

ЛАТЕНТНЫЙ АУТОИММУННЫЙ ДИАБЕТ ВЗРОСЛЫХ — СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

© И.И. Голодников*, Н.В. Русаева, Т.В. Никонова, И.В. Кононенко, М.В. Шестакова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA), по разным данным, составляет от 4 до 12% всех случаев сахарного диабета 2 типа (СД2). Его уникальность заключается в одновременном сочетании наличия аутоантител к β -клеткам (характерных для сахарного диабета 1 типа (СД1)) и возможности лечения таблетированными сахароснижающими препаратами (характерной для СД2) как минимум в течение 6 мес. В основе этого лежит патогенез, характерный и для СД1, и СД2, — наличие аутоиммунной реакции с одновременным вовлечением адаптивного и врожденного иммунитета, а также, в меньшей степени, инсулинорезистентности и ряда компонентов метаболического синдрома. У LADA больше общего с СД1 — одинаковые этапы в развитии заболевания, начиная от генетической предрасположенности, заканчивая безусловным развитием инсулиновой зависимости; отличие заключается в продолжительности каждого из периодов и возрасте манифестации. Для LADA характерен более поздний возраст манифестации — от 30–35 лет и более медленный темп деструкции β -клеток. В данной статье представлены данные о диагностике, течении LADA, его сходстве и различии с другими типами СД, иммунологических особенностях. Также в статье представлены современный подход к лечению пациентов с LADA и перспективные методы лечения. Поиск информации осуществлялся в опубликованных источниках, представленных в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, eLibrary.ru за последние 10 лет. Использованы медицинские предметные рубрики: latent autoimmune diabetes in adults, diabetes mellitus type 1 and 2, immunology, pancreas, genetic, treatment в различных комбинациях с применением логических операторов OR и AND.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; медленно прогрессирующий аутоиммунный сахарный диабет взрослых; глюкоза; иммунная система; адаптивный иммунитет; врожденный иммунитет; генетика; CTLA-4; C-пептид; абатацепт

MODERN UNDERSTANDING OF LATENT AUTOIMMUNE DIABETES OF ADULTS

© Ivan I. Golodnikov*, Nadezhda V. Rusyaeva, Tatiana V. Nikonova, Irina V. Kononenko, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) according to various sources is from 4 to 12% of all cases of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Its uniqueness lies in the simultaneous combination of autoantibodies to β -cells (characteristic of T1DM) and the possibility of treatment with oral hypoglycemic drugs (characteristic of T2DM) for at least 6 months. This is based on the pathogenesis common for T1DM and T2DM — the presence of an autoimmune reaction with the simultaneous involvement of adaptive and innate immunity, as well as, to a lesser extent, insulin resistance and a number of components of the metabolic syndrome. LADA has more in common with T1DM — the same stages in the development of the disease, from genetic predisposition to the undoubted development of insulin dependence, the difference lies in the duration of each of the periods and the age of manifestation. LADA is characterized by an older age of manifestation of 30–35 years and a slower rate of destruction of β -cells. This article presents data on the diagnosis, progress of LADA, its similarities and differences with other types of DM, and immunological features. The article also analyzes the modern approach to the treatment of patients with LADA and promising methods of treatment. The search for information was processing in published sources attached to the search engines PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, eLibrary.ru over the past 10 years. The following medical subject headings were used: latent autoimmune diabetes in adults, diabetes mellitus type 1 and 2, immunology, pancreas, genetic, treatment in various combinations using OR and AND logical operators.

KEYWORDS: diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes in adults; glucose; the immune system; adaptive immunity; innate immunity; genetics; CTLA-4; C-peptide; abatacept

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным IDF Diabetes Atlas, 10th Edition (Международная диабетическая федерация, Атлас Диабета, 10-е издание), число пациентов в возрасте от 20 до 79 лет с сахарным диабетом (СД) в мире достигло 537 млн человек в 2021 г. В структуре СД преобладают

пациенты с СД 2 типа (СД2) — они составляют 90% всех пациентов [1]. В 2019 г. ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) была представлена новая классификация СД. В отличие от предыдущей, новая классификация не разделяет сахарный диабет 1 типа (СД1) и СД2 на подтипы и предлагает новые рубрики: «гибридные типы СД» и «неклассифицированный СД» [2]. Термин

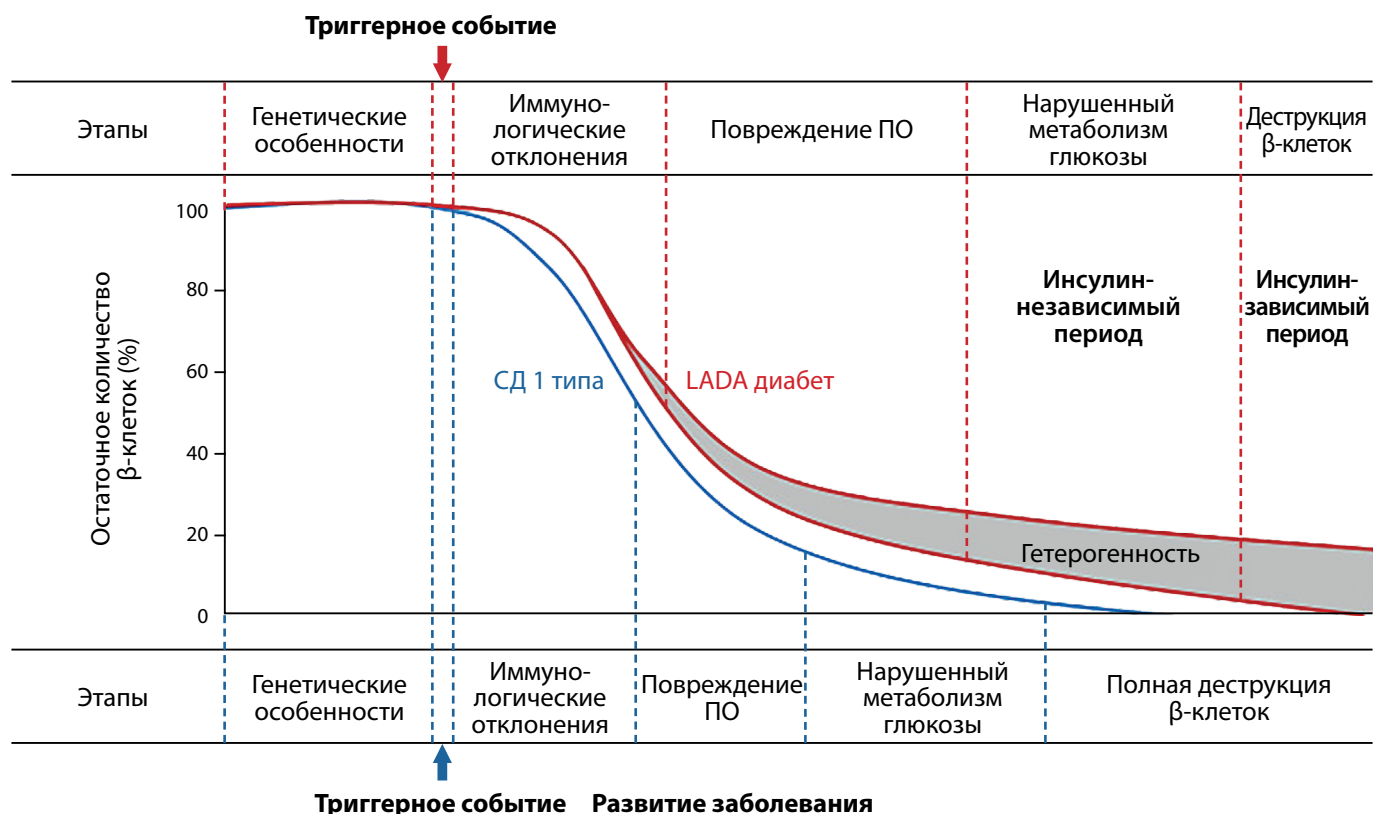


Рисунок 1. Фазы развития аутоиммунного сахарного диабета.

ПО — панкреатические островки, СД — сахарный диабет; LADA — latent autoimmune diabetes mellitus in adults (латентный аутоиммунный диабет взрослых), адаптировано из [6].

«latent autoimmune diabetes mellitus in adults» (LADA — латентный аутоиммунный диабет взрослых) введен Tuomi в 1993 г. и стал широко известен [3], однако в новой классификации он заменен на «медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет взрослых». Далее в статье мы будем придерживаться традиционного названия, распространенного в России, — LADA.

