

DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1305

И.И. Дедов^{1,2}, М.В. Шестакова^{1,2}, Т.Л. Кураева^{1,2}, Е.В. Титович¹, Т.В. Никонова¹¹ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета

Статья посвящена обзору литературных данных, а также анализу результатов собственных исследований, касающихся генетики, молекулярной генетики и иммунологических нарушений при различных формах аутоиммунного сахарного диабета (СД), включая классический СД 1-го типа (СД1), LADA и аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС1). При СД1 более 80% пациентов являются носителями одного или двух наиболее сильно предрасполагающих к развитию СД1 гаплотипов: DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 и DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201, обозначаемых как DQ2 и DQ8. Гены HLA могут смоделировать клинические особенности болезни. В русской популяции у детей, заболевших до пятилетнего возраста, достоверно чаще встречались генотипы высокого риска (DQ2/DQ8) и реже — генотипы низкого риска по сравнению с детьми с дебютом СД1 в возрасте старше 10 лет. В семейных шестнадцатилетних исследованиях частота СД1 в группе высокого риска была максимальной, нарастающей по мере увеличения срока наблюдения, а в группах среднего и низкого риска — более низкой и неизменной. Наиболее высокий риск развития СД1, достигающий 90% при десятилетнем наблюдении, определяется наличием HLA-генотипов высокого риска и наличием множества аутоантител, выявляемых с раннего возраста. LADA — гибридная форма аутоиммунного СД, имеющая в своей основе признаки СД1 и СД2. Развитие аутоиммунного процесса против β-клеток может быть обусловлено также единственной генной мутацией (АПС1). Часть случаев СД1, не имеющих предрасполагающих HLA-генов и аутоиммунных маркеров, по мере изучения значимости различных генов и их биологического значения может быть отнесена к новым, пока неизвестным формам СД.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, генетическая предрасположенность, HLA-гаплотипы, генотипы, аутоантитела к β-клеткам. (Для цитирования: Дедов И.И., Шестакова М.В., Кураева Т.Л., Титович Е.В., Никонова Т.В. Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета. Вестник РАМН. 2015; 70 (2): 132–138. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1305)

Введение

В общей структуре сахарного диабета на долю сахарного диабета 1-го типа (СД1) приходится до 8–10%, 2-го типа (СД2) — 90–92%. Однако у части пациентов с клинической картиной СД2 в дебюте дальнейшее течение заболевания разительно отличается от классической формы СД2.

СД1 — многофакторное полигенное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие поражения β-клеток островков Лангерганса островково-реактивными Т клетками. На полигенную природу классического СД1 указывает отмеченный всеми исследователями низкий уровень семейного риска, не совместимый ни с одной из гипотез моногенного наследования без привлечения дополнительного предположения о неполной пенетрантности гена, что формально совпадает с полигенной ги-

I.I. Dedov^{1,2}, M.V. Shestakova^{1,2}, T.L. Kuraeva^{1,2}, E.V. Titovich¹, T.V. Nikonova¹¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Nozological Heterogeneity, Molecular Genetics and Immunology of Autoimmune Diabetes Mellitus

Article is devoted to the review of literature data, and also the analysis of results of own researches concerning genetics, molecular genetics and immunological violations at various forms of the autoimmune diabetes (DM) including classical T1DM, LADA type and an autoimmune polyglandular syndrome of 1 type (APS1). In case of T1DM more than 80% of patients are carriers of one or two strongest predisposing haplotypes: DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 and DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201 designated as DQ2 and DQ8. HLA genes can model a clinical features of disease. In Russian population, the children with diabetes manifestation up to 5-year age has significantly often high risk genotypes (DQ2/DQ8) and significantly less the low risk genotypes in comparison with children, who had manifestation of T1DM in 10 years and later. The long-term 16-years family studies showed the maximum frequency of T1DM in high risk group, constantly accruing in process of increase in term of supervision, and in groups of an average and low risk lower and invariable. The highest risk of T1DM manifestation, reaching 90% at 10 years of supervision is defined by existence of HLA high risk genotypes and many antibodies, revealed from early age. LADA — the hybrid form of autoimmune DM having signs of T1DM and T2DM in the basis. The development of autoimmune process against β-cells can be caused by only gene mutation (APS1). The part of T1DM cases which doesn't have the contributing HLA genes and autoimmune markers in process of studying of the importance of various genes and their biological value can be attributed to new, yet unknown forms of DM.

Key words: type 1 diabetes, genetic susceptibility, HLA-haplotypes, henotypes, autoantibodies to beta cells, LADA.

(For citation: Dedov I.I., Shestakova M.V., Kuraeva T.L., Titovich E.V., Nikonova T.V. Nozological Heterogeneity, Molecular Genetics and Immunology of Autoimmune Diabetes Mellitus. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (2): 132–138. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1305)

потезой [1, 2]. Аутоиммунный диабет характеризуется клинической гетерогенностью с различной скоростью прогрессирования процесса, что проявляется возрастом манифестации, наличием особой формы диабета, так называемого латентного аутоиммунного диабета взрослых (latent autoimmune diabetes of adults, LADA), для которого характерно медленное снижение секреторной функции, остаточная секреция инсулина сохраняется долгие годы. Кроме того, наличие аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа, где СД — часть полиморфной аутоиммунной патологии, свидетельствует о том, что развитие аутоиммунного процесса против островковых клеток может быть обусловлено единственной генной мутацией.

