

УДК 616.379-008.64: 616.441-002: 612.017.1

**АУТОАНТИТЕЛА У ЛИЦ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ
НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА**

Л.А.Болотская, А.А.Тарлюн

**AUTOANTIBODIES IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS
WITH UNDERLYING TYPE 1 DIABETES**

L.A.Bolotskaia, A.A.Tarliun

Сургутский государственный университет ХМАО-Югры, pathology528@mail.ru

Обследовано 25 пациентов, имеющих сочетанную патологию: аутоиммунный тиреоидит и сахарный диабет 1 типа, и 30 практически здоровых человек контрольной группы. Выявлена зависимость уровня аутоантител к компонентам поджелудочной и щитовидной желез от функционального состояния щитовидной железы и длительности течения аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: сахарный диабет тип 1, аутоиммунный тиреоидит, аутоантитела

We examined 25 patients having the combined pathology: autoimmune thyroiditis with underlying type 1 diabetes, and 30 almost healthy people in the control group. We found out the dependence of the level of thyroid and pancreatic autoantibodies on the functional state of thyroid gland and duration of autoimmune thyroiditis.

Ключевые слова: *type 1 diabetes, autoimmune thyroiditis, autoantibodies*

Известно, что дисфункция щитовидной железы приводит к развитию метаболических изменений организма. В частности, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) приводит к развитию гипотиреоза. Тиреоидная недостаточность в свою очередь неблагоприятно воздействует на иммунную систему, на состояние других органов и систем. В последнее время все чаще обсуждаются вопросы возникновения аутоантител (аутоАТ) к поджелудочной железе при заболевании АИТ и, как следствие, развития сахарного диабета (СД) 1 типа [1-3]. Несмотря на видимость острого начала, СД 1 типа развивается постепенно. Латентный период может продолжаться в течение нескольких лет. Клинические симптомы появляются только после разрушения 75% β -клеток. При аутопсийном исследовании ткани поджелудочной железы больных СД 1 типа обнаруживаются явления инсулита — специфического воспаления, характеризующегося инфильтрацией островков лимфоцитами и моноцитами [2-5].

Самые ранние стадии доклинического периода СД 1 типа характеризуются появлением клонов аутореактивных Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины, что приводит к разрушению β -клеток. В качестве предполагаемых первичных аутоантигенов, вызывающих при определенных условиях пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов, на сегодняшний день рассматриваются инсулин, глутаматдекарбоксилаза, heat-shock protein 60, фогрин [6-8].

В ответ на разрушение β -клеток плазматические клетки секретируют аутоАТ к различным антигенам β -клеток, которые не принимают непосредственного участия в аутоиммунной реакции, но свидетельствуют о наличии аутоиммунного процесса. Данные АутоАТ относятся к классу иммуноглобулинов G и рассматриваются как иммунологические маркеры аутоиммунного повреждения β -клеток. Выделяют островково-клеточные аутоантитела (ICA — совокупность аутоАТ к различным цитоплазматическим антигенам β -клетки), специфические только для β -клеток аутоАТ к инсулину, антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), к фосфотирозинфосфатазе (IA-2), фогрину. АутоАТ к антигенам β -клеток являются важнейшими маркерами аутоиммунной деструкции β -клеток и появляются они при типичном СД 1 типа намного раньше, чем развивается его клиническая картина. АутоАТ к островковым клеткам появляются в сыворотке за 5–12 лет до первых клинических проявлений СД, их титр увеличивается на поздней стадии доклинического периода [3,4,9-12].

Поскольку СД 1 типа является хроническим аутоиммунным заболеванием, сопровождающимся деструкцией β -клеток островков Лангерганса, очень важен ранний и точный прогноз заболевания на предклинической (асимптоматической) стадии. Это позволит остановить клеточную деструкцию и максимально сохранить клеточную массу β -клеток [1,3,4,10,13-16].

Материал и методы

Были обследованы 25 пациентов в возрасте от 20 до 43 лет, имеющих сочетанную патологию АИТ + СД 1 тип, и контрольная группа из 30 практически здоровых человек (доноры).