LADA имеет ряд особенностей, которые по отдельности характерны только для классических СД1 и СД2, а именно: у данных пациентов выявляются аутоантитела (АТ) к β-клеткам, аналогичные таковым при СД1, но в то же время у них имеются компоненты метаболического синдрома, что более характерно для СД2. Кроме того, у пациентов с LADA в дебюте заболевания наблюдается относительно сохранный уровень С-пептида, что роднит его не только с СД2, но и с неиммунным моногенным диабетом типа MODY (maturity onset diabetes of the young — диабет «зрелого» типа у молодых). Клиническая картина LADA обладает чертами СД1 и СД2, и для его обозначения используются и другие, неофициальные термины, среди которых наибольшее распространение получил термин «диабет типа полтора (1,5)» [4].

Пациенты с LADA составляют 4–12% всех пациентов с диагнозом СД, что делает изучение этиологии и патогенеза данного заболевания актуальным.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СД1 И LADA

В 2022 г. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Международное Общество по Диабету у Детей и Подростков) официально утвердило выделение четы-

рех этапов в развитии СД1 [5]: этап 1 — множественные островковые АТ, нормальный уровень глюкозы в крови, бессимптомное течение; этап 2 — множественные островковые АТ, нарушенная толерантность к глюкозе, диагностические критерии СД не достигнуты; этап 3 — уровень глюкозы в крови соответствует диагностическим критериям СД; этап 4 — длительно текущий СД.

Подобная концепция была предложена и в работе Yin W. и соавт. в 2022 г., где было выделено 6 этапов. Первые 2 этапа включают унаследованные генетические особенности и триггерное событие (рис. 1) [6]. К сожалению, встреча врача и пациента чаще всего происходит лишь на 5 этапе — нарушенного метаболизма глюкозы, когда потеряно уже более 50% β-клеток. На сегодняшний день отсутствуют методы неинвазивного восстановления массы β-клеток, а хирургические методики (трансплантация панкреатических островков или поджелудочной железы) имеют множество ограничений и побочных эффектов.

Однако на этапе нарушенного метаболизма глюкозы функция β-клеток еще относительно сохранна: определяется низконормальный уровень С-пептида, эффективна таблетированная сахароснижающая терапия. В отличие от СД1, характеризующегося стремительным развитием, для LADA характерно наличие периода, позволяющего обходиться без инсулина минимум 6 мес. У некоторых пациентов с LADA и низким титром АТ к глутаматдекарбоксилазе (GAD) скорость снижения функции β-клеток аналогична таковой при СД2 [7], в случае же высокого титра АТ скорость потери β-клеток выше, что ведет к более раннему началу инсулинотерапии. Эти различия и отражают гетерогенность клинического течения аутоиммунного СД [8].

Таблица 1. Диагностические критерии латентного аутоиммунного диабета взрослых

1. Возраст старше 35 лет
2. Повышенный титр антител к β -клеткам
3. Отсутствие потребности в инсулинотерапии в течение по крайней мере первых 6 мес после первоначального диагноза

ДИАГНОСТИКА

Для LADA в России и мире отсутствуют конкретные диагностические критерии, одобренные Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ), American Diabetes Association (ADA; Американская Диабетическая Ассоциация) или European Association for the Study of Diabetes (EASD; Европейская Ассоциация по Изучению Диабета).

В настоящее время наибольшее распространение получили диагностические критерии The Immunology of Diabetes Society (IDS; Общество по Иммунологии Диабета) [9], в соответствии с которыми для постановки диагноза необходимо соблюдение трех критериев, представленных в табл. 1.

Критерии IDS имеют существенный недостаток, а именно необходимость проведения дорогого тестирования на АТ к β -клеткам. Таким образом, для дифференциальной диагностики LADA и классического СД2 необходимы существенные затраты — массовое определение АТ к β -клеткам у всех пациентов с СД2, которое невозможно реализовать в рамках бюджетного финансирования.

Одним из наиболее перспективных методов стратификации риска наличия LADA у пациентов с СД2 является разработка алгоритма (калькулятора), который мог бы позволить отличать лиц с высоким риском наличия LADA и необходимостью тестирования на АТ к β -клеткам.

Наибольшие успехи в данном направлении сделаны в Китае; в исследовании Wang Z. (2021) [10] разработана прогностическая модель вероятности наличия LADA у пациентов с впервые выявленным СД2. В исследование были включены 930 пациентов, из них у 880 пациентов был диагностирован СД2, у 50 — LADA.

На основе данных анамнеза (возраст, наличие кетоацидоза при манифестации СД, курения) и стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) посредством логистической регрессии получена формула, предсказывающая LADA у пациентов с чувствительностью 78,57% и специфичностью 67,96% (формула 1). При пороговом значении $Y \geq 0,0472$ (формула прогностической модели) рекомендовано определение АТ к β -клеткам.

Формула 1. Формула в основе прогностической модели LADA [10].

$$Y = -8,249 - 0,035 \times X_1 + 1,755 \times X_2 + 1,008 \times X_3 + 0,321 \times X_4 - 0,126 \times X_5,$$

где X_1 — возраст, X_2 — наличие кетоацидоза в анамнезе (1 — да, 0 — нет), X_3 — курение в анамнезе (1 — да, 0 — нет), X_4 — AUC глюкозы через 1 ч, X_5 — AUC C-пептида через 2 ч, Y — наличие диабета (0 — СД2, 1 — LADA).

Обязательность проведения ОГТТ накладывает ряд ограничений к применению этой модели, например, у пациентов отделения интенсивной терапии при впервые выявленном СД ОГТТ проводить нецелесообразно. Необходимы новые исследования по разработке прогностических моделей с упрощенными параметрами.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА LADA С ДРУГИМИ ТИПАМИ СД

СД1 и LADA

Для LADA, как и для СД1, характерно наличие АТ к GAD, тирозинфосфатазе (IA-2), островковым клеткам (ICA), инсулину (IAA), транспортеру цинка (ZnT8). АТ к GAD являются наиболее чувствительными маркерами как СД1 у взрослых, так и LADA, тогда как АТ к IAA, IA-2 и ZnT8, выявляемые у более молодых пациентов с СД1, повышены только у небольшого процента пациентов с LADA [11, 12].

В исследовании Action LADA продемонстрировано, что при скрининге АТ к GAD выявляются у 68,6%, к IA-2 — у 5% и к ZnT8 — у 2,3%, тогда как два типа АТ были обнаружены только у 24,1% пациентов [13].

СД1 и LADA имеют общие изменения ткани поджелудочной железы на макроскопическом уровне. В исследовании Signore A. [14] 25 пациентам с аутоиммунным СД (у 16 из них СД1, у 9 — LADA) и 13 пациентам из группы контроля (6 человек — СД2, 7 — рак поджелудочной железы) была проведена скintiграфия с интерлейкин-2 радиометкой (99m)Tc ((99m)Tc-IL-2) для оценки наличия инсулита. Аутоиммунный СД у взрослых был связан с повышенным захватом (99m)Tc-IL-2 поджелудочной железой по сравнению с группой контроля, что подтвердило наличие инсулита в группе СД1 и LADA. Это характерно как для лиц в момент постановки диагноза СД1, так и для находящихся на инсулинотерапии в течение 1 года.

СД2 и LADA

Инсулинорезистентность (ИР) лежит в основе не только СД2, но и LADA, о чем свидетельствует ряд общих факторов риска. LADA ассоциирован с избыточным весом, ожирением, низким весом при рождении, употреблением сладких напитков; сниженный риск ассоциирован с высокой физической активностью и умеренным употреблением алкоголя. Эти ассоциации слабее, чем для СД2, что логично, так как ИР имеет меньшее значение для развития LADA, чем прогрессирование аутоиммунного процесса и дефицита инсулина. Обобщение вклада различных факторов риска LADA и СД2 представлено на рис. 2 [15]. У пациентов с LADA

