

Аутоиммунные маркеры заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Деревянко О.С., Далантаева Н.С., Пекарева Е.В., Иванова О.Н., Гончаров Н.П., Никонова Т.В., Смирнова О.М.

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

Цель. Определение частоты встречаемости аутоантител, характерных для аутоиммунных панкреатитов и гастритов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1), особенности клинической картины у пациентов, положительных по данным параметрам.

Материалы и методы. Обследовано 84 пациента (39 мужчин, 45 женщин) с СД1, которые были разделены на две группы. Проведено биохимическое, иммунологическое и инструментальное обследование.

Результаты. Выявлена высокая частота встречаемости маркеров аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с СД1, а также установлена высокая частота встречаемости исследуемых антител у пациентов с отсутствием клинической симптоматики, признаков поражения по данным инструментальных методов диагностики.

Заключение. На основе полученных данных можно предположить, что пациенты с СД1 имеют более высокий риск возникновения сопутствующих аутоиммунных заболеваний с возможностью их бессимптомного течения.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; аутоиммунный гастрит; аутоиммунный панкреатит

Markers for gastrointestinal autoimmune disorders in patients with type 1 diabetes mellitus

Derevyanko O.S., Dalantaeva N.S., Pekareva E.V., Ivanova O.N., Goncharov N.P., Nikonova T.V., Smirnova O.M.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. to assess the occurrence of autoantibodies characteristic of autoimmune pancreatitis and gastritis in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), and to analyze clinical features of positive subjects.

Materials and Methods. 84 patients (39 male, 45 female) with T1DM were subdivided into two groups and underwent biochemical, immunologic and instrumental examination.

Results. Markers for gastrointestinal autoimmune disorders were found to be highly prevalent in patients with T1DM, even in those asymptomatic according to instrumental diagnostic methods.

Conclusion. Our data suggests that T1DM patients are at higher risk of corresponding, possibly asymptomatic autoimmune disorders.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; autoimmune gastritis; autoimmune pancreatitis

DOI: 10.14341/DM2013428-32

Наличие сахарного диабета 1 типа (СД1) является признаком наследственно-обусловленных нарушений механизмов аутоотолерантности. HLA аллели и гаплотипы, предрасполагающие к развитию СД1, могут быть ассоциированы и с другими аутоиммунными заболеваниями [1, 2].

У пациентов с СД1 и их родственников частота встречаемости сопутствующих аутоиммунных заболеваний (АИЗ) в 3–5 раз выше в сравнении с общей популяцией и составляет от 0,5 до 15% [1, 3]. При этом заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) аутоиммунной природы являются наименее изученными и прогностически неблагоприятными.

Аутоиммунные панкреатиты (АИП) имеют осложненное течение, имитирующее опухоли поджелудочной железы (ПЖ), что почти в половине случаев приводит к необоснованному оперативному лечению. До 5% всех панкреатодуоденальных резекций выполняется у паци-

ентов с АИП вместо предполагаемой опухоли ПЖ [4].

Учитывая высокую летальность в панкреатобилиарной хирургии, риск ранних и поздних осложнений, последующую инвалидизацию больных, своевременно установленный диагноз значительно улучшает дальнейший прогноз, так как возможности современной фармакотерапии способны обеспечить обратное развитие патологических изменений в ПЖ при АИП без оперативного вмешательства [5, 6].

В ряде случаев клиницисты сталкиваются со сложной ситуацией — у одного больного имеется несколько иммунообусловленных заболеваний, включая и АИП. Информированность о возможности подобной ассоциации играет важную роль в установлении диагноза.

Механизмы и причины развития АИП до настоящего времени точно не установлены. В клинической практике часто встречаются случаи сочетания АИП с другими аутоиммунными заболеваниями, что отражено в современ-

ном международном консенсусе по ведению пациентов с АИП [6].

