

HLA-гаплотипы, аутоантитела к β -клеткам: роль в прогнозировании сахарного диабета 1 типа (результаты 11-летнего наблюдения)

Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., Петеркова В.А., Дедов И.И.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Риск развития сахарного диабета 1 типа (СД1) определяется главным образом носительством предрасполагающих гаплотипов HLA-DR и DQ-генов и наличием специфических аутоантител.

Цель. Проспективное наблюдение групп риска по развитию СД1 (здоровые сибсы больных СД1) для выявления роли генетических и аутоиммунных нарушений в развитии заболевания.

Материалы и методы. В 143 дискордантных семьях больных СД1 у здоровых сибсов ($n=171$ чел., средний возраст — $11,9 \pm 5,8$ лет) проведено исследование предрасполагающих и протективных гаплотипов (HLA-DRB1, DQ-генов) в комбинации с иммунологическими маркерами (ICA — аутоантитела к цитоплазматическим структурам β -клеток, IAA — аутоантитела к инсулину, GAD — аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе). Молекулярно-генетические исследования (изучение HLA-DRB1, DQ-генов) проведены у 599 больных СД1 случайной выборки (средний возраст — $7,5 \pm 6,2$ лет). Контрольную группу составили 200 человек.

Результаты. Учитывая, что гетерозиготность по гаплотипам DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2) и DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8) обуславливает наиболее высокий риск развития СД1, в ходе проводимых исследований среди здоровых сибсов были выделены 3 группы риска. Группа высокого генетического риска (DQ2/DQ8) составила 13,5% ($n=23$), среднего риска (DQ2/X, DQ8/X) — 59,7% ($n=85$) и низкого риска (X/X) — 36,8% ($n=63$), где X — любой гаплотип, кроме DQ2/DQ8. В группе высокого риска частота встречаемости 2 и 3 видов а/т была выше, чем в группе среднего и низкого риска (26,1%, 14,1%, 11,1% соответственно, $p>0,05$; 8,7%, 2,4%, 0% соответственно; $p<0,05$). Один вид антител также чаще встречался в группе высокого риска по сравнению с другими двумя (52,1%, 27,6%, 26,2% соответственно). При этом GAD достоверно чаще определялись в группе с генотипом DQ2/DQ8 по сравнению с группой среднего и низкого генетического риска (65%, 37,9%, 18% соответственно; $p<0,05$). Антитела к инсулину, соответственно, выявлялись в 19%, 12,9% и 3,7% случаях (p I–III $<0,05$). Достоверных различий по распространенности ICA в группах не получено. За 11-летний период наблюдения манифестация СД1 произошла у 11 человек (6,4%), что соответствует полученному ранее при популяционных исследованиях среднему риску развития заболевания у сибсов. Из группы высокого риска заболели 8,7%, из группы среднего — 8,0% и из группы низкого риска — 3,3% человек. При этом среди заболевших в 82% случаях определялись гаплотипы высокого риска (генотип DQ2/DQ8 встречался в 18,2%, генотипы DQ2/X и DQ8/X — в 63,6% случаев) и только 18,2% обследованных не имели предрасполагающих гаплотипов. При изучении заболевших отмечено, что у 73% антитела были положительными, у 27% — антитела были отрицательными. Интересно, что сибсы из группы высокого генетического риска были отрицательными по антителам за 1–5 лет до манифестации, из группы среднего — в 85,7% и из группы низкого риска — в 100% случаев соответственно положительными по антителам. При этом в группе среднего риска ICA определялись в 16,7%, GAD — в 66,6%, комбинация GAD+ICA — в 16,7% случаев, а в группе низкого риска — в 100% случаях выявлялись ICA в значимых титрах. Отсутствие антител у заболевших сибсов из групп высокого и среднего генетического риска можно объяснить волнообразным течением аутоиммунного процесса или уже прошедшим разрушением основной массы β -клеток (уменьшением на их поверхности антигенных детерминант, вызывающих иммунологические реакции).

Заключение. Полученные данные еще раз подтвердили, что наличие DQ2, DQ8 гаплотипов у здоровых сибсов прогнозирует высокий риск развития СД1, однако и отсутствие этих гаплотипов не защищает полностью от развития заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, HLA-гаплотипы, аутоантитела, прогнозирование

HLA-haplotypes, anti- β cell antibodies: their role in prognostication of type 1 diabetes mellitus (results of 11-year observation)

Titovich E.V., Kuraeva T.L., Prokofiev S.A., Peterkova V.A., Dedov I.I.

Endocrinological Research Centre, Moscow

The risk of type 1 diabetes mellitus (DM1) depends in the first place on the presence of predetermining HLA DR haplotypes, DQ genes, and specific autoantibodies.

Aim. Prospective observation of DM1 risk groups (healthy sibs of DM patients) for the elucidation of the role of genetic and autoimmune abnormalities in the development of DM1.

Materials and methods. Predetermining and protective haplotypes (HLA-DRB1, DQ genes) in combination with immunological markers (autoantibodies to cytoplasmic structures of beta-cells (ICA), anti-insulin autoantibodies (IAA), anti-glutamate decarboxylase autoantibodies (GAD)) were studied in healthy sibs of mean age 11.9 ± 5.8 years selected from 143 discordant families of patients with DM1. In addition, a random sample of 599 DM1 patients (mean age 7.5 ± 6.2 years) was enrolled for molecular genetic studies (HLA-DRB1-DG genes). The control group comprised 200 subjects.