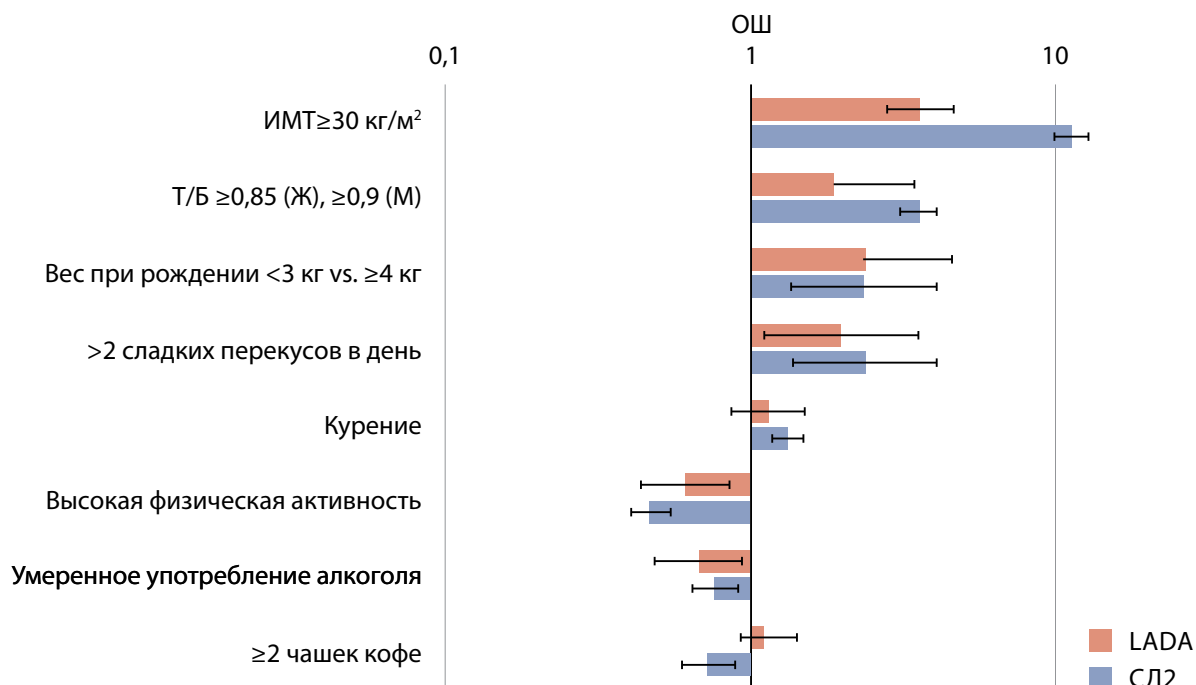


Рисунок 2. Относительный риск и 95% доверительный интервал для LADA и CD2 в зависимости от факторов образа жизни.

LADA — latent autoimmune diabetes in adults (латентный аутоиммунный диабет взрослых), CD2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, Т/Б — отношение окружности талии к окружности бедер, ОШ — отношение шансов, адаптировано из [15].

компоненты метаболического синдрома (артериальная гипертензия, дислипидемия, увеличенная окружность талии и бедер) встречаются реже, чем у лиц с CD2, но чаще, чем у лиц с CD1 [16–19]. Для CD2 не характерно наличие АТ к β-клеткам.

MODY и LADA

Распространенность MODY оценивается в 0,3–5% всех случаев СД [20]. До установки правильного диагноза

проходит в среднем 10 лет, а около 80% случаев MODY остаются недиагностированными [21]. Только у 6% пациентов с MODY этот диагноз был верно установлен в дебюте [22]. MODY характеризуется ранним началом (чаще до 25 лет) и отягощенным семейным анамнезом СД [23]. Отсутствуют АТ к β-клеткам, длительно сохраняется секреция инсулина, нет склонности к кетоацидозу [24]. Сравнение LADA, CD1, MODY и CD2 представлено в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение сахарного диабета 1 и 2 типов, латентного аутоиммунного диабета взрослых, диабета зрелого типа у молодых

Характеристика/ тип СД	LADA	CD1	MODY	CD2
Возраст манифестации	>30–35 лет	<25 лет, но может быть в любом возрасте	<25 лет	Чаще всего >40 лет, но может быть и у детей >10 лет
ИМТ	Нормальный/избыточный вес	Дефицит массы тела/норма	Нормальный вес	Избыточный вес/ожирение
HLA гены	Есть ассоциированные гены, аналогичные для CD1	Есть ассоциированные гены	Не ассоциированы	Не ассоциированы
Количество аутоантител к β-клеткам	Повышено	Существенно повышено	Нет или редко	Нет
Уровень С-пептида	Низкий	Отсутствует/крайне низкий	Низкий/нормальный	Высокий
Потребность в инсулине	Отсрочено (>6 мес от дебюта)	С дебюта, сразу	Никогда или поздно, в зависимости от типа	Поздно (>8–10 лет после установления диагноза)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, HLA — Human Leukocyte Antigens.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ LADA

Генетические факторы играют важную роль в развитии LADA. Последние исследования восприимчивости к LADA, например, genome-wide association study (GWAS; полногеномный поиск ассоциаций), в основном акцентируются на системе человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и других генах, ответственных за адаптивный и врожденный иммунитет [25].

Наибольшее значение имеют гены системы HLA (главного комплекса гистосовместимости (МНС)), которые кодируют поверхностные клеточные белки, ответственные за регуляцию иммунного ответа [26]. МНС представлены тремя классами — I, II и III, однако в развитие аутоиммунных заболеваний наибольший вклад вносит МНС II. Роль МНС II класса (DP, DM, DO, DQ и DR) состоит в представлении антигенов Т-лимфоцитам. Это приводит к увеличению количества Т-хелперов (CD4⁺Т клетки), которые, в свою очередь, стимулируют В-клетки к выработке АТ к специфическому антигену. Развитие иммунной реакции к собственным антигенам модулируется регуляторными Т-клетками (Treg) [27, 28].

Класс МНС II включает в себя гены *HLA-DPA1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQA2*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQB2*, *HLA-DRA1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DRB2*, *HLA-DRB3*, *HLA-DRB4*, *HLA-DRB5*, а также небольшое количество вариативных генов, участвующих в процессинге и презентации антигена [29].

Для LADA и СД1 уже выявлен ряд общих предрасполагающих генов HLA — *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* [30].

*DRB1*0405-DQA1*03-DQB1*0401* и *DRB1*0901-DQA1*03-DQB1*0303* — основные гаплотипы, предрасполагающие к LADA, они же обеспечивают сопоставимые риски для СД1 (отношение шансов (ОШ) 2,02 против 2,20 и 1,61 против 2,30 соответственно). Сильно предрасполагающий к СД1 гаплотип *DRB1*0301-DQA1*05-DQB1*0201* также связан с LADA, но ОШ вдвое меньше по сравнению с СД1 (ОШ 2,65 против 4,84). Наиболее предрасполагающие гаплотипы СД1, *DRB1*0901-DQA1*05-DQB1*0201*, *DRB1*0301-DQA1*03-DQB1*0201* и *DRB1*0301-DQA1*03-DQB1*0303*, не связаны с LADA. Генотипы DR3/DR3, DR3/DR9 и DR9/DR9

ассоциированы с СД1, однако только последний связан с риском развития LADA. DR3/DR3 — генотип высокого риска у китайцев с СД1, он демонстрирует тот же риск, что и генотип DR3/DR4 у представителей европеоидной расы, но менее распространен в популяции. Генотип DR9/DR9 ассоциирован с высоким риском LADA в Китае [31].

У японцев *DRB1*0802-DQB1*0302* и *DRB1*0901-DQB1*0303*, но не *DRB1*0405-DQB1*0401* являются факторами риска LADA. В Европейской популяции *DRB1*03-DQB1*0201* и *DRB1*04-DQB1*0302* ассоциированы с риском развития LADA [32].

В целом *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* и их полиморфизмы играют важную роль в риске развития LADA, их дальнейшее изучение может обеспечить лучшее понимание патогенеза LADA, а обнаружение новых ассоциированных полиморфизмов HLA у человека улучшит диагностику и лечение заболевания.

Гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) и его вклад в развитие LADA

В регионе хромосомы 2q33 содержится 3 гена, участвующих в регуляции иммунного ответа. Два из них отвечают за индукцию иммунной реакции — это ген рецептора CD28 и ген индуцибельного ко-стимулятора (ICOS). Третий ген отвечает за подавление активации Т-клеток, он кодирует гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4). Логично, что генетические изменения данной области связаны с возникновением предрасположенности к генетическим заболеваниям. Изменения генов региона хромосомы 2q33 связывают с несколькими аутоиммунными заболеваниями, например целиакией [33], системной красной волчанкой [34] и миастенией гравис [35].

CTLA-4 имеет общие лиганды с CD28 — молекулами костимуляции B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86). Аффинность CTLA-4 при этом превышает аффинность CD28 (рис. 3).

Молекула CTLA-4 у человека существует в виде 2 форм — наиболее распространенной трансмембранной (tCTLA-4), локализованной внутриклеточно, и растворимой, у которой нет трансмембранного домена (sCTLA-4) [36]. tCTLA-4 выходит из клетки

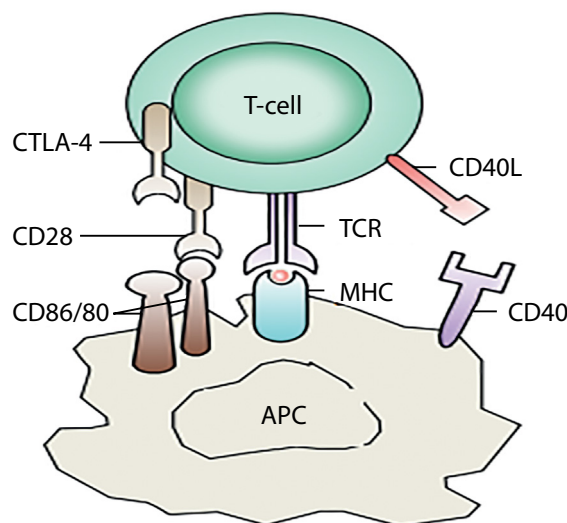


Рисунок 3. CD28 и CTLA-4: Т-клеточные белки со сходными лигандами и противоположными функциями.

