

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-036.1

Т. Л. Кураева, О. В. Ремизов, И. И. Дедов

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

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

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) представляет собой генетически детерминированное заболевание, в механизмах которого ведущее значение имеют аутоиммунные процессы, приводящие к нарушению продукции инсулина.

В настоящее время накоплены достаточно убедительные данные, свидетельствующие о значении генетических факторов в развитии ИЗСД [4]. Их вклад в развитие заболевания (коэффициент наследуемости) составляет 0,6–0,7, если принять полную зависимость развития ИЗСД от генетических факторов за 1,0 [6]. Реализация генетической предрасположенности во многом зависит от внешнесредовых воздействий, которые еще до конца не изучены [15, 45].

В развитии ИЗСД выделяют 6 стадий: 1-я стадия — генетической предрасположенности, 2-я стадия — гипотетического пускового момента, 3-я стадия — активного аутоиммунного процесса, 4-я стадия — снижения секреции инсулина в ответ на поступление в организм глюкозы, 5-я стадия — клинической манифестации, которая развивается после гибели 80–90% β -клеток, и 6-я стадия — полной деструкции β -клеток [80]. Полное разрушение β -клеток, по мнению ряда авторов, наступает спустя 5 лет и более.

Поскольку развитие ИЗСД является, как правило, длительным многоступенчатым процессом, который в определенный момент остро манифестирует, в последние годы предприняты попытки прогнозирования развития заболевания и верификации бессимптомного преคลินิกического периода.

Популяционная оценка риска ИЗСД

Для людей, не имеющих случаев ИЗСД в семье, риск его развития близок к абсолютному риску развития ИЗСД в генеральной популяции. Его математическим выражением является показатель "накопленной" заболеваемости, который отражает риск заболеть ИЗСД от рождения до "критического возраста" в популяции, живущей неопределенно долго. "Накопленная" заболеваемость в русской популяции в возрасте 40 лет составляет 0,2%, до 75 лет — 0,36–0,44% [1].

Величина абсолютного риска зависит от этнических особенностей, географического положения, временного фактора, пола, возраста, уклада жизни и др.

Так, в США заболеваемость ИЗСД среди представителей негроидной расы в 1,5 раза [47], а у выходцев из Испании в 2 раза ниже [42], чем сре-

ди белого населения испанского происхождения. В Австралии при значительной заболеваемости среди белого населения (12,3 на 100 000 детей в год) не было обнаружено случаев ИЗСД среди аборигенов [57].

За редким исключением, заболеваемость имеет тенденцию к нарастанию к северу от экватора (феномен "северо-южного широтного градиента") [31].

Так, заболеваемость среди детей в Финляндии в 10 раз выше, чем в Греции [39], и в 17 раз выше, чем на острове Хоккайдо (Япония) [54].

Заболеваемость в Европе среди детей увеличилась в 2–3 раза по сравнению с 50-ми годами [19], в Финляндии за 20 лет — в 2,4 раза [72]. Заболеваемость ИЗСД у детей в Москве составила в 70-е годы 5,17 на 100 000 детского населения, в 80-е — 7,47 на 100 000 [13].

Максимальный риск манифестации ИЗСД приходится на препубертатный и пубертатный периоды [8]. Отмечены также сезонные колебания — увеличение числа вновь выявленных случаев осенью и зимой [3].

Имеются сообщения о повышении риска развития ИЗСД у лиц, находившихся на искусственном вскармливании [44] и/или имевших большую прибавку массы тела в раннем постнатальном периоде [43].

Генетическое консультирование в семьях, имеющих больных ИЗСД родственников

Эмпирические оценки риска в семьях, имеющих больных ИЗСД

Генетическая гетерогенность сахарного диабета (СД) заставляет начинать генетическое консультирование с идентификации типа сахарного диабета, что представляет в некоторых случаях сложную задачу, а также исключить генетические синдромы, наследуемые моногенно.

Оценки эмпирического риска, полученные отдельными исследователями, различаются из-за различия применяемых методов исследования семейного материала и оценок популяционных частот. Риск развития СД в целом в зависимости от брака родителей и типа заболевания у пораженных родителей, рассчитанный по усредненным данным литературы, составляет 1/2–1/5 [9], 5–20% [34].

