

Характеристика фазы ремиссии при впервые выявленном инсулинзависимом сахарном диабете

О.М. Смирнова, В.А. Горелышева, И.И. Дедов

Эндокринологический научный центр РАМН
(дир. - акад. РАМН И.И. Дедов), Москва

После клинической манифестации у большинства пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом в сроки от 1 до 6 месяцев отмечается преходящее снижение потребности в инсулине, связанное с улучшением функции оставшихся бета-клеток. Клиническая ремиссия, или “медовый месяц” (по определению J. Dupre и C. Stiller), - это период наиболее благоприятного течения инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД), развивающийся в первые месяцы после установления диагноза, когда потребность в экзогенном инсулине быстро снижается, а у некоторых пациентов возможна даже отмена инсулина.

Полная клиническая ремиссия заболевания, когда экзогенный инсулин может быть отменен, наблюдается в 2-12% случаев. Частичная ремиссия (потребность в экзогенном инсулине составляет менее 0,4 Ед/кг массы тела в сутки) встречается в 18-62% случаев [6].

Согласно современным представлениям, ИЗСД имеет достаточно длительный латентный период до клинической манифестации. Выделяют шесть стадий в развитии ИЗСД [3].

1-я стадия определяется генетической предрасположенностью и реализуется менее чем у половины генетически идентичных близнецов и у 2-5% сибсов. Большое значение имеет наличие антигенов HLA, особенно II класса - DR3, DR4 и DQ. При этом риск развития заболевания возрастает многократно.

На сегодняшний день генетическая предрасположенность к развитию ИЗСД рассматривается как комбинация различных аллелей нормальных генов. Полиморфизм для некоторых генов установлен: а) гены, ответственные за транспорт, продукцию и представление антигена (HLA класс II и III); б) гены, контролирующие продукцию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-1R1; ИЛ-1N1, фактор некроза опухолей); в) гены молекулы инсулина; г) гены, включающие механизмы деструкции, защиты и репарации бета-клеток (MnSOD, HSP 70, iNOS) [2].

2-я стадия - гипотетический пусковой момент (вирусная инфекция, стресс, питание, химические факторы). Действие различных факторов внешней среды может быть установлено у 60% больных с впервые выявленным ИЗСД. Например, в ряде эпидемиологических и экологических исследований было показано, что раннее включение белков коровьего молока в питание новорожденных может явиться фактором, инициирующим аутоиммунный процесс, ведущий к развитию ИЗСД. Наибольшее значение придается бычьему сывороточному альбумину, бета-лактоглобулину и бета-казеину, поскольку в момент манифестации ИЗСД антитела к этим белкам обнаруживаются у большинства больных [7].

3-я стадия - развитие иммунологических нарушений. Сохраняется нормальная секреция инсулина. Могут определяться иммунологические маркеры ИЗСД - аутоантитела к антигенам бета-клетки (ICA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD) и инсулину (IAA).

4-я стадия - выраженные аутоиммунные нарушения. Для нее характерно прогрессирующее снижение секреции инсулина вследствие развивающегося инсулита. Уровень гликемии остается в пределах нормы.

5-я стадия - клиническая манифестация ИЗСД, которая развивается после гибели 80-90% всей массы бета-клеток. При этом сохраняется остаточная секреция С-пептида.

6-я стадия - полная деструкция β-клеток.

В отечественной и зарубежной литературе обсуждается вопрос о целесообразности и возможности профилактики ИЗСД и его осложнений. Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику заболевания.

Первичная профилактика - это истинная профилактика ИЗСД, которая должна начинаться с периода рождения и продолжаться до начала аутоиммунного процесса, т.е. до обнаружения иммунологических маркеров заболевания. К сожалению, сегодня нет эффективных способов воздействия на гены.

Вторичная профилактика - раннее выявление у предрасположенных лиц генетических, иммунологических и метаболических маркеров и проведение лечебных мероприятий.

Третичная профилактика - проведение лечебных мероприятий в дебюте заболевания с целью предотвращения полной деструкции бета-клеток и сохранения остаточной секреции С-пептида.

В связи с этим представляется весьма актуальным изучение прогностических признаков развития клинической ремиссии в дебюте ИЗСД, поскольку именно по частоте ее развития судят об эффективности проводимых лечебных мероприятий третичной профилактики.

Прогностические признаки развития ремиссии в дебюте заболевания ИЗСД [1]:

- возраст к началу заболевания
- пол
- степень метаболических нарушений и наличие кетоацидоза в дебюте заболевания
- уровень остаточной секреции С-пептида
- раннее и интенсивно начатое лечение инсулином
- низкая частота выявления или отсутствие аутоантител к бета-клетке или глутаматдекарбоксилазе
- отсутствие HLA DR3 и DR4.

Чем старше возраст пациента к моменту манифестации заболевания, тем более выражена (с минимальной потребностью в инсулине) и более продолжительна ремиссия. То же самое имеет место при отсутствии тяжелых начальных проявлений заболевания, при низких титрах аутоантител к бета-клетке или глутаматдекарбоксилазе. Отмечено также, что ремиссия чаще встречается у мужчин, у которых отсутствуют аллели HLA DR3 и DR4, преобладают аутоантитела к цитоплазме бета-клеток (но не глутаматдекарбоксилазе), которые снижаются в течение первых 2-3 лет заболевания с 87% (в период дебюта) до 38%.

Нами было проведено изучение иммунологических, генетических и метаболических показателей у 21 пациента с впервые выявленным ИЗСД.

Результаты генетического исследования представлены в табл. 1.

Наиболее часто в нашем исследовании (33,4 %) встречался гаплотип DR4/X, реже DR3 и DR4 (23,8%), очень редко - DR3/X (4,8%), и наконец, в 19,0% случаев не выявлено ни DR3, ни DR4.

Особый интерес представляет изучение секреции С-пептида в дебюте ИЗСД, поскольку именно этот объективный показатель является важнейшей характеристикой секреторной способности оставшихся бета-клеток. Имеющаяся в дебюте заболевания гипергликемия блокирует секрецию инсулина оставшими-

Таблица 1
Частота распределения HLA-антигенов у больных с впервые выявленным ИЗСД в период ремиссии (n=21)

Гаплотип	DR4/X	DR3/X	DR3/DR4	DR3/DR3 DR4/DR4	X/X
Частота, %	33,4 7	4,8 1	23,8 5	19,0 4	19,0 4

ся бета-клетками. Это явление называется глюкозотоксичностью. Быстрая ликвидация гипергликемии при интенсивной инсулинотерапии и достижение стойкой компенсации заболевания приводит к быстрому восстановлению остаточной секреции. Обсуждается вопрос о значении С-пептида в развитии поздних сосудистых осложнений сахарного диабета. Установлено, что в эксперименте С-пептид улучшает функцию почек и утилизацию глюкозы. Показано, что инфузия малых доз биосинтетического С-пептида может влиять на микроциркуляцию в мышечной ткани человека и на почечную функцию [4]. Взаимосвязь между прогрессированием диабетической ретинопатии и уровнем С-пептида не установлена.

Состояние секреции С-пептида изучали у больных ИЗСД в дебюте заболевания. В ходе проведения пробы с изокалорийным завтраком оказалось, что могут наблюдаться разные варианты секреторного ответа. В группе пациентов с низким уровнем базального С-пептида ($<0,05$ нмоль/л) и при отсутствии ответа на стимуляцию пищевой нагрузкой не зафиксировано ни одного случая ремиссии. При сохранном, но сниженном варианте секреторного ответа (базальный уровень С-пептида $<0,5$ нмоль/л) ремиссия наблюдалась в 39% случаев. При высоком секреторном ответе (базальный уровень С-пептида <1 нмоль/л) самопроизвольная клиническая ремиссия наблюдалась у 81% больных (рис. 1).

Развитие клинической ремиссии при сахарном диабете 1 типа является особенностью течения заболевания. Снижение потребности в экзогенно вводимом инсулине свидетельствует о состоянии оставшихся бета-клеток и, в определенной степени, об активности продолжающегося аутоиммунного процесса, вызывающего их деструкцию. По частоте развития клинической ремиссии у больных сахарным диабетом 1 типа судят об эффективности проводимых лечебных мероприятий. С целью замедления деструкции бета-клеток в ходе аутоиммунного процесса при сахарном диабете 1 типа были использованы следующие препараты: азатиоприн, глюкокортикоиды, циклоспорин А, инсулин, никотинамид.

Первые два из перечисленных препаратов не обладают специфичностью и не избирательно блоки-

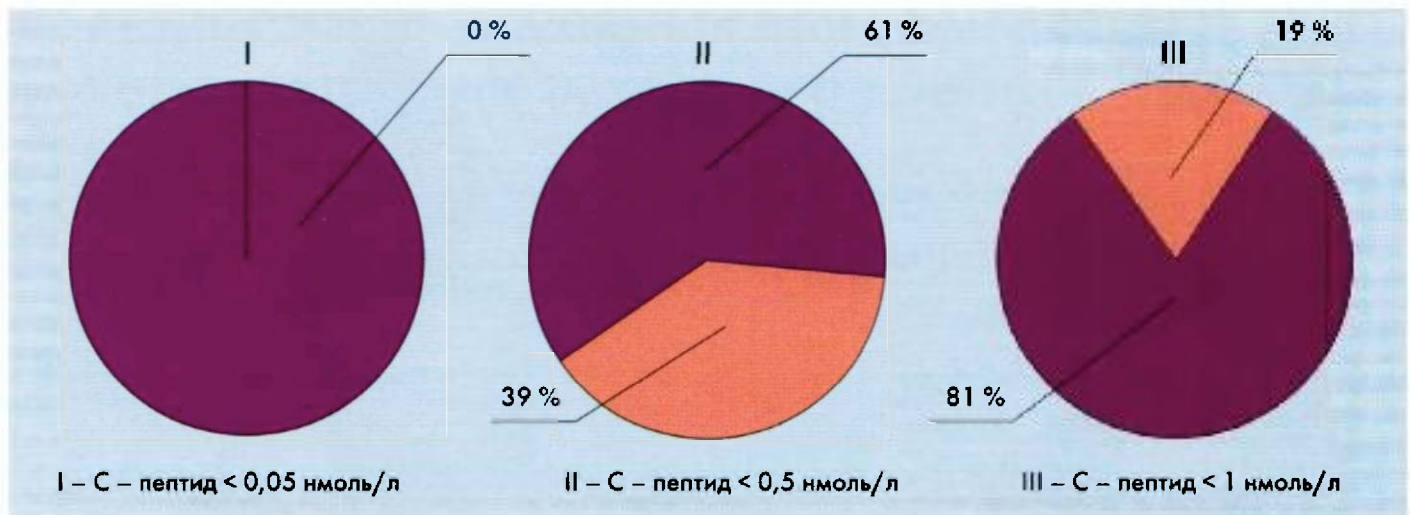


Рис. 1. Частота ремиссии у больных ИЗСД в зависимости от уровня С-пептида.

руют иммунные реакции и в настоящее время при впервые выявленном диабете не используются. Эффективность циклоспорина А при ИЗСД в дебюте заболевания неоспорима, что подтверждено результатами контролируемых многоцентровых исследований. Вместе с тем эффект препарата кратковременный и после его отмены сахарный диабет развивается вновь. Поэтому лечение циклоспорином имеет свои “За” и “Против”.

“За”

Меньшее разрушение бета-клеток, когда препарат назначен сразу после манифестации заболевания.
Лучшее качество жизни (без инсулина).
Предотвращение поздних осложнений.
Является патогенетическим лечением.

“Против”

Позднее начало лечения является неэффективным.
Высокий процент пациентов не отвечающих на лечение циклоспорином А развитием ремиссии.
Терапия может быть пожизненной, поскольку после отмены препарата потребность в инсулине быстро возрастает.
Имеется риск развития заболеваний крови.
Возможно токсическое действие на бета-клетки.
Нефротоксичность.

Согласно одной из современных концепций, в патогенезе ИЗСД определенную роль играют цитокины, особенно интерлейкин-1 (ИЛ-1), который “запускает” аутоиммунный процесс в бета-клетке, способствуя усилению продукции токсичных свободных радикалов. Эти свободные радикалы, в свою очередь, “денатурируют” собственные белки бета-клетки, изменяя их антигенные свойства. Особенностью бета-клеток является их уязвимость к действию свободных радикалов, обусловленная слабостью внутриклеточной антиоксидантной защиты [5]. Остается неясным, почему в ходе этого аутоиммунного процесса поражаются только бета-клетки.

Одним из препаратов, способных защитить бета-клетки от действия свободных радикалов, является амид никотиновой кислоты (никотинамид). В экспериментальных исследованиях было показано, что никотинамид снижает токсичность свободных радикалов, продуцируемых активированными лимфоцитами и макрофагами в островках Лангерганса; улучшает секрецию инсулина за счет повышения содержания НАД внутри бета-клетки (блокирует патологическую активность поли-АДФ-рибозсинтетазы); способствует сохранению структуры бета-клеток и вызывает их регенерацию в эксперименте.

Нами проведено изучение эффективности использования никотинамида, альфа-токоферола и их сочетания у пациентов с впервые выявленным ИЗСД. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее перспективным является использование высоких доз никотинамида и альфа-токоферола ацетата. Именно у пациентов этой группы был получен самый высокий процент ремиссии (89%) и максимальная ее продолжительность. Этот эффект сохранялся и после отмены препаратов (рис. 2).