CD28 экспрессируется преимущественно на поверхности Т-клеток, CTLA-4 — преимущественно внутри клеток. CD80 и CD86 экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток. APC — antigen-presenting cell [антигенпрезентирующая клетка], CD — cluster of differentiation [кластер дифференцировки], CTLA-4 — cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4], MHC — major histocompatibility complex [главный комплекс гистосовместимости], TCR — T-cell receptor [т-клеточный рецептор] [46].

на ограниченный период времени в область иммунного синапса с антигенпрезентирующей клеткой (АПК), где оказывает свое ингибирующее действие на функционирование эффекторных Т-клеток, взаимодействуя со своими лигандами, молекулами В-7, конкурируя с CD28 и, предположительно, индуцируя некоторые сигнальные события, подавляющие развитие эффективного иммунного ответа. Далее иммунный синапс нарушается и клетки расходятся [37].

Для LADA и СД1 установлено несколько характерных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) региона гена *CTLA-4* — *rs231806*, *rs16840252*, *rs5742909*, *rs231775*, *rs3087243*, *rs2033171*.

В частности, мажорная аллель А *rs231775*, минорная аллель С *rs231806* и минорная аллель А *rs3087243* гена *CTLA-4* уменьшают предрасположенность к LADA, другие же SNP могут увеличивать риск или оставаться индифферентными [38]. Однако данные результаты представлены в единичных публикациях и требуют повторной верификации.

Учитывая вариабельность гена *CTLA-4* и наличие его разных изоформ, изучение вклада данной молекулы в развитие иммунной реакции при LADA до сих остается интересным направлением с точки зрения как патогенеза, так и поиска новых патогенетических способов лечения, попытки которых уже существуют.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ LADA

Основной проблемой иммунологии как науки является проблема «распознавания». Нарушение механизма распознавания свой/чужой является фундаментом развития аутоиммунного процесса.

Считается, что развитие аутоиммунного процесса связано с адаптивным иммунитетом, Т- и В-клетками, комплексом антиген/антитело. Однако, по последним данным, в развитии аутоиммунных заболеваний роль играет также и врожденный иммунитет, и даже кишечная микробиота, взаимодействующие друг с другом [39, 40]. LADA не является исключением.

Адаптивный иммунитет и LADA

Изменение фенотипа/функции/регуляции Т- ($CD4^+$ и $CD8^+$) и В-лимфоцитов ($CD20^+$ и $CD19^+$) является основой развития LADA.

Т-лимфоциты

Развитие аутоиммунной реакции происходит двумя путями. При взаимодействии с аутоантигенами β -клеток с участием МНС-II Т-лимфоциты мигрируют в лимфатические узлы, где происходит клональная селекция и образование активированных Т-лимфоцитов с набором специфических АТ. Активация наивных Т-клеток может происходить и по другому механизму: аутоантигены β -клеток с током крови попадают в лимфатические узлы, где посредством АПК происходят их представление наивным Т-клеткам и активация, хотя точный механизм до конца не ясен [41].

У пациентов с LADA количество аутореактивных $CD8^+$ Т-клеток, непосредственно повреждающих клетки поджелудочной железы (белок перфорин, протеаза и др.), снижено по сравнению с пациентами с СД1.

Предполагается, что это одна из причин разного темпа деструкции β -клеток и скорости потери их функциональной активности [42].

$CD4^+$ Т-клетки, или Т-хелперы, также обнаружены в ткани поджелудочной железы у пациентов с LADA. Основная роль $CD4^+$ Т-клеток — продукция интерферона гамма (IFN γ), фактора некроза опухолей β (TNF- β), а также интерлейкинов-2 и -10 (IL-2 и IL-10). Активация $CD4^+$ Т-клеток ведет к рекрутированию преимущественно провоспалительных макрофагов М1 и усилению эффекта $CD8^+$ Т-клеток. Количество $CD4^+$ Т-клеток у пациентов с LADA ниже, чем при СД1, но выше, чем у здоровых лиц [43].

Существенный интерес представляет популяция регуляторных Т (Treg), или Т-супрессоров. Их основная функция — поддержание иммунологической толерантности к собственным тканям [44].

Это достигается путем подавления индукции и пролиферации эффекторных Т-клеток, начиная от запуска апоптоза эффекторных клеток путем высвобождения сериновой протеазы (Гранзим В) [45], заканчивая предотвращением ко-стимуляции через CD28 на эффекторных клетках за счет CTLA-4 (рис. 3) [46].

В-лимфоциты

В отличие от Т-клеток, роль В-клеток в развитии аутоиммунного СД изучена меньше. В последнее десятилетие особое внимание стало уделяться В-клеткам маргинальных зон селезенки (МЗС) и подклассу регуляторных В-клеток (Breg) — B10, участвующих в развитии аутоиммунной реакции. B10 клетки так названы за счет их способности выделять IL-10, они составляют 1–3% всех В-клеток селезенки и около 0,6% от всех В-клеток крови [47].

В-клетки МЗС расположены в месте пересечения кровеносной и лимфатической системы, при взаимодействии с тимус-независимыми антигенами (то есть напрямую стимулируют В-клетки без участия Т-клеточного звена [48]) они способны быстро пролиферировать и дифференцироваться в IgM плазмобластные клетки. Более того, при стимулировании антигенами они способны активировать $CD4^+$ Т-клетки и продукцию цитокинов [49].

Иначе говоря, в естественных условиях наличие В-клеток МЗС позволяет ускорить процесс идентификации инородного антигена и его элиминации. Патология этих же клеток лежит в основе развития MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)-лимфом [50].

В исследовании Fillatreau S. на модели аутоиммунного энцефалита у мышей было установлено, что в случае подавления продукции IL-10 В-клетками искусственными АТ к IL-10 мыши погибают. В случае естественного течения энцефалита выживаемость была выше [51]. Эти данные показали, что IL-10 играет роль в контроле аутоиммунного процесса.

Наиболее обширные результаты роли В-клеток МЗС и B10-клеток в развитии аутоиммунного СД представлены в работе Deng C. [52]. В исследование включили 81 пациента с СД1, 82 — с LADA, 95 — с СД2 и 218 здоровых добровольцев. У всех пациентов методом проточной цитофлуометрии определили процент циркулирующих В-клеток МЗС, B10-клеток.

Пациенты с СД1 и LADA имели повышенный процент В-клеток МЗС по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с СД2. Более того, у пациентов с СД1 наблюдалась самая низкая частота В10-клеток по сравнению с пациентами с LADA или СД2, тогда как у здоровых лиц контрольной группы наблюдалась самая высокая частота клеток В10. Встречаемость В10-клеток положительно коррелировала с уровнем С-пептида натощак и, напротив, отрицательно коррелировала с HbA_{1c} [52].

По нашему мнению, данную работу можно отнести к фундаментальным исследованиям, она отчетливо демонстрирует дефект В-клеточного звена у пациентов с аутоиммунным диабетом, и избыточная активность/количество В-клетки МЗС способствует поддержанию активности аутоиммунного процесса как при LADA, так и при СД1.

Врожденный иммунитет

Врожденный иммунитет является более древним по сравнению с адаптивным. Несмотря на то что клетки, опосредующие адаптивный (Т-, В-клетки, антиген/анти-тело и антигенпрезентирующие клетки) и врожденный (макрофаги, нейтрофилы, моноциты и т.д.) типы иммунитета, различаются, их функционирование по отдельности практически невозможно. В патогенезе аутоиммунного СД принимают участие обе системы.

Макрофаги

Макрофаги являются центральным звеном врожденного иммунитета, они присутствуют практически во всех тканях организма. В зависимости от типа ткани эти клетки носят разные названия, например, купферовские клетки печени или альвеолярные макрофаги, но все они являются частью единой системы мононуклеарных фагоцитов [53].

К основным функциям макрофагов можно отнести обеспечение процессов фагоцитоза, выделение цитокинов и способность презентации антигенов Т-клеткам. В аутоиммунной реакции задействовано 2 последних функции. Функционально выделяют 2 основных подтипа макрофагов — провоспалительные М1 и обладающие противовоспалительным эффектом М2 макрофаги [54].