По данным большинства авторов, риск развития в молодом возрасте (до 20–30 лет) для родственников I степени родства больных ИЗСД в 10–

20 раз превышает популяционный, а риск развития инсулиннезависимого СД не превышает популяционного для определенной половозрастной группы. Кумулятивный риск у sibсов больных ИЗСД составляет 5–8% [18, 52]. Конкордантны по заболеванию 25–36% монозиготных и 5–10% дизиготных близнецов [59, 65]. Кумулятивный риск развития ИЗСД к 30 годам у sibсов составляет $6,4 \pm 1,1\%$, а к 60 годам — $9,6 \pm 1,4\%$ [51]. Риск для детей, имеющих больных отцов, несколько выше (6,0–7,6%), чем у имеющих больную мать (2,5–3,5%) [32, 61, 70, 71]. По мнению С. Stephan и соавт., этот феномен обусловлен протективным физиологическим взаимодействием между матерью, больной СД, и плодом/новорожденным [14]. Обсуждаются гипотезы геномного импринтинга [41], повышенной передачи HLA предрасполагающих генов от отцов [73], учащения спонтанных абортс предрасположенных к ИЗСД плодов у больных матерей [79] и др. В случае ИЗСД у обоих родителей, по данным разных авторов, заболевание у детей развивается не более чем в 3–11,5% случаев [34].

Отмечено, что период между манифестациями ИЗСД у sibсов в 48% случаев составляет 10 лет и более [51].

Изменяющийся семейный анамнез, число больных и здоровых родственников являются отдельным вопросом и рассмотрены в работах J. Darlow и соавт. [28], Т. Л. Кураевой и соавт. [5].

Следует отметить, что риск для родственников больных инсулиннезависимым СД заболеть СД этого же типа в среднем в 3–5 раз выше популяционного, а риск развития ИЗСД не превышает популяционного [7]. Для MODY риск рассчитывается, исходя из гипотезы об аутосомно-доминантном типе наследования, хотя полной ясности в этом вопросе нет [67]. Вероятно, выявление молекулярно-генетической гетерогенности MODY позволит уточнить это.

С обнаружением генетических, иммунологических маркеров, ассоциированных с ИЗСД, появилась возможность индивидуализировать его риск, прогнозировать развитие заболевания, верифицировать бессимптомный преклинический период.

Прогнозирование развития ИЗСД в семьях, имеющих больных родственников. Верификация преклинического периода

Прогнозировать развитие заболевания с наибольшей точностью можно в семьях больных ИЗСД — достаточно узкой выборке. Около 90% больных ИЗСД не имеют больных родственников, поэтому прогнозирование и профилактика сахарного диабета в семьях больных не позволяют существенно снизить заболеваемость во всей популяции. Однако семейные исследования, кроме индивидуального значения, необходимы для разработки методов прогнозирования заболевания у представителей генеральной популяции, верификации преклинического периода и разработки и опробования методов превентивной терапии.

Имеются данные о том, что длительность преклинического периода с прогрессирующей деструкцией β -клеток может варьировать от нескольких недель и месяцев до 9 лет и более [13]. В настоящее время практически не определены четкие

критерии этого периода, в том числе "точка начала", когда развитие СД практически неизбежно и требуется лечение, направленное на обратное развитие заболевания.

Для решения этих вопросов проводится широкий спектр иммунологических исследований.

Иммунологические исследования

Большинство проспективных исследований базируется на определении антител к островковым клеткам (ICA). Они определяются у 70–80% больных при манифестации СД I типа [46], через 5 лет у 32,6% и у 5–8% родственников I степени родства [18]. Большинство случаев предстоящего СД определяется у ICA-позитивных лиц.

Чем выше титр антител, тем больше вероятность ИЗСД. Среди родственников I степени родства с титром антител к островковым клеткам от 4 до 14 JDF (Juvenile Diabetes Foundation) ед. манифестации ИЗСД через 5 лет отмечается в 5%, при титре свыше 20 JDF ед. — в 35% через 5 лет и в 60–70% случаев через 10 лет [23, 63]. Остальная часть ICA-позитивных лиц может никогда не заболеть [25]. Однако отсутствие этих антител не исключает полностью развития ИЗСД [18].

Влияние возраста на риск развития ИЗСД обнаруживается и при иммунологических исследованиях. Установлено, что ICA-позитивные дети старше 10 лет имеют в 4 раза более высокий риск в течение 7 лет, чем взрослые [63].

Увеличивающееся число и многообразие иммунологических маркеров дают возможность уточнить риск в соответствии со специфичностью антител [18]. Так, в группе антител к островковым клеткам выделены так называемые селективные антитела к β -клеткам. Эти антитела выявляются примерно у 25% ICA-позитивных родственников I степени родства [38]. Учитывая то, что они ассоциируются с низким риском [37, 69], можно уточнить вероятность развития ИЗСД. Так, если риск манифестации СД I типа в течение 5 лет у лиц с титром ICA выше 20 JDF ед. составляет 37%, то при исключении лиц с селективными антителами к β -клеткам риск составит 49%. Вероятно, через 10 лет более чем у 90% таких лиц можно ожидать манифестации ИЗСД [18].