Несмотря на то, что существование генетического контроля с вовлечением сильного наследственного компонента в развитии заболевания не отрицается, проблема сложна из-за разнообразия и относительно низкой пенетрантности предрасполагающих генов, а также наличия защищающих генов. Не исключено также, что у отдельных групп пациентов патофизиология и, следовательно, генетика будут явно отличаться от таковых у большей части других пациентов [3].

Поиск предрасполагающих генов вначале происходил через тестирование генов-кандидатов, а также путем использования подхода, основанного на анализе распределения генов в ядерных семьях (семьях, имеющих одного или нескольких больных детей с СД 1-го типа). Именно при использовании этого подхода был обнаружен набор генов основного кандидата (гены HLA) [4, 5], фактически значительно раньше, чем была расшифрована функция молекул HLA осуществлять презентацию антигена Т клеткам. Всего было найдено более 20 областей генома, ассоциированных с развитием СД1. В дальнейшем прорыв в молекулярной генетике СД1 произошел благодаря разработке нового типа геномного поиска — систематического скрининга генома с использованием полиморфных маркеров.

Иммунологические исследования на доклинических стадиях развития заболевания позволили не только ответить на ряд вопросов, касающихся патогенетических механизмов развития аутоиммунного диабета в комплексе с генетическими маркерами, но и прогнозировать развитие клинической стадии болезни, разработать методы дифференциальной диагностики СД1 с другими типами диабета. В настоящее время выделяют следующие виды аутоантител (АТ): ICA — островково-клеточные цитоплазматические АТ, которые коррелируют с высоким генетическим риском; IAA (АТ к инсулину) — чувствительный показатель развития диабета в возрасте до 5 лет; GADA и IA-2A (АТ к глутаматдекарбоксилазе и тирозинфосфатазе) являются маркерами быстрого прогрессирования процесса до клинического СД. Эти АТ появляются за несколько лет до манифестации заболевания и определяются с частотой от 50 до 90% в дебюте СД1 против 1–4% в популяции. В 2007 г. Wenzlauer и соавт. впервые были описаны новые АТ к еще одному антигену β-клеток — транспортеру цинка 8 — Zn8T. По предварительным данным, эти АТ могут обнаруживаться у 26% больных СД1, негативных по другим видам АТ [6].

Семейный риск развития СД1

СД1 относят к заболеваниям с наследственной предрасположенностью с относительно высокой степенью семейной концентрации: риск возникновения диабета составляет в среднем 7% для родных братьев и сестер (сиссов) и 6% — для ребенка, один из родителей которого

болен диабетом [5]. Большинство случаев СД1 развивается спорадически. В общей популяции риск развития СД1 составляет 0,2–0,4%. По нашим данным, в каждой конкретной семье риск развития заболевания зависит от числа больных и здоровых родственников и возраста манифестации диабета у пробанда. При наличии СД у одного члена семьи 1-й степени родства (родители, братья, сестры) риск для ребенка в среднем составляет 4%. При наличии одного больного родителя и одного больного ребенка либо двух больных детей риск для следующего ребенка повышается уже до 10–12%. Риск для детей, имеющих двух больных СД1 родителей, составляет 34%, а если в этой семье заболевает еще и ребенок, то риск для другого повышается уже до 40%. Кроме того, риск развития диабета повышается по мере снижения возраста манифестации этого заболевания у пробанда: при манифестации СД1 в возрасте 20–40 лет риск для сиссов составляет 1,2%, в возрасте до 20 лет — 6,4%, при этом в возрасте до 10 лет риск возрастает до 8,5% [7, 8].

Интересное наблюдение было сделано относительно различного риска развития диабета для потомства, когда СД1 больны мать или отец, особенно если заболевание у них развилось в возрасте до 11 лет. Оказалось, что риск для потомков отцов с СД1 в 2–4 раза выше, чем для потомков матерей с СД1 [9]. Никакого объяснения этому различию, которое могло коснуться изменений в иммунной системе зародыша под влиянием материнского островкового реактивного иммунного ответа, до сих пор не представлено.

Конкордантность по СД1 составляет приблизительно 35–40% у идентичных близнецов [10], но пенетрантность генетических факторов, оцененных от нормальной конкордантности идентичных близнецов, вероятно, меньше 40%, поскольку близнецы имеют большее число одинаковых факторов внешней среды, чем остальные люди, а также существенный процент близнецов, несущих целый набор предрасположения генов, устойчивы к заболеванию.

Многофакторная модель наследования предполагает, что развитие заболевания определяется совокупным эффектом генетических и средовых факторов. Их соотношение может иметь количественное выражение в виде показателя наследуемости, рассчитываемого по методу Смита [11], величина которого зависит от частоты повторных случаев заболевания в семьях и кумулятивного риска развития болезни в популяции. По нашим данным, коэффициент наследуемости для СД1, возникшего в возрасте до 40 лет, составляет 0,8, т.е. развитие заболевания на 80% определяется генетическими факторами [12].

