

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 618.1-006.04-06:616.379-008.64]-078.33

Л. М. Берштейн¹, Н. Л. Вартамян², Д. А. Васильев¹, В. Б. Гамаюнова¹**АНТИТЕЛА К ОСТРОВКОВОЙ ТКАНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
У БОЛЬНЫХ С ГОРМОНОЗАВИСИМЫМИ ОПУХОЛЯМИ**Лаборатория онкоэндокринологии НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Минздрава РФ¹, НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург²

Антитела к β-клеткам островковой ткани поджелудочной железы (ICA) были изучены иммунофлюоресцентным методом суммарно в крови 192 человек. Кровь для исследования брали после предварительного ночного голодания у 22 онкологических больных с явным сахарным диабетом типа 2 (СД2) (преимущественно рак молочной железы (РМЖ) и тела матки (РТМ)), у 124 больных, не страдающих диабетом (55 больных РМЖ и 69 больных РТМ), и у 41 здорового человека. В результате работы ICA выявлены у 13,6% больных гормонозависимыми опухолями, страдавших СД2, у 8,3% больных РМЖ и РТМ с нарушенной толерантностью к глюкозе, у 6,6% больных без нарушений толерантности и не обнаружены у здоровых людей (в группе сравнения). Обнаружение ICA у больных без признаков СД2 ассоциировано с увеличением массы тела, тенденцией к гипертриглицеридемии и транзиторной гиперинсулинемии, повышением концентрации тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину в крови. Пришли к заключению о том, что аутоиммунные нарушения такого рода присущи не только больным СД1 и при их сочетании у людей в возрасте старше 40–50 лет с комплексом гормонально-метаболических нарушений по типу синдрома инсулинорезистентности должны рассматриваться как объект для превентивных мероприятий в диabetологии и онкоэндокринологии.

Ключевые слова: островковые антитела, инсулин, толерантность к глюкозе, сахарный диабет, гормонозависимые опухоли.

Islet β-cell antibodies (ICA) were studied by immune fluorescence test in the blood serum of total of 192 individuals. Blood was sampled after previously nocturnal starving in 22 cancer patients with evident type 2 diabetes mellitus (DM2) (in those mainly with cancer of the breast (BC) and corpus uteri (CUC)), in 124 patients without diabetes (55 patients with BC and 69 patients with CUC), and in 41 healthy individuals. The study revealed ICA in 13.6% of the patients with hormone-dependent tumors and DM2, in 8.3% of the patients with BC and CUC and impaired glucose tolerance, in 6.6% of the patients with normal tolerance, ICA were absent in the healthy individuals (a comparison group). The detection of ICA in patients without signs of DM2 was associated with weight gain, the trend towards hypertriglyceridemia and transient hyperinsulinemia, with the elevated blood concentrations of thyroglobulin and its antibodies. It is concluded that autoimmune disturbances of this kind are peculiar not only to patients with DM1 and, in their combination in persons aged above 40–50 years with a complex of hormone-dependent metabolic disturbances appeared as insulin-resistance syndrome should be regarded as an object for preventive measures in diabetology and oncoendocrinology.

Key words: islet antibodies, insulin, glucose tolerance, diabetes mellitus, hormone-dependent tumors.

Сахарный диабет (СД) как по клиническим проявлениям, так и по этиологии представляет собой гетерогенное заболевание, частота которого практически повсеместно возрастает настолько быстро, что оно уже приобрело черты глобальной эпидемии [17]. Вполне оправданное с практической точки зрения подразделение СД на 2 типа несколько "размывается" из-за существования нескольких подвидов последних, одна из заметных характеристик которых — выявление в относительно нетипичный для основной массы больных данным типом диабета период жизни. Так, СД типа 2 (СД2) все чаще обнаруживается у детей, подростков и молодых людей, а LADA (latent autoimmune diabetes in adults), по сути входящий в СД типа 1 (СД1), выявляется преимущественно у лиц старше 40–45 лет [4, 6]. Как достаточно хорошо известно, за этими хронологическими и терминологическими различиями стоят более серьезные причины. Для настоящей работы ключевыми являются 2 обстоятельства. Первое из них сводится к тому, что аутоиммунные изменения островковой ткани, постепенно приводящие к снижению/утрате ее функциональной активности, присущи не только СД1 [3, 13], но и определенной части (10–21%, по разным данным) больных СД2 или лиц, предрасположенных к последнему [8, 10]. Считается, в частности, что до 4 млн американцев могут иметь неидентифицированную аутоиммунную

форму СД2, что превосходит частоту заболеваемости СД1 в этой стране [10].