Уточнить риск позволяет, в дополнение к ICA, определение антител к инсулину (IAA). Само по себе определение IAA имеет низкое прогностическое значение [18]. Однако среди родственников больных с титром ICA выше 40 JDF ед. + IAA через 5 лет ИЗСД развился в 77% против 42%, имевших только ICA того же титра [81]. Как и ICA, IAA имеют обратную связь с возрастом [77].

Пристальное внимание привлекают антитела к глутаматдегидрогеназе (ГАД)-ферменту, содержащемуся в β -клетках, ГАД-ергических нейронах и некоторых других тканях человека. В настоящее время в β -клетках идентифицировано две формы этого фермента: ГАД с мол. массой 65 000 и ГАД с мол. массой 67 000, которые кодируются двумя различными генами. Они обнаружены у 80–90% больных с впервые выявленным СД I типа [10]. У 87,5% sibсов с титром ICA более 20 JDF ед. определяются антитела к ГАД и 0,7% ICA-негативных sibсов имеют ГАД-антитела [68]. У 12% ICA-не-

гативных лиц с нарушенной толерантностью к углеводам определяются антитела к ГАД-65 [18]. Спустя 5 лет после манифестации заболевания антитела к ГАД обнаруживаются у 39,1% больных. Позитивная прогностическая ценность ГАД-65 антител у детей в возрасте до 10 лет ниже, чем у взрослых [49].

Появляются новые данные по другим антителам, обнаруженным у больных ИЗСД. Показано, что у лиц с впервые выявленным ИЗСД определение антител к бычьему сывороточному альбумину имеет сходную специфичность и немного более низкую чувствительность, чем ICA [50]. Среди ICA-позитивных лиц без СД I типа только 20% имеют антитела к бычьему сывороточному альбумину [50]. Более чем у 50% больных ИЗСД обнаружены антитела к антигену 37 К [24]. Большая часть ГАД-негативных больных имеют антитела к этому антигену. При частичном гидролизе трипсином антигена 37 К получены антигены с мол. массой 40 и 37 кД. Они обнаружены только у 2% дискордантных по ИЗСД близнецов и отсутствуют у всех ICA-позитивных лиц с полиэндокринной патологией, но не имеющих ИЗСД [26, 36]. У 62,5% родственников I степени родства, позитивных к антигену 37 кД, в течение 5 лет манифестирует ИЗСД. Однако у 21% негативных лиц за такой же срок наблюдения выявляется СД I типа [55]. У 72% родственников в возрасте до 3 лет, позитивных к антигену 40 кД, в течение 3—6 лет манифестирует ИЗСД [40].

Имеются сообщения об изменении соотношения в преклиническом периоде отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов [22, 53, 60]. Обнаруженные изменения Т-клеточного звена иммунитета неспецифичны, что затрудняет их использование с целью предсказания ИЗСД.

Гормональные и метаболические тесты

В большинстве случаев диагноз ИЗСД ставится при выявлении нарушений традиционных показателей углеводного обмена. В целях более раннего установления диагноза логично исследовать функцию β -клеток поджелудочной железы, являющейся органом-мишенью при ИЗСД. Однако это исследование не получило широкого распространения из-за несовершенства методов и сложности интерпретации полученных данных, не всегда позволяющих разграничить органические и функциональные изменения.

Наиболее ценным доклиническим тестом является исследование I фазы инсулинового ответа на внутривенное введение глюкозы. Этот показатель достаточно быстро снижается в преклиническом периоде у большинства больных, хотя у небольшой части больных этого не наблюдается [18]. В связи с этим снижение I фазы ниже 1-го перцентилля от контрольных данных обладает высокой диагностической ценностью. В одном из проспективных исследований было установлено, что среди ICA-позитивных родственников больных ИЗСД, имеющих I фазу инсулиновой секреции ниже 1-го перцентилля, ИЗСД развился у 0,48 обследованного в год по сравнению с 0,05 обследованного в случаях с более высокой I фазой [78].

Нарушение толерантности к глюкозе при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) определяется на более поздних стадиях продрома ИЗСД. Из 15 ICA-позитивных лиц с развившимся в последующем ИЗСД у 11 было зафиксировано снижение толерантности к глюкозе [66]. В другом исследовании [78] за 1—28 мес до манифестации ИЗСД ОГТТ был нарушен в 7 из 10 случаев. При этом в 5 случаях кривая носила явно диабетический характер.

Американская диабетическая ассоциация рекомендует считать нарушение ОГТТ у лиц, еще не имеющих клинических симптомов СД I типа, конечной точкой, когда еще можно использовать другие, отличные от инсулина методы лечения [11].