Сочетание АИП и других аутоиммунных заболеваний предполагает наличие общих антигенов в ПЖ и других органах. Высокая частота встречаемости антител (АТ) к лактоферрину при АИП [7] может свидетельствовать о том, что лактоферрин также может выступать в роли антигена-мишени, вызывая клеточно-опосредованный иммунный ответ при этом заболевании [4, 7].

Особое место среди поражений желудка при СД занимает аутоиммунный гастрит, развивающийся у больных СД1. В основе этого заболевания лежит развитие воспаления слизистой оболочки в результате воздействия аутоантител к париетальным клеткам желудка (АТ к ПКЖ), что приводит к их атрофии. При аутоиммунном гастрите АТ к ПКЖ и продукт их секреции – внутренний фактор Кастла – определяются в плазме и желудочном соке [8]. АТ к ПКЖ, циркулирующие в крови больных аутоиммунным гастритом, направлены против Н/К-аденозинтрифосфатазы, и их хроническое воздействие на желудок приводит к развитию гипохлоргидрии, гипергастринемии, а также к железо- и В₁₂-дефицитной анемии.

Аутоиммунный гастрит и его следствие – пернициозная анемия – являются аутоиммунными заболеваниями, их частота в общей популяции составляет до 2%. Аутоиммунный гастрит у больных СД1 встречается в 3–5 раз чаще [9].

Риск развития аутоиммунного гастрита повышается с возрастом и длительностью СД. Генетическая предрасположенность к аутоиммунному гастриту подтверждается семейными случаями заболевания, определением АТ к ПКЖ в крови и наличием аутоиммунного гастрита у 20–30% родственников больных пернициозной анемией. Вероятна связь аутоиммунного гастрита с определенными гаплотипами HLA (HLA-B8 и HLA-DR3), однако подобная связь для пернициозной анемии не выявлена. Существуют единичные сообщения о связи пернициозной анемии с гаплотипами HLA-DR4, -DR2 и -DR5 [9].

Аутоиммунный гастрит является фактором риска развития гиперпластических и аденоматозных полипов, карцином и опухолей (в том числе нейроэндокринных) желудка. Выраженная гипергастринемия, характерная для этого заболевания, приводит к гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток, что может приводить к развитию дисплазии и карцином желудка [10, 11].

Известно, что рак желудка у пациентов с СД1 встречается достоверно чаще, чем в общей популяции [12].

Аутоиммунный гастрит относится к наименее изученным и прогностически неблагоприятным аутоиммунным заболеваниям. Их частота в 3–5 раз выше у лиц с аутоиммунными поражениями других органов и систем. Учитывая, что течение аутоиммунного гастрита не имеет патогномоничных признаков, и он проявляется на поздних стадиях гематологическими и онкологическими осложнениями, необходимо проводить скрининг, раннюю диагностику, профилактику и лечение.

Цель

Изучить частоту встречаемости аутоантител, характерных для аутоиммунных панкреатитов и гастритов у пациентов с СД1, особенности клинической картины у пациентов, положительных по данным параметрам.

Материалы и методы

В исследование были включены 84 пациента (39 мужчин, 45 женщин) с СД1 с различной длительностью заболевания (от 1 месяца до 40 лет). Клинические проявления обострения хронического панкреатита и гастрита имела только 1 пациентка. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия дополнительно установленного аутоиммунного заболевания помимо СД1. В первую группу вошли пациенты с СД1, без дополнительно установленных аутоиммунных заболеваний – 58 человек, 2-ю группу составили 26 человек с СД1 в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, целиакия, витилиго, надпочечниковая недостаточность и др.). Диагноз СД1 был установлен по данным клинической картины и результатам лабораторных методов исследования (выраженная клиническая симптоматика в дебюте заболевания, кетонурия, низкие уровни С-пептида; пациентам с длительностью заболевания менее 5 лет для подтверждения диагноза были определены антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе (IA-2A), цитоплазматическим структурам β-клеток (ICA).

Контрольную группу составили 36 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами исследуемых групп. Критериями включения в контрольную группу были: отсутствие нарушений углеводного обмена и установленных заболеваний аутоиммунного генеза.