В физиологических условиях макрофаги островков поджелудочной железы не участвуют в презентации антигенов β-клеток, однако при уже существующем аутоиммунном процессе они могут начать презентовать антигены Т-клеткам [55]. При наличии воспаления и/или продолжительной постпрандиальной гипергликемии макрофаги также выделяют IL-1β и TNF-α, которые нарушают секрецию инсулина и приводят к дисфункции β-клеток [56].

IL-1β обладает более выраженным цитотоксическим эффектом, чем TNF-α [57]. В исследовании Fatima N. [58] было показано, что уровень IL-1β у лиц с СД1 значимо выше практически в 2 раза, чем у здоровых пациентов. TNF-α также был повышен, но без достижения статистической значимости.

IL-1β и TNF-α вызывают гибель β-клеток при СД1 посредством активации пути главного ядерного транскрипционного фактора (NF-κB). При этом IL-1β индуцирует более выраженную активацию NF-κB, чем TNF-α, с более высокой экспрессией генов, приводящих к гибели β-клеток [59]. Аналогичный механизм наблюдается при LADA, однако есть отличия.

У пациентов с LADA экспрессия генов сдвинута в сторону увеличения соотношения TNF-α/IL-1β и увеличения экспрессии генов противовоспалительного IL-10 по сравнению с пациентами с СД1 [42]. То есть в островках поджелудочной железы при LADA превалирует количество менее potentного цитокина TNF-α, повреждающего клетки, и больше цитопротекторного IL-10. Это еще один возможный фактор, обеспечивающий меньшую скорость деструкции β-клеток при LADA.

Нейтрофилы

Нейтрофилы — наиболее многочисленная группа гранулоцитов (40–70% всех лейкоцитов человека) [60]. Основные их функции — фагоцитоз, уничтожение патогенов путем выделения специфических ферментов (дегрануляция) и хемотаксис. Под действием цитокинов, к которым на поверхности нейтрофилов имеются рецепторы, например IL-8, IFN-γ, компоненты комплемента (C3a и C5a), осуществляется их миграция в очаг воспаления [61]. У пациентов с СД1 отмечается снижение уровня циркулирующих нейтрофилов [62]. При этом количество основных ферментов нейтрофилов — сериновых протеаз (нейтрофильная эластаза и протеиназа 3), содержащихся в их гранулах, повышено, а количество их ингибитора 1α-трипсина снижено, особенно в течение 1 года после постановки диагноза СД1 [63].

У пациентов с LADA количество нейтрофилов в течение 1 года после дебюта выше, чем у лиц с СД1, однако через 5 лет количество уравнивается [64, 65]. При этом имеется отрицательная корреляция количества нейтрофилов и уровня АТ к GAD, IA-2 и ZnT8 и при СД1, и при LADA [64].

NK-клетки

Натуральные киллеры (CD3⁺CD16⁺⁺56⁺NK) оказывают прямой цитотоксический эффект. Роль NK-клеток мало изучена даже в патогенезе СД1, отчасти это обусловлено противоречивыми данными исследований: в некоторых из них у лиц с СД1 наблюдается массивная инфильтрация панкреатических островков NK-клетками [66], а в других — нет [67]. Вероятно, это связано со сложностью детекции NK-клеток, так как для них не обнаружено универсальных антигенов [68].

В актуальной работе Jorns A. было установлено, что NK-клетки составляют до 10% всех иммунных панкреатических островков при LADA [42]. Учитывая эти результаты, сложно отрицать вклад NK-клеток в развитие LADA. Показано, что у пациентов с впервые диагностированным LADA количество NK-клеток отрицательно коррелирует с уровнем С-пептида натощак [69].

Микробиота кишечника

Микробиота состоит из консорциума бактерий, архей, грибов, простейших и вирусов и насчитывает 10^{13} – 10^{14} микроорганизмов. Наиболее многочисленна и разнообразна по составу микробиота желудочно-кишечного тракта человека (ЖКТ). Основными представителями бактерий ЖКТ человека являются *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* [70].

Наличие разнообразной микрофлоры ЖКТ является обязательным условием физиологического развития вторичных лимфоидных органов [71]. Например, *Bacteroidetes* продуцируют капсулированный полисахарид А (ПСА), который связывается с В-клетками и необходим для

индукции CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, секреции противовоспалительного IL-10. Это подтверждено результатами о снижении ПСА-опосредованной иммунной защиты у мышей, дефицитных по В-клеткам и IL-10 [72]. Более того, ПСА участвует в поддержании соотношения Th1/Th2 [73].

На сегодняшний день имеются исследования, свидетельствующие о различиях в кишечном микробиоме у лиц с СД1, СД2, MODY и здоровых лиц [74, 75]. Более того, сахароснижающая терапия, например, метформин, способна влиять на баланс штаммов кишечной микробиоты [76].

Исследования показали корреляцию между кишечной микробиотой, фекальными метаболитами и основными факторами, характеризующими СД (АТ к β -клеткам, метаболизм глюкозы, провоспалительные цитокины), у пациентов с LADA. При этом у пациентов с LADA снижено количество бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA). Фенотип микрофлоры пациентов с LADA сходен с пациентами с СД1, положительными по GAD [77]. SCFA, продуцируемые микробиотой кишечника, способны снижать уровень глюкозы, степень ИР, а также повышать уровень глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) у лиц с СД2 [78].

SCFA могут оказывать противовоспалительный эффект путем регуляции продукции TNF- α , IL-2, IL-6 и IL-10, эйкозаноидов, хемокинов и подавления пути NF- κ B [79, 80]. В будущем модификация уровня SCFA могла бы стать новой терапевтической мишенью для

коррекции воспаления и предотвращения дисфункции β -клеток у пациентов с аутоиммунным СД.

Также предпринимаются попытки создания профиля липидного спектра для дифференциальной диагностики СД1, СД2 и LADA, однако пока без видимого успеха [81].

ЛЕЧЕНИЕ

В 2020 г. был опубликован «Консенсус по ведению LADA у взрослых» [82]. В его основу была положена градация выбора стартовой терапии по уровню С-пептида:

1. при уровне менее 0,3 нмоль/л — инсулинотерапия (базал и/или болюс);
2. при уровне более 0,7 нмоль/л — ведение согласно действующим алгоритмам по ведению СД2;
3. при уровне $\geq 0,3$ и $\leq 0,7$ нмоль/л — «серая зона», ведение согласно рисунку 4.

Данная схема терапии учитывает сходство фенотипа пациентов с LADA и пациентов с СД2, например, возможное наличие компонентов метаболического синдрома, сходного уровня сердечно-сосудистых рисков и хронической болезни почек и сердечной недостаточности.

Иными словами, в дебюте LADA у врача есть весь арсенал сахароснижающих препаратов при уровне С-пептида более 0,3 нмоль/л, необходимо учитывать только точку приложения каждого из препаратов на ту или иную систему (рис. 4).