Results. DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2) and DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8) haplotype heterozygosity creating the highest risk of DM1, the healthy sibs were divided into 3 risk groups. The high risk group 1 (DQ2/DQ8) included 23 (13.5%) subjects, moderate risk group 2 (DQ2/X, DQ8/X) 85 (59.7%), and low risk group 3 (X/X; X — any haplotype besides DQ2, DQ8) 63 (36.8%). The frequency of autoantibodies (AB) of 2 or 3 species in group 1 was higher than in groups 2 and 3 (26.1, 14.1, 11.1% respectively, $p>0.05$; 8.7, 2.4, 0%, $p<0.05$). A single AB species also occurred more frequently in group 1 than in groups 2 and 3 (52.1, 27.6, 26.2%). GAD were more frequent in DQ2/DQ8 group compared with groups 2 and 3 (65, 37.9, 18% respectively, $p<0.05$). The same is true of IAA (19, 12.9, 3.7%, p I–III <0.05). There was no significant difference in the ICA occurrence between the groups. Manifestation of DM1 during the 11-year observation period was documented in 11 (6.4%) subjects, in agreement with the DM1 risk estimates for healthy sibs obtained in early population studies. The disease was diagnosed in 8.7% of the sibs in group 1, 8.0% in group 2, and 3.3% in group 3. 82% of the new patients expressed high-risk haplotypes (DQ2/DQ8 genotype occurred in 18.2%, DQ2/X and DQ8/X in 63.6% cases, and only 18.2% patients had no predisposing haplotypes). 73% of the new patients were AB-positive and 27% AB-negative. Sibs from group 1 were AB-negative 1–5 years before manifestation of DM1 when 85.7% and 100% of the sibs from groups 2 and 3 were AB-positive. ICA were detected in 16.7%, GAD in 66.6%, and CAD+ICA in 16.7% of the cases in group 2; ICA at significant titers occurred

in 100% of the cases in group 3. The absence of AB in the newly diseased sibs from groups 1 and 2 can be accounted for by the wave-like character of the autoimmune process or the destruction of most beta-cells (decrease in antigenic determinants responsible for immune reactions on their surface).

Conclusion. The study confirmed that the presence of DQ2, DQ8 haplotypes in healthy sibs increases the risk of DM1 while their absence do not reliably guarantee protection from the disease.

Key words: diabetes mellitus, HLA-haplotypes, autoantibodies, prognostication

С 70-х годов XX века, когда была установлена аутоиммунная природа сахарного диабета 1 типа (СД1), не прекращаются попытки научиться его излечивать [1, 2]. Известная уже в течение 20 лет модель патогенеза СД1 Джорджа Айзенбарта к настоящему времени претерпела несколько уточнений (рис. 1) [3].

Предполагается, что до 50% случаев СД1 обусловлено генами HLA 2 класса [3, 4]. Генетическая предрасположенность является тем условием, на фоне которого «разворачиваются» впоследствии стадии заболевания. В общей сложности выделено более 20 генетических локусов, отвечающих за развитие СД1. Наибольший вклад среди остальных вносят: гены инсулина, гены *CTLA-4*, *PTPN-22*, выполняющие ключевую роль в координации иммунного ответа и др. [5] (*CTLA-4* играет основную роль в механизме ответа Т-клеток на презентацию антигена, кодирует ко-стимулирующую молекулу, экспрессируемую на поверхности активированного Т-лимфоцита. *PTPN-22* кодирует тирозиновую фосфатазу Т-лимфоцитов, которая является внутриклеточным белком, экспрессия которой специфична для клеток иммунной системы и является одним из «негативных регуляторов» иммунной системы). Взаимодействие предрасполагающих генов с факторами окружающей среды происходит не только при инициации аутоиммунного процесса, а весь период до развития заболевания. На следующей стадии развивается инсулит, в результате которого происходит аутоиммунное разрушение β -клеток с появлением Т-активированных лимфоцитов, цитокинов и специфических антител. Течение аутоиммунного процесса волнообразно с периодами затихания и новыми обострениями. В дальнейшем происходит снижение инсулиновой секреции, нарушение толерантности к углеводам и развивается манифестный СД1.

Отсюда возникает дилемма в прогнозировании и превентивной терапии СД1: на ранних стадиях аутоиммунного процесса эффективность превентивной терапии наиболее высока, однако, к сожалению, возможности методов прогнозирования низкие (в основном, по генетическим маркерам). На поздней доклинической стадии, когда существует почти 100-процентная вероятность развития заболевания, профилактические мероприятия малоэффективны [3].

На протяжении последних 20 лет в детском отделении ФГУ ЭНЦ проводятся исследования по прогнозированию развития СД в семьях больных. Рассчитаны индивидуальные риски в семьях и в популяциях. Так, в Российской популяции риск развития заболевания составляет 0,4%. Средний риск для родственников 1 степени родства больных СД1 составляет 5%. Он зависит от воз-

раста манифестации диабета у членов семьи и равен 1,6% при возникновении заболевания у пробанда после 20 лет и 6,5% при манифестации диабета до 20 лет. Для HLA-идентичных сибсов риск развития СД1 составляет 16–18% [6, 7]. Абсолютный риск при наличии предрасполагающих гаплотипов колеблется от 18 до 50%, при появлении положительных аутоантител риск возрастает до 70%, а при появлении сниженной инсулиновой секреции — до 90% в течение 5–10-летнего наблюдения [8, 9].

Цель

Проспективное наблюдение групп риска по развитию СД1 (здоровые сибсы больных СД1) для выявления роли генетических и аутоиммунных нарушений в развитии заболевания.