Модель двойных параметров

На поздних стадиях доклинического периода высокоспецифичный прогноз в семьях больных ИЗСД можно получить при использовании так называемой модели двойных параметров. Она основана на выявлении у лиц с высоким титром ICA снижение I фазы инсулиновой секреции и/или антител к инсулину. Такое комбинированное исследование позволяет предсказать манифестацию ИЗСД в течение ближайших 3—4 лет с вероятностью более 90% у лиц с указанными нарушениями [27]. Однако следует отметить, что при ретроспективном исследовании семейных случаев в доклиническом периоде высокий уровень ICA (более 40 JDF ед.) был обнаружен у 40—50%, средний уровень — у 30%, у 10—30% ICA не были выявлены [23, 63]. В целом такой прогноз при однократном скрининге возможен в менее чем 20% семейных случаев или в 2—3% всех будущих случаев [18]. Повторное тестирование могло бы повысить эту цифру. Однако наиболее эффективным прогнозированием ИЗСД могло бы быть при комбинированном исследовании, включающем в себя генетический скрининг.

Генетические исследования

В настоящее время при ИЗСД наиболее значимые ассоциации выявляются с отдельными антигенами системы HLA. Сама по себе идентификация этих антигенов имеет прогностическое, а не диагностическое значение.

Кумулятивный риск к 22 годам у сибсов кавказоидной популяции, имеющих HLA-DR3 или DR4, составляет 4 и 3% соответственно [29]. По данным I. Deschamps и соавт. [30], у сибсов — носителей DR3 или DR4, СД I типа через 8 лет наблюдения манифестировал в 3—4%, а у носителей DR3,4 — в 16% случаев. В то же время у носителей DR3, имевших ICA (при титре ≥ 5 JDF ед.), риск развития ИЗСД через 8 лет составил 37%, у носителей DR3,4 и имевших ICA риск развития ИЗСД через 8 лет составил 70%, а к 22 годам — 84%. В исследованиях питтсбургской группы вероятность развития ИЗСД у родственников, носителей DQB1-non Asp57 и имевших ICA, составила 33% против менее чем 5% у носителей DQB1-non Asp57 или имеющих ICA [48].

Наблюдения на уровне генеральной популяции показали, что абсолютный риск развития заболе-

вания значительно повышается при наличии нескольких predisposing аллелей. Так, для носителей 4 predisposing аллелей HLA DQ (DQA1 Arg52 и DQB1-non Asp57) абсолютный риск составляет 2,54%, для лиц с 3 аллелями — 0,4% [35]. Данные о вероятности развития ИЗСД у родственников носителей 4 predisposing аллелей пока не получены, поскольку для их расчета требуется большой объем исследуемой выборки.

По мнению P. Bingley и соавт., большое значение имеет генетический скрининг у ICA-положительных родственников с низким или средним уровнем ICA [18].

При снижении I фазы инсулинового ответа меньше 10-го перцентиля у ICA-положительных родственников I степени родства с титром ICA ≥ 5 JDF ед. без predisposing DQ аллелей положительная прогностическая ценность комбинированного исследования составляет 25% в течение 2–7 лет, у лиц с титром ICA ≥ 10 JDF ед. она увеличивается до 40%. При снижении I фазы инсулинового ответа и титре ICA ≥ 5 JDF ед. у родственников, имеющих 4 predisposing аллели HLA DQ, положительная прогностическая ценность составляет 57% [16].

Значение отдельных генетических маркеров в разных популяциях и возрастных группах может варьировать. Так, в кавказоидной популяции обнаружена выраженная корреляция между остатком аспарагиновой кислоты в позиции 57 цепи DQB и predisposedностью к ИЗСД [2, 33, 62, 64, 74].

В японской популяции такой значимой корреляции не установлено [12].

В исследовании, проведенном в Бельгии, у лиц с впервые выявленным СД I типа в возрасте до 10 лет гаплотип DQ A1.0301-DQ B1.0302 обнаружен в 75% случаев, в то время как у лиц в возрасте 10–39 лет — в 54% случаев. IAA выявлены у 90% больных детей и ICA — у 92% (из них у 85% в высоком титре), а в возрасте 10–39 лет IAA обнаружены у 40% больных и ICA — у 50% (из них у 65% в высоком титре). Дети с манифестацией СД до 10 лет, не являющиеся носителями DQ A1.0301-DQ B1.0302, были IAA-положительны в 31% случаев [75].

Успешный поиск новых маркеров (как ассоциированных с ИЗСД, так и протективных), возможно, позволит уточнить риск.

