

Сахарный диабет 1-го типа

Сахарный диабет это синдром хронической гипергликемии, развивающийся в результате воздействия генетических и экзогенных факторов.

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) — аутоиммунное заболевание, развивающееся при наследственной предрасположенности к нему под действием провоцирующих факторов внешней среды (вирусная инфекция?, цитотоксические вещества?). Вероятность развития заболевания повышают следующие факторы риска ИЗСД:

- отягощенная по сахарному диабету наследственность;
- аутоиммунные заболевания, в первую очередь эндокринные (аутоиммунный тиреоидит, хроническая недостаточность коры надпочечников);
- вирусные инфекции, вызывающие воспаление островков Лангерганса (инсулит) и поражение β -клеток.

Этиология

Генетические факторы и маркеры

В настоящее время роль генетического фактора как причины сахарного диабета окончательно доказана. Это основной этиологический фактор сахарного диабета. ИЗСД считается полигенным заболеванием, в основе которого лежат по меньшей мере 2 мутантных диабетических гена в 6 хромосоме. Они связаны с HLA-системой (Д-локусом), которая определяет индивидуальный, генетически обусловленный ответ организма и β -клеток на различные антигены.

Гипотеза полигенного наследования ИЗСД предполагает, что при ИЗСД имеются два мутантных гена (или две группы генов), которые рецессивным путем передают по наследству предрасположенность к аутоиммунному поражению инсулярного аппарата или повышенную чувствительность β -клеток к вирусным антигенам либо ослабленный противовирусный иммунитет.

Kozak (1982) установил степень предсказуемого риска для родственников больных ИЗСД (табл. 37).

Табл. 37. Степень риска ИЗСД у родственников больных сахарным диабетом

Родственники больных ИЗСД	Риск по ИЗСД
Мужчина — монозиготный близнец больного ИЗСД	30-35%
Потомство супружеской пары, один из родителей болен ИЗСД, другой — ИНСД	8-10%
Потомство супружеской пары с ИЗСД	23%
Родители больных ИЗСД	1.6%
Дети больных ИЗСД	5-10%
Дети супружеской пары, если один из родителей болен ИЗСД	5-8%

Генетическая предрасположенность к ИЗСД связана с определенными генами HLA-системы, которые считаются маркерами этой предрасположенности.

Согласно Д. Фостер (1987) один из генов восприимчивости к ИЗСД расположен на 6 хромосоме, так как имеется выраженная связь между ИЗСД и определенными антигенами лейкоцитов человека (HLA), которые кодируются генами главного комплекса гистосовместимости, локализованными на этой хромосоме.

В зависимости от типа кодируемых белков и их роли в развитии иммунных реакций, гены главного комплекса гистосовместимости подразделяются на 3 класса. Гены I класса включают локусы A, B, C, которые кодируют антигены, присутствующие на всех ядродержащих клетках, их функция заключается прежде всего в защите от инфекции, особенно вирусной. Гены II класса расположены в D-области, которая включает локусы DP, DQ, DR. Гены этих локусов кодируют антигены, которые экспрессируются только на иммунокомпетентных клетках: моноцитах, Т-лимфоцитах, β-лимфоцитах. Гены III класса кодируют компоненты комплемента, фактора некроза опухоли и транспортеров, связанных с процессингом антигена.

Предрасположенность к ИЗСД наиболее часто сочетается со следующими антигенами HLA-системы: DR3, DR4. Они обнаруживаются почти у 95% больных ИЗСД, в то время как в здоровой популяции — у 16%. Генотипы DR2 и DR5, наоборот, рассматриваются как гены-протекторы, защищающие от развития ИЗСД.

В последние годы наибольшее значение, как факторам риска развития ИЗСД, придают антигенам локуса DQ (DQw2, DQw8). Предполагается, что в развитии предрасположенности к ИЗСД имеет значение взаимодействие генов локуса DQ с генами I и II классов, а также с генами, расположенными вне главного комплекса гистосовместимости. Менее значимым, но также в определенной мере предрасполагающим к развитию ИЗСД является обнаружение HLA-Bg и B15.

Считается, что при наличии у пациента HLA B8 риск заболеть ИЗСД увеличивается в 2.5-3 раза, HLA B15 — в 2-2.5 раза, HLA B8+B15 — в 9.5-10 раз, HLA DR3 — в 3.5-4 раза, HLA D4 — в 4.5-5 раз, HLA DR3 + DR4 — в 9-9.5 раз.

