

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

Г.Г.Мхоян, А.Г.Зараелян, И.Э.Малхасян, Т.К.Давтян

*/Медицинский центр "Эребуни"/
375087 Ереван, ул. Титоградян, 14*

Ключевые слова: инсулинзависимый сахарный диабет, антигены, генетика, иммунология, дети

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) является медико-социальной проблемой для большинства стран. Число больных сахарным диабетом (СД) во всем мире постоянно возрастает, при этом 0,5–8% составляет детский контингент. Несмотря на значительный прогресс в лечении СД, в настоящее время это заболевание остается серьезной проблемой с угрожающими жизни осложнениями [1,9,21]. Наиболее эффективная профилактика СД заключается в его прогнозировании у детей с наследственной отягощенностью, у сибсов, а также в его раннем выявлении, когда относительно простые меры могут способствовать длительной ремиссии и даже предотвратить развитие заболевания.

Значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза СД, безусловно, связан с фундаментальными исследованиями в области генетики, иммунологии и молекулярной биологии. Клинические наблюдения, а также генетические и иммунологические исследования, проведенные в последние годы, подтверждают гетерогенность ИЗСД у детей [10,14,31].

Согласно современным представлениям, факторами риска для развития СД считаются наследственная отягощенность по СД, ожирение, низкая физическая активность, аутоиммунные заболевания, нарушение липидного обмена и другие.

Какова же ситуация по этому вопросу на сегодняшний день и какие возможности прогнозирования и ранней диагностики СД разработаны по данным литературы?

ИЗСД — это мультифакторное заболевание с выраженной генетической детерминированностью. Большинство генетических детерминант, связанных с развитием ИЗСД, картированы в локусе генов главного комплекса гистосовместимости человека (HLA). Согласно современным представлениям, предрасположенность к ИЗСД определяется аминокислотным полиморфизмом генов, локализованных в субрегионе HLA-DQ.

В то же время многочисленные исследования показывают, что предрасположенность к ИЗСД определяется комбинацией генов HLA классов I, II и III, образующих HLA-гаплотип. В генетике СД, а также в предрасположенности к нему большое значение имеют гены, которые не локализованы в локусе HLA. В качестве таких генов в литературе указываются гены, кодирующие рецепторы инсулина, глюкозотранспортирующие белки и гены, контролирующие обмен липидов, белков и углеводов [12,17].

Роль генетических факторов изучена неполностью. Известно, что в развитии ИЗСД участвуют гены большого комплекса гистосовместимости: 95% больных ИЗСД экспрессируют антигены HLA-DR3, HLA-DR4 или оба антигена вместе. Доказаны взаимосвязь между HLA-фенотипом и клиническими проявлениями заболевания, а также гетерогенность ИЗСД. Установлено, что гетерогенность ИЗСД проявляется в различных формах [11], что связано, по меньшей мере, с двумя диабетическими генами в локусах HLA-DW/DR-DW/DR3 и DW/DR4. ИЗСД с HLA-DW/DR4 характеризуется ранним проявлением и тяжелым клиническим течением. У больных с DW/DR3 длительное время отмечаются аутоиммунные симптомы и полиэндокринные нарушения. Гетерозиготы HLA-DR3/DR4 обладают большой вероятностью заболевания ИЗСД, нежели лица, имеющие только HLA-DR3 или DR4. У больных с антигенами DR3/DR4 диагноз ИЗСД устанавливают значительно чаще в возрасте до 20 лет. У больных ИЗСД в возрасте до 3 лет антигены DR3/DR4 выявляются чаще, чем у больных старшего возраста. У больных, имеющих антигены DR3/DR4, ремиссии диабета короче, уровень гликолизированного гемоглобина выше, потребность в эндогенном инсулине больше, гибель же бета-клеток происходит раньше, чем у DR3/DR4-отрицательных больных.