Итак, пока не обнаружены универсальные маркеры прогнозирования ИЗСД, которые обладали бы высокой чувствительностью, специфичностью, положительной прогностической ценностью, доступностью.

Тем не менее возможно прогнозирование ИЗСД в семейных случаях с достаточной вероятностью. Для этого предлагаются комплексные молекулярно-генетические, иммунологические и гормонально-метаболические исследования. Большинство авторов оставляют первое место за иммунологическим скринингом.

Генетическое консультирование лиц, не имеющих больных ИЗСД родственников

Обнадешающие результаты по созданию моделей прогнозирования ИЗСД в семейных случаях

заманчиво механически перенести на всю генеральную популяцию. Однако это менее перспективно из-за низкого базального риска у обследуемых. Это касается всех известных диагностических тестов. В связи с этим модели прогнозирования ИЗСД должны разрабатываться с учетом теории вероятности, принципы которой впервые математически сформулировал Т. Bayes (XVIII век).

Чувствительность и специфичность тестов находятся в обратных взаимоотношениях и определяются риском в данной популяции. Чем выше риск, тем выше специфичность (небольшое число ложноположительных результатов), но ниже чувствительность, как это видно на примере семейных больных ИЗСД. При низком риске (в генеральной популяции) наблюдается низкая специфичность, но более высокая чувствительность.

Так, положительная прогностическая ценность определения ICA в 6–7 раз ниже в общей популяции, чем в семьях больных СД I типа [56]. Частота выявления ICA в группе школьников, не имеющих отягощенного семейного анамнеза по СД I типа, лишь в 2 раза ниже, чем среди sibсов больных ИЗСД, а частота СД в группе школьников в 14 раз ниже, чем среди sibсов [18].

Манифестация СД в течение 5 лет у ICA-положительных школьников ожидается в 2–3% случаев, и только 5–10% из них будут иметь титр ICA выше 20 JDF ед. [20].

Таким образом, в отличие от семейных популяционные иммунологические исследования все еще малоинформативны.

Генетические маркеры также имеют ограничения. В общей популяции они в значительной степени теряют свою специфичность.

Например, HLA-DR3 или DR4 выявляются в общей популяции приблизительно у 50% обследованных. При этом вероятность ИЗСД у их носителей составляет 1/10 по сравнению с HLA-DR-идентичным sibсом большого пробанда [8].

По имеющимся данным, лишь у 3% лиц в популяции, имеющих антигены DR3,4 манифестирует ИЗСД [58].

В связи с этим предлагается стратегия множественных маркеров [18].

Если у ICA-положительных школьников ИЗСД в течение 5 лет ожидается в 2% случаев, то у лиц, имеющих ассоциированную с ИЗСД DQ-аллель и эти антитела, манифестации ИЗСД можно ожидать уже в 35% случаев [18].

Имеются сообщения, что в генеральной популяции положительная прогностическая ценность ГАД-антител при титре $\geq 2,7$ ед. составляет 6%, при титре $\geq 7,1$ ед. — 16%. Для ICA при титре ≥ 5 JDF ед. она составляет 7%, при титре ≥ 20 JDF ед. — 17%. Положительная прогностическая ценность комбинированного исследования ICA ≥ 5 JDF ед. + ГАД-антител, которые обнаруживаются у 0,18% школьников, более 80%. ICA более чувствительный маркер, чем ГАД-антитела, особенно у детей младшего возраста и лиц мужского пола [21].

Из общей популяции можно выделить лиц с аутоиммунными эндокринопатиями и врожденной краснухой как имеющих повышенный риск развития ИЗСД [76]. В 11-летнем проспективном исследовании было установлено, что кумулятивный риск для лиц с аутоиммунными заболеваниями-

ми, имеющих $ICA \geq 5$ JDF ед., составляет 70%, а для ICA-негативных — 4% [17].

Обзор литературы показывает, что в настоящее время с большой степенью вероятности можно прогнозировать развитие ИЗСД, верифицировать преклинический период.

Однако проводить медико-генетическое консультирование необходимо с большим тактом и осторожностью, чтобы не нанести психологического ущерба. Интенсивный поиск средств, направленных на прекращение процессов аутоагрессии, вселяет надежду на возможность предупреждения развития СД I типа при вмешательствах на его ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаджанова Г. Ю., Сергеев А. С., Кураева Т. Л., Мазовецкий А. Г. // Генетика. — 1990. — № 11. — С. 2051–2057.
2. Гаврилов Д. К. Изучение частот встречаемости аллелей генов HLA-DQA1 и HLA-DQB1 и их комбинации на примере групп больных инсулинзависимым сахарным диабетом и здоровых индивидов: Дис. ... канд. биол. наук. — М., 1993.
3. Губанов Н. В. Заболеваемость, распространенность и смертность у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом в городе Москве: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.
4. Керими Н. Б. Генетика сахарного диабета с учетом возраста начала заболевания: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982.
5. Кураева Т. Л., Сергеев А. С., Мазовецкий А. Г., Королева А. Г. // Пробл. эндокринол. — 1991. — № 2. — С. 14–17.
6. Сергеев А. С. // Вестн. АМН СССР. — 1982. — № 6. — С. 81–87.
7. Сергеев А. С., Керими Н. Б., Мазовецкий А. Г., Кураева Т. Л. // Генетика. — 1986. — № 2. — С. 328–325.
8. Сперлинг М. А. // Педиатрия / Под ред. Р. Е. Бергмана, В. К. Вогана: Пер. с англ. — М., 1994. — Кн. 6. — С. 282.
9. Стивенсон А., Девисон Б. Медико-генетическое консультирование: Пер. с англ. — М., 1972.
10. Трофименко Е. В. Некоторые эпидемиологические и иммунологические показатели инсулинзависимого сахарного диабета у детей города Москвы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
11. American Diabetes Association: position statement // Diabetes. — 1990. — Vol. 39, N 9. — P. 1151–1152.
12. Awata T., Kuzuya T., Kanazawa H. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, N 6. — P. 419–424.
13. Baekkeskov S., Aanstot H. J., Christgau S. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 347, N 6289. — P. 151–156.
14. Bain S. C., Rowe B. R., Barnett A. H., Todd J. A. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43, N 12. — P. 1462–1468.
15. Bain S. C. // Pract. Diabet. int. — 1995. — Vol. 12, N 1. — P. 11–13.
16. Becker D., Cacan N., La Porte R. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 42–A.
17. Betterle C., Presotto F., Magrin L. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 37, N 1. — P. 95–103.
18. Bingley P. J., Bonifacio E., Gale E. A. M. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, N 2. — P. 213–220.
19. Bingley P. J., Gale E. A. M. // Diabet. Care. — 1989. — Vol. 12, N 4. — P. 289–295.
20. Bingley P. J., Bonifacio E. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 16, N 1. — P. 45–50.
21. Bingley P. J., Williams A. G. K., Bonifacio E. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 54–A.
22. Boehm B. O., Usadel K. H., Scissler J. et al. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 64–A.
23. Bonifacio E., Bingley P. J., Dean B. M. et al. // Lancet. — 1990. — Vol. 335, N 8682. — P. 147–149.
24. Bonifacio E., Lampasona V., Genovese S. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 5–A.
25. Chaillons L., Delamare M., Elmansour A. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 37, N 5. — P. 491–499.
26. Christie M. R., Tun R. Y. M., Lo S. S. S. et al. // Diabetes. — 1991. — Vol. 41, N 4. — P. 782–787.
27. Colmon P. G., Eisenbarth G. S. // Diabetes Annual / Eds K. G. M. Alberti, L. P. Krall. — 4-th Ed. — Amsterdam, 1988. — P. 17–45.
28. Darlow J. M., Smith C. H., Duncan L. J. P. // Ann. hum. Genet. — 1973. — Vol. 37, N 2. — P. 157–174.
29. Deschamps I., Boitard C., Hors J. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 135A.
30. Deschamps I., Boitard C., Hors J. et al. // Ibid. — N 12. — P. 951–957.
31. Diabetes Epidemiology Research International Group // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 8. — P. 1113–1119.
32. Dosch H., Martin J. M., Robinson B. N. et al. // Diabet. Care. — 1993. — Vol. 16, N 6. — P. 949–951.
33. Fan Gu X., Larger E., Clanser E., Bessaoud K. et al. // Diabet. Res. — 1991. — Vol. 17, N 3. — P. 189–197.
34. Fuhrman W. // The Genetics of Diabetes Mellitus / Eds W. Creutzfeld, J. Koberling, J. Neel. — Berlin, 1976. — P. 235.
35. Gavrilov D. K., Kuraeva T. L., Dedov I. I. et al. // Acta diabetol. — 1994. — Vol. 31, N 1. — P. 82–86.
36. Genovese S., Cassidi D., Bonifacio E. et al. // Diabet. Res. clin. Pract. — 1991. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. 11A.
37. Genovese S., Bonifacio E., Dean B. M. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, N 6. — P. 385–388.
38. Gianani R., Pugliese A., Bonner-Weir S. et al. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41, N 3. — P. 347–353.
39. Green A., Gale E. A. M., Patterson C. C. // Lancet. — 1992. — Vol. 339, N 8848. — P. 905–909.
40. Haffield S., Christie M. K., Roll U. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 42A.
41. Hall J. C. // Amer. J. hum. Genet. — 1990. — Vol. 46, N 9. — P. 857–873.
42. Hamman R. F., Gay E. C., Cruickshanks K. J. et al. // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13, N 4. — P. 499–506.
43. Johansson R., Samuelsson U., Ludvigsson J. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 1. — P. 91–94.
44. Karjalainen J., Martin J., Knip M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 327, N 3. — P. 302–330.
45. Kumar D., Gemayel N. S., Yamashita P. H. et al. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 31A.
46. Landin-Olsson M., Karlsson A., Dahlquist G. et al. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 6. — P. 387–395.
47. Libman I., Backer D., Dokheel A. // Diabet. Young. — 1993. — Abstract Issue. — P. 31.
48. Lipton R. B., La-Porte R. E., Dorman J. S. et al. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40, Suppl. 1. — P. 151A.
49. Lenmark A., Falorni A., Kockeim I., Sanjeevi S. B. // J. pediatr. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 8, N 3. — Suppl. 1. — P. 224.
50. Levy-Marchal C., Karjalainen J., Dubois F. et al. // Diabet. Care. — 1995. — Vol. 18, N 8. — P. 1089–1093.
51. Lorenzen T., Pociot F., Hougaard P., Nerup J. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 3. — P. 321–327.
52. Lorenzen T., Pociot F., Nerup J. // Ibid. — 1993. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. 89A.
53. Lorini R. // Theoretical and Practical Aspects of the Treatment of Diabetic Children / Eds Z. Laron, L. Pinell. — Via Sicilia Cosenza, 1995. — P. 52–61.
54. Matssuura N., Fuhuschima N., Fujita C. et al. // Tohoku J. exp. Med. — 1983. — Vol. 141, Suppl. 1. — P. 181–189.
55. Mayrhofer M., Rabin D. U., Messenger L. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 5A.
56. Metcalfe K. A., Bingley P. J., Medcraft J. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 36, N 8. — Suppl. 1. — P. 88A.
57. Moses R. G., Matchews I. H. // Med. J. Austr. — 1986. — Vol. 144, N 812. — P. 630–632.
58. Nerup J., Mandrup-Foulsen T., Nolvig J. // Diabet. Metab. Rev. — 1987. — Vol. 3, N 3. — P. 779–802.
59. Olmos P. et al. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31, N 10. — P. 747–750.
60. Peakman M., Warnock T., Vats A. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 37, N 2. — P. 155–165.
61. Pociot F., Norgaard K., Hobolth N. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 35, N 8. — Suppl. 1. — P. 25A.
62. Reijonen H., Konen J., Knip M., Akerblom H. K. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40, N 12. — P. 1640–1644.
63. Riley W. J., Maclaren N. K., Krischer J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, N 17. — P. 1167–1172.
64. Ronningen K. C., Spurkland A., Leve T. et al. // Tissue Antigens. — 1991. — Vol. 37, N 2. — P. 105–111.
65. Skyler J. // Diabet. Metab. Rev. — 1993. — Vol. 9, N 1. — P. 15–42.
66. Tarn A. C., Smith C. P., Spencer K. M. et al. // Brit. med. J. — 1987. — Vol. 294, N 6564. — P. 342–345.
67. Tattersale R. // The Genetics of Diabetes Mellitus / Eds W. Creutzfeld, J. Koberling, J. Neel. — Berlin, 1976. — P. 235.
68. Thivolet C. H., Durand A., Tappaz M. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. 51A.
69. Tinsit J., Callat-Zucman R., Blondel H. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 35, N 10. — P. 792–795.