Материалы и методы

В 143 дискордантных семьях больных СД1 у здоровых сибсов ($n=171$ чел., средний возраст — $11,9 \pm 5,8$ лет) проведено исследование предрасполагающих и протективных гаплотипов (*HLA-DRB1*, *DQ*-генов) в комбинации с иммунологическими маркерами (*ICA* — аутоантитела к цитоплазматическим структурам β -клеток, *IAA* — аутоантитела к инсулину, *GAD* — аутоантитела к глутамат-декарбоксилазе).

Молекулярно-генетические исследования (изучение *HLA-DRB1*, *DQ*-генов) проведены у 599 больных СД1 случайной выборки (средний возраст — $7,5 \pm 6,2$ лет). Контрольную группу составили 200 человек.

Обработку полученных данных проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0.

Результаты и их обсуждение

Первым этапом нашей работы было выделение предрасполагающих и защитных гаплотипов в отношении СД1 в Российской популяции на основании проведения молекулярно-генетических исследований у 599 больных СД1 детей и подростков. На рисунке 2 показаны частоты гаплотипов у больных СД1 и в популяции, а также относительный риск, характеризующий силу данного маркера. Выделено 5 предрасполагающих гаплотипов *DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302* ($OP=4,7$), *DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201* ($OP=2,7$), *DRB1*4-DQA1*301-DQB1*304* ($OP=4,0$), *DRB1*1-DQA1*101-DQB1*501* ($OP=1,9$), *DRB1*16-DQA1*102-DQB1*502/4* ($OP=2,4$) и 3 протекторных: *DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602/8* ($OP=0,08$), *DRB1*11-DQA1*501-DQB1*301* ($OP=0,14$), *DRB1*13-DQA1*103-DQB1*602/8* ($OP=0,16$). Наши данные соответствуют европейским, где наиболее высокий риск определяют два гаплотипа: *DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302*, *DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201*. На основании ранее проведенных исследований 105 дискордантных и 65 ядерных семей были выделены предрасполагающие и защитные гаплотипы у больных СД1, ассоциации для некоторых не были достоверны, и они были причислены в разряд нейтральных. Сейчас, благодаря увеличению выборки, ряд гаплотипов из нейтральных перешел в предрасполагающие: *DRB1*16-DQA1*102-DQB1*502/4* ($OP=2,4$), *DRB1*1-DQA1*101-DQB1*501* ($OP=1,9$).

На следующем этапе работы мы проанализировали, насколько отличается частота встречаемости предрасполагающих и защитных гаплотипов среди больных СД1 и их здоровых сибсов

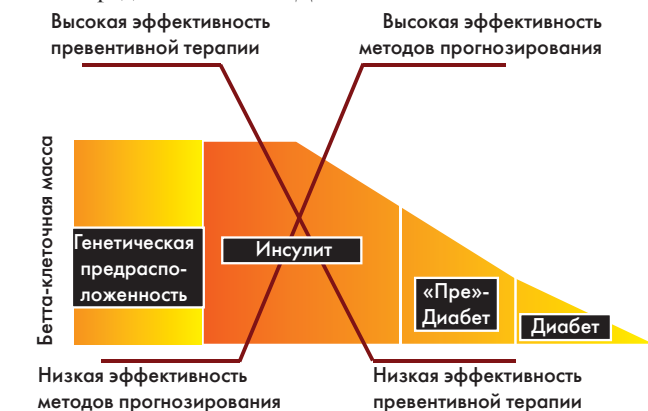


Рис. 1. Патогенез СД1 [3]

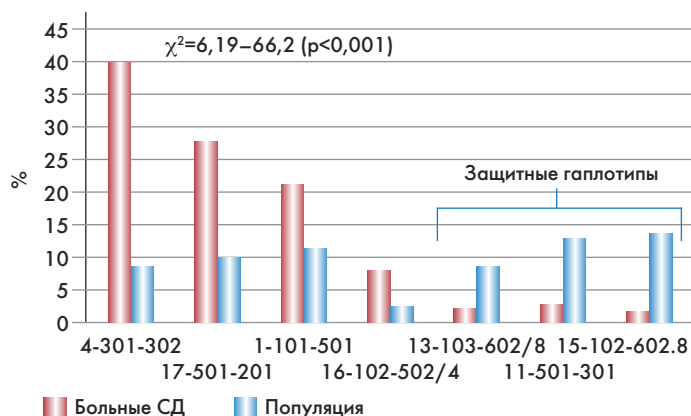
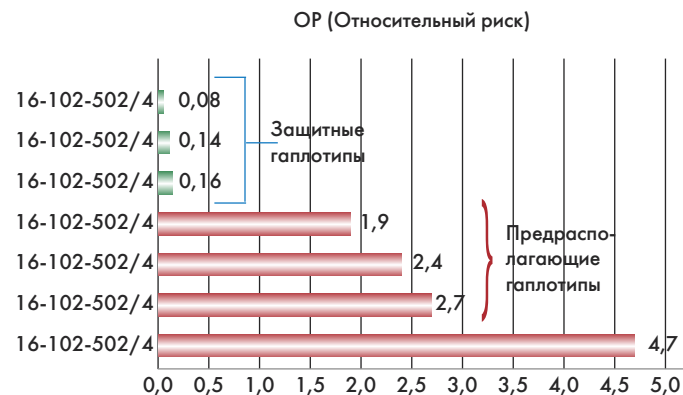


Рис. 2. Частота встречаемости и относительный риск HLA-гаплотипов у больных СД1 и популяции

(рис. 3) в семьях больных. Оказалось, что частота предрасполагающих гаплотипов была на порядок ниже у здоровых сиблисов по сравнению с больными: *DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302*, *DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201* — 45,6% и 31% по сравнению с 61,5% и 51,7% соответственно, что значительно превышает средний уровень заболеваемости среди сиблисов — 6,4% и на порядок выше по сравнению с популяцией. Но в то же время частота защитных гаплотипов *DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602/8/DRB1*13-DQA1*103-DQB1*602/8* была выше у здоровых сиблисов по сравнению с больными — 22,8% по сравнению с 4,9%, такая же, как в популяции — 22% ($\chi^2=7,93-19,98$ ($p<0,001$)). Это позволяет предполагать, что свою роль в подверженности заболеванию среди сиблисов вносят и защитные гаплотипы, «как бы снижая у них уровень заболеваемости».