В последние годы сформировалось представление о том, что в наследовании ИЗСД, кроме генов HLA-системы (хромосома 6), принимает участие также ген, кодирующий синтез инсулина (хромосома 11); ген, кодирующий синтез тяжелой цепи иммуноглобулинов (хромосома 14); ген, отвечающий за синтез β-цепи Т-клеточного рецептора (хромосома 7) и др.

У лиц с наличием генетической предрасположенности к ИЗСД изменена реакция на факторы окружающей среды. У них ослаблен противовирусный иммунитет и они чрезвычайно подвержены цитотоксическому повреждению β-клеток вирусами и химическими агентами.

Вирусная инфекция

Вирусная инфекция может являться фактором, провоцирующим развитие ИЗСД. Наиболее часто появлению клиники ИЗСД предшествуют следующие вирусные инфекции: краснуха (вирус краснухи имеет тропизм к островкам поджелудочной железы, накапливается и может реплицироваться в них); вирус Коксаки В, вирус гепатита В (может реплицироваться в инсулярном аппарате); эпидемического паротита

(через 1-2 года после эпидемии паротита резко увеличивается заболеваемость ИЗСД у детей); инфекционного мононуклеоза; цитомегаловирус; вирус гриппа и др. Роль вирусной инфекции в развитии ИЗСД подтверждается сезонностью заболеваемости (часто впервые диагностируемые случаи ИЗСД у детей приходятся на осенние и зимние месяцы с пиком заболеваемости в октябре и январе); обнаружением высоких титров антител к вирусам в крови больных ИЗСД; обнаружением с помощью иммунофлуоресцентных методов исследования вирусных частиц в островках Лангерганса у людей, умерших от ИЗСД. Роль вирусной инфекции в развитии ИЗСД подтверждена в экспериментальных исследованиях. М. И. Балаболкин (1994) указывает, что вирусная инфекция у лиц с генетической предрасположенностью к ИЗСД участвует в развитии заболевания следующим образом:

- вызывает острое повреждение β -клеток (вирус Коксаки);
- приводит к персистенции вируса (врожденная цитомегаловирусная инфекция, краснуха) с развитием аутоиммунных реакций в островковой ткани.

Патогенез

В патогенетическом плане различают три вида ИЗСД: вирусиндуцированный, аутоиммунный, смешанный аутоиммунно-вирус-индуцированный. Однако такое подразделение в определенной мере условно, так как аутоиммунный механизм имеет значение при всех патогенетических формах ИЗСД, тем более, что в настоящее время доказано наличие антигенных эпитопов, общих для β -клеток и панкреатотропных вирусов (молекулярная мимикрия). Это приводит к тому, что иммунный ответ организма, первоначально направленный против антигена вируса, в дальнейшем становится направленным против β -клеток островков Лангерганса. Кроме того, независимо от особенностей патогенеза ИЗСД, при любом патогенетическом варианте развивается деструкция β -клеток островков поджелудочной железы.

В настоящее время актуальны следующие модели деструкции β -клеток и, следовательно, патогенеза ИЗСД.

Копенгагенская модель (Negrin и соавт., 1989). Согласно копенгагенской модели, патогенез ИЗСД выглядит следующим образом:

- антигены панкреатотропных факторов (вирусы, цитотоксические химические вещества и др.), поступившие в организм, с одной стороны, повреждают β -клетки и приводят к высвобождению антигена β -клеток; с другой стороны, поступившие извне антигены взаимодействуют с макрофагом, фрагменты антигена связываются с HLA-антигенами локуса D и образовавшийся комплекс выходит на поверхность макрофага (т.е. происходит экспрессия антигенов DR). Индуктором экспрессии HLA-DR является γ -интерферон, который производится Т-лимфоцитами-хелперами;
- макрофаг становится антигенпредставляющей клеткой и секретирует цитокин интерлейкин-1, который вызывает пролиферацию Т-лимфоцитов-хелперов, а также угнетает функцию β -клеток островков Лангерганса;
- под влиянием интерлейкина-1 стимулируется секреция Т-лимфоцитами-хелперами лимфокинов: γ -интерферона и фактора некроза опухоли (ФНО);
- γ -интерферон и ФНО непосредственно участвуют в деструкции β -клеток островков Лангерганса. Кроме того, γ -интерферон индуцирует экспрессию антигенов HLA II класса на клетках эндотелия капилляров, а интерлейкин-1 увеличивает проницаемость капилляров и вызывает экспрессию антигенов HLA

I и II классов на β -клетках островков. β -клетка, экспрессирующая HLA-DR, сама становится аутоантигеном, таким образом формируется порочный круг деструкции новых β -клеток. Указанные процессы схематично представлены на рис. 2.