Молекулярно-генетические маркеры СД1

Гены HLA. Хотя большое число генов могут быть ответственны за развитие СД1 [10], более половины генетических рисков обусловлено полиморфными генами HLA, расположенными на коротком плече хромосомы 6 (6p21). Эта оценка основана на исследованиях риска заболевания среди сиссов в зависимости от их HLA-идентичности: 1% — для полностью HLA-различных сиссов, 3–5% — для полуидентичных сиссов (имеющих только один общий гаплотип), 16–18% — для полностью HLA-идентичных сиссов [5, 13]. Полагая, что вклад генетических факторов в риск развития СД1 составляет более 50%, полный вклад полиморфных аллелей локуса HLA может быть оценен в более, чем 25%. Выдающаяся роль HLA как фактора риска СД1 делает HLA-типирование наиболее информативным параметром распознавания людей с повышенным риском развития заболевания.

Многочисленные мировые исследования среди этнических групп с применением высокотехнологичных методов продемонстрировали, что доминирующее влияние на риск развития СД1 имеют гены *HLA-DR* и *HLA-DQ*, которые усиливают взаимное влияние [14–16].

В европейских популяциях, включая российскую, 2 гаплотипа сильно предрасполагают к развитию СД1: *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302* и *DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201*, обозначаемые как *DQ2* и *DQ8*. Больше 80% пациентов являются носителями одного или обоих гаплотипов. Их влияние на риск развития СД1 синергическое для носителей *DR3/4* (относительный риск, OR, 15–25) [17]. По нашим данным, в российской популяции их OR составляет 2,7 для гаплотипа *DQ2* и 4,7 — для *DQ8*. Некоторые другие гаплотипы в русской популяции (*DRB1*4-DQA1*301-DQB1*304, 16-DQA1*102-DQB1*502/4, DRB1*1-DQA1*101-DQB1*501*) также положительно ассоциируются с СД1 (OR 4; 2,4; 1,9, соответственно) [18]. Важно, что полиморфизм генов *HLA* может также иметь выраженный защитный эффект. У людей — носителей гаплотипа *DRB1*15-DQA1*0102/BI*0602* имеет место шестикратное снижение риска развития СД1 по сравнению со среднепопуляционным риском. Эта защита является доминирующей, т.е. ее эффект проявляется даже при наличии гаплотипов *DR3* или *DR4* на другой хромосоме. В русской популяции было выделено 3 защитных гаплотипа [*DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602/8* (OR 0,16); *DRB1*11-DQA1*501-DQB1*301* (OR 0,14); *DRB1*13-DQA1*103-DQB1*602/8* (OR 0,08)], характерных и для европейских популяций [14].

Гены *HLA* могут также смоделировать клинические особенности болезни, такие как возраст начала болезни или исход активного клеточного аутоиммунитета. Так, комбинация гаплотипов *DR3* и *DR4* не только настоятельно предрасполагает к развитию СД1, но также ускоряет начало болезни, т.е. встречается намного чаще среди пациентов с началом СД1 в раннем детстве [19]. По нашим данным, в русской популяции генотипы высокого риска (*DQ2/DQ8*) достоверно чаще встречались у детей, заболевших до пятилетнего возраста (33%), по сравнению с детьми, у которых СД1 манифестировал в возрасте старше 10 лет (23%; $p=0,05$). Напротив, генотипы низкого риска у детей, заболевших до 5 лет, обнаруживали достоверно реже по сравнению с заболевшими после 10 лет: $t5$ и 13%, соответственно ($p < 0,05$). Частота носительства генотипов среднего риска не различалась (62 и 65%, соответственно; $p > 0,05$). Это согласуется с большой наследственной отягощенностью по СД, развившемуся у детей младшего возраста, что свидетельствует о роли генетических факторов в существовании клинического полиморфизма СД1 [20].

Исследование СД1 в ядерных семьях

Наши шестнадцатилетние проспективные исследования в ядерных семьях (семьи, имеющие одного или нескольких больных СД1) больных СД1 проведены на 215 здоровых сибсах, которые по носительству *HLA*-генотипов были разделены на 3 группы генетического риска: высокий (*DQ2/DQ8*), средний (*DQ2/X; DQ8/X*), низкий (*X/X*), где *X* — любой не-*DQ2, DQ8*-гаплотип [21]. В среднем манифестация заболевания произошла в 8,4% случаев. Обращает на себя внимание постоянно нарастающая по мере увеличения срока наблюдения максимальная частота развития СД в группе высокого риска (13; 19; 21% через 5; 10; 15 лет наблюдения, соответственно) и практически не изменяющаяся в группах среднего и низкого риска (7; 9; 9 и 3,2; 2,6; 2,6%, соответственно). До

90% заболевших сибсов были носителями гаплотипов высокого риска. У остальных 10% генотип был представлен нейтральными гаплотипами. В 90% случаях выявлялись *ICA*, и/или *GADA*, и/или *IA-2*, и/или *IAA* в высоком титре. Возможно, у некоторых пациентов, не имеющих *DQ8* и *DQ2*-гаплотипов без признаков островково-клеточного специфического аутоиммунитета, аутоиммунная природа СД1 может быть подвергнута сомнению [3].