Далее была проанализирована частота выявляемости комбинаций генотипов (гаплотипов), определяющих более высокий риск развития заболевания, которые унаследовали здоровые и больные сиблисы от своих родителей. По данным зарубежных исследований, наиболее высокий риск развития СД1 определяется гетерозиготным генотипом *DQA1*0501-DQB1*0201/DQA1*0301-DQB1*0302* (*DQ2/DQ8*). Средний или умеренный риск определяется сочетанием гаплотипа высокого риска со всеми другими. А низкий риск отмечается у тех лиц, которые не имеют гаплотипов высокого риска и у которых отмечается наличие защитных и нейтральных гаплотипов [10]. По результатам наших исследований оказалось, что комбинации из 2 предрасполагающих гаплотипов (*DQ2/DQ8*) встречались в 2,5 раза чаще у больных — 32,9 и 13,5%, а отсутствие комбинаций предрасполагающих гаплотипов (*X/X*) наблюдалось в 2 раза чаще у здоровых сиблисов по сравнению с больными — 18,9 и 36,8% соответственно. Комбинации *DQ2/X* и *DQ8/X* у здоровых и больных сиблисов встречались с одинаковой частотой — 49,7 и 47,6% соответственно ($\chi^2=6,95-12,29$ ($p<0,0001$)). Возможно, необходимо увеличение выборки для по-



лучения более надежных данных, что выявит предположительно значимые различия.

На основании полученных данных HLA-типирования российской популяции были сформированы три группы риска среди здоровых сиблисов из 143 дискордантных семей. Группу высокого риска (*DQ2/DQ8*) составили 13,5% здоровых сиблисов. Группу среднего риска (*DQ2/X* и *DQ8/X*) — 49,7%, группу низкого риска (*X/X*) — 36,8%. По данным европейских исследований European Nicotinic Diabetes Intervention Trial, комбинация гаплотипов высокого риска встречалась в 26%, среднего риска — в 49%, а низкого — в 15% случаев у родственников первой степени родства, что несколько отличается от результатов нашего исследования, что, возможно, связано с большой выборкой обследованных — 30 тыс. человек [8].

Следующим этапом нашей работы являлась диагностика инсулита в этих группах на основании исследования иммунологических маркеров (рис. 4). Для антител к глутаматдекарбоксилазе и к инсулину выявлено снижение частоты их встречаемости по мере уменьшения степени генетического риска. Так, GAD достоверно чаще определялись в группе с генотипом *DQ2/DQ8* по сравнению с группой среднего и низкого генетического риска (65, 37,9, 18% соответственно; $p<0,05$). Антитела к инсулину, соответственно, выявлялись в 19, 12,9 и 3,7% случаев ($p<0,05$). Коэффициент корреляции Спирмена между частотой встречаемости антител к глутаматдекарбоксилазе и степенью генетического риска составил 0,32, $p=0,00014$. Для ICA такой закономерности не получено. Выявленная ассоциация комбинаций гаплотипов высокого риска с аутоантителами к инсулину и глутаматдекарбоксилазе подтверждена и другими международными исследованиями [11].

Известно, что наличие множественных антител определяет более высокий риск заболевания. Поэтому было проведено изучение частоты встречаемости комбинаций антител в группах

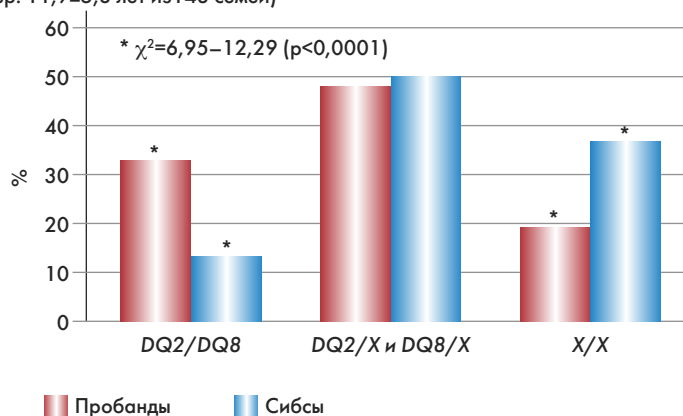
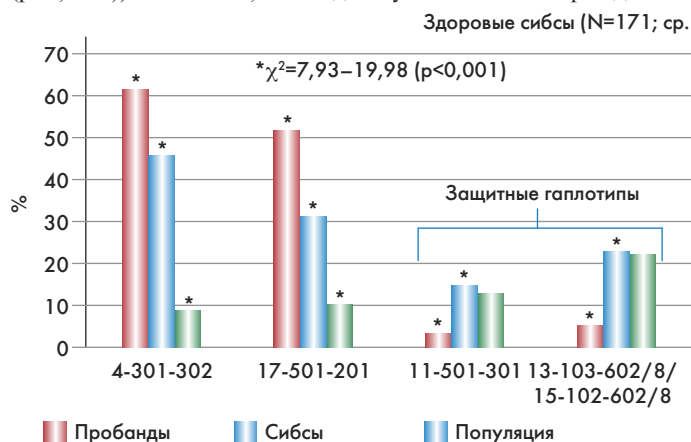