Второе из упомянутых выше обстоятельств состоит в том, что СД2 и некоторые гормонозависимые новообразования (прежде всего рак тела матки — РТМ и молочной железы — РМЖ) представляют собой своеобразный тандем, поскольку, с одной стороны, СД2 является известным фактором риска развития этих опухолей, а с другой — наличие подобных новообразований может быть дополнительным инициирующим моментом для снижения толерантности к глюкозе [2, 5, 15]. Задача настоящего исследования сводилась к тому, чтобы оценить и сопоставить частоту выявления аутоантител к островковой ткани поджелудочной железы у онкологических больных, страдающих и не страдающих явным СД2, и сделать на основании полученных данных необходимые практические выводы.

Материалы и методы

Антитела к β-клеткам островковой ткани поджелудочной железы (ICA) были изучены иммунофлюоресцентным методом суммарно в крови 192 человек. Кровь для исследования брали после предварительного ночного голодания у 22 онкологических больных с явным СД2 (в подавляющем большинстве — РМЖ или РТМ) и у 124 больных, не страдающих диабетом (55 больных РМЖ и 69 —

Концентрация тиреоглобулина и аутоантител к тиреоглобулину у обследованных больных

| Группа больных | Концентрация тиреоглобулина, нг/мл | Концентрация антител к тиреоглобулину, мЕд/л |
|----------------|------------------------------------|--|
| Больные с ICA+ | 67,3 ± 9,7* | 215,6 ± 43,7 |
| Больные с ICA- | 39,9 ± 5,4* | 84,8 ± 23,9 |

Примечание. * — $p = 0,034$.

РТМ). Средний возраст онкологических больных без явного СД составлял $60,3 \pm 0,7$ года, больных СД2 — $62,7 \pm 1,9$ года и здоровых лиц — $42,0 \pm 2,3$ года. Из-за очевидной разницы в возрасте последние при анализе были дополнительно подразделены на 2 группы (младше и старше 40 лет соответственно); при этом средний возраст в выделенных группах составил $30,0 \pm 1,8$ года (21 человек) и $53,8 \pm 2,0$ года (20 человек).

ICA определяли с помощью описанного нами ранее [3] метода непрямой иммуофлюоресценции с использованием криостатных срезов поджелудочной железы человека с группой крови 0(I). У онкологических больных, не страдающих явным СД, оценивали уровень гликемии натощак и в пероральной пробе на толерантность к глюкозе или в постпрандиальном тесте, что позволило выделить среди них группу лиц со сниженной толерантностью (по критериям выше $6,4$ мМ/л натощак или выше $7,8$ мМ/л через 2 ч после нагрузки или завтрака). Практически у всех этих больных, помимо гликемии, исследовали содержание холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов энзимокolorиметрическим методом (наборы фирмы "Рандокс", Великобритания). Соответственно у 101 и 89 из них изучали также концентрацию инсулина и С-пептида с использованием наборов для радиоиммуноанализа фирм "Белорис", Минск, Беларусь (инсулин) и "Immunotech", Чехия (С-пептид) натощак и через 120 мин после нагрузки. В дополнение у 118 из 124 не страдающих СД больных исследовали концентрацию циркулирующих аутоантител к тиреоглобулину методом РИА с наборами фирмы "Immunotech" (Чехия) и у 51 больного изучали уровень тиреоглобулина (РИА, "Белорис", Минск, Беларусь) в крови. Всех больных и здоровых лиц перед началом исследования взвешивали, измеряли их рост и рассчитывали величину индекса массы тела (Кетле): масса тела (в кг)/рост (в м²).

Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими и параметрическими методами (критерии Манна—Уитни и Стьюдента, коэффициент корреляции Спирмена).