70. Tuomilehto J., Podar T., Tuomilehto-Wolf E. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 62A.
71. Tuomilehto J., Tuomilehto-Wolf E., Pitkanen J. et al. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. 16A.
72. Tuomilehto-Wolf E., Akerblom H. K. // Ibid. — 1991. — Vol. 34, N 4. — P. 282—287.
73. Vadheim C. M., Rotter J. I., Maaclaren N. K. et al. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315, N 19. — P. 1314—1318.
74. Vallet-Colom I., Levy-Marchal C., Zarrouk D. et al. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33, N 3. — P. 174—176.
75. Vandewalle C. L., Decraene T., Schuit F. C. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 36, N 11. — P. 1155—1162.

76. Vanelli M., Cantoni S., Chiari G. // Theoretical and Practical Aspects of the Treatment of Diabetic Children / Eds Z. Laron, L. Pinelli. — Via Sicilia Coenza, 1995. — P. 61—69.
77. Vardi P., Ziegler A. G., Mathews J. H. et al. // Diabet. Care. — 1988. — Vol. 11, N 7. — P. 736—739.
78. Vardi P., Crise L., Jackson R. A. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34, N 1. — P. 93—102.
79. Warram J. H., Krolewski A. S., Gottlieb M. S., Kahn C. R. // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 311, N 11. — P. 657—673.
80. Ziegler A. G., Standl E. // Med. Klin. — 1987. — Bd 82, N 12. — S. 796—800.
81. Ziegler A. G., Ziegler R., Vardi P. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 12. — P. 1320—1325.

Поступила 21.11.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-053.2:613.287.5]-07

Л. И. Ширина, В. К. Мазо, В. В. Высоцкая

РОЛЬ БЕЛКОВ КОРОВЬЕГО МОЛОКА В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

Институт питания (дир. — акад. РАМН М. Н. Волгарев) РАМН, Москва

В последнее десятилетие в литературе появились данные, полученные главным образом исследователями из Канады и Финляндии, благодаря которым наметилось новое направление в изучении механизма развития инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) у детей. Результаты этих исследований позволили выявить влияние белков коровьего молока (БКМ), поступивших в организм ребенка в период новорожденности, на развитие впоследствии ИЗСД, а именно пусковую (триггерную) роль антигенных структур некоторых БКМ в аутоиммунном повреждении β -клеток поджелудочной железы у генетически предрасположенных индивидуумов.

На основании полученных экспериментальных и клинических данных можно предположить, что для предупреждения развития ИЗСД у детей с повышенным риском развития этого забо-

левания, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, целесообразно использовать в их питании продукты на основе гидролизатов БКМ, лишенные антигенных свойств, или белков сои, подобные уже известным гипоаллергенным смесям. Целенаправленный отбор новорожденных, нуждающихся в специализированном питании, по нашему мнению, возможен с помощью проведения определенных диагностических тестов, направленных на выявление детей с повышенным риском сенсибилизации антигенами БКМ.

Введение

В 1984 г. К. Borch-Johnsen и соавт. [11] опубликовали данные, свидетельствующие о наличии обратной корреляционной зависимости между

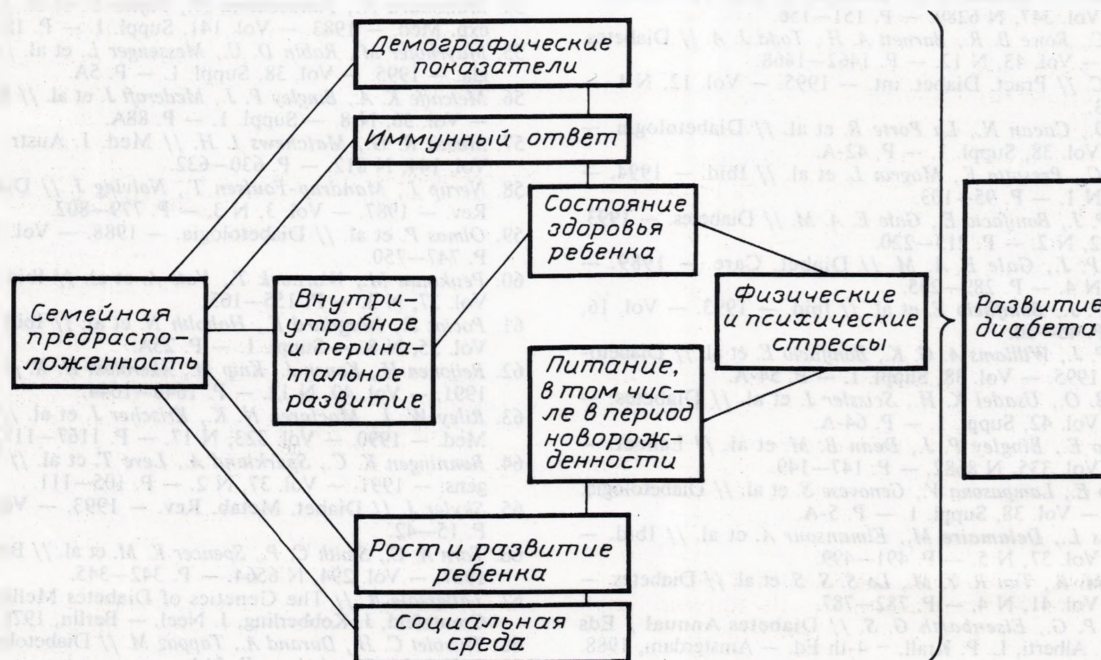


Рис. 1. Взаимодействие различных факторов, влияющих на развитие диабета I типа у детей (цит. [9]).