Всем пациентам было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Специальное им-

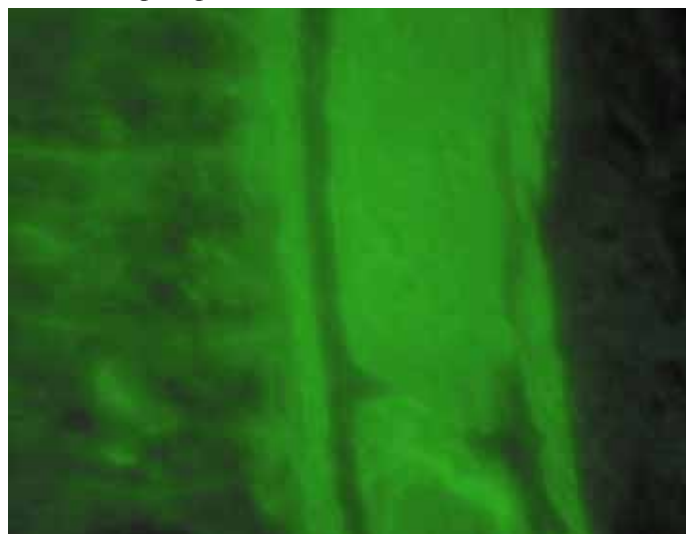


Рис. 1. Свечение ПКЖ при иммунофлуоресцентной микроскопии (фото с микроскопа).

мунологическое обследование включало выявление специфических аутоантител:

- АТ к ПКЖ – маркеров аутоиммунного гастрита – методом иммунофлуоресценции на флюоресцентном микроскопе с использованием коммерческих наборов согласно регламенту, указанному производителем (рис. 1);
- АТ к лактоферрину – маркеров АИП иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов.

Иммунологическое исследование включало определение АТ к ICA, GADA, IA-2A. Количественное определение ICA, GADA, IA-2A в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Medizum фирмы Medipan MGBH.

Содержание гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) на аппарате D-10 (Bio-Rad) по стандартной методике производителя.

Определение базальной концентрации С-пептида в крови для оценки функционального состояния β -клеток проводили иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Elecsys 2010 (Roche).

Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica v 6.0 for Windows. Сравнение показателей выделенных групп пациентов проводилось по U-критерию Манна-Уитни. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75].

Критический уровень значимости принимался равным 5%.

Результаты и их обсуждение

Уровень HbA_{1c} на момент обследования в обеих группах был сопоставим: 8,75% [7,85; 10,0] в первой группе, 8,7% [7,3; 9,4] во второй.

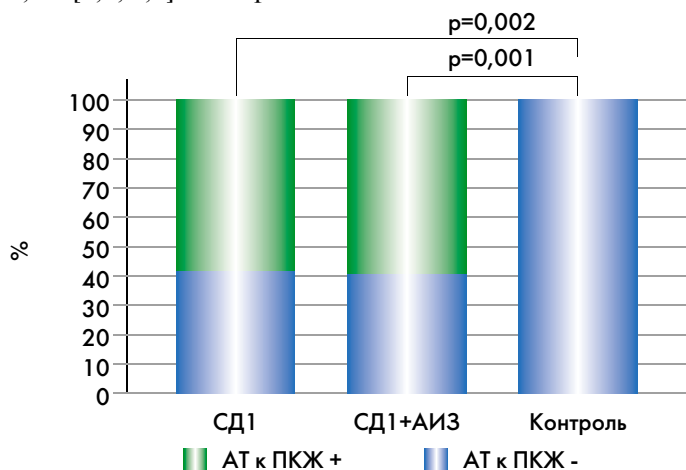


Рис. 2. Встречаемость АТ к ПКЖ в исследуемых группах, группе контроля.

Базальный уровень С-пептида у пациентов исследуемых групп был также сопоставим и составил: в первой группе 0,050 нг/мл [0,025; 0,245], во второй группе 0,03 нг/мл [0,01; 0,33] ($p=0,2$).