В настоящее время известно, что наиболее высокий риск развития СД1, достигающий 90% в течение десятилетнего периода наблюдения, определяется наличием высокопредрасполагающих *HLA*-гаплотипов и генотипов и присутствием множественных аутоантител, выявляемых у детей раннего возраста (рис. 1) [21, 22].

В нашем исследовании АТ достоверно чаще определялись у заболевших сибсов до манифестации, чем у больных СД1 в начальный период, и у сибсов, не развив-

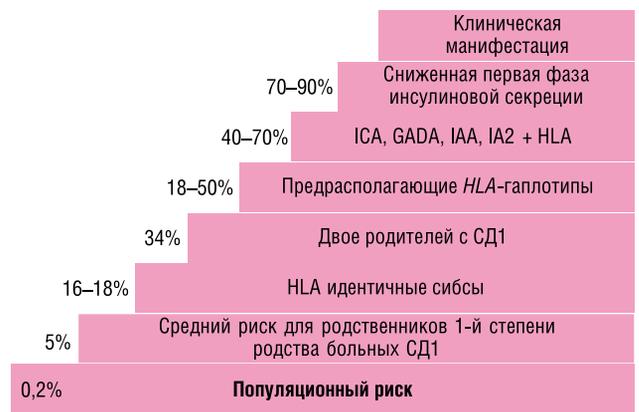


Рис. 1. Индивидуальные риски развития сахарного диабета 1-го типа.

ших заболевание в течение всего периода наблюдения: 90 против 48,6 и 31%, соответственно; $p < 0,05$ (рис. 2) [14]. Полученные данные свидетельствуют об аутоиммунном процессе, происходящем более активно на доклинической стадии диабета, и подтверждают важность иммунологических маркеров в прогнозировании СД1.

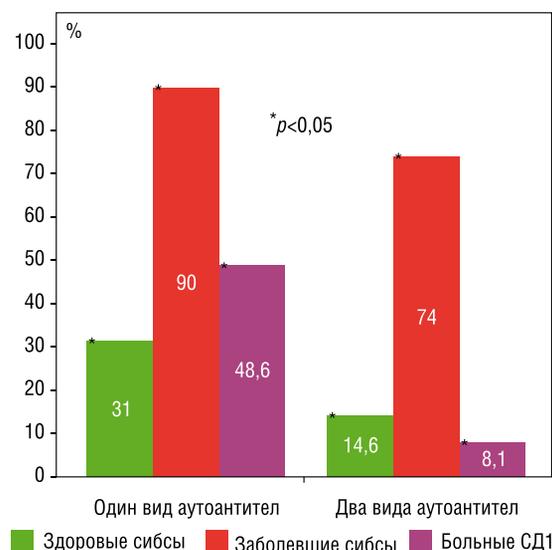


Рис. 2. Риск развития СД1 у родственников 1-й степени родства в зависимости от количества выявляемых аутоантител.

Другие локусы, ассоциированные с СД1

Как обсуждалось выше, гены главного комплекса гистосовместимости составляют только половину полной генетической предрасположенности к СД1. Поиск всех остальных генов производился путем систематического сканирования генома на основе анализа пораженных sibсовых пар. В табл. приведены современные данные по наиболее важным и подтвержденным в независимых исследованиях локусам предрасположенности к СД1, ассоциация с которыми была подтверждена в русской популяции и в ряде этносов, проживающих на территории Российской Федерации [23–25].

LADA

Исторически СД1 в значительной степени рассматривался как заболевание детей и подростков, однако это мнение изменилось за последнее десятилетие, так что возраст симптоматического начала болезни больше не считается ограничительным фактором для определения типа СД. Большинство пациентов с дебютом заболевания во взрослом возрасте страдают СД2. Однако СД1 может развиваться в любом возрасте, и встречается у взрослых пациентов значительно чаще, чем считалось ранее. До сих пор отсутствуют надежные маркеры для определения типа сахарного диабета, и диагностируемая у взрослых пациентов патология часто расценивается как СД2. Однако исследователи обнаружили, что у ряда пациентов с клинической картиной СД2 имеются положительные титры аутоантител к компонентам островковых клеток. Наличие антител связано с фенотипом, в т.ч. молодым возрастом дебюта, меньшей секрецией инсулина, быстрым прогрессированием к инсулинозависимости. У пациентов с положительными титрами аутоантител меньше данных за наличие метаболического синдрома, чем у пациентов с отрицательным титром. Эти особенности проявляются также в зависимости от величины титра антител.

LADA — термин, описывающий пациентов с фенотипом СД2, у которых, несмотря на наличие аутоантител при диагностике заболевания, дисфункция β-клеток развивается медленно [26].