Рис. 3. Частота HLA-гаплотипов и их комбинаций в семьях больных СД1 и популяции

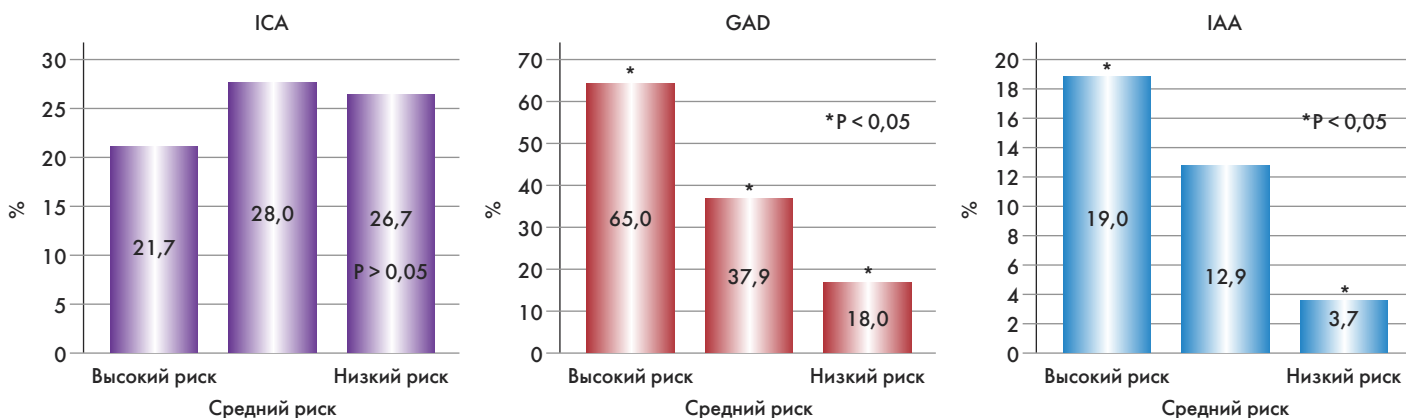


Рис. 4. Частота встречаемости аутоантител в группах генетического риска. Корреляция между частотой встречаемости GAD и степенью генетического риска $\text{Spearman } r=0,32, p=0,00014$

различного генетического риска (рис. 5). Частота выявления одного, двух и трех видов антител также снижалась по мере снижения степени генетического риска. В группе высокого риска частота встречаемости 2 и 3 видов антител была выше, чем в группе среднего и низкого риска (26,1, 14,1, 11,1% соответственно, $p>0,05$; 8,7, 2,4, 0% соответственно; $p<0,05$), в группе низкого риска три вида аутоантител вообще не встречались. Один вид антител также чаще встречался в группе высокого риска по сравнению с другими (52,1, 27,6, 26,2% соответственно). По данным известного исследования Diabet Prevention Trial (DPT-1), для прогнозирования СД1 важно сочетание таких антител, как GAD и ICA – их титр и персистенция, а наличие антител к инсулину ассоциировано с низким риском развития заболевания [11]. По результатам исследований финских ученых, кумулятивный риск развития СД1 у ICA- и IAA-позитивных родственников 1 степени родства составил 59,6% в течение 5-летнего наблюдения по сравнению только с ICA-положительными – 10,8% [12].

По нашим данным, частота встречаемости определенных комбинаций, например как ICA+GAD, статистически значимо снижалась по мере снижения степени генетического риска – 13, 8,2 и 1,6% ($p<0,05$). В определенной степени такая же зависимость наблюдалась и для комбинации GAD с IAA – 8,7, 1,2 и 3,2% ($p<0,05$). Получена слабая корреляционная зависимость по Спирмену между количеством выявляемых антител и степенью генетического риска – $r=0,17, p=0,029$.

Наиболее убедительным доказательством роли генетических и иммунологических факторов в прогнозировании СД1 является изучение эволюции ранних доклинических стадий – наиболее сложный этап, требующий длительного проспективного наблюдения.

За 11-летний период наблюдения манифестация СД1 произошла у 11 человек (6,4%), что совпадает с данными финских

ученых, где также у 6,8% из наблюдавшихся в течение 15-летнего периода сибсов произошла манифестация заболевания (51 человек из 775 обследованных) [13]. В нашем исследовании из групп высокого и среднего риска заболели 8,7 и 8,3% соответственно, а из группы низкого риска – 3,2%. Таким образом, среди заболевших в 82% случаях определялись гаплотипы высокого риска (генотип $DQ2/DQ8$ встречался в 18,2%, генотипы $DQ2/X$ и $DQ8/X$ – в 63,6% случаев) и только 18,2% заболевших не имели predisposing гаплотипов. Полученные данные еще раз подтвердили, что наличие predisposing гаплотипов важно для прогнозирования заболевания, однако и отсутствие этих гаплотипов не исключает в небольшом проценте развития СД, что может быть обусловлено влиянием других predisposing генов [5]. Таким образом, в наших исследованиях генотипы $HLA-DQ2/DQ8$; $DQ2/X$; $DQ8/X$ прогнозируют примерно с 8-процентной вероятностью риск развития СД1 на протяжении 11-летнего периода.