В контрольной группе уровень С-пептида был 1,9 нг/мл [1,7; 2,3].

По результатам ЭГДС в первой группе признаки гастрита были обнаружены у 24% пациентов (у 14 из 58), в то время как во второй группе – у 4 из 26 пациентов, что составило 15%.

При этом в первой группе АТ к ПКЖ были обнаружены достоверно значимо чаще в сравнении с группой контроля ($p=0,002$) – у 41% пациентов (23 из 56). Статистически значимо чаще они выявлялись и во второй группе ($p=0,001$) – у 11 из 26 пациентов, что составило 42%. В группе контроля АТ к ПКЖ не встречались (рис. 2).

Далее все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия признаков гастрита по данным ЭГДС. В группе пациентов с измененной слизистой желудка АТ к ПКЖ были выявлены в половине случаев – у 50%, при этом во второй группе, у пациентов без признаков гастрита по данным ЭГДС, АТ к ПКЖ были выявлены в 39% случаев (рис. 3).

Отсутствие АТ к ПКЖ в группе пациентов с измененной слизистой желудка, возможно, связано с другими, неаутоиммунными причинами гастрита. В то время как наличие АТ к ПКЖ у пациентов с неизмененной слизистой желудка может быть связано с возникновением и циркуляцией АТ к ПКЖ до клинической манифестации аутоиммунного гастрита. Известно, что антитела к островковым клеткам ПЖ могут определяться в крови пациентов за несколько лет до манифестации СД [13].

В нашем исследовании было выявлено достоверное различие по частоте встречаемости и высоте титра АТ к лактоферрину между изучаемыми группами и контролем ($p<0,05$).

Титр АТ к лактоферрину составил 2,62 ЕД/мл [2,02; 3,92] в первой группе; 3,31 ЕД/мл [3,16; 3,56] – во второй и 1,87 ЕД/мл [1,73; 2,31] – в контроле (рис. 4).

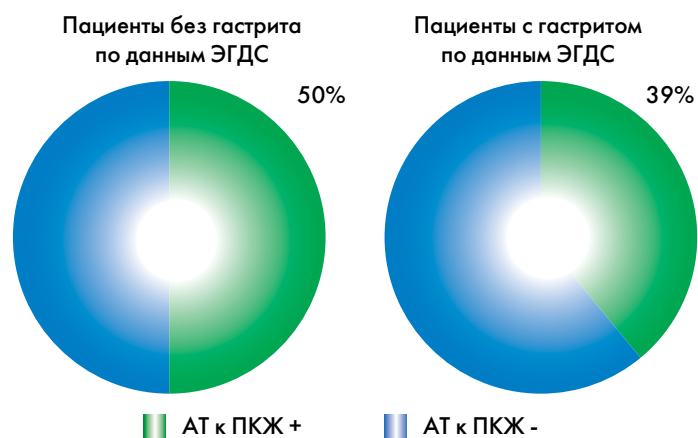


Рис. 3. Частота встречаемости АТ к ПКЖ у пациентов с гастритом и без гастрита по данным ЭГДС.