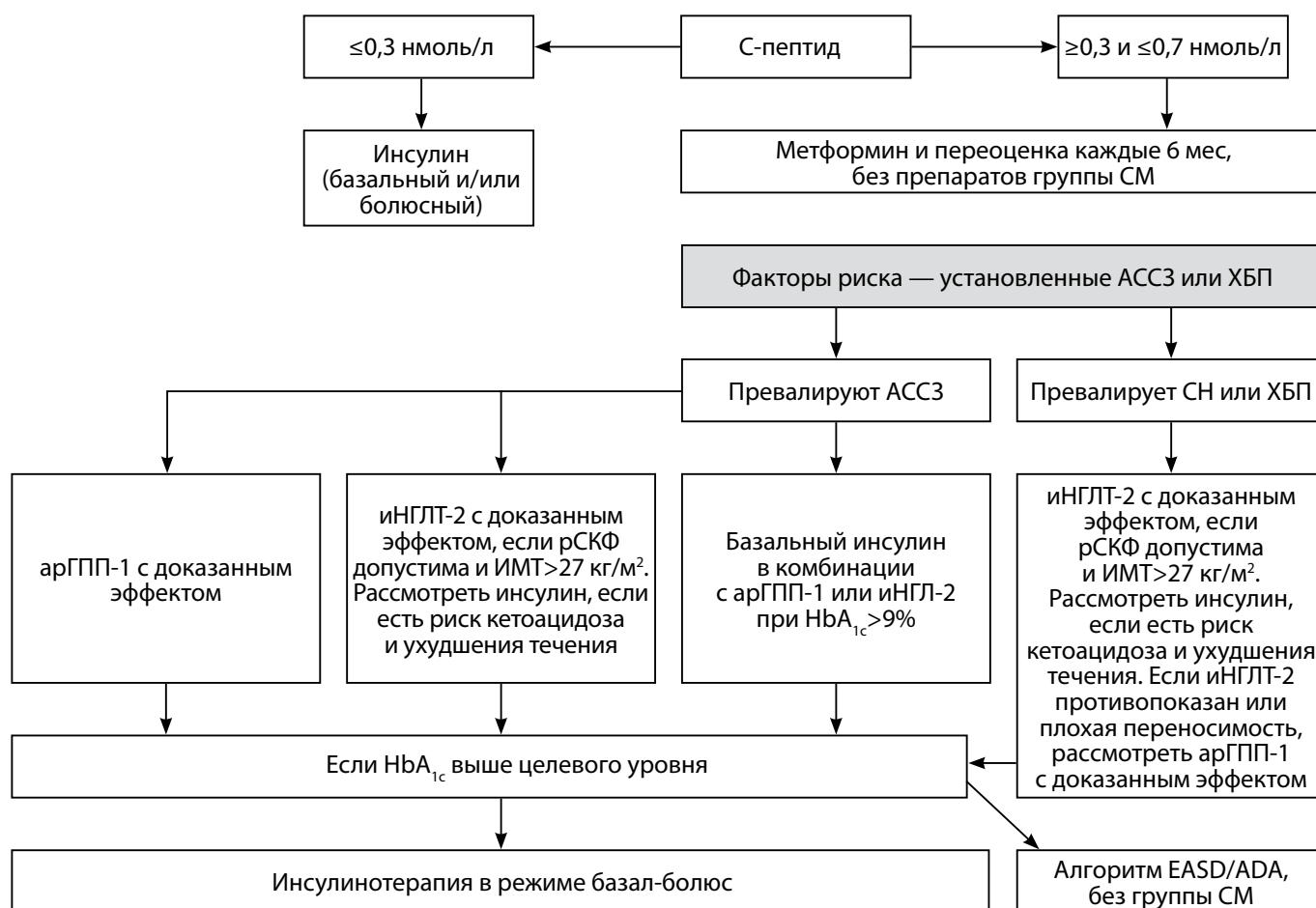


Рисунок 4. Алгоритм ведения пациентов с LADA.

ACC3 — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, СН — сердечная недостаточность, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, СМ — сульфонилмочевина. ADA — American Diabetes Association, EASD — European Association for the Study of Diabetes, адаптировано по [82].

Существующая сахароснижающая терапия, применяемая при СД2, эффективна только при сохранной эндокринной секреции инсулина. При дебюте аутоиммунного СД крайне желательно как можно дольше сохранить собственную функцию β -клеток, что позволит снизить как потребность в сахароснижающих препаратах, так и вариативность гликемии, что в итоге положительно скажется на сердечно-сосудистом риске и качестве жизни пациента.

Наиболее перспективной терапией аутоиммунных заболеваний являются селективные иммуносупрессивные средства, направленные на коррекцию того или иного звена аутоиммунного процесса.

Ведущий фактор, вызывающий деструкцию β -клеток, — это активированные $CD8^+$ Т-клетки, рассмотренные ранее. Для полной активации Т-клеток требуется два сигнала от АПК: первый — для распознавания специфического антигена рецепторами Т-клеток (сигнал 1); второй — неспецифический ко-стимулирующий сигнал, который предполагает связывание молекул $CD80$ и $CD86$ на поверхности АПК с рецептором $CD28$ на поверхности Т-лимфоцитов (сигнал 2) [83]. $CTLA-4$ конкурентно связывается с лигандами $CD80$ или $CD86$, расположенными на АПК, и лишает их способности к взаимодействию с $CD28$, ингибируя второй, ко-стимулирующий сигнал для активации Т-клеток [84].

Согласно одному из исследований, в выборке из более 45 тысяч больных ревматоидным артритом (РА) вероятность развития СД в 1,5 раза больше, чем у пациентов без системных воспалительных заболеваний — 8,6 vs 5,8 случая на тысячу человек. Другие работы свидетельствуют, что СД встречается у 15–19% больных с РА, что намного чаще, чем в общей популяции (до 8%) [85]. В Республике Карелия выявлена большая частота нарушений углеводного обмена различного типа у больных с РА, а количество случаев СД1 и СД2 среди взрослого населения с РА превысило показатели в общей популяции по данным региональных регистров СД [86]. Предполагается, что на показатели гликемии у лиц с РА могут влиять прием глюкокортикоидов и индекс массы тела [87]. Среди детей установлена большая частота СД1 у лиц с ювенильным РА по сравнению с общей популяцией. Так, в Германии она составила 0,47% (95% доверительный интервал 0,36–0,61) [88].

В 2009 г. в России по показанию «Ревматоидный артрит» был зарегистрирован препарат абатацепт, представляющий собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена $CTLA-4$, связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG человека. Использование этого препарата позволяет предотвратить активацию Т-клеток [83]. Эффективность применения абатацепта показана у пациентов с СД1. В исследовании Orban T. [89] были включены пациенты в возрасте от 6 до 45 лет, у которых недавно был диагностирован СД1, они были случайным образом распределены в группу, получавшую абатацепт в дозе 10 мг/кг, максимум 1000 мг, в 1, 14 и 28-й дни, далее ежемесячно, всего 27 инфузий в течение 2 лет ($n=77$), или в группу плацебо ($n=35$). Скорректированная AUC (площадь под кривой – area under curve) уровня С-пептида была на 59% выше через 2 года при применении абатацепта, чем при

применении плацебо (0,378 нмоль/л vs 0,238 нмоль/л, $p=0,0029$). Различия между группами регистрировались на протяжении всего исследования, при приеме абатацепта снижение С-пептида было замедлено на 9,6 мес по сравнению с группой контроля.

При повторном исследовании через 1 год после прекращения лечения оценивали сохранность достигнутых результатов. Средняя 2-часовая AUC уровня С-пептида составила 0,217 нмоль/л в группе абатацепта против 0,141 нмоль/л в группе плацебо ($p=0,046$). Абатацепт также смог замедлить снижение функции β -клеток на 9,5 мес после 1 года от прекращения лечения [90].

Так как иммунная реакция при LADA и СД1 имеет общую этиологию и различается только активностью и скоростью процесса, применение абатацепта на ранней стадии LADA может оказаться еще более эффективным, чем при СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что сегодня выделены два основных фенотипа аутоиммунного СД — классический СД1 с преимущественно ранней манифестацией и высокой степенью аутоиммунной активности и LADA, характерный для лиц старше 30–35 лет с компонентами метаболического синдрома. Между ними много общих генетических и иммунологических звеньев, однако до сих пор не установлена точная причина различий в принципиально важном моменте — скорости деструкции β -клеток. Сроки возникновения потребности в инсулине при LADA также широко варьируют — от полугода до нескольких лет от дебюта заболевания.

К уже установленным сходствам можно отнести ряд общих для СД1 и LADA предрасполагающих гаплотипов *HLA*, в частности *DRB1*0405-DQA1*03-DQB1*0401* и *DRB1*0901-DQA1*03-DQB1*0303*. Учитывая общность аутоиммунного процесса при LADA и СД1, активно изучается роль основных клеток адаптивного иммунитета — Т- и В-лимфоцитов. У пациентов с LADA количество аутореактивных $CD8^+$ Т-клеток снижено по сравнению с таковыми при СД1. Кроме того, количество $CD4^+$ Т-клеток, которые стимулируют рекрутирование провоспалительных макрофагов М1 и усиливают эффекты $CD8^+$ Т-клеток, у пациентов с LADA ниже, чем при СД1, но, напротив, повышено относительно здоровых лиц.

Эти данные свидетельствуют о различиях на уровне отдельных клеток иммунной системы, которые отвечают за степень активности аутоиммунной агрессии. В 2010-х гг. широкое распространение начала получать методика секвенирования РНК одиночных клеток и оценки экспрессии всех генов в этих же клетках. Существующие пилотные исследования СД1 в основном акцентируются на экспрессии рецепторов Т- и В-клеток, однако их результаты крайне малочисленны и не позволяют сделать каких-либо обоснованных выводов.