LADA является распространенной формой СД, во многих регионах частота ее встречаемости превышает таковую для классического СД1. Для LADA не существует унифицированных критериев, однако 3 признака упоминаются достаточно часто: положительные антитела к глутаматдекарбоксилазе, возраст дебюта старше 35 лет, отсутствие потребности в инсулинотерапии в течение 6–12 мес после постановки диагноза (рис. 3).

Распространенность GADA у пациентов с клиническим дебютом СД2 различается между регионами и этническими группами. Около 5–14% пациентов в Европе, Северной Америке и Азии имеют панкреатические ауто-

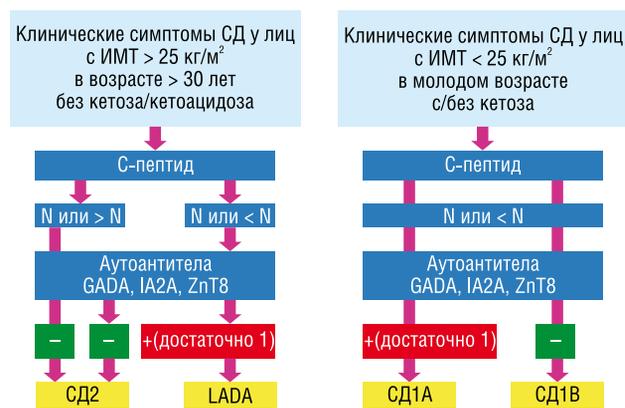


Рис. 3. Алгоритм дифференциальной диагностики сахарного диабета.

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, N — норма.

антитела. GADA обнаружены у 541 (8,8%) из 6156 пациентов в Европейском многоцентровом исследовании Action LADA 7 [27] по сравнению с 287 (5,9%) из 4786 участников общенационального исследования LADA в Китае [28]. Другие виды аутоантител выявлены лишь у 1–2% пациентов. Из всех пациентов с положительными АТ 90% имели GADA, 18–24% — IA-2 или ATZn8T. В отличие от СД1, при котором циркулирующие АТ часто исчезают после диагностики, распространенность GADA у пациентов с СД, первоначально диагностированным как заболевание 2-го типа, не зависит от длительности диабета. Тем не менее, эта точка зрения была оспорена в норвежском исследовании Hunt, в котором 41% пациентов с LADA стали антитело-отрицательными в течение десятилетнего периода наблюдения [29]. Наличие аутоантител также зависит от возраста: 14–34% пациентов с СД2, диагностированным в возрасте 25–45 лет, имели GADA по сравнению с 7–9% пациентов, которым диагноз был поставлен позже.

В исследованиях сотрудников Эндокринологического научного центра подтверждена ассоциация HLA класса II с развитием как LADA, так и СД1. В группе взрослых пациентов с СД1 частота генотипов с двумя predisposing гаплотипами оказалась значительно выше (55,7%), чем с одним predisposing гаплотипом в сочетании с протективным или нейтральным (31,3%). Напротив, в группе пациентов с LADA частота генотипов с двумя predisposing гаплотипами была значительно ниже (28,7%; $p < 0,001$), чем с одним predisposing гаплотипом в сочетании с протективным или нейтральным (51,0%; $p < 0,001$) [30]. Вероятно, именно наличие только одного predisposing гаплотипа в сочетании с протективным или нейтральным в генотипе больных LADA обуславливает менее агрессивное течение заболевания и может являться одной из характеристик LADA [31].

Таблица. Наиболее значимые после HLA локусы предрасположенности к сахарному диабету 1-го типа

Ген	Гетерозиготы (OR)	Гомозиготы (OR)	Предполагаемый механизм
INS	2,68	3,27	Развитие центральной толерантности к инсулину
PTPN22	1,95	4,16	Регуляция передачи сигналов от рецепторов Т лимфоцитов
CTLA4	1,14	1,5	Регуляция активации Т лимфоцитов
IL2RA	1,87	3,89	Регуляция эффекта воздействия интерлейкина 2 на регуляторные Т лимфоциты
PTPN2	1,33	1,61	Тирозинфосфатаза; роль, аналогичная PTPN22

Изучение ассоциации полиморфного маркера *23HphI* гена *INS* у пациентов с заболеванием LADA в сравнении с классическим СД1 показало, что данный маркер достоверно ассоциирован как с СД1, так и с LADA. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *R620W* гена *PTPN22* с развитием СД1, однако его ассоциации с развитием LADA в нашей выборке не установлено. Поскольку исследование было проведено на малой выборке больных, полученные данные требуют дальнейшего анализа [30].

Деструкция β -клеток при СД1 опосредована клеточным иммунным ответом, что доказывается фактами обнаружения эффекторных Т клеток в островках при инсулите; замедления прогрессирования заболевания при использовании иммуносупрессивных препаратов, направленных непосредственно против Т клеток; определения аутореактивных Т клеток в крови у пациентов в дебюте СД1 [32]. В нормальных условиях защитные механизмы предотвращают избыточную активацию клеток иммунной системы. К фундаментальным защитным механизмам относится иммунологическая толерантность. У здоровых людей периферическая ауто толерантность поддерживается с помощью ряда регуляторных механизмов, включая популяцию естественных регуляторных Т клеток (T_{reg}). Способность T_{reg} подавлять аутоиммунный ответ непосредственно зависит от экспрессии гена *FOXP3* [33]. *FOXP3* — это ген, кодирующий транскрипционный фактор, который обладает ДНК-связывающим доменом wingedhelix, или forkheadbox (FOX) [34]. *FoxP3* регулирует транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т клеток, экспрессию цитокинов и других факторов, участвующих в супрессии иммунного ответа.