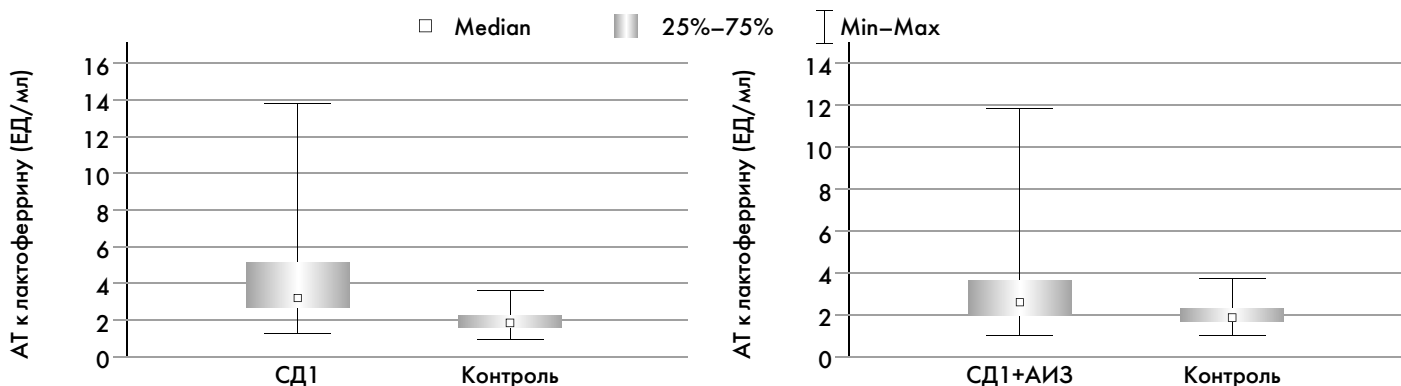


Рис. 4. Титр АТ к лактоферрину в исследуемых группах в сравнении с группой контроля.

Самые высокие титры АТ к лактоферрину – 8,89 ЕД/мл – выявлены у пациента с СД1 в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и целиакией; и у пациента второй группы (6,64 ЕД/мл) с установленными, помимо СД1, АИТ и ревматоидным артритом. Эти данные могут свидетельствовать о сочетанном поражении эндокринной и экзокринной частей ПЖ при СД1, а также более выраженной аутоиммунной агрессии у пациентов с несколькими аутоиммунными заболеваниями. Однако статистически значимого различия по титру АТ к лактоферрину между исследуемыми группами мы не получили ($p=0,11$).

Далее пациенты были разделены на группы в зависимости от длительности заболевания. Было выявлено, что у пациентов с длительностью заболевания до 5 лет титр АТ к лактоферрину был достоверно выше в сравнении с другими группами – 4,02 ЕД/мл [2,36; 8,56] ($p<0,05$), что может быть обусловлено вовлечением экзокринной части ПЖ в дебюте СД1 вследствие активации аутоиммунитета.

Также отмечена тенденция к снижению титра аутоантител к лактоферрину с увеличением длительности заболевания.

Была определена суточная потребность в инсулине пациентов обеих групп. При этом достоверного различия между группами получено не было: в первой группе она составила 40,0 Ед в сутки [30,0; 50,0], во второй – 36,0 Ед в сутки [30,0; 45,0].

Уровень АТ к GAD был достоверно выше во второй группе пациентов (с дополнительно установленным аутоиммунным заболеванием помимо СД1) – 0,75 ЕД/мл [0,62; 0,85] в сравнении с первой группой (пациенты только с СД1) – 0,580 ЕД/мл [0,510; 0,735] ($p=0,04879$), что может свидетельствовать в пользу данных о более выраженной аутоиммунной агрессии

у пациентов с наличием двух и более аутоиммунных заболеваний. Статистически значимого различия по уровню ICA, IA-2 получено не было.

Учитывая большое количество публикаций в мировой литературе о роли вирусных инфекций в индукции аутоиммунных процессов, нами была проведена оценка влияния перенесенных вирусных инфекций на исследуемые показатели. Достоверно более высокий титр АТ к GAD был отмечен в группе с наличием данных о перенесенных детских инфекциях (краснуха, паротит и др.) – 0,76 ЕД/мл [0,65; 1,06], в группе без – 0,62 ЕД/мл [0,51; 0,78], $p=0,03$.

Пациенты с наиболее высокими титрами антител к лактоферрину имели положительный титр АТ к ПКЖ, а также, помимо СД1 и АИТ, имели дополнительно установленные диагнозы:

- целиакия;
- ревматоидный артрит;
- витилиго;
- надпочечниковая недостаточность.