Вероятно, в будущем анализ накопленных данных секвенирования одиночных клеток в динамике у лиц с LADA и СД1 позволит установить новые патогенетические звенья аутоиммунного СД и мишени для иммунологического воздействия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Голодников И.И. — анализ литературы, сбор материала, написание статьи; Русаева Н.В. — анализ литературы, сбор

материала, написание статьи; Никонова Т.В. — внесение правок в текст, вычитка рукописи; Кононенко И.В. — внесение правок в текст, вычитка рукописи; Шестакова М.В. — итоговое редактирование рукописи, внесение важных правок в текст статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183(1):109119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., и др. Классификация сахарного диабета. ВОЗ 2019 г. Что нового? // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С.329-339. [Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AYU, et al. Classification of diabetes. WHO 2019 What's new?. *Diabetes mellitus.* 2020;23(4):329-339 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12405>
- Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes.* 1993;42(2):359-62. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.42.2.359>
- Scherthaner G, Hink S, Kopp H, et al. Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1,5 diabetes). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(S2):S94-S108. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2001-18573>
- Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2022;23(8):1175-1187. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13410>
- Yin W, Luo S, Xiao Z, et al. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on β -cell protection and therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.959011>
- Liu L, Li X, Xiang Y, et al. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3). *Diabetes Care.* 2015;38(1):16-21. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1770>
- Huang G, Yin M, Xiang Y, et al. Persistence of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) is associated with clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults: a prospective study with 3-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(6):615-622. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2779>
- Rajkumar V, Levine S. Latent Autoimmune Diabetes. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Accessed; 10.09.2022 [cited 26.05.23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557897/>
- Wang Z, Zhang J, Xu H, et al. Development and Validation of a Prevalence Model for Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Among Patients First Diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Med Sci Monit.* 2021;27. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.932725>
- Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care.* 2010;33(1):104-108. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-2305>
- Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., и др. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA). *Сахарный диабет*. — 2011 — Т. 14 — №1 — С. 28-34. [Nikonova TV, Apanovich PV, Pekareva EV, et al. Immunogenetic aspects of slowly progressive autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes mellitus.* 2011;14(1):28-34. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6247>
- Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care.* 2013;36(4):908-913. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0931>
- Signore A, Capriotti G, Chianelli M, et al. Detection of insulinitis by pancreatic scintigraphy with 99mTc-labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10). *Diabetes Care.* 2015;38(4):652-658. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0580>
- Carlsson S. Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (lada) compared to type 2 diabetes. *Front Physiol.* 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320>
- Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults in the United Arab Emirates: Clinical features and factors related to insulin-requirement. *PLoS One.* 2015;10(8):e0131837. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131837>
- Lee SH, Kwon HS, Yoo SJ, et al. Identifying latent autoimmune diabetes in adults in Korea: the role of C-peptide and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(2):e62-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.031>
- Tuomi T, Carlsson A, Li H, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes.* 1999;48(1):150-157. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.150>
- Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: action LADA 3. *Diabetes Care.* 2009;32(1):160-164. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-1419>
- Nkongue KM, Nkongue DK, Nkongue TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol.* 2020;6(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia.* 2010;53(12):2504-2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4055-4062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>
- Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1047-1056. doi: <https://doi.org/10.2147/dmso.517973>
- Carroll RW, Murphy R. Monogenic diabetes: a diagnostic algorithm for clinicians. *Genes (Basel).* 2013;4(4):522-35. doi: <https://doi.org/10.3390/genes4040522>
- Никонова Т.В. Сахарный диабет 1-го типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуногенетические и гормонально-метаболические аспекты // *Международный эндокринологический журнал*. — 2011. — Т. 7. — №39 — С. 24-32. [Nikonova TV. Type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults (LADA): clinical, immunogenetic and hormonal-metabolic aspects. *International Journal of Endocrinology.* 2011;7(39):24-32. (In Russ.)].
- Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):11-23. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.1.11>
- Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(S2):S3-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>

28. Захарова М.Ю., Белянина Т.А., Соколов А.В., и др. Вклад генов главного комплекса гистосовместимости класса II в предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям. *Acta Naturae*. — 2019 — Т. 11. — №4 — С. 4-12. [Zakharova MJ, Belyanina TA, Sokolov AV, et al. Contribution of class II major histocompatibility complex genes to susceptibility to autoimmune diseases. *Acta Naturae*. 2019;11(4):4-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-4-12>
29. Wang M, Claesson MH. Classification of human leukocyte antigen (HLA) supertypes. *Methods Mol Biol*. 2014;(1184):309-317. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1115-8_17
30. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения // *Сахарный диабет*. — 2008. — Т. 11 — №4 — С. 18-23. [Smirnova OM, Kononenko IV, Dedov II. Heterogeneity of diabetes mellitus. Autoimmune latent diabetes mellitus in adults (LADA): definition, prevalence, clinical features, diagnosis, treatment principles. *Diabetes mellitus*. 2008;11(4):18-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5583>
31. Luo S, Lin J, Xie Z, et al. HLA genetic discrepancy between latent autoimmune diabetes in adults and type 1 diabetes: LADA China study No. 6. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1693-1700. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3771>
32. Chen W, Chen X, Zhang M, Huang Z. The association of human leukocyte antigen class II (HLA II) haplotypes with the risk of Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): Evidence based on available data. *Gene*. 2021;(767):145177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145177>
33. Haimila K, Smedberg T, Mustalahti K, et al. Genetic association of coeliac disease susceptibility to polymorphisms in the ICOS gene on chromosome 2q33. *Genes Immun*. 2004;5(2):85-92. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364040>
34. Cunningham Graham DS, Wong AK, McHugh NJ, et al. Evidence for unique association signals in SLE at the CD28-CTLA4-ICOS locus in a family-based study. *Hum Mol Genet*. 2006;15(21):3195-3205. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl395>
35. Chuang WY, Ströbel P, Gold R, et al. A CTLA4high genotype is associated with myasthenia gravis in thymoma patients. *Ann Neurol*. 2005;58(4):644-648. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.20577>
36. Tector M, Khatri BO, Kozinski K, et al. Biochemical analysis of CTLA-4 immunoreactive material from human blood. *BMC Immunol*. 2009;10(1):51. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2172-10-51>
37. Чикилева И.О., Шубина И.Ж., Самойленко И.В., и др. Влияние антител к CTLA-4 и PD-1 на содержание их рецепторов мишеней // *Медицинская иммунология*. — 2019 — Т. 21 — №1 — С. 59-68. [Chikileva IO, Shubina IZH, Samoilenko IV, et al. Influence of antibodies to CTLA-4 and PD-1 on the content of their target receptors. *Medical immunology*. 2019;21(1):59-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-59-68>
38. Kisand K, Uibo R. LADA and T1D in Estonian population — two different genetic risk profiles. *Gene*. 2012;497(2):285-291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.01.089>
39. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*. 2020;30(6):492-506. doi: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
40. Clark R, Kupper T. Old meets new: the interaction between innate and adaptive immunity. *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):629-637. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23856.x>
41. Murphy KM, Weaver C. *Janeway's Immunobiology: Tenth International Student Edition with Registration Card*. 10th edition. W.W. Norton & Company; 2022.
42. Jörns A, Wedekind D, Jähne J, et al. Pancreas pathology of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in patients and in a LADA rat model compared with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2020;69(4):624-633. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-0865>
43. Yang Z, Zhou Z, Huang G, et al. The CD4(+) regulatory T-cells is decreased in adults with latent autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(1):126-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.08.013>
44. Никонина Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., и др. Роль регуляторных CD4+CD25+high Т-лимфоцитов и их функциональной активности в развитии и прогрессировании сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2010 — Т. 13. — №3 — С. 25-31. [Nikonova TV, Apanovich PV, Pekareva EV, et al. The role of regulatory CD4+CD25+high T-lymphocytes and their functional activity in the development and progression of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):25-31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5483>
45. Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, et al. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol*. 2005;174(4):1783-1786. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.4.1783>
46. Walker LSK. EFIS Lecture: Understanding the CTLA-4 checkpoint in the maintenance of immune homeostasis. *Immunol Lett*. 2017;184(1):43-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.02.007>
47. Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood*. 2011;117(2):530-41. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-294249>
48. Lindroth K, Mastache EF, Roos I, et al. Understanding thymus-independent antigen-induced reduction of thymus-dependent immune responses. *Immunology*. 2004;112(3):413-419. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01894.x>
49. Marinkovic D, Marinkovic T. Putative role of marginal zone B cells in pathophysiological processes. *Scand J Immunol*. 2020;92(3):e12920. doi: <https://doi.org/10.1111/sji.12920>
50. Violeta Filip P, Cuciureanu D, Sorina Diaconu L, et al. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *J Med Life*. 2018;11(3):187-193. doi: <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0035>
51. Fillatreau S, Sweeney CH, McGeachy MJ, et al. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10. *Nat Immunol*. 2002;3(10):944-950. doi: <https://doi.org/10.1038/ni833>
52. Deng C, Xiang Y, Tan T, et al. Altered peripheral B-lymphocyte subsets in type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2015;39(3):434-440. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1765>
53. Gordon S, Plüddemann A. The mononuclear phagocytic system. Generation of diversity. *Front Immunol*. 2019;10(3). doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01893>
54. Hirayama D, Iida T, Nakase H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2017;19(1):92. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19010092>
55. Mohan JF, Kohler RH, Hill JA, et al. Imaging the emergence and natural progression of spontaneous autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(37):e7776-e7785. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1707381114>
56. Denroche HC, Nackiewicz D, Verchere CB. When beta cells talk back. *Diabetologia*. 2018;61(1):39-42. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4443-8>
57. Kacheva S, Lenzen S, Gurgul-Convey E. Differential effects of proinflammatory cytokines on cell death and ER stress in insulin-secreting INS1E cells and the involvement of nitric oxide. *Cytokine*. 2011;55(2):195-201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2011.04.002>
58. Fatima N, Faisal SM, Zubair S, et al. Role of Pro-inflammatory cytokines and biochemical markers in the pathogenesis of type 1 diabetes: Correlation with age and glycemic condition in diabetic human subjects. *Plos One*. 2016;11(8):e0161548. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161548>
59. Ortis F, Miani M, Colli ML, et al. Differential usage of NF-κB activating signals by IL-1β and TNF-α in pancreatic beta cells. *FEBS Lett*. 2012;586(7):984-989. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.02.021>
60. Actor JK. *Cells and Organs of the Immune System*. In: Actor JK, ed. *Elsevier's Integrated Review Immunology and Microbiology (Second Edition)*. W.B. Saunders; 2012. P. 7-16.
61. Serhan CN, Ward PA, Gilroy DW. *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press; 2010.
62. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, et al. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(6):2072-2077. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1345>
63. Wang Y, Xiao Y, Zhong L, et al. Increased neutrophil elastase and proteinase 3 and augmented NETosis are closely associated with β-cell autoimmunity in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(12):4239-4248. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0480>
64. Huang J, Xiao Y, Zheng P, et al. Distinct neutrophil counts and functions in newly diagnosed type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults, and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(1):e3064. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3064>

65. Singh K, Martinell M, Luo Z, et al. Cellular immunological changes in patients with LADA are a mixture of those seen in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(1):64-73. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.13289>
66. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(12):5115-5120. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0700442104>
67. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, et al. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):173-181. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03860.x>
68. Caligiuri MA. Human natural killer cells. *Blood*. 2008;112(3):461-469. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-077438>
69. Wang Y, Yuan W, Guo H, et al. High frequency of activated Nkp46(+) natural killer cells in patients with new diagnosed of latent autoimmune diabetes in adults. *Autoimmunity*. 2015;48(4):267-273. doi: <https://doi.org/10.3109/08916934.2014.990629>
70. Белкина Т.В., Аверина О.В., Савенкова Е.В., и др. Микробиом кишечника человека и иммунная система: роль пробиотиков в формировании иммунобиологического потенциала, препятствующего развитию инфекции COVID-19 // *Успехи современной биологии*. — 2020 — Т. 140 — №6 — С. 523-539. [Belkina TV, Averina OV, Savenkova EV, et al. The human gut microbiome and the immune system: the role of probiotics in the formation of immunobiological potential that prevents the development of COVID-19 infection. *Advances in modern biology*. 2020;140(6):523-539. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31857/S0042132420060034>
71. Джафарова К.А., Джафаров Э.М. Роль микробиоты в иммунитете и воспалении // *Биомедицина (Баку)*. — 2020. — Т. 18. — №3. — С. 4-9. [Jafarova KA, Jafarov EM. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Biomedicine (Baku)*. 2020;18(3):4-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/1815-3917-2020-11811>
72. Ramakrishna C, Kujawski M, Chu H, et al. Bacteroides fragilis polysaccharide A induces IL-10 secreting B and T cells that prevent viral encephalitis. *Nat Commun*. 2019;10(1):2153. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09884-6>
73. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122(1):107-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.007>
74. Salamon D, Sroka-Oleksiak A, Kapusta P, et al. Characteristics of gut microbiota in adult patients with type 1 and type 2 diabetes based on nextgeneration sequencing of the 16S rRNA gene fragment. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(6):336-343. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.4246>
75. Leiva-Gea I, Sánchez-Alcoholado L, Martín-Tejedor B, et al. Gut microbiota differs in composition and functionality between children with type 1 diabetes and MODY2 and healthy control subjects: A case-control study. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2385-2395. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0253>
76. Ermolenko E, Simanenkov A, Voropaeva L, et al. Metformin influence on the intestinal microbiota and organism of rats with metabolic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6837. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23126837>
77. Fang Y, Zhang C, Shi H, et al. Characteristics of the gut microbiota and metabolism in patients with latent autoimmune diabetes in adults: A case-control study. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2738-2746. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2975>
78. Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani GL. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm*. 2014;2014(3):1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/162021>
79. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011;3(10):858-876. doi: <https://doi.org/10.3390/nu3100858>
80. Liu T, Li J, Liu Y, et al. Short-chain fatty acids suppress lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and proinflammatory cytokines through inhibition of NF- κ B pathway in RAW264.7 cells. *Inflammation*. 2012;35(5):1676-1684. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9484-z>
81. Tian H, Wang S, Deng Y, et al. Fatty acid profiles and their association with autoimmunity, insulin sensitivity and β cell function in latent autoimmune diabetes in adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(3):1-9. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.916981>
82. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: A consensus statement from an international expert panel. *Diabetes*. 2020;69(10):2037-2047. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>
83. ГРЛС. Регистрационное удостоверение ЛП-002236. [GRLS. Registration certificate LP-002236. (In Russ.)]. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=70f3cab5-6a25-49ae-b89c-725039a9247e Ссылка активна на: 19.09.22
84. Балькова Л.А., Щёкина Н.В., Краснополянская А.В., и др. Использование абатацепта у пациента с серопозитивным полиартритом из группы риска по туберкулезной инфекции // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013 — Т. 12 — №6 — С. 130-135. [Balykova LA, Shchekina NV, Krasnopolskaya AV, et al. The use of abatacept in a patient with seropositive polyarthritis at risk for tuberculosis infection. *Questions of modern pediatrics*. 2013;12(6):130-135. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i6.888>
85. Трубникова Н.С., Шилова Л.Н., Александров А.В. Проблемы коморбидного фона у пациентов с ревматоидным артритом // *Вестник ВолгГМУ*. — 2019 — Т. 70 — №2 — С. 12-16. [Trubnikova NS, Shilova LN, Aleksandrov AV. Comorbid background problems in patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik VolgGMU*. 2019;70(2):12-16. (In Russ.)]. doi: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2\(70\)-12-16](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-2(70)-12-16)
86. Корякова Н.В., Польская И.И., Марусенко И.М., и др. Сахарный диабет у больных ревматоидным артритом в Республике Карелия // *Современная ревматология*. — 2020 — Т. 14 — №2 — С. 57-61. [Koryakova NV, Polskaya II, Marusenko IM, et al. Diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis in the Republic of Karelia. *Modern rheumatology*. 2020;14(2):57-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-57-61>
87. Кондратьева Л.В., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В., и др. Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом // *Современная ревматология*. — 2014. — Т. 8. — С. 23-27. [Kondratieva LV, Panafidina TA, Gerasimova EV, et al. Diabetes mellitus and hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2014;8(3):23-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-23-27>
88. Schenck S, Rosenbauer J, Niewerth M, et al. Comorbidity of type 1 diabetes mellitus in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2018;192(3):196-203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.050>
89. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9789):412-419. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60886-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60886-6)
90. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1069-1075. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0604>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Голодников Иван Иванович**, аспирант [Ivan I. Golodnikov, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0935-9004>; Researcher ID: AAJ-8843-2021; Scopus Author ID: 57208628509; eLibrary SPIN: 3213-0916; e-mail: golodnikov.ivan@endocrincentr.ru

Русяева Надежда Владимировна, аспирант [Nadezhda V. Rusyaeva, MD, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2102>; Researcher ID: AAY-6365-2021; Scopus Author ID: 57220024968; eLibrary SPIN: 7256-6090; e-mail: nadshul@gmail.com

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2596>; eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

Кононенко Ирина Владимировна, к.м.н., доцент [Irina V. Kononenko, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; Researcher ID: H-5947-2016; Scopus Author ID: 35744972400; eLibrary SPIN: 6528-7986; e-mail: shakhtarina@bk.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Голодников И.И., Русяева Н.В., Никонова Т.В., Кононенко И.В., Шестакова М.В. Латентный аутоиммунный диабет взрослых — современное представление // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 262-274. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12994>

TO CITE THIS ARTICLE:

Golodnikov II, Rusyaeva NV, Nikonova TV, Kononenko IV, Shestakova MV. Modern understanding of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(3):262-274. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12994>