Анализ диабетогенных маркеров и аутоантител, а также генов DRB1, DRB5, DQA1 и DQB1 позволил заключить, что наличие аутоантител к бета-клеткам, инсулину и GAD65 значительно возрастает у DR2-позитивных лиц [29]. Кроме того, авторами обнаружено, что из пяти субтипов HLA-DR2 только DRB1*1501 и DRB5*0101, а из субтипов HLA-DQ только один DQB1*0102 гаплотипы были негативны при наличии ИЗСД. Исходя из этого, авторы пришли к выводу, что генетическая предрасположенность к ИЗСД обусловлена аллелями HLA-DP больше, чем HLA-DQ.

При исследовании распространенности HLA-DRB1, DQB1, DQA1 и TAP2 генов у детей с ИЗСД Lotfi с соавт. [23] обнаружили, что лица с теми аллельными генами, которые не имеют аспарагиновую кислоту в позиции 57 вместе с DQA1-аллельными генами, носящими аргинин в позиции 52, были устойчивы к ИЗСД. Кроме того, авторы обнаружили, что распространенность TAP2*0201-аллелей (гены, кодирующие белки-транспортеры антигенных пептидов эндоплазматического ретикулаума) у больных ИЗСД была значительно ниже, чем в группе здоровых детей.

Однако авторы предполагают, что связь DQ-аллелей с ИЗСД первична, а ТАР2-аллелей — вторична.

В последнее время был расширен список генов, локализованных вне HLA-локуса, определяющих чувствительность к ИЗСД. Интересно отметить, что среди этих генов особое значение имеют гены, контролирующие функции макрофагов, Т- и В- лимфоцитов. Так, Richard J. с соавт. [26] показали, что чувствительность к ИЗСД определяется геном рецептора интерлейкина-1, локализованном в коротком плече 1-й хромосомы. Известно, что интерлейкин-1 может предотвратить развитие ИЗСД у чувствительных к СД мышей. Эти же авторы показали, что чувствительность к диабету определяется также генами, сцепленными с геном рецептора интерлейкина-1, которые контролируют также чувствительность к сальмонеллезу, лейшманиозу и туберкулезу (гены Lsh/Ity/Beg) [26]. Биохимические исследования показали, что при СД происходит окислительное разрушение митохондриального аппарата ДНК, что в основном связано с генетическим дефектом окислительно-восстановительных и дыхательных ферментов митохондрий [34]. Существуют данные, что среди генов, определяющих предрасположенность к ИЗСД, особое значение имеют также гены, кодирующие ионные каналы, Са-регулирующие белки и транспортеры [16,23].

В последние годы в литературе появились сведения о роли иммунологических механизмов в развитии ИЗСД [4, 18]. При обследовании детей, у которых ИЗСД развился до 10-летнего возраста, Elliott R.B. с соавт. [15] регистрировали уровень ауто-АТ 40 и более единиц к островковым клеткам. Те, у которых уровень ауто-АТ к островковым клеткам был ниже, обычно сочетанно имели и инсулиновые ауто-АТ. По данным авторов, чувствительность этих критериев у sibсов и детей, больных СД, составила 79%: у них диабет развился в течение последующих 5 лет. Авторы предлагают использовать эти критерии для прогнозирования развития ИЗСД не только у sibсов и детей с наследственной отягощенностью, но и у детей без нее.

Антитела, направленные против специфического антигена мембран бета-клеток с молекулярным весом 37 кДа, были описаны недавно. При исследовании sibсов и детей с наследственной отягощенностью Ongagna J.C. и соавт. [25] обнаружили, что ИЗСД развился в последующие 2 года у тех из них, которые имели антитела к 37 кДа-антигену. А у тех, у которых уровень антител к островковым клеткам был выше 20 ЕД, но которые, однако, не имели антител к 37 кДа-антигенам, ИЗСД не развивался. Аналогичная закономерность отмечалась у детей без наследственной отягощенности.

По данным Марк А. Аткинсона и соавт. [5], не менее прогностическим признаком являлось обнаружение антител к антигенам мембран бета-клеток с молекулярным весом 64 кДа у sibсов и детей с наследственной отягощенностью. Эти ауто-АТ проявляются прежде других призна-

ков диабета, поэтому авторы считают, что антиген 64 кДа участвует в инициации аутоиммунного процесса, приводящего к развитию СД.