Кроме того, при анализе заболевших отмечено, что 73% были положительными по антителам, а 27% – отрицательными по аутоантителам на момент обследования. Интересно, что все сибсы из группы высокого генетического риска за 1–5 лет до манифестации были отрицательными по антителам, в то время как из группы среднего риска – в 85,7%, а из группы низкого риска – все 100% случаев имели положительные аутоантитела. При этом в группе среднего риска ICA определялись в 16,7%, GAD – в 66,6%, комбинация GAD+ICA – в 16,7% случаев, а в группе низкого риска в 100% случаев выявлялись только ICA в достаточно высоких титрах. Отсутствие антител у заболевших сибсов из группы высокого риска может быть объяснено ее небольшим количеством ($n=2$). Кроме того, отсутствие антител в доклинической стадии и при манифестации СД1 можно объяснить волнообразным течением аутоиммунного процесса или уже прошедшим разрушением основной массы β -клеток (уменьшением на их поверхности

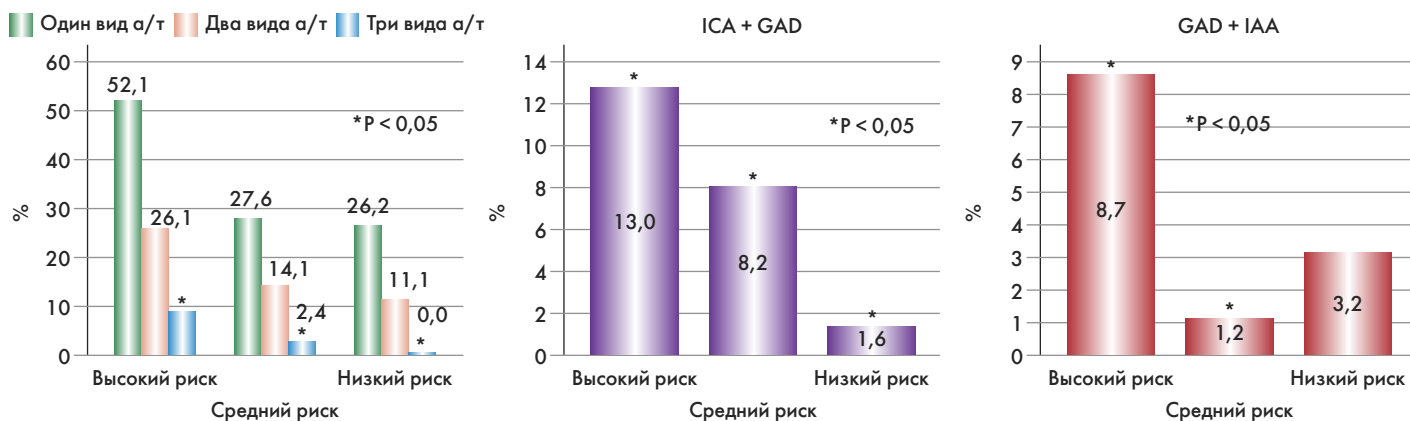


Рис. 5. Частота встречаемости комбинаций аутоантител в группах различного генетического риска. Корреляция между количеством а/т и степенью генетического риска $\text{Spearman } r=0,17, p=0,029$

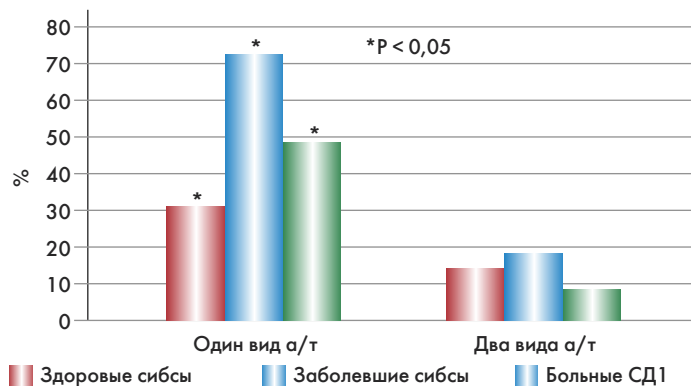


Рис. 6. Частота встречаемости аутоантител у здоровых сибсов, у заболевших сибсов и у больных СД1

антигенных детерминант, вызывающих иммунологические реакции). По данным ряда исследований, прогностическая чувствительность определения GAD составляет 68% у сибсов и 50% в популяции, а кумулятивный риск — 61 и 24% соответственно в течение 15-летнего наблюдения [13].

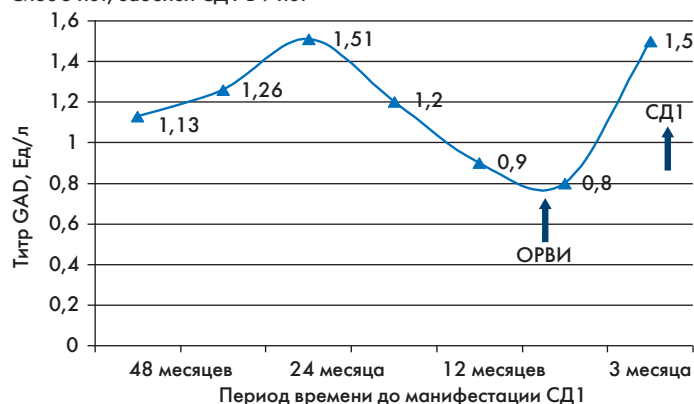
Для оценки значимости аутоантител в диагностике ранних доклинических стадий СД1 была проанализирована частота их встречаемости у здоровых сибсов, у заболевших сибсов (до манифестации заболевания) и у больных в начальном периоде СД1 (рис. 6). Аутоантитела чаще определялись у заболевших до манифестации заболевания, чем у больных СД1 и у здоровых сибсов (сибсы, не развившие заболевание в течение всего периода наблюдения): 72,7, 48,6 и 31% соответственно ($p < 0,05$). Такая же закономерность наблюдалась при анализе отдельных видов аутоантител, статистически значимая для антител к глутаматдекарбоксилазе, отмечаемая у заболевших и здоровых сибсов по сравнению с пациентами в начальном периоде СД1, у которых инсулит уже мог затихнуть в силу времени (средняя длительность заболевания на период забора крови на антитела у них составила 3 мес.): 54,5, 27 и 34,6% соответственно ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствовали об аутоиммунном процессе, происходящем более активно на доклинической стадии у заболевших сибсов до манифестации СД и подтвердили важность иммунологических маркеров в прогнозировании СД1.

