

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2001

УДК 616.379-008.64-092.11-078.33

Н. Л. Вартанян, А. А. Соминина, В. В. Зарубаев, А. С. Стройкова, И. Н. Острецова, О. И. Киселев

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ АУТОАНТИТЕЛ К ОСТРОВКОВЫМ КЛЕТКАМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У РОДСТВЕННИКОВ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Лаборатория биотехнологии диагностических препаратов (зав. — проф. А. А. Соминина) НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург

Проведено определение частоты распределения и уровня аутоантител к антигенам β-клеток островков Лангерганса (ICA) у детей — родственников I степени родства больных сахарным диабетом типа 1 (СД1) (всего 261 человек). ICA были выявлены у 14,8% клинически здоровых сиблингов и 7,5% детей, имеющих одного из родителей с СД1. Среди детей, имеющих больных отцов, ICA-позитивными оказались 8,6%, а среди имеющих больных матерей — 6,7%. В ходе исследований выявлены определенные возрастные закономерности встречаемости ICA в обследуемых группах.

С целью определения динамики аутоиммунного процесса 28 ICA-позитивных детей были обследованы повторно с интервалом от 11 до 21 мес. Более динамичное течение аутоиммунного процесса, проявляющееся в колебаниях уровня ICA разной степени выраженности и направленности, было отмечено в группе сиблингов.

The incidence and levels of autoantibodies to Langerhans islet cell antigens (ICA) were studied in 261 children of patients with type I diabetes mellitus. ICA were detected in 14.8% (19/128) clinically healthy siblings and 7.5% (10/133) children one of whose parents suffered from diabetes. 8.6% children of diabetic fathers and 6.7% children of diabetic mothers were ICA-positive. Age-associated regularities in ICA incidence in the examined groups were determined. Twenty-eight ICA-positive children were examined repeatedly after 11–21 months in order to evaluate the time course of the autoimmune process. More dynamic course of the process, which manifested by fluctuations in ICA levels, was observed in the siblings.

Исследования последних лет показали, что в основе патогенеза сахарного диабета типа 1 (СД1) лежит деструкция β-клеток поджелудочной железы в результате постепенно развивающегося аутоиммунного воспаления островков Лангерганса — инсулита. Различные внешние факторы, такие как вирусные инфекции, особенности диеты, неблагоприятная экологическая обстановка, а также определенная генетическая предрасположенность индивидуума могут стать причиной запуска аутоиммунного процесса, т. е. вызвать поломку механизмов иммунологической толерантности, в результате чего в организме начинают циркулировать антитела и Т-лимфоциты, направленные к собственным антигенам.

В настоящее время наличие аутоантител к различным белкам клеток островков Лангерганса является наиболее хорошо изученным иммунологическим феноменом, характерным для СД1. В 1975 г. G. Botazzo и соавт. [4] с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции на срезах поджелудочной железы впервые выявили у больных СД1 циркулирующие аутоантитела к цитоплазматическим компонентам островковых клеток (ICA). В последующем в сыворотках больных СД1 были обнаружены аутоантитела к инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе (IA-2) и др.

В ходе многолетних проспективных исследований диабета было показано, что аутоантитела к островковым клеткам являются высокоспецифичным маркером аутоиммунного процесса при СД1, и их определение целесообразно для выявления лиц с повышенным риском заболевания и последующего мониторинга. Было установлено, что клиническому проявлению СД1 предшествует длительный бессимптомный период, в течение которо-

го уровень сахара в крови остается в норме, однако уже наблюдаются характерные изменения со стороны иммунной системы, в результате которых происходит постепенное разрушение инсулинсекретирующих клеток поджелудочной железы. Специфическим маркером этих процессов оказалось появление в крови обследуемых индивидуумов различных аутоантител к β-клеткам островков Лангерганса.

В настоящее время в клинической практике используются разнообразные приемы и методы определения нескольких известных видов аутоантител к островковым клеткам. Точная идентификация некоторых молекул-мишеней позволила создать очень чувствительные методы детекции антител, например радиоиммунологические методы с использованием рекомбинантных GAD, IA-2 и др. Однако, несмотря на наличие у них ряда существенных преимуществ (хорошая воспроизводимость, возможность быстрой обработки большого числа образцов и др.), ни один из них в отдельности не достигает такого же уровня прогностической значимости, какой дает классический иммуногистохимический метод ICA-детекции. В настоящее время он является одним из основных приемов для оценки риска развития СД1 у родственников больных, который составляет в среднем 40–50% в течение ближайших 10 лет. Вероятность возникновения заболевания имеет обратные корреляции с возрастом, и для детей младше 10 лет характерен более высокий риск. Большое прогностическое значение имеет также титр регистрируемых антител [3, 6, 9].

Целью настоящей работы было продолжение исследований, направленных на первичное выявление детей из группы риска по СД1 среди родственников I степени родства больных диабетом, и дальнейший мониторинг развития заболевания.