В нашем исследовании показано, что в группе больных СД1, как с впервые выявленным, так и при продолжительном течении заболевания, число регуляторных Т лимфоцитов не отличалось от такового в группе контроля ($p>0,05$) [35], однако их функциональная активность (интенсивность экспрессии гена *FOXP3*) была достоверно ниже, чем в контроле [36]. Снижение экспрессии гена *FOXP3* у пациентов с LADA, в отличие от СД1, наблюдалось через 6–12 мес от начала заболевания, при этом число T_{reg} нормализовалось и в дальнейшем не отличалось от контрольных значений. В период от 1 до 5 лет вновь наблюдалась нормализация уровня экспрессии гена *FOXP3*, а при длительности болезни более 5 лет — достоверное его снижение [31, 37]. Нарастание процентного содержания T_{reg} в период до 6 мес может отражать их регулируемую роль при подавлении аутоиммунного ответа. Возможно, увеличение числа T_{reg} компенсирует их функциональный дефицит. Таким образом, при заболевании LADA функциональный дефицит T_{reg} возникает отсроченно, что, очевидно, обуславливает медленное прогрессирование аутоиммунной деструкции β -клеток.

Прогрессирование индуцированной аутоиммунной реакции при длительности заболевания от 1 до 5 лет по неизвестным пока причинам замедляется, несмотря на наличие антител. Возможно, индукция аутоиммунного процесса происходит на фоне имеющейся периферической инсулинорезистентности, характерной для больных LADA [38].

Низкая интенсивность экспрессии гена *FOXP3* (несмотря на отсутствие существенной разницы в содержании T_{reg} в крови), в сравнении с контролем, при любой продолжительности СД1 говорит о потере иммунологической толерантности и дефекте подавления аутоиммунного ответа при любом сроке заболевания.

LADA, в свою очередь, является гетерогенным заболеванием и подразделяется на подтипы LADA1 и LADA2. LADA1 отличается высоким титром антител, характеристиками, близкими к СД1, относительно быстрым развитием потребности в инсулине. При LADA2 титр антител низкий, потребность в инсулине развивается медленно, остаточная секреция сохраняется долгие годы (рис. 4).

В настоящее время все больше данных свидетельствует о том, что LADA является не только гетерогенной, но и гибридной формой СД, т.к. при LADA встречаются гены, характерные для 1-го и 2-го типа диабета. В частности, известно, что один из вариантов гена *TCF7L2* тесно связан с СД2, однако его частота также повышена у пациентов с LADA [39].

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа

Чрезвычайный интерес представляет существование моногенной формы аутоиммунного СД. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС1) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием гипопаратиреоза, кожно-слизистого кандидоза, первично-надпочечниковой недостаточности и рядом других аутоиммунных состояний (сахарный диабет, аутоиммунный гепатит, витилиго, алопеция и пр.) [40]. С открытием в 1997 г. гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*), ответственного за развитие АПС1, впервые была установлена моногенная природа аутоиммунного заболевания. Предполагается, что *AIRE* повышает регуляцию транскрипции органспецифических аутоантигенов в медуллярных тимус-эпителиальных клетках, что играет свою роль в негативной селекции органспецифических клеток тимуса [41]. Эти данные позволяют высказать предположение, что развитие аутоиммунного диабета в отсутствие ассоциации с генами главного комплекса гистосовместимости у некоторых больных может быть обусловлено не только участием других, отличных от *HLA*, генов, но и иметь моногенную природу с мутациями в неизвестных современной науке генах.

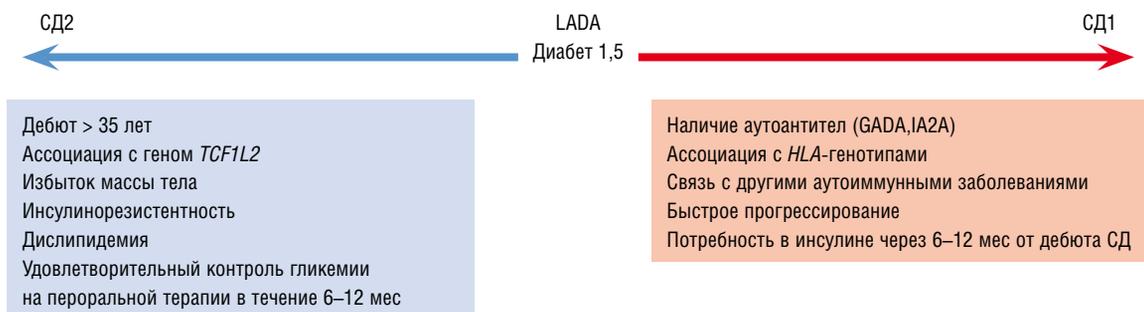


Рис. 4. LADA — гибридная форма аутоиммунного СД.

Заключение

Важность детального знания генетики СД1 и развивающихся нарушений аутоиммунитета очевидна как на уровне понимания патофизиологических механизмов развития различных его форм, так и при прогнозировании заболевания — шага, необходимого для проектирования новых методов интервенционного вмешательства. Развитие генетической технологии и знания человеческого генома позволят быстро получить надежные новые данные, и тогда будет еще более важно оценить относительную значимость различных генов и их биологическое значение, что является наиболее трудной задачей.

Источник финансирования

Финансирование исследования осуществлялось в рамках реализации НИР, утвержденной ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА. 2011. 801 с.
- Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хайтов Р.М., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Абрамов Д.Д. Иммуногенетика сахарного диабета 1 типа — от фундаментальных исследований к клинике. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 1: 75–80.
- Akesson K., Carlsson A., Ivarsson S.A., Johansson C., Weidby B.M., Ludvigsson J., Gustavsson B., Lernmark A., Kockum I. The non-inherited maternal HLA haplotype affects the risk for type 1 diabetes. *Int. J. Immunogenet.* 2009; 36 (1): 1–8. Doi: 10.1111/j.1744-313X.2008.00802.x.
- Nerup J., Platz P., Andersen O.O., Christy M., Lyngsoe J., Poulsen J.E., Ryder L.P., Nielsen L.S., Thomssen M., Svejgaard A. HL-A antigens and diabetes mellitus. *Lancet*. 1974; ii: 864–866.
- Кураева Т.Л., Титович Е.В., Прокофьев С.А., Петеркова В.А. Генетические и иммунологические технологии определения риска развития сахарного диабета 1 типа. Перспективы предупреждения болезни. Пос. для врачей. Под ред. И.И. Дедова. М. 2011. 24 с.
- Morgan M.P., Omenn G.S., Pietropaolo M. Immunology and Genetics of Type 1 Diabetes. *Mount Sinai J. Med.* 2008; 75: 314–327.
- Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Носиков В.В., Сергеев А.С. Медико-генетическое консультирование в семьях больных сахарным диабетом 1 типа. Метод. рекомендац. М. 2000. 35 с.
- Chern M.M., Anderson V.E., Barbosa J. Empirical Risk for Insulin — dependent Diabetes (IDD) in Sibs. *Diabetes*. 1982; 31: 1115–1118.
- Harjutsalo V., Lammi N., Karvonen M., Groop P. Age at onset of type 1 diabetes in parents and recurrence risk in offspring. *Diabetes*. 2010; 59: 210–214.
- Atkinson M.A. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2 (11), pii: a007641. Doi: 10.1101/cshperspect.a007641.
- Smith Ch. Statistical resolution of genetic heterogeneity in familial disease. *Ann. Hum. Genet.* 1976; 39 (3): 281–291.
- Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Титович Е.В., Зильберман Л.И. Прогнозирование и профилактика сахарного диабета в детском возрасте. Пос. для врачей. М.: Институт проблем управления здравоохранением. 2009. 55 с.
- Noble J.A., Valdes A.M., Cook M., Klitz W., Tomson G., Erlich N.A. The role of HLA-class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: Molecular analysis of 180 Caucasian, Multiplex families. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59: 1134–1148.
- Morgan M.P., Omenn G.S., Pietropaolo M. Immunology and Genetics of Type 1 Diabetes. *Mount Sinai J. Med.* 2008; 75: 314–327.
- Титович Е.В., Кураева Т.Л., Данилова Г.И., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Никитин А.Н., Прокофьев С.А., Зильберман Л.И., Цитлидзе Н.М., Носиков В.В., Дедов И.И. Изучение ассоциации сахарного диабета 1 типа с полиморфными аллелями генов HLA II класса в якутской и русской популяциях. *Сахарный диабет*. 2009; 3: 28–33.
- Зильберман Л.И., Титович Е.В., Кураева Т.Л., Дедов И.И., Прокофьев С.А. The association CTLA-4 single nucleotide polymorphisms (-318C/T and 49A/G) and HLA-haplotypes in type 1 diabetes mellitus in Moscow population. Abstracts for the 35th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). *Ljubljana, Slovenia*. 2009.
- Thomson G. HLA DR antigens and susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Hum. Genet.* 1984; 36: 1309–1317.
- Дедов И.И., Кураева Т.Л., Титович Е.В. Медико-генетическое консультирование и профилактика сахарного диабета 1 типа. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА. 2011. С. 281–307.
- Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyurus E., Green A., Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–2003: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009; 373: 2027–2033.
- Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н., Степанова С.М., Петеркова В.А., Дедов И.И. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее. *Сахарный диабет*. 2014; 3: 83–89.
- Atkinson M.A. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. Doi: 10.1101/cshperspect.a007641, 1–18.
- Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 271 с.
- Иванова О.Н., Прокофьев С.А., Смирнова Н.Б., Тишина Ю.В., Бардымова Т.П., Данилова Г.И., Коваленко Т.В., Титович Е.В., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Дедов И.И. Полиморфные маркеры гена RPTN22: ассоциация с сахарным диабетом 1-го типа в ряде популяций РФ, межпопуляционное сравнение частот. *Сахарный диабет*. 2013; 2: 4–11.
- Копылова О.И., Кураева Т.Л., Лаврикова Е.Ю., Титович Е.В., Никитин А.Г., Смирнова Г.Е., Петеркова В.А., Дедов И.И., Носиков В.В. Полиморфные маркеры генов IL2RA и IL2: популяционные различия в ассоциации с сахарным диабетом типа 1. *Сахарный диабет*. 2012; 1: 14–18.
- Копылова О.И., Кураева Т.Л., Лаврикова Е.Ю., Титович Е.В., Никитин А.Г., Смирнова Г.Е., Петеркова В.А., Дедов И.И., Носиков В.В. Ассоциация полиморфного маркера G6230A гена *CTLA4* с сахарным диабетом 1 типа у больных русского происхождения. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 4: 14–17.
- Tuomi T., Groop L.C., Zimmet P.Z., Rowley M.J., Knowles W., Mackay I.R. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulindependent onset of disease. *Diabetes*. 1993; 42: 359–362.
- Hawa M.I., Kolb H., Schloot N. et al. The Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with