Roll U. и соавт. [28] при исследовании новорожденных от матерей, больных СД, обнаружили значительное снижение общего числа лейкоцитов, а также наличие ауто-АТ к островковым клеткам, инсулину и глютаминдекарбоксилазе.

Роев В.О. и соавт. [27] показали наличие ауто-реактивных Т-клеток периферической крови, распознающих мембранные образования инсулин-секретирующих бета-клеток у большинства больных с впервые диагностированным ИЗСД. Авторы заключают, что взаимодействие ауто-реактивных Т-клеток с антигенами бета-клеток вызывает деструкцию последних, что наиболее выражено у больных с впервые диагностированным ИЗСД, являясь как бы критерием ранней диагностики. Как отмечают авторы, при давности заболевания, особенно спустя 2 года после его клинической манифестации, реактивность Т-клеток к антигенам мембран бета-клеток уменьшилась.

Показано [24], что у детей с впервые диагностированным ИЗСД обнаруживаются BSA (бычий сывороточный альбумин), специфичные Т-клетки, которые распознавали также аутологичные р69-белок и Тер69-пептид (N-концевой участок белка р69). Как р69-белок, так и Тер69-пептид индуцировали раннюю стадию активации Т-клеток и дальнейшую их энергию. Интересен факт обнаружения Тер69 и у здоровых детей с наследственной отягощенностью.

Сходные результаты получены Cheung R. и соавт. [13], выявившими BSA-специфические Т-клетки у детей с впервые выявленным СД. У детей с длительностью ИЗСД более 5 лет BSA-специфические Т-клетки не обнаруживались. Этот факт создает возможность использования этого показателя как критерия ранней диагностики ИЗСД.

Вышеприведенные данные подтверждаются также Saukhonen T. и соавт. [30], которые показали, что у детей с впервые выявленным ИЗСД отмечаются высокий уровень АТ и BSA, но не к бычьему сывороточному овальбумину (BSOA). Авторами выявлен высокий уровень АТ и BSA также у сибсов, что говорит о возможности использования этого критерия для прогнозирования развития ИЗСД у детей с наследственной отягощенностью.

При исследовании взаимосвязи наличия анти-BSA-антител, а также HLA-DRB и DQB аллельных генов Krokowski M. и соавт. [20] пришли к заключению, что анти-BSA-антитела чаще проявляются у HLA-DR3 позитивных лиц.

Известно, что интерлейкин-2 рецепторы высвобождаются в кровообращение на антигенную или митогенную стимуляцию Т-лимфоцитов. Wagner R. и соавт. [33], обследуя больных с впервые диагностированным ИЗСД обнаружили низкий уровень интерлейкин-2 рецепторов в сыворотке и заключили, что определение его уровня может использоваться

как ранний маркер ИЗСД у детей с наследственной отягощенностью и сибсов.

В работе Verge C.F. с соавт. [32] показано, что 94,2% больных детей с впервые выявленным ИЗСД имели ауто-АТ к глутаминдекарбоксилазе, бета-клеткам и инсулину. Кроме того, авторами отмечено, что между уровнями этих ауто-АТ и длительностью заболевания существует отрицательная корреляционная связь. В заключение авторы пришли к выводу, что комплекс этих трех видов антител можно использовать как маркеры для ранней диагностики ИЗСД.

Проводя аналогичное изучение, Lemmark A. и соавт. [22] пришли к заключению, что клиническое начало ИЗСД связано с ауто-иммунным процессом, включающим образование ауто-АТ к бета-клеткам, глутаминдекарбоксилазе (GAD65), а также к инсулину. По данным авторов, 70% детей с впервые выявленным ИЗСД были позитивны относительно ауто-АТ и GAD65, в то время как всего 46% из них имели инсулиновые ауто-АТ.

Недавние клинические исследования показали, что началу диабета предшествует длительный продромальный период, характеризующийся рядом сменяющихся стадий, а метаболическая декомпенсация развивается в случае разрушения 80–90% бета-клеток поджелудочной железы [19].