Всем пациентам было произведено исследование уровня гормонов крови: тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина, аутоАТ к тиреопероксидазе (ТПО), аутоАТ к рецептору инсулина, аутоАТ к собственным компонентам поджелудочной железы с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) на стандартных плашках по методике «БиоХимМак». Оптическую плотность определяли на спектрофотометре «Reader Pasteur LP-400», длина волны 450 нм, по результатам которой строили калибровочную кривую. Гормональное исследование сыворотки крови у пациентов проводилось натошак на анализаторе Sample Report Access 2 Immunoassay System S/N 506414. Биохимическое исследование крови по показателям углеводного обмена проводилось натошак на анализаторе Olympus 640.

Статистический анализ полученных цифровых данных проводился при помощи пакетов статистических программ (MICROSOFT ACCESS, EXCEL for Windows; STATISTICA 6). Для удобства восприятия количественные данные представлены в виде $M \pm m$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего). Достоверность различий между двумя независимыми количественными переменными оценивали, используя двусторонний вариант критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе 12 (48%) пациентов находились в гипотиреоидном состоянии, 13 (52) — в эутиреоидном (см. табл.).

Уровень аутоАТ к рецептору инсулина был в 2 раза выше в группе пациентов с АИТ в гипотиреоидном состоянии — $6,71 \pm 0,9$ IU/ml ($p < 0,01$) в сравнении с пациентами, находящимся в эутиреозе — $3,5 \pm 1,1$ IU/ml ($p < 0,01$). Наибольший уровень аутоАТ к рецептору инсулина регистрировался у пациентов с длительным периодом заболевания АИТ (более 5 лет).

Подобная картина наблюдается с содержанием аутоАТ к собственным компонентам поджелудочной железы: титр аутоАТ двухкратно превышал показатели у больных с гипотиреозом в сравнении с пациентами с эутиреозом: $4,5 \pm 1,1$ IU/ml и $2,1 \pm 0,1$ IU/ml соответственно ($p < 0,01$).

Уровень антител к ТПО был выше в группе с гликемией более 8 мм/л — $1080 \pm 245,1$ IU/ml ($p < 0,05$), в сравнении с группой, где глюкоза в крови была менее 8 мм/л и в сравнении с контрольной группой — $5,6 \pm 3,2$ IU/ml ($p < 0,05$).

Показатели углеводного обмена, гормонального профиля и АутоАТ в крови больных АИТ и СД 1 типа в сравнении с контрольной группой

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Исследуемая группа (n = 25)	
		Гипотиреоз (n = 12)	Эутиреоз (n = 13)
Гликемия базальная, ммоль/л	4,5±0,6	5,3±0,1	4,9±0,3
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	7,8±0,1	8,0±0,1	7,9±0,1
HbA1c, %	6,1±0,1	6,2±0,1	6,0±0,1
АутоАТ к ТГ, МЕ/мл	0	1,6±0,2 <i>p</i> < 0,01	1,3±0,2 <i>p</i> < 0,01
АутоАТ к ТПО, МЕ/мл	5,6±3,2	1080±245,1 <i>p</i> < 0,01	534±23,5 <i>p</i> < 0,01
АутоАТ к инсулину, МЕ/мл	0	6,71±0,9 <i>p</i> < 0,01	3,5±1,1 <i>p</i> < 0,01
АутоАТ к рТТГ, МЕ/мл	0	0	0
АутоАТ к собственным компонентам поджелудочной железы, МЕ/мл	0	4,5±1,1 <i>p</i> < 0,01	2,1±0,1 <i>p</i> < 0,01
свТЗ, пмоль/л	2,1±0,1	2,6±0,1	2,1±0,1
свТ4, пмоль/л	1,02±0,2	1,1±0,1	1,3±0,1
ТТГ, МЕ/мл	3,2±0,1	4,5±0,3 <i>p</i> < 0,001	3,7±0,1

Выводы

1. Количество аутоАТ к рецептору инсулина и аутоАТ к собственным компонентам поджелудочной железы зависят от нарушения функции щитовидной железы при сочетанной патологии АИТ и СД 1 типа.

2. Чем длительнее заболевание АИТ, тем выше уровень аутоАТ к рецептору инсулина, аутоАТ к собственным компонентам поджелудочной железы при СД 1 типа.

3. Проблема функционального состояния поджелудочной железы с АИТ требует разработки стратегии обследования, профилактики и лечения у данных пациентов.

1. Каминский А.В. Сахарный диабет. Непростые вопросы диагностики // Международный эндокринологический журнал. 2012. №3(43). С.43-47.
2. Ларина А.А., Трошина Е.А. Аутоиммунные заболевания, ассоциированные с сахарным диабетом 1-го типа: возможное взаимодействие // Проблемы эндокринологии. 2013. №1. 35-42.
3. Репина Е.А. Общие генетические маркеры сахарного диабета 1-го типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Сахарный диабет. 2011. №2. С. 23-31.
4. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Прокофьев С.А. Функциональное состояние β-клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медлен-

но прогрессирующим аутоиммунным диабетом у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2004. № 1. С.18-22.

5. Кандрор В.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и апоптоз // Проблемы эндокринологии. 2002. Т.48. №1. С.45-48.
6. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2004. №33. P.1-16.
7. Brent G.A. Graves' disease // N. Engl. J. Med. 2008. №358. P.2594-2605.
8. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М. и др. Клиническая значимость определения HLA-DRB1-генотипов, ассоциированных с предрасположенностью или устойчивостью к сахарному диабету 1 типа в различных этнических группах России // Сахарный диабет. 2007. №3. С.2-5.
9. Yoschiara A., Isozaki O., Okubo Y., Takano K. Anti-Glutamic Acid Decarboxylase Antibody in Graves' Disease Is A Possible Indicator for The Unlikelihood of Going into Remission with Antithyroid Agents // Endocr. J. 2009. №56. P.269-274.
10. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Проблемы эндокринологии. 2002. Т.48. №2. С.6-13.
11. Рымар О.Д., Микитинская О.К., Максимов В.Н. Роль генетических факторов в этиологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Сибирский медицинский журнал. 2011. №26(4/2). С.34-41.
12. Рымар О.Д., Пьянкова А.К., Максимов В.Н. Мустафина С.В. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. №4. Т.9. С.39-45.
13. Татарчук Т.Ф., Зелинская Н.Б., Бачинская И.В. Антитканевые аутоантитела у девочек препубертатного и пубертатного периода страдающих аутоиммунным тиреоидитом // Таврический медицинско-биологический вестник. 2013. Т.16. №2. Ч.1 (62). С.232-233.
14. Дедов И.И., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П. Клинические, генетические и метаболические особенности сахарного диабета у больных бурятской популяции // Сахарный диабет. 2006. №3. С.2-5.
15. Barker J.M. Clinical review: Type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic associations and screening. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. №91. P.1210-1217.
16. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А. и др. HLA-гаплотипы, аутоантитела к β-клеткам: роль в прогнозировании сахарного диабета 1-го типа (результаты 11-летнего наблюдения) // Сахарный диабет. 2010. №4. С.12-17.

References

1. Kaminskii A.V. Sakharnyi diabet. Neprostyle voprosy diagnostiki [Diabetes mellitus. Difficulties in diagnostics]. Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal – International Journal of Endocrinology, 2012, no. 3(43), pp. 43-47.
2. Larina A.A., Troshina E.A. Autoimmunnye zabolovaniia, assotsiirovannye s sakharным diabetom 1-go tipa: vozmozhnoe vzaimovlianie [Autoimmune diseases associated with type 1 diabetes mellitus: possible interplay]. Problemi Endocrinologii – Problems of Endocrinology, 2013, vol. 59, no. 1, pp. 35-42.
3. Repina E.A. Obshchie geneticheskie markery sakharного diabetа 1-go tipа i autoimmunnykh zabolovaniі shchitovidnoi zhelezy [The role of common genetic markers in susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroid diseases]. Sakharnyi diabet – Diabetes Mellitus, 2011, no. 2, pp. 23-31.
4. Smirnova O.M., Kononenko I.V., Prokofev S.A. Funktsional'noe sostoianie β-kletok, imunologicheskie i kliniko-biokhimicheskie kharakteristiki u bol'nykh s medlenno progressiruiushchim autoimmunnym diabetom u vzroslykh [Functional state of β-cells and clinical, biochemical, and immunological characteristics in patients with slowly progressing autoimmune diabetes of adults]. Problemi Endocrinologii – Problems of Endocrinology, 2004, vol. 50, no. 1, pp. 18-22.

5. Kandror V.I. Autoimmunnye zabolevaniia shchitovidnoi zhelezy i apoptoz [Apoptosis and autoimmune thyroid diseases]. *Problemi Endocrinologii – Problems of Endocrinology*, 2002, vol. 48, no. 1, pp. 45-48.
6. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2004, no. 33, pp. 1-16.
7. Brent G.A. Graves' disease. *New England Journal of Medicine*, 2008, no. 358, pp. 2594-2605.
8. Alekseev L.P., Dedov I.I., Khaitov R.M., Boldyreva M.N., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Kuraeva T.L., Prokof'ev S.A. Klinicheskaiia znachimost' opredeleniia HLA-DRB1-genotipov, assotsiirovannykh s predraspolozhennost'iu ili ustoichivost'iu k sakharnomu diabētu 1 tipa v razlichnykh etnicheskikh gruppakh Rossii [Clinical significance of determination of the HLA-DRB1 genotypes associated with underlying risk for type 1 diabetes, or immunity to it, in various ethnic groups in Russia]. *Sakharnyi diabet – Diabetes Mellitus*, 2007, no. 2, pp. 2-5.
9. Yoschiara A., Isozaki O., Okubo Y., Takano K. Anti-glutamic acid decarboxylase antibody in Graves' disease is a possible indicator for the unlikelyhood of going into remission with antithyroid agents. *Endocrine Journal*, 2009, vol. 56, no. 2, pp. 269-274.
10. Dedov I.I., Troshina E.A., Antonova S.S., Aleksandrova G.F., Zilov A.V. Autoimmunnye zabolevaniia shchitovidnoi zhelezy: sostoianie problemy [Autoimmune thyroid diseases: current state]. *Problemi Endocrinologii – Problems of Endocrinology*, 2002, vol. 48, no. 2, pp. 6-13.
11. Rymar O.D., Mikitinskaia O.K., Maksimov V.N. Rol' geneticheskikh faktorov v etiologii autoimmunnykh zabolevanii shchitovidnoi zhelezy [The role of genetic factors in the etiology of autoimmune thyroid diseases]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal – Siberian Journal of Medicine*, 2011, no. 26(4/2), pp. 34-41.
12. Rymar O.L., P'iankova A.K., Maksimov V.N., Mustafina S.V. Semeinye sluchai autoimmunnykh zabolevanii shchitovidnoi zhelezy [Family history of autoimmune thyroid disease]. *Klinicheskaiia i eksperimental'naia tireoidologiya – Clinical and Experimental Thyroidology*, 2013, vol. 9, no. 4, pp. 39-45.
13. Tatarchuk T.F., Zelinskaia N.B., Bachinskaia I.V. Antitkanevye autoantitela u devochek prepubertatnogo i pubertatnogo perioda stradaiushchikh autoimmunnym tireoiditom [Anti-tissue autoantibodies in girls of prepubertal and pubertal age suffering from autoimmune thyroiditis]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*, 2013, vol. 16, no. 2(62), part 1, pp. 232-233.
14. Dedov I.I., Kolesnikova L.I., Bardymova T.P. Klinicheskie, geneticheskie i metabolicheskie osobennosti sakharnogo diabeta u bol'nykh buriatskoi populiatsii [Clinical, genetic, and metabolic features of diabetes mellitus in patients of the Buryat population]. *Sakharnyi diabet – Diabetes Mellitus*, 2006, no. 3, pp. 2-5.
15. Barker J.M. Clinical review: Type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic associations and screening. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, no. 91, pp. 1210-1217.
16. Titovich E.V., Kuraeva T.L., Prokof'ev S.A., Peterkova V.A., Dedov I.I. HLA-gaplotipy, autoantitela k β -kletkam: rol' v prognozirovanii sakharnogo diabeta 1-go tipa (rezul'taty 11-letnego nabludeniia) [HLA-haplotypes, anti- β cell antibodies: their role in prognostication of type 1 diabetes mellitus (results of 11-year observation)]. *Sakharnyi diabet – Diabetes Mellitus*, 2010, no. 4, pp. 12-17.