- a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013; 36: 908–913.
28. Zhou Z., Xiang Y., Ji L. et al. and the LADA China Study Group. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes*. 2013; 62: 543–550.
 29. Hunt Sorgjerd E.P., Skorpen F., Kvaloy K., Midthjell K., Grill V. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway. *Diabetologia*. 2012; 55: 1310–1318.
 30. Никонова Т.В. Сахарный диабет 1 типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуно-генетические и гормонально-метаболические аспекты. Автореф. дис. ... докт.мед.наук. М. 2011. 42 с.
 31. Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., Горелышева В.А., Прокофьев С.А., Степанова С.М., Тишина Ю.В., Карпухин А.В. Иммуногенетические особенности (LADA). *Сахарный диабет*. 2011; 1: 28–35.
 32. Lawson J.M., Tremble J., Dayan C., Beyan H., Leslie R.D.G., Peakman M., Tree T.I.M. Increased resistance to CD4+CD25hi regulatory T cell-mediated suppression in patients with type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 154: 353–359.
 33. Zheng Y., Rudenski A.Y. FoxP3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nat. Immunol.* 2007; 8: 457–462.
 34. Ziegler S.F. FOXP3: of mice and men. *Ann. Rev. Immunol.* 2006; 24: 209–226.
 35. Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., Карпухин А.В., Дедов И.И. Роль регуляторных CD4+CD25+highT-лимфоцитов и их функциональной активности в развитии и прогрессировании сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2010; 3: 25–29.
 36. Apanovich P.V., Nikonova T.V., Apanovich N.V., Shestakova M.V., Karpukhin A.V. The expression of FoxP3, IFN γ and IL4 on different stages of type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Hum. Gen.* 2008; 16 (Suppl. 2); 694.
 37. Nikonova T.V., Pekareva E.V., Gorelysheva V.A., Apanovich P.V., Prokofyev S.A., Dedov I.I. The role of regulatory CD4+CD25+ T-lymphocytes and FoxP3 expression in evolution and progression of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2010; 53 (Suppl. 1): 181–182.
 38. Nikonova T.V., Pekareva E.V., Smirnova O.M., Dedov I.I. Metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes*. 2011; 3 (Suppl. 1): 151–152.
 39. Tuomi T., Santoro N., Caprio S., Cai M., Weng J.L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014; 383: 1084–1094.
 40. Orlova E.M., Bukina A.M., Kuznetsova E.S., Kareva M.A., Zakharova E.U., Peterkova V.A., Dedov I.I. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1 in Russian Patients: Clinical Variants and Autoimmune Regulator Mutations. *Horm. Res. Paediatr.* 2010; 73: 449–457.
 41. Anderson M.S., Venanzi E.S., Chen Z., Berzins S.P., Benoist C., Marhis D. The cellular mechanism of Aire control of T cell tolerance. *Immunity*. 2003; 23: 227–239.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дедов Иван Иванович, академик РАН, директор Эндокринологического научного центра

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (495) 500-00-91, **e-mail:** dedov@endocrincentr.ru

Шестакова Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор Института диабета Эндокринологического научного центра

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (499) 124-45-00, **e-mail:** nephro@endocrincentr.ru

Кураева Тамара Леонидовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая детским отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии Эндокринологического научного центра

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (495) 668-20-63, **e-mail:** endiab@mail.ru

Титович Елена Витальевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник детского отделения сахарного диабета Института детской эндокринологии Эндокринологического научного центра

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (499) 124-45-40, **e-mail:** lenatitovich@mail.ru

Никонова Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Отделения программного обучения и лечения Эндокринологического научного центра

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (499) 500-01-44, **e-mail:** tatiana_nikonova@mail.ru