Исследования Хусаинова К.Д. и соавт. [8] показывают, что у детей, перенесших вирусные инфекции, в частности вирусный гепатит, средняя гликемия в процессе ТТГ (тест толерантности к глюкозе) и частота нарушений толерантности к глюкозе несколько выше, чем в контроле, и чаще отличается в возрастной группе 13–17 лет (5,1%). Авторы рекомендуют целенаправленное проведение профилактических исследований для раннего выявления нарушений толерантности к глюкозе и СД у этого контингента детей [9].

В своем исследовании Щербачева Л.Н. с соавт. [10] проводили комплексное исследование секреции гормонов поджелудочной железы у детей с впервые выявленным СД при помощи определения как базального, так и стимулированного стандартной пищевой нагрузкой С-пептида и иммунореактивного инсулина (ИРИ). Их исследования показали, что у детей с впервые диагностированным ИЗСД может быть как нормальная, так и сниженная базальная секреция С-пептида. Авторы считают, что стимулированный тест позволяет более точно оценить функциональное состояние бета-клеток: отсутствие повышения С-пептида в ответ на нагрузку стандартным завтраком при его нормальном базальном уровне косвенно свидетельствует о сниженных резервах бета-клеток поджелудочной железы и может быть использовано для ранней диагностики ИЗСД. Определение же уровня ИРИ в сыворотке крови детей с впервые выявленным СД, как считают авторы, не может служить достоверным критерием функциональной активности бета-клеток.

Исмагилов М.Ф. и соавт. [3] в своих исследованиях пришли к выводу, что при церебральных вегетативных нарушениях у детей и подрост-

ков в периоде пубертатного становления нейроэндокринные аппараты регуляции углеводного обмена находятся в состоянии резкого напряжения, что сопровождается в большинстве случаев вторичной дисфункцией поджелудочной железы, которая проявляется при сахарной нагрузке преимущественно избыточным выделением инсулина в отличие от такового у здоровых лиц. Эти особенности должны учитываться как в диагностических, так и терапевтических подходах. Авторы считают, что поскольку гиперинсулинемия является показателем напряжения инсулинообразующих структур, лечебная тактика в отношении этой группы детей должна строиться с учетом щажения бета-клеток поджелудочной железы, т.е. в режиме индивидуальной профилактики СД.

Марченко Л.Ф. и соавт. [6] у детей с наследственной предрасположенностью к СД отмечают наряду с повышенным содержанием свободного оксипролина в крови, отражающего усиление процессов деградации коллагена, и высокий уровень СТГ в крови, который может быть одной из причин нарушения метаболизма коллагена. Повышенная экскреция оксипролина с мочой также наблюдалась в этой группе детей, преимущественно у тех, которые имели нарушенную толерантность к глюкозе. Полученные авторами результаты дают основание считать определение экскреции оксипролина с мочой более тонким и наиболее информативным тестом для оценки метаболического фактора риска развития сосудистой патологии диабетического характера у детей с наследственной предрасположенностью к СД. Однако следует отметить, что в литературе имеется очень мало достоверных данных по изучению уровня антиинсулиновых гормонов у детей с наследственной отягощенностью и sibсов на предмет прогнозирования и ранней диагностики ИЗСД.

При обследовании детей, родившихся от больных СД матерей, было отмечено [2, 7] повышение уровня общих липидов сыворотки, а также уровня незэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), глицеридов, свободного и эстерифицированного холестерина при незначительном повышении концентрации фосфолипидов. Спектр липопротеидов был изменен в сторону повышения уровня атерогенных липопротеидов. В составе фосфолипидов авторы выявили повышенное содержание лизофосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, а в группе детей с латентным диабетом — еще и снижение уровня сфингомиелина. Авторы предлагают таким детям в целях профилактики заболевания назначать диету, направленную на нормализацию липидного обмена, а также липостабилизирующие препараты.