Результаты и их обсуждение

Первоочередные заслуживающие внимания результаты представлены в табл. 1: у здоровых лиц

Таблица 1

Частота выявления аутоантител к β -клеткам поджелудочной железы у сравниваемых групп больных и здоровых лиц

| Обследованные | Число обследованных | Частота обнаружения ICA, % |
|---|---------------------|----------------------------|
| Здоровые лица | 41 | 0 |
| Больные, страдающие СД2 | 22 | $13,6 \pm 7,3$ |
| Больные РМЖ и РТМ без явного СД | 124 | $7,3 \pm 2,3$ |
| Те же больные с нарушенной толерантностью к глюкозе | 48 | $8,3 \pm 3,9$ |
| Те же больные без нарушений толерантности к глюкозе | 76 | $6,6 \pm 2,9$ |
| Больные РТМ с нарушенной толерантностью к глюкозе | 28 | $10,7 \pm 5,7$ |

(контрольная группа) аутоантитела к клеткам островковой ткани (ICA) не удалось обнаружить ни в одном случае, у онкологических больных, страдающих СД2, частота выявления ICA находится на уровне, превышающем 13% (главным образом за счет больных РТМ), а у больных РМЖ и РТМ, не страдающих СД, как показано в настоящей работе впервые, эти антитела также выявляются, хотя и с меньшей частотой. При этом у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе имелась некоторая тенденция к учащению "носительства" ICA (см. табл. 1), прежде всего за счет больных раком эндометрия (при признаках сниженной толерантности к глюкозе ICA выявлены у них в 10,7% случаев, а при отсутствии этих признаков — в 4,9%; $p > 0,05$).

Вторая группа наблюдений сводится к тому, что когда мы сравнили величину индекса Кетле у больных, не страдавших СД2, оказалось, что если в их крови обнаруживались антитела к β -клеткам островковой ткани, то индекс массы тела был выше ($33,0 \pm 3,1$), чем у больных без признаков аутоиммунного поражения островкового аппарата ($29,2 \pm 0,6$). У больных явным СД2 подобных различий не наблюдалось ($32,4 \pm 4,8$ при носительстве аутоантител и $32,0 \pm 1,3$ при их отсутствии). Четких различий по величине средних значений концентрации холестерина и триглицеридов в крови больных с ICA+ и ICA- обнаружить не удалось, хотя корреляционный анализ показал, что носительство антител сочетается с гипертриглицеридемией ($p < 0,04$). Аналогичное заключение может быть сделано в отношении уровня инсулина и С-пептида: по средним данным, у больных без явного СД — носителей ICA концентрация этих гормонов в крови натощак составляла $17,8$ мкЕд/мл и $0,87$ нг/мл, а при отсутствии антител к островковой ткани — $14,2$ мкЕд/мл и $0,75$ нг/мл соответственно (p везде $> 0,05$), однако при подсчете ранговых корреляций носительство ICA сочеталось с признаками усиленной продукции инсулина ($p < 0,01$).

Наконец, при оценке в тех же группах больных без признаков явного СД2 уровня тиреоглобулина и концентрации антител к последнему обнаружилось, что оба эти показателя более высоки у носителей аутоантител к β -клеткам островковой ткани поджелудочной железы (табл. 2). Помимо этого, при наличии повышенной концентрации антител к тиреоглобулину (> 60 мЕд/л) частота выявления случаев ICA+ демонстрировала тенденцию к увеличению ($9,3 \pm 5,1\%$; $n = 32$) по сравнению с больными с нормальным уровнем антитиреоидных антител ($3,9 \pm 1,7\%$; $n = 127$).

При обсуждении полученных результатов следует прежде всего отметить, что мы не считали необходимым специально обследовать группу больных СД2, не страдающих РМЖ или эндометрия, поскольку частота обнаружения аутоантител к островковой ткани поджелудочной железы в нашей группе больных диабетом (см. табл. 1) соответствовала данным, приводимым в литературе [4, 8, 10]. Впервые продемонстрированное присутствие этих антител в крови больных гормонозависимыми опухолями, не страдающих СД2, может оцениваться с различных позиций. Аутоиммунное повреждение островкового аппарата может быть ассоциировано, с одной стороны, с тем, что, как отмечалось, СД2 является фактором риска возникновения опухолей репродуктивной системы, или с тем, что наличие этих новообразований дополнительно способствует снижению толерантности к глюкозе [2, 5, 15]. Независимо от того, какое из этих предположений более уместно в данном случае, следует отметить, что СД2 и сниженная толерантность к глюкозе чаще выявляются при раке эндометрия, чем при РМЖ [2, 5], и это соответствует полученным нами данным о большей взаимозависимости между нарушением толерантности к глюкозе и выявлением ИСА именно у больных РМЖ.

С другой стороны, хотя возрастание частоты аутоиммунных поражений — одна из общих характеристик гормониндуцированных опухолей [16], достаточно давно нам удалось показать, что у больных, страдающих рядом новообразований, существенно нарастает титр антитиреоидных антител [1]. В той же работе приводилась ссылка на исследование В. Premachandra и I. Ibrahim [11], установивших, что иммунизация кроликов тиреоглобулином сопровождается развитием гиперинсулинемии. В сочетании со сведениями о частом одновременном обнаружении у больных СД как ИСА, так и антитиреоидных антител ([14], см. табл. 2), можно предполагать, что ассоциации, выявленные в настоящей работе, также неслучайны и обусловлены в первую очередь упомянутыми закономерностями взаимодействия эндокринной и иммунной систем. То обстоятельство, что, несмотря на обнаружение ИСА, обследованным больным была свойственна тенденция к некоторому усилению секреции инсулина и увеличению массы тела, не расходится с имеющимися данными в той их части, которая рассматривает подобные сдвиги как определенную стадию метаболического синдрома, или синдрома инсулинорезистентности [5, 9, 12], после завершения которой и при СД2 отмечается снижение функции островковой ткани [4, 7].

С практической точки зрения, полученные данные, как представляется, важны в первую очередь в качестве подтверждения роли комплекса взаимообусловленных гормонально-метаболических и аутоиммунных нарушений как фактора риска развития гормонозависимых новообразований репро-

дуктивной системы и стимула для своевременного использования соответствующих превентивных мер в группе лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Выводы

1. Антитела к островковой ткани поджелудочной железы (ИСА) выявлены у 13,6% больных с гормонозависимыми опухолями, страдавших явным СД2, у 8,3% больных РМЖ и РТМ с нарушенной толерантностью к глюкозе, у 6,6% больных без нарушений толерантности и не найдены у здоровых людей (в группе сравнения).

2. Обнаружение ИСА у больных без признаков СД2 ассоциировано с увеличением массы тела, тенденцией к гипертриглицеридемии и транзиторной гиперинсулинемии, повышением концентрации тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину в крови.

3. Следует иметь в виду, что аутоиммунные нарушения такого рода присущи не только больным СД1, и при их сочетании у лиц в возрасте старше 40—50 лет с комплексом гормонально-метаболических нарушений по типу синдрома инсулинорезистентности должны рассматриваться как объект для превентивных мероприятий в диабетологии и онкоэндокринологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. М., Голубев В. Н., Львович Е. Г., Дильман В. М. // *Вопр. онкол.* — 1977. — Т. 23, № 5. — С. 14—18.
2. Берштейн Л. М. *Гормональный канцерогенез.* — СПб, 2000.
3. Вартамян Н. Л., Соминина А. А., Зарубаев В. В. и др. // *Пробл. эндокринолог.* — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 3—7.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. *Эндокринология.* — М., 2000.
5. Дильман В. М. *Четыре модели медицины.* — Л., 1987.
6. Alberti K. G. M., Zimmet P. // *Diabet. Med.* — 1998. — Vol. 15, N 7. — P. 539—553.
7. Bell G. I., Polonsky K. S. // *Nature.* — 2001. — Vol. 414, N 6865. — P. 788—791.
8. Borg H., Gottsater A., Landin-Olsson M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 7. — P. 3032—3038.
9. Facchini F. S., Hua N., Abbasi F., Reaven G. M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 8. — P. 3574—3578.
10. Pietropaolo M., Barinas-Mitchell E., Pietropaolo S. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49, N 1. — P. 32—38.
11. Premachandra B. N., Ibrahim I. // *Adv. Metab. Disord.* — 1973. — Vol. 2. — Suppl. 2. — P. 235—243.
12. Reaven G. M. // *Physiol. Rev.* — 1995. — Vol. 75, N 3. — P. 473—486.
13. Torn C., Landin-Olsson M., Lernmark A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 12. — P. 4619—4623.
14. Vahasalo P., Petays T., Knip M. et al. // *Autoimmunity.* — 1996. — Vol. 23, N 3. — P. 165—174.
15. Weiderpass E., Gridley G., Persson I. et al. // *Int. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 71, N 3. — P. 360—363.
16. Younus J., Ahmed A. R. // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1990. — Vol. 23, N 4, Pt 1. — P. 720—723.
17. Zimmet P., Alberti K. G. M., Shaw J. // *Nature.* — 2001. — Vol. 414, N 6865. — P. 782—787.