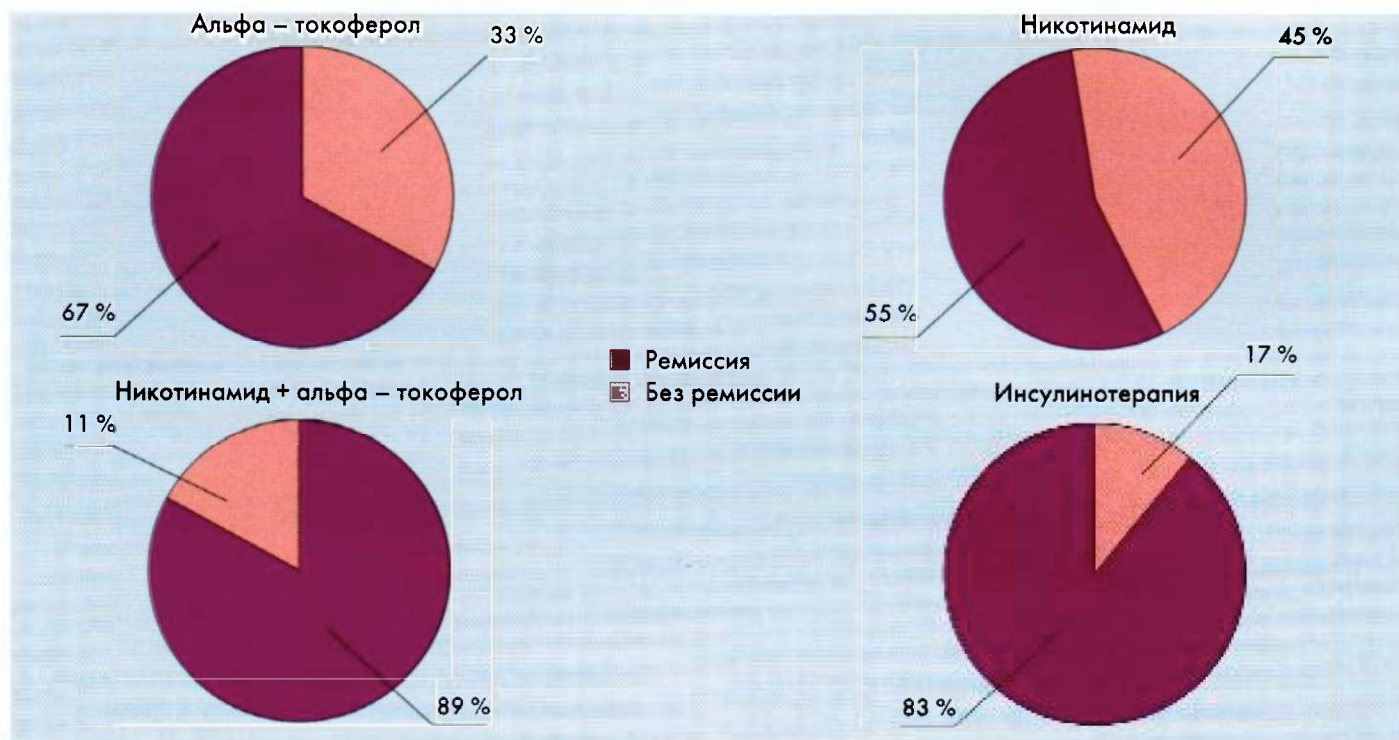


Рис. 2. Частота клинической ремиссии у больных ИЗСД при разных видах терапии.

Другим препаратом, который может быть использован для проведения вторичной профилактики сахарного диабета 1 типа, является инсулин. Его использование в группах высокого риска развития заболевания при сравнении с контролем значительно снизило количество манифестных случаев диабета. Высказано предположение, что введение экзогенного инсулина благотворно сказывается на состоянии оставшихся бета-клеток, поскольку он блокирует собственную секрецию инсулина. Показано, что активно секретирующие инсулин клетки более чувствительны к аутоиммунной атаке, чем клетки, находящиеся в состоянии покоя. Поэтому вводимый экзогенный инсулин может предохранить их от дальнейшей деструкции.

В мире в настоящее время проводится несколько многоцентровых контролируемых исследований по изучению эффективности разных препаратов для проведения вторичной и третичной профилактики сахарного диабета 1 типа. После их завершения и обсуждения полученных результатов можно будет сделать окончательные выводы.

Таким образом, можно заключить, что клиническая ремиссия при сахарном диабете 1 типа является наиболее благоприятным периодом в течении заболевания, когда имеется реальная возможность

воздействовать на некоторые патогенетические звенья этого процесса. Исходя из клинических и лабораторных данных, выделяют ряд признаков, на основании которых можно прогнозировать развитие ремиссии (возраст, пол, длительность заболевания, раннее начало и эффективность начального лечения, выявление генетических и иммунологических маркеров, уровень базального и стимулированного С-пептида и т.д.). У этих пациентов наиболее целесообразно проводить комбинированную терапию инсулином, никотинамидом и альфа-токоферолом. Это позволит инициировать развитие ремиссии заболевания, продлить компенсацию и в конечном итоге отдалить развитие поздних его осложнений.

Список литературы

1. Bennet P., Rewers M., Knoller W. Diabetes Mellitus, eds. D. Porte, R. Sherwin. 1997, p. 382.
2. De Leiva. //Diab. Nutr. Metab.- 1996. - Vol. 9. - P. 315-318.
3. Eisenbarth G. //N. Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 314.- № 21. - P. 1360-1368.
4. Johansson B., Linde B., Wahren J. //Diabetologia. -1992. - Vol. 35. - P. 1151.
5. Nerup J. //Diabetologia. - 1994.- Vol. 37. - Suppl. 2. - S83 - 89.
6. Pinkney J., Bingley P., Sawtel P. et al. // Diabetologia. - 1994. - Vol. 37. - P. 70-74.
7. Pozzilli P. //Pract. Diab. Intern. - 1998. - Vol. 15. - № 3. - P. 49 -50.