Приведем два клинических примера эволюции антител у заболевших сибсов.

Пример первый (рис. 7). У здорового сибса 5 лет за 4 года до манифестации СД1 был выявлен умеренно повышенный титр антител к глутаматдекарбоксилазе — 1,13 Ед/л, нарастающий в течение

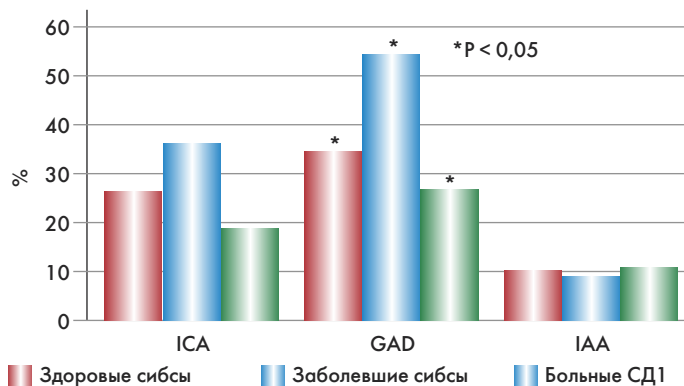
Динамика GAD до манифестации СД1 у сибса

Пробанд 9,5 лет, болен СД1 с 3 лет
Сибс 5 лет, заболел СД1 в 9 лет



ICA — отрицательный титр
IAA — сомнительный титр
С-пептид — 0,17 нг/мл (норма 0,36–1,7)

Рис. 7. Клинический пример 1



ние 1 года с последующим снижением до нормального уровня в течение второго года на фоне соблюдения диеты и приема никотиона. Однако после перенесенного ОРВИ стало наблюдаться нарастание титра GAD с последующим развитием заболевания. При этом ICA, IAA были отрицательными. Перед манифестацией отмечалось снижение уровня С-пептида до 0,17 нг/мл. Этот пример демонстрирует волнообразное течение инсулита и роль вирусной инфекции в его обострении с последующей манифестацией СД1.

Второй пример (рис. 8): у здорового сибса 8 лет за 18 месяцев до развития заболевания был зарегистрирован очень высокий титр ICA — 120 Ед с дальнейшим нарастанием до 140 Ед и последующим резким падением до 20 Ед. Принято считать, что падение титра антител является благоприятным прогностическим фактором в отношении ближайшей манифестации заболевания. Однако у ребенка через 6 месяцев развился СД. При этом при манифестации заболевания также отмечался отрицательный титр IAA и GAD к инсулину и глутаматдекарбоксилазе, как и в предыдущем примере. По-видимому, падение титра антител было вызвано в данном случае уменьшением пула β -клеток. С практической точки зрения это представляет интерес, поскольку быстрое падение титра антител с высоких значений должно настораживать врача в возможности манифестации СД1 в ближайшее время.

Для сравнения с заболевшими сибсами на рисунке 9 представлен мониторинг антител к островковым клеткам у отдельных здоровых сибсов. При этом важно отметить, что в большинстве случаев при высоких титрах ICA, выявленных при первичном скрининге, происходило их снижение при дальнейших визитах в большинстве случаев, но за более длительный период (в течение

Динамика ICA до манифестации СД1 у сибса

Пробанд 15 лет, болен СД1 с 7 лет
Сибс 8 лет, заболел СД1 в 9,5 лет



Рис. 8. Клинический пример 2

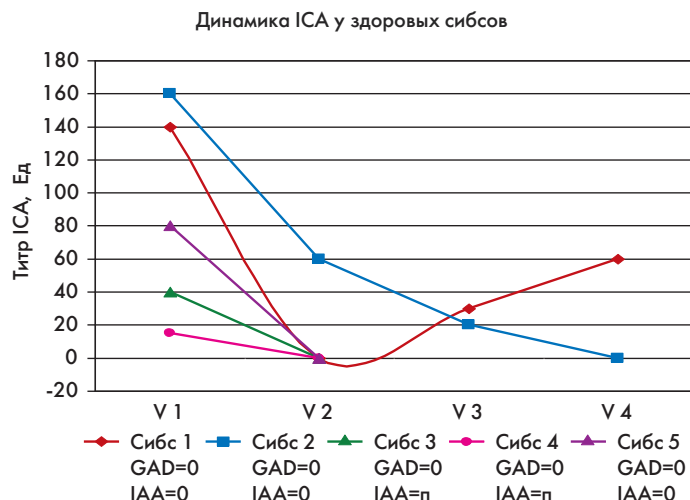
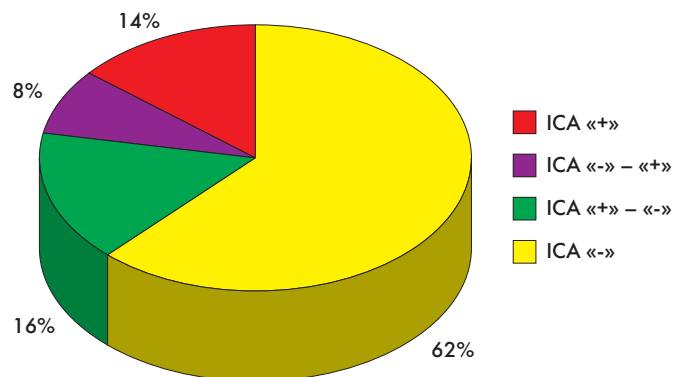