Наличие тесной взаимосвязи ожирения с СД в настоящее время не вызывает сомнения. Сложность этой проблемы обусловлена и тем, что до настоящего времени механизмы генетической детерминированности ожирения еще остаются окончательно невыясненными. Е.И. Кондратьев и соавт. [4] выявили повышение содержания антиинсулиновых ауто-АТ в сыворотке крови при ожирении в 1,5–2 раза по сравнению с контрольной группой. Кроме того, они обнаружили повышенный уровень ЦИК у

детей с ожирением, причем преимущественно средней и низкой молекулярной массы. Этот показатель положительно коррелировал с уровнем липопротеидов низкой плотности, холестерина, общих липидов, а также с содержанием ауто-АТ к инсулину и отрицательно коррелировал с концентрацией IgG, участвующего в построении ЦИК. Авторы заключают, что повышенное содержание ЦИК у больных с ожирением позволяет отнести это заболевание к факторам риска по развитию аутоиммунной патологии и ИЗСД. Изучение детей с ожирением способствует диагностике доклинических форм СД и атеросклероза.

Таким образом, анализ данных литературы показал, что многочисленными авторами проведены исследования, ограниченные одним или несколькими направлениями (генетические, иммунологические, цитологические, метаболические и др.) по прогнозированию и ранней диагностике ИЗСД, что не позволяет полностью определить взаимосвязь и роль изучаемых критериев в развитии ИЗСД.

В заключение следует отметить, что проблема прогнозирования и ранней диагностики ИЗСД требует комплексного подхода, включающего проведение молекулярно-биологических и клинических исследований на популяционном уровне.

Поступила 08.11.98

ԵՐԵՎԱՆԵՐԻ ՄՈՏ ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏԻ ԶԱՐԳԱՅՄԱՆ ԿԱՆԽՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ՎԱՂ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Գ.Գ.Մխչյան, Ա.Հ.Զարայելյան, Ի.Է.Մալխասյան, Տ.Կ.Դավթյան

Ինսուլինկախյալ շաքարային դիաբետը (ԻԿԸ) երկրների մեծամասնության համար բժշկա-սոցիալական խնդիր է, քանի որ շաքարային դիաբետով (Ը) հիվանդների թիվը շարունակաբար աճում է, և նրանց մոտավորապես 8% կազմում են երեխաները: Ը-ի առավել արդյունավետ կանխարգելումը կայանում է ժառանգական նախատրամադրվածությամբ երեխաների և սիրտերի մոտ նրա կանխորոշման, ինչպես նաև վաղ ախտորոշման մեջ: Ներկայումս այդ ուղղությամբ տարվում են հետազոտություններ գենետիկայի, իմունոլոգիայի, մոլեկուլյար կենսաբանության, հորմոնների և նյութափոխանակության ասպարեզներում:

Մեր կողմից ուսումնասիրված զրականության տվյալների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ բազմաթիվ հեղինակների կողմից տարված հետազոտությունները կրում են սահմանափակ բնույթ, ընդգրկելով մեկ կամ երկու ուղղություններ Ը-կանխագուշակման և վաղ ախտորոշման հարցում, որը թույլ չի տալիս լիովին որոշելու ուսումնասիրվող գործոնների փոխադարձ կապը և դերը Ը-ի զարգացման մեջ: Այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է կատարել հետագա համալիր հետազոտություններ Ը-ի զարգացման կանխագուշակման և վաղ ախտորոշման նպատակով:

Isulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is a medico-social problem in many countries, as the number of patients with IDDM increases and 0,5–8% of these patients are children. The effectiveness of prevention of DM consists of prognostication in children with hereditary disposition to IDDM and siblings, and also in its early diagnosis. At the present time in this direction research in genetics, immunology, molecular biology, hormone and metabolism areas is being conducted. We have conducted analyses of the literature data, which indicate that the studies of many authors have a limited character, and do not determine the relationship and role of the researched criteria in the development of IDDM. Thus, further complex investigations on the possibility of the prognosis and early diagnosis of IDDM are to be performed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вахрущева Л.Л. Педиатрия, 1991, 2, с. 97.
2. Игнатюк Т.Е., Марченко Л.Ф., Ермоленко Р.И. и др. Педиатрия, 1987, 3, с.101.
3. Исмаилов М.Ф., Аляевдинова Р.И., Султанова Л.М. Педиатрия, 1987, 4, с. 93.
4. Кондратьева Е.И., Меняйцева Т.А. Педиатрия, 1990, 6, с. 21.
5. Марк А. Атkinson, Ноуэл К. Макларен. В мире науки, 1990, 9, с. 34.
6. Марченко Л.Ф., Арсеньева Е.Р., Игнатюк Т.Е. и др. Педиатрия, 1987, 7, с. 11.
7. Туркина Т.И., Марченко Л.Ф., Сапелькина Л.В. Педиатрия, 1987, 7, с.14
8. Хусаинов К.Д., Иллек Я.Ю., Айдинова А.Р., Рахманов Б.Ш. Педиатрия, 1989, 8, с.110.
9. Хусаинов К.Д., Чартакова Х.Х., Айдинова А.Р., Илюшина Е.Д. Педиатрия, 1991, 2, с. 15.
10. Щербачева Л.Н., Лобанова А.М., Арбузова М.И. Педиатрия, 1989, 11, с. 10.
11. Akerblom H., Kuip M., Honen J. et al. Kinderarz. Prax, 1988, 56, 3, p. 107.
12. Bell G.I., Burant Ch.F., Takeda J. et al. J.Biol. Chemist., 1989, 268, 26, p. 19161.
13. Cheung R., Karjalainen J., Vandermeulen J. Scand. J. Immunol., 1994, Dec., 40(6), p.623.
14. Eberhardt M.S., Wegener D.K., Orehard T.J. et al. Diabetes, 1985, 34, 12, p. 1247.
15. Elliott R.B., Pilcher C.C. J. Autoimmun., 1994, Dec., 7(6), p.881.
16. Gallone A. Science, 1993, 259, p. 325.
17. Hitman G.A. Eye, 1993, 7(2), p.209.
18. Iavicoli M., Ventriglia L., Mario U. et al. Diabetologia, 1983, 24, p.26.
19. Jisenbarth G.S. New Engl. J. Med., 1986, 314, 21, p. 1360.
20. Krokowski M., Gaillat-Zucman S., Timisit T. et al. Diabetes Care, 1995, Feb., 18(2), p. 170.
21. Leberman R., Spinas G.A. Ther. Umsch., 1994, Oct., 51(10), p.693.
22. Lemmark A. Diabetologia, 1994, Sep., 37(2), p. 73.
23. Lotfi M., Sastry A., Ye M. et al. Immunol. Lett., 1994, Jul., 41 (2-3), p. 201.
24. Miyazaki L., Cheung R.K., Gaedigk R. et al. J. Immunol., 1995, Feb., 154(3), p. 1461.
25. Ongagna J.C., Levy-Marchal C. Diabetologia, 1995, Mar., 38(3), p. 370.
26. Richard J. Cornall, Lan Bass Prins, John A. Tadd et al. Nature, 1991, 19 Sep., 357, p. 262.
27. Roep B.O., Kallan A.A., Duinkerken G., Arden S.D. Diabetes, 1995, Mar., 44(3), p. 278.
28. Roll U., Scheeser J., Standl E., Zigler A.G. Diabetologia, 1994, Nov., 37(11), p. 1332.
29. Sajeevi C.B., Lybrand T.P., Landin-Olsson M. Tissue Antigens, 1994, Aug., 44(2), p. 110.
30. Saukhonen T., Savilahti E., Vaarala O. et al. Diabetes Care, 1994, Sep., 17(9), p. 970.
31. Scherbann W.A. Internist (Berlin), 1987, 28, 4, p. 228.
32. Verge C.F., Howard N.J., Rowley M.J. et al. Diabetologia, 1994, Nov., 37(11), p. 1113.
33. Wagner R., Bonifacio F., Bingley P.J. et al. Clin. Invest., 1994, Jul., 72(7), p. 494.
34. Wilson G.L. J. Biol. Chem., 1993, 268., 29, p. 22042.