Таблица 1
 Определение ИСА у родственников I степени родства больных СД1

Группа обследованных	Число обследованных	Возраст*	Количество мальчиков, %	Число ИСА-позитивных лиц	Уровень антител, JDFU**
Сиблинги	128	10,8 (1—17)	43,8	19	10 (3—110)
Группа детей в целом	133	9,8 (2—18)	49,6	10	12 (5—110)
В том числе от больных:					
отцов	58	9,4 (2—16)	50,0	5	13 (8—28)
матерей	75	10,1 (2—18)	49,3	5	11 (5—110)

* Приведены усредненные данные в годах, в скобках указан диапазон колебаний.

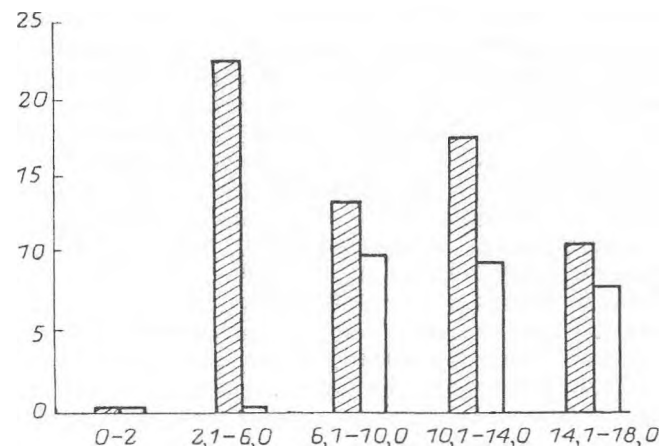
** Приведен средний геометрический титр, в скобках указан диапазон колебаний.

Материалы и методы

Определение ИСА было проведено у детей (261 человек), являющихся родственниками I степени родства больных СД1. В 1-ю группу вошли 128 сиблингов — родных братьев и сестер больных СД1, во 2-ю — 133 ребенка, один из родителей которых болен СД1. ИСА определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием криостатных срезов поджелудочной железы человека 0 (I) группы крови, подробно описанным нами ранее [1]. Продолжительность наблюдения за детьми составила от 11 до 21 мес.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования уровня ИСА в сыворотках родственников I степени родства антитела были выявлены у 14,8% сиблингов (1-я группа) и 7,5% детей, имеющих одного из родителей, больных СД1 (2-я группа). В группе детей, имеющих больных отцов, ИСА-позитивными оказались 8,6% детей, а среди имеющих больных матерей — 6,7% детей. Таким образом, у родных братьев и сестер больных СД1 аутоантитела к островковым клеткам



Встречаемость ИСА в различных возрастных группах у родственников I степени родства больных СД1.

По оси ординат — встречаемость ИСА (%); по оси абсцисс — возраст (в годах). Заштрихованные столбики — сиблинги, светлые столбики — дети больных СД1.

поджелудочной железы выявлялись в 1,7—2,2 раза чаще, чем у детей больных родителей. Кроме того, отмечается тенденция к более высокой встречаемости ИСА в группе детей больных отцов по сравнению с детьми матерей, страдающих СД1. Подобные закономерности уже отмечались ранее в ходе анализа результатов семейных исследований [8]. Средний уровень ИСА в обследованных группах был практически одинаков, составляя в среднем 10 и 12 JDFU (Juvenile Diabetes Foundation Units) для детей 1-й и 2-й групп соответственно, хотя индивидуальные отличия были весьма значительными (табл. 1).

Средний возраст детей в ИСА-позитивной группе сиблингов составил 11,1 года и не отличался от такового в группе в целом ($p > 0,05$), тогда как средний возраст ИСА-позитивных детей больных родителей составил 11,9 года, что оказалось достоверно выше значений среднего возраста по группе в целом ($p < 0,05$). Кроме того, нами были выявлены определенные возрастные закономерности встречаемости ИСА в обследуемых группах (см. рисунок). Так, ИСА не были обнаружены ни у одного из 11 детей в возрасте до 2 лет (5 и 6 детей из 1-й и 2-й групп соответственно). В возрастной группе от 2,1 до 6 лет ИСА выявлены у 22,2% детей 1-й группы, но не обнаружены ни у одного из 24 детей 2-й группы. У детей в возрасте от 6,1 до 10 лет встречаемость ИСА составила 13,2 и 10,5%, а в возрастной группе от 10,1 до 14 лет — 17,5 и 9,6% в 1-й и 2-й группах соответственно. В группе от 14,1 до 18 лет ИСА были обнаружены у 10,5% сиблингов и 7,7% детей больных родителей. При сравнении результатов встречаемости ИСА в 1-й и 2-й группах статистически достоверными оказались различия в возрастной группе от 2,1 до 6 лет ($p < 0,05$). В последующих возрастных группах таковые не выявлены, что, возможно, обусловлено недостаточным размером выборки. Не исключено, что более высокая встречаемость антител у братьев и сестер больных СД1 по сравнению с группой детей больных родителей, а также появление их в более раннем возрасте связаны с большей генетической предрасположенностью к заболеванию среди детей этой группы. Ранее была показана тесная взаимосвязь между HLA-маркерами, ассоциированными с развитием СД1, такими как DR4, DQB1*0302, наличием HLA-идентичности и появлением аутоантител к островковым клеткам у родственников больных СД1 [7, 9]. Интересно, что среди детей до 5 лет, страдающих СД1, HLA-маркеры предрасположенности к СД1 встречаются с большей частотой, чем у детей более старшего возраста, а гаплотипы, связанные с устойчивостью к данному заболеванию, — реже [5].

Отмечены некоторые расхождения в отношении распределения детей в обследуемых группах по полу. В 1-й группе среди ИСА-позитивных детей мальчики составили 57,9% по сравнению с 43,8% по группе в целом, т. е. наблюдалась тенденция к преобладанию в ИСА-позитивной группе лиц мужского пола. В группе детей больных родителей, имеющих антитела, мальчики, как и в группе в целом, составили половину выборки, однако среди ИСА-позитивных детей от больных отцов их оказалось в 4 раза больше, чем от больных матерей. Подобные

Таблица 2

Динамика содержания ICA у родственников больных СД1

Показатель	Снижение титра ICA	Повышение титра ICA	Без изменений
<i>Сиблинги</i>			
Число наблюдаемых детей	4	6	9
Возраст, годы*	12,0 (9—14)**	10,7 (4—17)	13,7 (9—17)
Пол (м/ж)	2/2	4/2	5/4
Уровень ICA, JDFU	0—5	15—110	5—110
<i>Дети больных СД1</i>			
Число наблюдаемых детей	1	0	8
Возраст, годы	14		13,0 (9—18)
Пол (м/ж)	1/0		4/4
Уровень ICA, JDFU	28		5—28

* Приведены данные на момент повторного обследования.

** Диапазон возрастных колебаний.

распределения в отношении пола не были описаны ранее, однако сравнительно небольшое количество наблюдений пока не дает возможности сделать на этот счет окончательное заключение.

С целью определения динамики аутоиммунного процесса 28 ICA-позитивных детей были обследованы повторно с интервалом от 11 до 21 мес. Существенные изменения по сравнению с первоначально выявленными значениями наблюдались у 10 ICA-позитивных сиблингов (табл. 2). У 4 детей была отмечена положительная динамика. Так, у 1 ребенка мы наблюдали значительное снижение титра аутоантител, у 3 детей ICA при повторном определении не выявлены. У 6 детей, напротив, наблюдался значительный рост титра антител. У 9 детей уровень антител соответствовал первоначально выявленным значениям или колебался в незначительных пределах. Среди детей больных родителей мы не наблюдали столь существенных изменений в течении аутоиммунного процесса. У 8 детей уровень антител находился в пределах ранее установленных значений и только у 1 мальчика наблюдалось снижение уровня антител. Таким образом, в группе сиблингов отмечается более динамичное течение аутоиммунного процесса, проявляющееся в колебаниях уровня аутоантител к островковым

клеткам разной степени выраженности и направленности. За период наблюдения у обследованных нами детей не было зафиксировано ни одного случая заболевания СД1, однако тот факт, что у ряда детей весьма высокие уровни антител держатся в течение довольно длительного времени, указывает на серьезный риск развития у них СД1. Так, по результатам Barts Windsor Study (Англия), одного из самых длительных проспективных исследований диабета, было установлено, что вероятность развития СД1 у родственников I степени родства больных СД1 в течение 10 лет варьирует от 40% при пороговом значении уровня ICA, равном 4 JDFU, до 100% при уровне ICA, равном 80 JDFU [2].

Таким образом, требуются дальнейшие наблюдения и углубленные исследования ряда генетических и иммунологических параметров для более полного понимания природы процессов, приводящих к развитию СД1, и выработки подходов к предупреждению или отсрочке клинической манифестации СД1 при сохранении функций β -клеток поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартамян Н. Л., Соминина А. А., Зарубаев В. В. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 3—7.
2. Bonifacio E., Bingley P. J., Shattock M. et al. // Lancet. — 1990. — Vol. 335, N 8680. — P. 147—149.
3. Bonifacio E., Genovese S., Braghi S. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 7. — P. 816—822.
4. Botazzo G. F., Florin-Christensen A., Doniach D. // Lancet. — 1974. — Vol. 2, N 7892. — P. 1279—1282.
5. Komulainen J., Kulmala P., Savola K. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 12. — P. 1950—1955.
6. Kulmala P., Savola K., Petersen J. S. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 101, N 2. — P. 327—336.
7. Kulmala P., Savola K., Reijonen H. et al. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49, N 1. — P. 48—58.
8. Riley W. J., Maclaren N. K., Krischer J. et al. // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, N 17. — P. 1167—1172.
9. Yamamoto A. M., Deschamps I., Garchon H. J. et al. // J. Autoimmun. — 1998. — Vol. 11, N 6. — P. 643—650.

Поступила 25.07.2000