Рис. 9. Частота встречаемости антител у здоровых sibсов

1–2 лет) или, как в случае с sibсом 1, сочеталось с отрицательными титром других антител. При мониторинге ICA следует отметить, что только в 14% случаях sibсы оставались положительными по антителам, в 16% – отрицательными и только в 8% случаев происходила сероконверсия в положительную сторону.

Полученные данные еще раз подтвердили, что наличие *DQ2*, *DQ8* гаплотипов у здоровых sibсов прогнозирует высокий риск развития СД1, однако и отсутствие этих гаплотипов не защищает полностью от развития заболевания. Эти данные необходимо учитывать при проведении медико-генетического консультирования. Наличие при этом положительных аутоантител в значимом титре свидетельствует о возможном влиянии других генетических фак-

Мониторинг ICA у здоровых sibсов



торов, кодирующих разные звенья аутоиммунного процесса и требующих дальнейшего изучения. Среди заболевших частота выявления и титр аутоантител были выше, чем у sibсов, не развивших заболевание, что свидетельствует о важности иммунологических маркеров в прогнозировании СД1. Кроме того, необходимо учитывать волнообразное течение аутоиммунного процесса на ранних стадиях СД, что требует тщательного мониторинга иммунологических показателей.

Оценка риска развития СД1 на основе определения молекулярно-генетических и мониторинга иммунологических маркеров является первым этапом в разработке профилактических мероприятий, направленных на отсрочку или предотвращение развития заболевания.

Литература

- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. – М.: Издательство Универсум Паблишинг, 2003. – 456 С.
- Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus // *Diabetes*. – 1965. – 14. – P. 619–633.
- Mark A. Atkinson. Thirty years of Investigating the autoimmune basis for Type 1 Diabetes // *Diabetes*. – 2005. – 54. – P. 1253–1263.
- Eisenbarth G.S. Insulin autoimmunity: immunogenetics/immunopathogenesis of type 1A diabetes // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – 11. – P. 109–118.
- Petrone A., Spoleitini M., Zampetti S., Capizzi N., Zavarella S., Osborn J., Pozzilli P., Buzzetti R., for the Immunotherapy Diabetes (IMDIAB) Group The PTPN22 1858T Gene Variant in type1 diabetes is associated with reduced residual β -cell function and worse metabolic control // *Diabetes Care*. – 2008. – V. 31.6 June. – P. 1214–1218.
- Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Носиков В.В., Сергеев А.С., Дедов И.И. Возможности прогнозирования инсулинозависимого сахарного диабета в семьях больных на основе исследования генетических маркеров // *Сахарный диабет*. – № 1. – 1998. – С. 34–38.
- Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Титович Е.В., Зильберман Л.И. Прогнозирование и профилактика сахарного диабета в детском возрасте. Методические рекомендации. – 2009.
- Bingley P.J., Gale E.A.M.. The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. progression to type 1 diabetes in islet cell antibody-positive relatives in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: the role of additional immune, genetic and metabolic markers of risk // *Diabetologia*. – 2006. – 49. – P. 881–890.
- The Diabetes Prevention Trials – Type 1 Study Group. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2005. – 28. – P. 1068–1076.
- Decoches K., Truyen I., Van der Auwera B. et al. Combined positive for HLA-DQ2/DQ8 and IA-2 antibodies defines population at high risk of developing type 1 diabetes // *Diabetologia*. – 2005. – 48. – P. 687–694.
- Orban T., Sosenko J.M., Cuthbertson D., Krischer J.P., Skyler J.S., Jackson R., Yu L., Palmer J.P., Schatz D., Eisenbarth G. for the Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1 // *Diabetes Care*. – 2009. – V. 32. № 12. – P. 2269–2274.
- Siljander H.T.A., Simell S., Hekkala A., Lahde J., Simell T., Vahasalo P., Veijola R., Ilonen J., Simell O., Knip M. Predictive characteristics of diabetes-associated autoantibodies among children with HLA-conferred disease susceptibility in the general population // *Diabetes*. – 2009. – V. 58. – P. 2835–2842.
- Siljander H.T., Veijola R., Reunanen A., Virtanen S.M., Akerblom H.K., Knip M. Prediction of type 1 diabetes among siblings of affected children and in the general population // *Diabetologia*. – 2007. – 50. – P. 2272–2275.

Титович Елена Витальевна

к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: lenatitovich@mail.ru

Кураева Тамара Леонидовна

д.м.н., профессор, зав. отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Прокофьев Сергей Александрович

к.б.н., зав. лабораторией генетики и клинической иммунологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Петеркова Валентина Александровна

д.м.н., профессор, директор Института детской эндокринологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Дедов Иван Иванович

академик РАН и РАМН, директор ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва