Аутоиммунные заболевания, ассоциированные с сахарным диабетом 1-го типа: возможное взаимовлияние

Асп. А.А. ЛАРИНА*, д.м.н., проф. Е.А. ТРОШИНА

Autoimmune diseases associated with type 1 diabetes mellitus: possible interplay

A.A. LARINA, E.A. TROSHINA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, Москва

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) часто ассоциируется с другими эндокринными и неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза, входящими в понятие «аутоиммунный полигландулярный синдром» (АПС). Частота их встречаемости в рамках синдрома в общей популяции значительно выше, чем в изолированных аутоиммунных патологиях. Увеличение риска данных заболеваний связано с наличием генетических маркеров — гаплотипов *HLAII*-комплекса, генов *CTLA-4, PTPN22, FOXP3* и др. Декомпенсация аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, надпочечниковой недостаточности, а также наличие целиакии, аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии у пациентов с СД1 могут приводить к ухудшению метаболического контроля. Рекомендуется периодическое обследование лиц с СД1 для выявления иммунологических маркеров компонентов АПС и субклинического нарушения их функции, чтобы предотвратить ухудшение метаболического контроля.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный полигландулярный синдром, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, целиакия, болезнь Аддисона.

Type 1 diabetes mellitus is not infrequently associated with other autoimmune endocrine and non-endocrine diseases included in the notion of "autoimmune polyglandular syndrome" (APS). Their incidence in the patients presenting with this syndrome is significantly higher than that of isolated autoimmune pathologies. The enhanced risk of the development of these diseases is associated with the presence of genetic markers, such as HLAII-complex haplotypes, CTLA-4, PTPN22, FOXP2, and certain other genes. Decompensation of autoimmune thyroid disorders and adrenal insufficiency, as well as the presence of celiac disease, autoimmune gastritis and pernicious anemia in the patients with type 1 diabetes mellitus may be responsible for the impairment of metabolic control. It is recommended that the patients with DM1 be regularly examined for the early diagnostics of autoimmune diseases including components of APS and the associated subclinical functional disturbances with a view to preventing deterioration of metabolic control.

Key words: type 1 diabetes mellitus, autoimmune polyglandular syndrome, autoimmune thyroid diseases, celiac disease, Addison's disease.

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) представляет собой аутоиммунное заболевание, связанное с деструкцией инсулинпродуцирующих β-клеток поджелудочной железы, в генез которого вовлечены многие генетические и иммунологические факторы. При СД1 присутствуют антитела к β-клеткам и имеет место инсульт [1].

Показано, что в $^1/_3$ случаев аутоиммунный процесс не ограничивается поражением β-клеток и развиваются другие эндокринные и неэндокринные аутоиммунные заболевания. Ассоциированные с СД1 аутоиммунные заболевания способны влиять на степень его компенсации. При СД1 аутоиммунные заболевания щитовидной железы — хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) или болезнь Грейвса (БГ) — определяются в 15—30% случаев, гастрит аутоиммунной природы и/или пернициозная анемия — в 5—10%, целиакия — в 4—9%, витилиго обнаруживается у 2—10% пациентов; реже всего (в 0,5% случаев) встречается болезнь Аддисона [2].

СД1 и аутоиммунный полигландулярный синдром

Группа заболеваний, связанных с одновременной недостаточностью двух и более эндокринных желез вследствие их аутоиммунного поражения и манифестирующих в зрелом возрасте, носит название аутоиммунного полигландулярного синдрома взрослых (АПС). АПС манифестирует в возрасте от 20 до 60 лет, преобладает у женщин (3:1) и имеет полигенный тип наследования [3].

Выделяют АПС 1-го типа — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования (мутация гена *AIRE*), манифестирующее в детском возрасте. Типичные клинические проявления включают хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, хроническую надпочечниковую недостаточность. Наличие 2 из этих признаков является основанием для постановки клинического диагноза. Классической триаде могут сопутствовать первичный гипогонадизм, первичный гипотиреоз

© А.А. Ларина, Е.А. Трошина, 2013

*e-mail: Doc.Larina@gmail.com

вследствие АИТ, СД1, а также различные неэндокринные заболевания аутоиммунной природы [4].

В основе большинства эндокринных аутоиммунных заболеваний лежит лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация ткани органа-мишени, связанная с нарушением Т-клеточного звена иммунитета, а именно с генерализованным дефектом регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). В норме эти клетки контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток). Нарушение этих процессов приводит к деструкции ткани, атрофии органа и уменьшению продукции гормонов. В крови при этом выявляются антитела (АТ) к компонентам тканей эндокринных желез (в большинстве случаев — к внутриклеточным ферментам). Так, при развитии СД1 появляются антитела к β-клеткам поджелудочной железы (ICA), глутаматдекарбоксилазе-65 (GADA), инсулину (IAA) и тирозинфосфатазе (IA-2); при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы определяются АТ к тиреопероксидазе (ТПО) и рецептору тиреотропного гормона (РТТГ). АТ к париетальным клеткам желудка или АТ к внутреннему фактору диагностируются у пациентов с аутоиммунным гастритом и/или пернициозной анемией. Наличие АТ к эндомизию (Em-Ig) и тканевой трансглутаминазе (tTGA) характерно для целиакии, а АТ к 21-гидроксилазе (А 21-ОН) и ткани коры надпочечников (АСАА) — для первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунной природы (болезни Аддисона). Роль этих АТ в развитии эндокринной патологии изучена не до конца, однако они являются наиболее ранними и важными диагностическими маркерами заболеваний, появление которых предшествует их клинической манифестации [2].

На основании наличия АТ к компонентам различных эндокринных желез, наряду с манифестной формой АПС, выделяют неполную (латентную) форму заболевания, которая подразделяется на субклиническую и потенциальную. Для субклинической формы характерно наличие одного аутоиммунного заболевания в сочетании с одним и более серологическим маркером других составляющих АПС, а также субклиническое нарушение функции второго органа-мишени. Потенциальная форма АПС характеризуется наличием одного эндокринного аутоиммунного заболевания в сочетании с АТ к другим органам, но без нарушения их функции. Латентные формы АПС встречаются в популяции гораздо чаще, чем манифестные, которые, по выражению C. Betterle [3, 5], являются лишь «вершиной айсберга».

Согласно зарубежной классификации, СД1 входит в состав 2-го и 3-го типов АПС. АПС 2-го типа — синдром, включающий хроническую надпочечниковую недостаточность (ХНН) в сочетании с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (синдром Шмидта) и/или с СД1 (синдром Карпентера). Распространенность АПС 2-го типа составляет 1,4—4,5 случаев на 100 тыс. населения. Латентные формы данного заболевания выявляются гораздо чаще [5]. АПС 2-го типа с сочетанием ХНН и СД1 встречается в 30—52% случаев. По данным C. Betterle и соавт. [5], сочетание ХНН и СД1 наблюдается у 18% пациентов; триада заболеваний — ХНН, СД1 и аутоиммунные заболевания щитовидной железы — у 12%. Изредка одновременно манифестируют два и более компонента АПС; чаще вначале выявляют одно заболевание: ХНН, АИТ, БГ или СД1. В редких случаях развитие АПС начинается с изолированного появления признаков других аутоиммунных заболеваний (витилиго, пернициозная анемия, овариальная дисфункция, алопеция, хронический атрофический гастрит). Подсчитано, что у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием развитие второго в течение жизни происходит в 25% случаев, а при наличии ХНН — в 50% [3]. СД1 в рамках АПС 2-го типа у взрослых предшествует развитию ХНН в 57—63% случаев, тогда как надпочечниковая недостаточность манифестирует первой в 23—35% [6, 7].

АПС 3-го типа — это сочетание аутоиммунного поражения щитовидной железы с другими аутоиммунными заболеваниями, исключая болезнь Аддисона и гипопаратиреоз. Согласно последней классификации, наличие у одного пациента аутоиммунного заболевания щитовидной железы и СД1 относят к АПС типа 3а. При этом АПС 2-го и 3-го типа имеют сходные генетические маркеры и отличаются лишь клиническими проявлениями, поскольку АПС 3-го типа с развитием надпочечниковой недостаточности классифицируется уже как 2-й тип [3]. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы наиболее часто сочетаются с СД1, их распространенность среди больных СД1 зависит от пола, возраста и времени дебюта диабета [8].

У пациентов с СД1 в рамках АПС возрастает частота встречаемости АТ к ICA, GAD и IA2. Аутоиммунный СД, входящий в состав АПС, может развиваться как в молодом, так и в зрелом возрасте (LADA) [3]. Клиническими критериями диагностики LADA являются поздний возраст дебюта СД (>30 лет), наличие циркулирующих АТ к β-клеткам (к GAD и ICA), занимающая промежуточное положение между СД1 и СД2 секреция инсулина, низкий базальный и стимулированный уровень С-пептида, присутствие HLA аллелей высокого риска СД1 и взаимосвязь с генами CTLA-4, а также сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями. Таким образом, LADA также может быть компонентом АПС взрослых. Действительно, АИТ диагностируется у 4% больных с СД1 и у 25% больных с LADA. Целиакия (аутоиммунное поражение слизистой

тонкого кишечника) выявляется у 10% пациентов с СД1 и у 19% с LADA [9]. Уровни АТ к ТПО у пациентов с LADA превышают таковые у пациентов с СД2 (16,7 и 7,0% соответственно). Частота встречаемости АТ к ТПО и к тиреоглобулину (ТГ) у пациентов с LADA повышена. При этом антитиреоидные АТ при LADA обнаруживаются тем чаще, чем выше уровень АТ к GAD [9]. Пациенты в возрасте от 30 до 64 лет, имеющие в дебюте заболевания клиническую картину СД2, низкую массу тела и сопутствующие аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИТ или БГ), составляют группу повышенного риска развития LADA [10, 11].

АПС 2-го и 3-го типов являются многофакторными заболеваниями с полигенным типом наследования, имеют единую генетическую платформу и ассоциированы в основном с экспрессией генов HLA-II (с повышенной частотой встречаются гаплотипы DR3-DQ2/ DR4-DQ8), а также HLA I (гаплотипы B8) [3]. При анализе норвежского регистра пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью [13] установлена взаимосвязь развития болезни Аддисона в рамках АПС 2-го типа с наличием генов HLA-II комплекса, в частности с гаплотипами DR3-DQ2/DR4-DQ8, а именно DRB1*03(0301); DQA1*05(0501); DQB1*02(0201)–(DR3-DQ2), и в особенности — DRB1*04(0404); DQA1*03(0301); DQB1*0302—(DR4-DQ8). Присутствие данных гаплотипов является предиктором развития аутоиммунной надпочечниковой недостаточности независимо от наличия СД1, для развития которого необходимость присутствия аналогичных гаплотипов доказана ранее. Наличие полиморфизма гена *MIC-A* повышает риск развития болезни Аддисона в 18 раз [12—14].

Для генетической предрасположенности к АПС 3-го типа характерно наличие генов HLA-II комплекса DR3-DQB1*0201, и в меньшей степени — DR4-DQB1*0302. Предрасположенность к развитию целиакии, аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии в рамках АПС определяется в первую очередь наличием гаплотипа DQA1*0501 [15—17]. Для пациентов с LADA также характерно наличие в генотипе одного из высокопредрасполагающих гаплотипов HLA (DR3-DQ2; DR4-DQ8) в комбинации с протективным или нейтральным гаплотипом, что может определять более позднюю манифестацию заболевания и менее агрессивное течение [18].

Большое значение в развитии АПС взрослых имеет ряд генов, не связанных с HLA. К таким генам-кандидатам, предрасполагающим к развитию СД1 и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в рамках АПС 3-го типа, относят ген *CTLA-4*, кодирующий поверхностные антигены цитотоксических Т-лимфоцитов и замедляющий активацию эффекторных Т-клеток, в особенности его полиморфизм CT60 A/A и CTLA+49 A/G [15—17]. В европейской популяции установлена связь аллеля G CTLA4+49 с высоким риском развития как изолированной ХНН, так и ХНН в рамках АПС 2-го типа [5, 19].

Ген *FOXP3* — фактор транскрипции, регулирующий более 300 генов, интенсивность экспрессии которых определяет супрессивную активность регуляторных Treg в отношении эффекторных Т-лимфоцитов. Снижение интенсивности экспрессии гена *FOXP3* определяется при СД1 и LADA. В ряде исследований установлена взаимосвязь гена *FOXP3* с развитием СД1 и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы при АПС 3-го типа [16—18]. Помимо вышеупомянутых генов достоверное влияние на развитие АПС 3-го типа оказывают гены *PTPN22* и аллель *VNTR* гена инсулина [15—17]. Ген *PTPN-22* кодирует тирозинфосфатазу 22 и ингибирует активацию эффекторных Т-клеток. Наличие полиморфизма R620W данного гена ассоциировано с развитием СД1, БГ и (в меньшей степени) болезни Аддисона [13, 20].

СД1 и аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИТ) являются наиболее распространенными аутоиммунными заболеваниями, ассоциированными с СД1 [2]. АИТ диагностируют при обнаружении трех «больших» признаков: первичный гипотиреоз (манифестный или субклинический), наличие в крови антител к щитовидной железе и УЗ-признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы [21]. У ряда пациентов, несмотря на наличие антител к компонентам щитовидной железы, функция ее не нарушена. В крупном проспективном исследовании, продолжающемся 20 лет, было выявлено, что у пациентов с повышенным уровнем АТ к ТПО гипотиреоз ежегодно развивается у 4,3% из них. Темпы прогрессирования заболевания находились в прямой зависимости от исходного уровня АТ к ТПО [22].

У взрослых пациентов с СД1 АТ к ТПО присутствуют в 15—30% случаев (у детей — в 5—22%), что значительно превышает частоту обнаружения таких АТ у лиц без СД1: 2—10% для взрослых и 1—4% для детей. Распространенность субклинического гипотиреоза среди пациентов с СД1 варьирует от 13 до 20%, тогда как среди лиц без СД1 этот показатель составляет 3—6% (преимущественно у женщин старшей возрастной группы) [2]. С другой стороны, примерно у 2,3% детей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы обнаруживаются АТ к β-клеткам, отсутствующие у здоровых детей [23]. У лиц с повышенным уровнем АТ к GAD при СД1 чаще выявляются АТ к ТПО, чем у лиц с высоким уровнем АТ к IA2. Лица с СД1, у которых в течение

3 лет и более персистируют АТ к β-клеткам (ICA) или к GAD, находятся в зоне высокого риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и гастроинтестинального тракта [24, 25]. Согласно эпидемиологическим данным, при СД1 частота встречаемости заболеваний щитовидной железы возрастает в 2 раза [26].

Развитие гипотиреоза у пациентов с СД1 сопряжено с ухудшением метаболического контроля и учащением гипогликемических состояний. Замедление процессов деградации инсулина при гипотиреозе уменьшает потребность пациентов с СД1 в экзогенно вводимом инсулине, что и приводит к развитию гипогликемий [8].

При оценке влияния субклинического гипотиреоза на степень метаболического контроля и компенсацию СД1 не было выявлено значимых отклонений в показателях гликированного гемоглобина и дозах инсулина по сравнению с пациентами с изолированным СД1, однако отмечалось увеличение числа эпизодов гипогликемии. При назначении левотироксина пациентам с гипотиреозом разница между частотой гипогликемий в обеих группах нивелировалась [27].

БГ в сочетании с СД1 встречается несколько реже. В общей популяции распространенность БГ составляет 0,5%. При БГ определяются АТ, взаимодействующие с РТТГ на тиреоцитах. У пациентов с СД1 гораздо чаще диагностируется субклинический гипертиреоз (в среднем — в 6—10% случаев) [2].

Манифестация тиреотоксикоза, ассоциированного с СД1, может приводить к ухудшению метаболического контроля, лабильному течению СД. При тиреотоксикозе возрастает потребность в инсулине, что часто требует увеличения его суточной дозы [8]. Избыточная продукция тиреоидных гормонов приводит к ухудшению усвоения глюкозы, увеличивая всасывание моносахаридов в тонком кишечнике, ускоряя процессы глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и усиливая инсулинорезистентность [2]. Развитие гипертиреоза может также вызывать декомпенсацию латентно протекающего СД1. У лиц с СД1 при появлении немотивированных гипергликемий рекомендовано обследование для исключения гипертиреоза, при выявлении которого, наряду с назначением тиреостатической терапии, проводится коррекция инсулинотерапии в сторону увеличения доз до достижения компенсации заболевания. При восстановлении эутиреоидного состояния происходит нормализация гликемии, дозы инсулина могут быть уменьшены [28]. Гипертиреоз у пациентов с СД1 в некоторых случаях приводит к развитию кетоацидоза. Его выявление у таких пациентов может служить поводом к исследованию функции щитовидной железы (учитывая повышенную частоту встречаемости БГ у пациентов с СД1) [29, 30].

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, в том числе с БГ, чаще выявляются повышенные уровни АТ к GAD, независимо от наличия клинических проявлений СД1 [31]. АТ к антигенам островковых клеток присутствуют у пациента задолго до клинической манифестации СД1, однако не у всех пациентов с повышенным уровнем АТ к GAD развивается заболевание. Большое прогностическое значение имеет присутствие двух видов АТ, особенно комбинация АТ к GAD и IA2. Пациенты с БГ и повышенным титром АТ к GAD находятся в группе высокого риска развития СД1 [31].

СД1 и БГ могут являться компонентами АПС или возникать независимо друг от друга. При наличии АПС у пациентов чаще отмечается повышенный уровень АТ к GAD. Развитие СД1 и БГ в составе АПС также ассоциировано с большей частотой встречаемости аллелей гена *CTLA-4* и гена *PTPN-22* [31, 32]. С другой стороны, наличие АТ к GAD-65 у пациентов с БГ (даже при отсутствии клинических признаков СД1) является прогностически неблагоприятным фактором в достижении ремиссии при лечении тиреостатиками. Японскими учеными установлено, что среди пациентов с БГ и повышенным уровнем АТ к GAD (независимо от клинических проявлений СД1), получавших медикаментозную терапию по поводу тиреотоксикоза, не отмечалось стойкой ремиссии заболевания в течение 3 лет. Ремиссия БГ в этой группе достигалась значительно реже, чем в группе лиц с СД1 при отсутствии АТ к GAD [31, 33].

Согласно рекомендациям Американской Диабетологической Ассоциации (ADA) [34], исследование патологии функции щитовидной железы должно проводиться всем пациентам с впервые выявленным СД1 с последующим ежегодным контролем.

СД1 и целиакия

Целиакия обусловлена аутоиммунной деструкцией слизистой оболочки тонкого кишечника при употреблении отдельных злаковых продуктов, в состав которых входят глютен и глиадин. Развитие целиакии характеризуется наличием воспалительных процессов, атрофией ворсинчатого эпителия и гиперплазией крипт слизистой тонкого кишечника. Диагноз устанавливается на основании данных биопсии слизистой проксимальных отделов тонкого кишечника, а также по наличию АТ к тканевой трансглутаминазе, эндомизию и глиадину. Клинически целиакия проявляется диспепсией, потерей массы тела и мальабсорбцией, что в наиболее тяжелых случаях может приводить к таким серьезным осложнениям, как периферическая нейропатия, атаксия, а у пациентов с СД1 может сопровождаться нарушением метаболического контроля и возникновением гипогликемических состояний. Исключение глютенсодержащих продуктов из диеты приво-

дит к исчезновению клинических симптомов заболевания [8, 35].

Манифестация целиакии часто ассоциирована с СД1 и в большинстве случаев представлена в виде субклинических форм. Частота встречаемости целиакии среди пациентов с СД1 значительно превышает таковую в общей популяции и составляет, по разным данным [2, 8], от 1 до 8% (по сравнению с 0,5% в общей европейской популяции). В дебюте СД1 целиакия диагностируется в 2,5—3% случаев.

Частота встречаемости иммунологических маркеров целиакии у детей и подростков с СД1 более высока (7,4%), чем в общей популяции. Частота других аутоиммунных заболеваний у серопозитивных по целиакии пациентов с СД1 составляет 24%, а при наличии высоких титров АТ к трансглутаминазе — 50%. Более 78% пациентов СД1 и иммунологическими маркерами целиакии имели HLA гаплотипы DQ2 и/или DQ8 [36].

Частота встречаемости гаплотипов HLA DQ2 в общей популяции составляет 20—30%, однако целиакия развивается лишь у некоторых лиц. Помимо генов HLA-системы, вклад в развитие целиакии вносят другие гены, в том числе ген *MIC-A* [2].

Согласно рекомендациям ADA, обследование пациентов с СД1 включает определение серологических маркеров целиакии при наличии ее клинических проявлений. Многие исследователи также полагают, что определение титра АТ к тканевой трансглутаминазе должно проводиться у пациентов с СД1 в дебюте заболевания и далее с периодичностью 1 раз в 2—5 лет [37, 38].

СД1, аутоиммунный гастрит и пернициозная анемия

Аутоиммунный гастрит характеризуется атрофией слизистой оболочки тела и дна желудка, присутствием циркулирующих АТ к париетальным клеткам желудка (PCA) и к продукту их секреции — внутреннему фактору (AIF). У пациентов с аутоиммунным гастритом титр АТ к PCA повышен в 60—85% случаев и АТ к AIF — в 30—50% [39, 40]. В популяции распространенность высокого уровня АТ к PCA увеличивается с возрастом: от 2,5% в третьей декаде до 12% на восьмой декаде жизни. При этом у пациентов с СД1 АТ к PCA встречаются у детей в 10—15% случаев, а у взрослых — в 15—25% [41, 42].

Хронические аутоиммунные процессы, препятствующие нормальному функционированию механизмов протонной помпы клеток слизистой желудка, приводят к снижению секреции соляной кислоты, развитию гипергастринемии, а также возникновению железодефицитной анемии. Вследствие дефицита витамина B_{12} может манифестировать пернициозная анемия, распространенность которой среди пациентов с СД1 составляет 2—4%. Это в 5—10 раз превышает значения для общей популяции. Частота встречаемости аутоиммунного гастрита у пациентов с СД1 также в 3—5 раз выше, чем в общей популяции, и составляет 5—10% [42]. Пернициозная анемия у пациентов с СД1 часто осложняет течение дистальной диабетической полинейропатии, являясь одной из причин усиления болевого синдрома и ухудшения метаболического контроля [39].

Аутоиммунный гастрит и пернициозная анемия входят в состав АПС. У пациентов с СД1 фактором риска появления АТ к PCA является наличие АТ к ТПО, а также ICA и GAD. С другой стороны, пациенты, страдающие аутоиммунным гастритом, в 50% случаев имеют повышенный титр АТ к ТПО [43]. Согласно этим данным, целесообразно проведение скрининга аутоиммунного гастрита среди пациентов с СД1 и особенно — среди пациентов с АПС 3-го типа. Диагностика и лечение на ранних сроках способны предотвратить развитие железодефицитной и пернициозной анемии, являющихся причиной развития и усугубления тяжелых неврологических расстройств у лиц с СД1. Определение АТ к париетальным клеткам желудка рекомендуется проводить в дебюте СД1, далее ежегодно в течение 3 лет и в последующем 1 раз в 5 лет. При обнаружении повышенного уровня АТ к PCA необходима гастроскопия и исследование запасов железа и витамина B_{12} в организме; лечение симптоматическое [39].

СД1 и первичная надпочечниковая недостаточность аутоиммунной природы

Болезнь Аддисона является наиболее частой причиной развития первичной надпочечниковой недостаточности (80—85% всех случаев). Ее причиной служит аутоиммунная деструкция клеток коры надпочечников. Заболевание сопровождается снижением синтеза кортизола, альдостерона и также андрогенов. При аутоиммунном поражении коры надпочечников в активной фазе заболевания под воздействием цитотоксических Т-лимфоцитов развивается мононуклеарная инфильтрация и некроз клеток коры надпочечников, а также потеря ее зонального строения. Основным антигеном является 21-гидроксилаза клеток коры надпочечников. Скрининг на соответствующие АТ позволяет выявить группу высокого риска по развитию первичной надпочечниковой недостаточности [44, 45].

Болезнь Аддисона может развиваться как изолированно, так и в составе АПС, и в этих случаях развитию надпочечниковой недостаточности часто предшествует СД1. У лиц с СД1 частота встречаемости АТ к ткани коры надпочечников или к 21-гидроксилазе составляет 0,7—3%, тогда как у их ближайших родственников и в контроле — от 0 до 0,6%. Данные АТ преобладают среди лиц женского пола, а также при повышенном уровне АТ к ICA [2, 46]. Помимо СД1, болезнь Аддисона часто ассоциирова-

на с развитием аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Антитиреоидные АТ присутствуют у пациентов с повышенным уровнем АТ к ткани коры надпочечников в 70% случаев [47].

Клиническая манифестация первичной хронической надпочечниковой недостаточности у пациентов с СД1, помимо основных симптомов, сопровождается развитием гипогликемий, возникающих в результате снижения секреции кортизола, уменьшения глюконеогенеза и снижения запасов гликогена в печени. У пациентов с СД1 гипокортицизм сопровождается значительным снижением потребности в инсулине, что может приводить к тяжелым гипогликемическим состояниям. Таким пациентам необходимо уменьшение доз инсулина [48, 49]. По мере компенсации надпочечниковой недостаточности экзогенными препаратами глюкокортикоидов потребность в инсулине у лиц с СД1 увеличивается [50].

При одновременном выявлении гипокортицизма и гипотиреоза лечение препаратами левотироксина назначается лишь при достижении компенсации ХНН во избежание развития адреналового криза; это связано со способностью тиреоидных гормонов ускорять метаболизм глюкокортикоидов в печени [51].

Вопрос о необходимой частоте скрининга на АТ к 21-гидроксилазе у пациентов с СД1 является предметом дискуссий. Согласно разработанным алгоритмам, исследование АТ к 21-гидроксилазе рекомендуется проводить при впервые выявленном СД1 и далее повторять с периодичностью в 2—5 лет. При наличии АТ к 21-гидроксилазе исследование уровня кортизола, АКТГ и активности ренина плазмы осуществляется ежегодно или чаще [47].

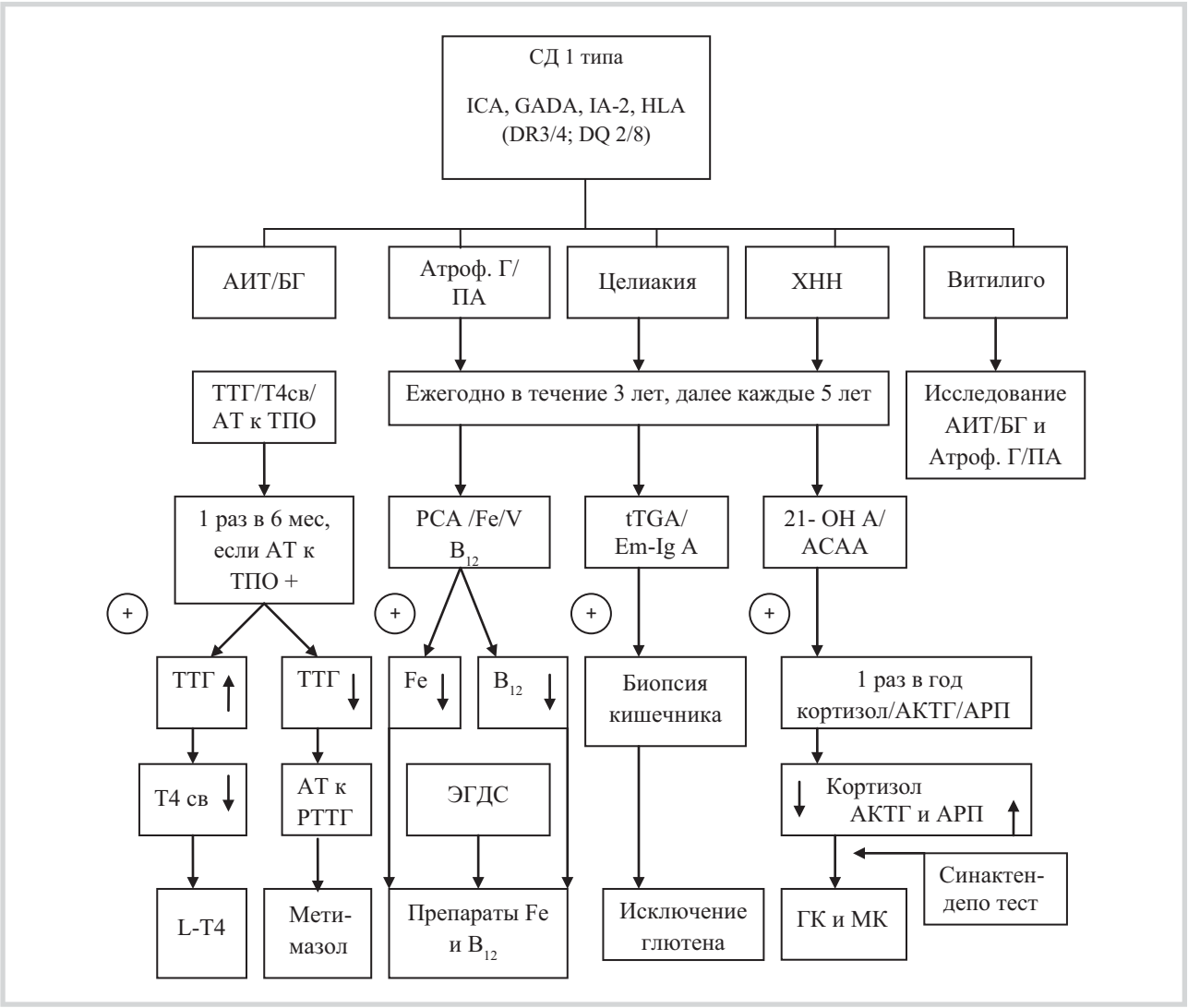
СД1 и витилиго

Витилиго представляет собой полиэтиологичное заболевание, связанное с деструкцией меланоцитов специфическими АТ и развитием четко отграниченных участков депигментации кожных покровов. В основе его патогенеза, помимо иммунологических факторов, лежит оксидативный стресс и нарушение работы симпатической нервной системы [52]. Заболевание встречается в общей популяции с частотой 0,5%, при этом в 50% случаев оно развивается в возрасте до 20 лет. Витилиго ассоциировано с другими аутоиммунными заболеваниями и у пациентов с СД1 встречается в 10% случаев [53, 54]. У лиц с витилиго АТ к ткани щитовидной железы выявляются в 32,8% случаев. Нарушения функции щитовидной железы (клинические и субклинические) зарегистрированы у 22,4% пациентов, из них в 80% случаев отмечался гипотиреоз, в 13,3% — тиреотоксикоз, в 6,7% — субклинический гипотиреоз. Аутоиммунные заболевания неэндокринного генеза (пернициозная анемия, склеродермия, аутоиммунный гепатит, ревматоидный артрит) у данных пациентов были выявлены в 5,9% случаев [55]. Учитывая высокий риск развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, рекомендуется проведение ежегодного исследования уровня ТТГ и АТ к ТПО у пациентов с витилиго [54].

В последнее время активно изучают распространенность компонентов АПС у пациентов с одним эндокринным заболеванием аутоиммунной природы. В исследовании, посвященном влиянию субклинических форм аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, целиакии и болезни Аддисона на компенсацию углеводного обмена у пациентов с СД1, выявлено повышение уровня АТ к ткани щитовидной железы в 30% случаев; 26% таких пациентов имели субклинический гипотиреоз и 13% — манифестный тиреотоксикоз. АТ к ткани коры надпочечников определялись в 3,9% случаев, при этом нарушения функции коры надпочечников не было. Один из видов АТ — маркеров целиакии — встречался в 75% случаев, все 4 вида АТ (к глиадину IgA и IgG, к тканевой трансглутаминазе и к эндомизию) — в 1,9% случаев, три вида — в 11,7% случаев. Наличие одного или нескольких видов АТ к органам-мишеням без нарушения их функции у пациентов с СД1 не влияло на степень компенсации углеводного обмена. Ухудшения метаболического контроля при сочетании СД1 с субклиническими формами целиакии и гипотиреоза также не выявлено. Однако клинически манифестировавшие заболевания, в частности БГ, приводили к декомпенсации углеводного обмена. В связи с этим авторы считают необходимым обследование пациентов на наличие маркеров аутоиммунных заболеваний для предотвращения тяжелой и неожиданной клинической манифестации последних [8].

Таким образом, у пациентов с СД1 повышен риск других аутоиммунных заболеваний (АИТ, БГ, целиакия, аутоиммунный гастрит, болезнь Аддисона и витилиго). Раннее выявление АТ-маркеров аутоиммунных заболеваний и скрытых нарушений функции органов-мишеней позволят предотвратить развитие тяжелой и в некоторых случаях жизнеугрожающей клинической манифестации заболевания, способной ухудшать течение СД1. Алгоритм обследования пациентов с СД1 на наличие других аутоиммунных заболеваний представлен на **рисунке** [2].

Необходимо также проводить обучение пациентов и членов их семей из групп повышенного риска по распознаванию симптомов данных заболеваний. Генетическая предрасположенность является значимым фактором риска развития аутоиммунных заболеваний и может варьировать в зависимости от региона проживания пациента. Выявление определенных гаплотипов может влиять на организацию программы скрининга эндокринных и неэндокринных аутоиммунных заболеваний среди пациентов с СД1.



АКТГ — адренокортикотропный гормон; АРП — активность ренина плазмы; Атроф. Г. — атрофический гастрит; ГК — глюкокортикоиды; МК — минералокортикоиды; ПА — пернициозная анемия; L-T4 — левотироксин.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет. Руководство для врачей. М: Универсум Паблишинг 2003; 94—101.
2. *Driessche A., Eenkhoorn V., Gaal L., Block C.* Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. Netherlands J Med 2009; 67: 11: 376—387.
3. *Betterle C., Zanchetta R.* Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Clinical Immunology and Allergology. Acta BioMedica 2003; 74: 9—33.
4. *Петеркова В.А., Захарова Е.Ю., Букина А.М., Кузнецова Э.С., Орлова Е.М.* Клинический полиморфизм аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа. Роль молекулярно-генетической диагностики. Пробл эндокринол 2005; 5: 22—26.
5. *Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F.* Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clin Exp Immunol 2004; 137: 2: 225—233.
6. *Beaven D.W., Nelson D.H., Renold A.E., Thorn G.W.* Diabetes mellitus and Addison's disease. N Engl J Med 1959; 261: 443—454.
7. *Solomon N., Carpenter C.C.J., Bennet I.L. Jr., McGehee H.A.* Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency) and coexistent diabetes mellitus. Diabetes 1965; 14: 300—304.
8. *Prazny M., Skrha J., Limanova Z., Vanickova Z., Hilgertova J., Prazna J., Jaresova M., Striz I.* Screening for Associated Autoimmunity in Type 1 Diabetes Mellitus With Respect To Diabetes Control. Physiol Res 2005; 54: 41—48.
9. *Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И.* Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. Сахарный диабет 2008; 4: 12.
10. *Смирнова О.М., Кононенко И.В., Прокофьев С.А.* Функциональное состояние β-клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых. Пробл эндокринол 2004; 1: 18—22.

11. *Jin P., Zhou Z.G., Yang L., Yan X., Wang J.P., Zhang D.M., Huang G.* Adult-onset latent autoimmune diabetes and autoimmune thyroid disease. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2004; 43: 5: 363—367.
12. *Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., Петеркова В.А., Дедов И.И.* HLA-гаплотипы, аутоантитела к β-клеткам: роль в прогнозировании сахарного диабета 1-го типа (результаты 11-летнего наблюдения). Сахарный диабет 2010; 4: 12—17.
13. *Erichsen M., Løvås K., Skinningsrud B., Wolff A., Undlien D., Svartberg J., Fougner K., Berg T., Bollerslev J., Mella B., Carlson J., Erlich H., Husebye E.* Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. J Clin Endocrinol Metabol 2009; 94: 12: 4882—4890.
14. *Gambelunghe G., Falorni A., Ghaderi M., Laureti S., Tortoioli C., Santeusanio F., Brunetti P., Sanjeevi C.B.* Microsatellite polymorphism of the MHC class I chain-related (mic-a and mic-b) genes marks the risk for autoimmune Addison's disease. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3701—3707.
15. *Репина Е.А.* Общие генетические маркеры сахарного диабета 1-го типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Сахарный диабет 2011; 2: 23—31.
16. *Golden B., Levin L., Ban Y., Concepcion E., Greenberg D.A., Tomer Y.* Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 8: 4904—4911.
17. *Villano M.J., Huber A.K., Greenberg D.A., Golden B.K., Concepcion E., Tomer Y.* Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 4: 1458—1466.
18. *Никонова Т.В.* Сахарный диабет 1-го типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуногенетические и гормонально-метаболические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2011.
19. *Brozzetti A., Marzotti S., Tortoioli C., Bini V., Giordano R., Dotta F., Betterle C., De Bellis A., Arnaldi G., Toscano V., Arvat E., Bellastella A., Mantero F., Falorni A.* Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 Ala17 polymorphism is a genetic marker of autoimmune adrenal insufficiency: Italian association study and meta-analysis of European studies. Eur J Endocrinol 2010; 162: 2: 361—369.
20. *Smyth D., Cooper J.D., Collins J.E., Heward J.M., Franklyn J.A., Howson J.M., Vella A., Nutland S., Rance H.E., Maier L., Barratt B.J., Guja C., Ionescu-Tîrgoviste C., Savage D.A., Dunger D.B., Widmer B., Strachan D.P., Ring S.M., Walker N., Clayton D.G., Twells R.C., Gough S.C., Todd J.A.* Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. Diabetes 2004; 53: 3020—3023.
21. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М: Геотар-Медиа 2008; 741—750.
22. *Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley E.J., Hasan D.M., Rodgers H., Tunbridge F.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. Clin Endocrinol 1995; 43: 55—68.
23. *Kordonouri O., Klinghammer A., Lang E.B., Gruters-Kieslich A., Grabert M., Holl R.W.* Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. Diabet Care 2002; 25: 1346—1350.
24. *De Block C.E., de Leeuw I.H., Rooman R.P., Winnock F., Du Caju M.V., van Gaal L.F.* Gastric parietal cell antibodies are associated with glutamic acid decarboxylase-65 antibodies and the HLA DQA1*0501-DQB1*0301 haplotype in type 1 diabetes mellitus. Belgian Diabet Reg Diabet Med 2000; 17: 618—622.
25. *Kawasaki E., Takino H., Yano M., Uotani S., Matsumoto K., Takao Y., Yamaguchi Y., Akazawa S., Nagataki S.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. Diabetes 1994; 43: 1: 80—86.
26. *Reismann P., Somogyi A.* Diabetes and thyroid disorders. Orv Hetil 2001; 152: 13: 516—519.
27. *Mohn A., Di Michele S., Di Luzio R., Tumini S., Chiarelli F.* The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 2002; 19: 1: 70—73.
28. *Wu P.* Thyroid Disease and Diabetes. Practical pointers. Clin Diabet 2000; 18: 1.
29. *Solá E., Morillas C., Garzón S., Gómez-Balaguer M., Hernández-Mijares A.* Association between diabetic ketoacidosis and thyrotoxicosis. Acta Diabetol 2002; 39: 4: 235—270.
30. *Vondra K., Vrbikova J., Dvorakova K.* Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. Minerva Endocrinol 2005; 30: 4: 217—236.
31. *Taniyama M., Kasuga A., Nagayama C., Ito K.* Occurrence of Type 1 Diabetes in Graves' Disease Patients Who Are Positive for Antiglutamic Acid Decarboxylase Antibodies: An 8-Year Follow-up Study. J Thyroid Res 2011; 2011: 306—487.
32. *Kusaka I., Nagasaka S., Fujibayashi K., Hayashi H., Kawakami A., Nakamura T., Rokkaku K., Saito T., Higashiyama M., Honda K., Ishikawa S., Saito T.* Immunologically-related or incidental coexistence of diabetes mellitus and Graves' disease; discrimination by anti-GAD antibody measurement. Endocr J 1999; 46: 6: 747—754.
33. *Yoshihara 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. Endocrinol J 2009; 56: 2: 269—274.
34. *Brent G.A.* Graves' disease. N Engl J Med 2008; 358: 2594—2605.
35. *Galicka-Latała D., Zwolińska-Wcisło M., Sosin-Rudnicka L., Rozpondek P.* The role of celiac disease and type 1 diabetes coexistance. Is celiac disease responsible for diabetic status? Przegl Lek 2009; 66: 4: 170—175.
36. *Хеннесси Е.О., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., Смирнова Н.Б., Тишина Ю.В., Титович Е.В., Петеркова В.А.* Серологические маркеры целиакии и антигены HLA-класса II у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Вопр соврем педиат 2012; 11: 1: 14—17.
37. *Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K., Plotnick L., Kaufman F., Laffel L., Deeb L., Grey M., Anderson B., Holzmeister L.A., Clark N.* American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabet Care 2005; 28: 186—212.
38. *Barker J.M.* Clinical review: Type 1 diabetes associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1210—1217.
39. *De Block C., de Leeuw I., van Gaal L.* Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 363—371.
40. *Toh B.H., van Driel I.R., Gleeson P.A.* Mechanisms of disease: pernicious anemia. N Engl J Med 1997; 337: 1441—1448.
41. *Carmel R.* Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. Arch Intern Med 1996; 156: 1097—1100.
42. *De Block C., De Leeuw I., Vertommen J., Rooman R.P., Du Caju M.V., Van Campenhout C.M., Weyler J.J., Winnock F., Van Autreve J., Gorus F.K.* The Belgian Diabetes Registry. β-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. Clin Exp Immunol 2001; 126: 236—241.
43. *Centanni M., Marignani M., Gargano L., Corleto V.D., Casini A., Delle F.G., Andr eoli M., Annibale B.* Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease. An underdiagnosed association. Arch Intern Med 1999; 159: 1726—1730.
44. *Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Надпочечниковая недостаточность. Рус мед журн 2001; 24: 1088—1094.

45. *Winqvist O., Karlsson F.A., Kampe O.* 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. Lancet 1992; 339: 1559—1562.

46. *Thomas J.B., Petrovsky N., Ambler G.R.* Addison's disease presenting in four adolescents with type 1 diabetes. Pediat Diabet 2004; 5: 4: 207—211.

47. *Barker J.M., Ide A., Hostetler C., Yu L., Miao D., Fain P.R., Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A.* Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21-hydroxylase autoantibodies: Addison's disease in a high-risk population. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 128—134.

48. *Ajaz F., Kudva Y.C., Erwin P.J.* Residual dysphasia after severe hypoglycemia in a patient with immune-mediated primary adrenal insufficiency and type 1 diabetes mellitus: case report and systematic review of the literature. Endocr Pract 2007; 13: 4: 384—388.

49. *McAulay V., Frier B.M.* Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. Postgrad Med J 2000; 76: 894: 230—232.

50. *Elbelt U., Hahner S.* Altered insulin requirement in patients with type 1 diabetes and primary adrenal insufficiency receiving standard glucocorticoid replacement therapy. Allolio B Eur J Endocrinol 2009; 160: 6: 919—924.

51. *Tomkins G.M., McGuire J.S. Jr.* The effect of thyroid hormones on adrenal steroid metabolism. Ann N Y Acad Sci 1960; 86: 600—604.

52. *Kemp E.H., Waterman E.A., Weetman A.P.* Autoimmune aspects of vitiligo. Autoimmunity 2001; 34: 65—77.

53. *Taïeb A., Picardo M.* Vitiligo. N Engl J Med 2009; 360: 160—169.

54. *Amerio P., Tracanna M., De Remigis P., Betterle C., Vianale L., Marra M.E., Di Rollo D., Capizzi R., Feliciani C., Tulli A.* Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. Clin Exp Dermatol 2006; 31: 746—749.

55. *Nunes D.H., Esser L.M.* Vitiligo epidemiological profile and the association with thyroid disease. An Bras Dermatol 2011; 86: 2: 241—248.