообращения к 15 мес., то можно рекомендовать соответствующий возраст для иммунологического скрининга — 1,5 года с определением 4 видов АТ. Необходимо помнить, что некоторые дети заболевают сахарным диабетом до 2-летнего возраста. Данные, полученные у родственников I степени родства, могут быть эффективно использованы для скрининга в общей популяции [10].

Какова цель доклинической диагностики СД 1 типа? Раннее выявление заболевания предупреждает развитие кетоацидотической комы. Возможность раннего и своевременного лечения с помощью хорошего гликемического контроля продлевает период «медового» месяца. Превентивная терапия будет более эффективной в ранних доклинических стадиях.

Литература

1. Atkinson MA, Maclaren NK, Riley WJ, et al. // *Diabetes*.-1986.-Vol.35.-P.894-898.
2. Bonifacio E, Genovese S, Braghi S, et al. // *Diabetologia*.-1995.-Vol.38.-P.816-822.
3. Christie MR, Roll U, Payton MA, et al. // *Diabetes Care*.-1997.-Vol.20.-P.965-970.
4. Feeney SJ, Myers MA, Mackay IR, et al. // *Diabetes Care*.-1997.-Vol.20.-P.1403-1407.
5. Gardner SG, Gale EAM, Williams AJK, et al. // *Diabetes Care*.-1999.-Vol.22.-P.2049-2054.
6. Greenbaum CJ, Sears KL, Kahn SE, Palmer JP. // *Diabetes*.-1994.-Vol.48.-P.170-175.
7. House DV, Winter WE // *Lab.Clin.North.Am.*-1997.-Vol.17.-P.499-545.
8. Kimpimaki T, Kulmala P, Savola K, et al. // *Clinical Endocrinology Metabolism*.-2002.-Vol.87.N10.-P.4572-4579.
9. Kimpimaki T, Kupila A, Hamalainen AM, et al. // *J.Clin.Endocrinol.Metab.*-2001.-Vol.86.-P.4782-4788.
10. Knip M, MD, PHD. // *Diabetes Care*.-2002.-Vol.25.-P.623-625.
11. Knip M, Karjalainen J, Akerblom HK. // *Diabetes Care*.-1998.-Vol.21.-P.1670-1673.
12. Koczwara K, Bonifacio E, Ziegler AG. // *Diabetes*.-2004.-Vol.53.-P.1-4.
13. Lan MS, Lu G, Goto Y, Norkins AL. // *DNA. Cel. Biol.*-1994.-Vol.13.-P.505-514.
14. Maclaren NK, Huang SW. // *Lancet*.-1975.-Vol.1.-P.997-999.
15. Marker J, Maclaren N // *Clin. Lab. Med.*-2001.-Vol.21.-P.15-30.
16. Neufeld M, Maclaren NK, Riley WJ, et al. // *Diabetes*.-1980.-Vol.29.-P.589-592.
17. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, et al. // *Science*.-1983.-Vol.222.-P.133-139.
18. Pastore MR, Bazzigaluppi E, Bonfanti R, et al. // *Diabetes Care*.-1998.0Vol.21.-P.1445-1450.
19. Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J, et al. // *N.Engl.J.Med.*-1990.-Vol.323.-P.1167-1172.
20. Schatz D, Krischer J, Horne G, et al. // *J.Clin.Invest.*-1994.-Vol.93.-P.2403-2407.
21. Schmidli RS, Colman PG, Gui L, et al. // *Autoimmunity*.-1998.-Vol.28.-P.15-23.
22. Vives Pi M, Somoza N, Vargas F, et al. // *Clin. Exp. Immunol.*-1993.-Vol.92.-P.391-396.
23. William E. Winter, MD; Neil Harris, MD; Desmond Schatz, MD. // *Clinical Diabetes*.-2002.-Vol.20.N.4.-P.183-191.
24. Yu L, Gianani R, Eisenbarth GS. // *Diabetes*.-1994.-Vol.43.-P.1229-1233.
25. Ziegler A-G, Hummel M, Schenker M, Bonifacio M. // *Diabetes*.-1999.-Vol.48.-P.460-468.
26. Zigler AG, Standl E, Albert E, Mehner H. // *Diabetes*.-1991.-Vol.40.-P.1146-1149.
27. Ziegler AG, Ziegler R, Vardi P, et al. // *Diabetes*.-1989.-Vol.38.-P.1320-1325.