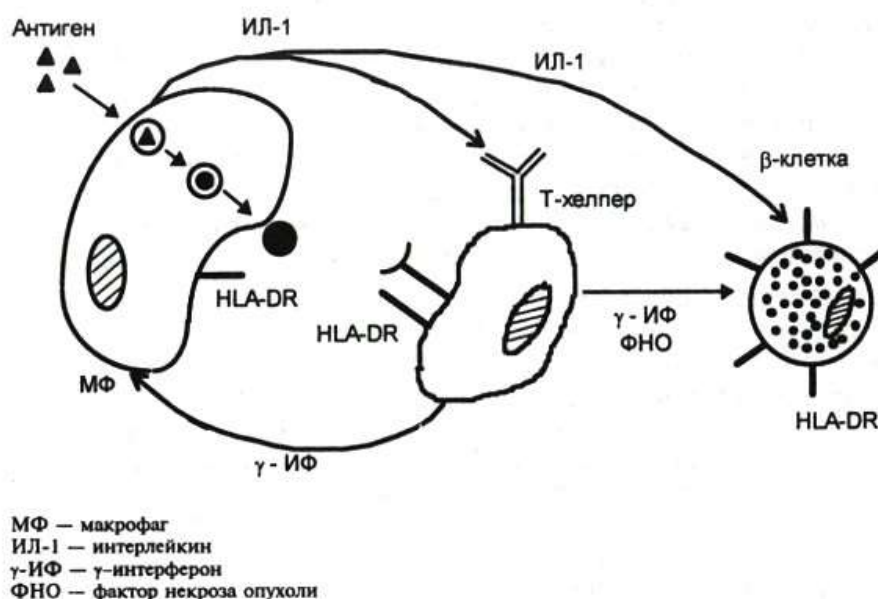


Рис. 2. Копенгагенская модель деструкции β -клетки.

Лондонская модель деструкции β -клеток (Bottazzo и соавт., 1986). В 1983 г. Bottazzo обнаружил aberrантную (т.е. не свойственную норме) экспрессию молекул HLA-D-локуса на β -клетках островков Лангерганса у больных ИЗСД. Этот факт является основным в лондонской модели деструкции β -клеток. Механизм повреждения β -клеток запускается взаимодействием внешнего антигена (вируса, цитотоксического фактора) с макрофагом (также, как и в копенгагенской модели). Aberrантная экспрессия антигенов DR3 и DR4 на β -клетках индуцируется влиянием ФНО и γ -интерферона при высокой концентрации интерлейкина-1.

β -клетка становится аутоантигеном. Островок инфильтрируется Т-хелперами, макрофагами, плазматическими клетками, продуцируется большое количество цитокинов, развивается выраженная иммуно-воспалительная реакция с участием цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Все это ведет к деструкции β -клеток. В последнее время важное значение в деструкции β -клеток придается азоту оксиду (NO). Азота оксид образуется в организме из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы. Установлено, что в организме имеется 3 изоформы NO-синтазы: эндотелиальная, нейрональная и индуцированная (иNO-синтаза). Под влиянием эндотелиальной и нейрональной NO-синтаз из L-аргинина образуется азота оксид, участвующий в процессах передачи возбуждения в нервной системе, а также обладающий вазодилатирующим свойством. Под влиянием иNO-синтазы из L-аргинина образуется азота оксид, обладающий цитотоксическим и цитостатическим эффектами.

Установлено, что под влиянием интерлейкина-1 происходит экспрессия иNO-синтазы в β -клетках островков Лангерганса и непосредственно в β -клетках образуется большое

количество цитотоксического азота оксида, вызывающего их деструкцию и угнетающего секрецию инсулина.

Ген HNO-синтазы локализуется на 11 хромосоме рядом с геном, кодирующим синтез инсулина. В связи с этим существует предположение, что в развитии ИЗСД имеют значение одновременные изменения структуры этих генов 11 хромосомы.

Помимо вышеназванных механизмов деструкции β -клеток огромную роль играют аутоиммунные процессы. У больных ИЗСД обнаруживаются различные виды антител к антигенам-компонентам островков:

- антитела к цитоплазме островковых клеток (цитоплазматические антитела), они могут реагировать со всеми типами эндокринных клеток островков;
- антитела к поверхностному антигену островковых клеток, которые взаимодействуют преимущественно с β -клетками;
- комплементзависимые цитотоксические антитела;
- антитела к инсулину и проинсулину;
- антитела к глутаматдекарбоксилазе, которая считается специфическим антигеном β -клеток. Этот фермент катализирует превращение глутамата в ГАМК. Синтез глутаматдекарбоксилазы кодируется геном, расположенным на 10 хромосоме. Обнаружено сходство антигенных детерминант глутаматдекарбоксилазы и вирусов Коксаки (молекулярная мимикрия).

Антитела к компонентам β -клеток, в первую очередь глутаматдекарбоксилазе, появляются за 8-10 лет до развития ИЗСД (если в основе ИЗСД первично лежат аутоиммунные механизмы). При вирусиндуцированном ИЗСД антитела впервые обнаруживаются в период вирусной инфекции.

Факторы, которые вызывают трансформацию β -клетки в аутоантиген, окончательно не известны. Наиболее аргументированной является точка зрения, согласно которой экспрессия HLA-DR— антигенов β -клетками, чему может способствовать врожденный дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов, трансформирует β -клетку в аутоантиген — своего рода антигенпредставляющую клетку. Развивается сенсбилизация лимфоцитов (В-лимфоцитов, К-клеток, Т-лимфоцитов-эффекторов) к измененной β -клетке. Образуются антитела к β -клеткам, ее компонентам, формируются иммунные комплексы, которые активируют комплемент, развивается аутоиммунный инсулит, деструкция β -клеток. К-лимфоциты проявляют цитолитическое влияние на β -клетки в присутствии антител к ним, а Т-лимфоциты-эффекторы оказывают непосредственный цитолитический эффект на β -клетки. Итогом аутоиммунного инсулита является деструкция подавляющего большинства β -клеток островков Лангерганса и развитие абсолютной инсулиновой недостаточности.

После почти полной деструкции β -клеток явления аутоиммунного инсулита затихают и антитела к β -клеткам обнаруживаются редко, титр их уже невелик.

В патогенезе ИЗСД имеет значение также генетически обусловленное снижение способности β -клеток к регенерации у лиц, предрасположенных к ИЗСД. β -Клетка является высоко специализированной и имеет очень низкую способность к регенерации. Обнаружен ген регенерации β -клеток. В норме регенерация β -клеток осуществляется в течение 15-30 суток.

В современной диабетологии предполагается следующая стадийность развития ИЗСД.

- Первая стадия — генетическая предрасположенность, обусловленная наличием определенных антигенов HLA-системы, а также генами 11 и 10 хромосом.
- Вторая стадия — инициация аутоиммунных процессов в β -клетках островков под влиянием панкреатотропных вирусов, цитотоксических веществ и каких-либо других неизвестных факторов. Важнейшим моментом на этой стадии является экспрессия β -клетками HLA-DR-антигенов и глутаматдекарбоксилазы, в связи с чем они становятся аутоантигенами, что вызывает развитие ответной аутоиммунной реакции организма.
- Третья стадия — стадия активных иммунологических процессов с образованием антител к β -клеткам, инсулину, развитием аутоиммунного инсулита.
- Четвертая стадия — прогрессивное снижение секреции инсулина, стимулированной глюкозой (1 фазы секреции инсулина).
- Пятая стадия — клинически явный диабет (манифестация сахарного диабета). Эта стадия развивается, когда происходит деструкция и гибель 85-90% β -клеток. По данным Wallenstein (1988) при этом еще определяется остаточная секреция инсулина, причем антитела на нее не влияют.

У многих больных после проведенной инсулинотерапии наступает ремиссия заболевания ("медовый месяц диабетика"). Ее длительность и выраженность зависит от степени повреждения β -клеток, их способности к регенерации и уровня остаточной секреции инсулина, а также тяжести и частоты сопутствующих вирусных инфекций.

- Шестая стадия — полная деструкция β -клеток, полное отсутствие секреции инсулина и С-пептида. Клинические признаки сахарного диабета возобновляются и инсулинотерапия вновь становится необходимой.

Схема патогенеза аутоиммунного ИЗСД показана на рис. 3.

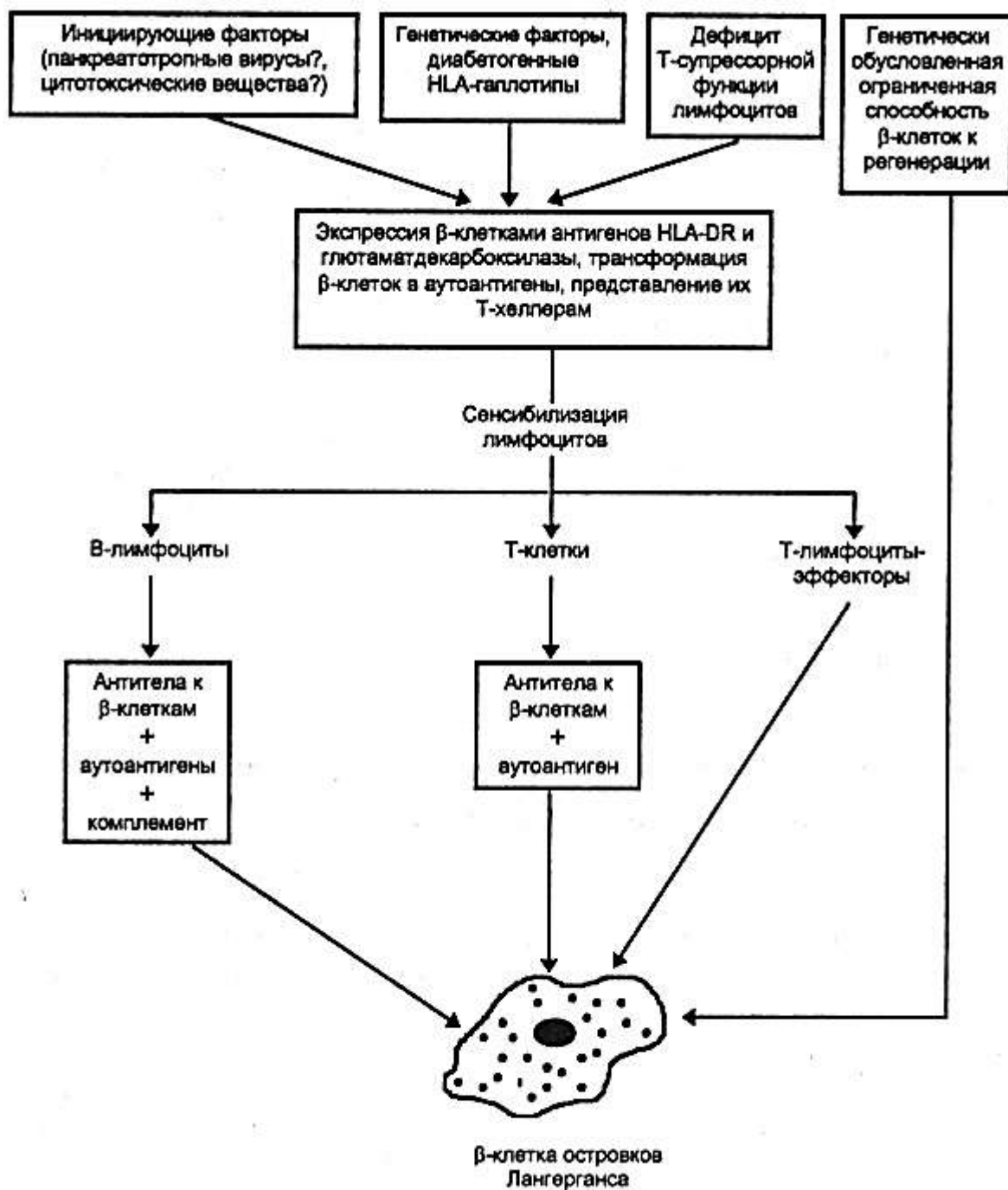


Рис. 3. Схема патогенеза аутоиммунного ИЗСД.

В табл. 38 представлены патогенетические особенности вирус-индуцированного и аутоиммунного ИЗСД

Табл. 38. Патогенетические особенности вирусиндуцированного и аутоиммунного ИЗСД (Doniach, Bottazzo, 1981)

Признаки	Вирусиндуцированный ИЗСД	Аутоиммунный ИЗСД
Этиология	Ассоциация с вирусной инфекцией, вирусный инсулит	Дефицит Т-супрессорной функции, нарушения органоспецифического иммунитета, аутоиммунный инсулит
Патогенез	Деструкция β -клеток, недостаток регенерации	Деструкция β -клеток, недостаток регенерации
Гаплотип HLA	B15, DRw4	B8, DRw3
Пол	Одинаково часто болеют мужчины и женщины	Чаще развивается у женщин
Сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями	Не характерно	Достаточно частое
Частота выявления антител к β -клеткам	85% при возникновении сахарного диабета, через год — 20%, через 3 года 30%, далее могут не определяться совсем	При возникновении сахарного диабета неизвестна, через год — стабильная годами
Титр антител к β -клеткам	1:8	1:250
Время первого выявления антител к β -клеткам	Во время вирусной инфекции	За несколько лет до выявления сахарного диабета

Источник:

1. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Практ. руководство: в 3 т. Т2.-Витебск, 1998.-576 с: ил.