Таким образом, определена высокая частота встречаемости АТ к лактоферрину, АТ к ПКЖ у пациентов с СД1, а также установлена высокая частота встречаемости исследуемых АТ у пациентов с отсутствием клинической симптоматики, признаков поражения по данным инструментальных методов диагностики.

Наиболее часто исследуемые АТ выявлялись у пациентов с наличием нескольких аутоиммунных заболеваний, что может свидетельствовать о более выраженной аутоиммунной агрессии у этой категории больных, и указывает на необходимость скрининга бессимптомно протекающих заболеваний.

Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов в связи с данной статьей.

Список литературы

1. Wagner AM, Santana , Herandez M, Wiebe JC, Novoa J, Mauricio D, The TD. Predictors of associated autoimmune diseases in families with type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(5):493–498. doi: 10.1002/dmrr.1189
2. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, Eisenbarth GS, Barker JM. Additional Autoimmune Disease Found in 33% of Patients at Type 1 Diabetes Onset. *Diabetes Care*. 2011 May 1, 2011;34(5):1211–1213. DOI: 10.2337/dc10-1756
3. Barker JM. Type 1 Diabetes-Associated Autoimmunity: Natural History, Genetic Associations, and Screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 April 1, 2006;91(4):1210–1217. DOI: 10.1210/jc.2005-1679

4. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Оганесян ТС. Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. Терапевтический архив. 2012;84(2):56–61. [Maev IV, Kucheryavy YuA, Oganesyany TS. Autoimmune pancreatitis: current status. Terapevticheskiy arkhiv. 2012;84(2):56–61.]
5. Takuma K, Kamisawa T, Gopalakrishna R, Hara S, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Igarashi Y. Strategy to differentiate autoimmune pancreatitis from pancreas cancer. World J Gastroenterol. 2012 Mar 14;18(10):1015–1020. DOI: 10.3748/wjg.v18.i10.1015
6. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim M-H, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas. 2011;40(3):352–358. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2
7. Smyk DS, Rigopoulou EI, Koutsoumpas AL, Kriese S, Burroughs AK, Bogdanos DP. Autoantibodies in Autoimmune Pancreatitis. International Journal of Rheumatology. 2012;2012:8. DOI: 10.1155/2012/940831
8. Barrett S, Riordon A, Toh B. Homing and adhesion molecules in autoimmune gastritis // J. Leukoc. Biol. 2000; 67:169–173.
9. De Block CEM, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review. J Clin Endocrinol Metab. 2008 February 1, 2008;93(2):363–371. DOI: 10.1210/jc.2007-2134
10. De Block CEM, De Leeuw IH, Bogers JJPM, Pelckmans PA, Ieven MM, Van Marck EAE, Van Acker KL, Van Gaal LF. Autoimmune Gastropathy in Type 1 Diabetic Patients With Parietal Cell Antibodies: Histological and clinical findings. Diabetes Care. 2003 January 1, 2003;26(1):82–88. DOI: 10.2337/diacare.26.1.82
11. Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O, Klersy C, Manca R, Alvisi C, Rossi S, Trespi E, Zangrandi A, Sessa F, Capella C, Solcia E. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. Hum Pathol. 2013 May 2. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.02.005.
12. Shu X, Ji J, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K. Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. Diabet Med. 2010;27(7):791–797. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03011.x
13. Knip M, Korhonen S, Kulmala P, Veijola R, Reunanen A, Raitakari OT, Viikari J, Akerblom HK. Prediction of Type 1 Diabetes in the General Population. Diabetes Care. 2010 June 1, 2010;33(6):1206–1212. DOI: 10.2337/dc09-1040

Деревянко Ольга Сергеевна

аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: shapovalyants@yahoo.com

Далантаева Надежда Сергеевна

аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Пекарева Елена Владимировна

к.м.н., с.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Иванова Ольга Николаевна

к.б.н., в.н.с., зав. лабораторией генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Гончаров Николай Петрович

д.м.н., проф., руководитель лаборатории гормонального анализа, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Никонова Татьяна Васильевна

д.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., проф., гл.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва