

мональная заместительная терапия), вероятность развития тромбозов у них очень высока.

За последние годы в области изучения тромбофилий произошли важные события. Наряду с выявлением новых факторов, способных стать причиной повышенной склонности организма к внутрисосудистому образованию кровяных сгустков (тромбов), проведены исследования по оценке значения тромбофилий не только для всего человечества, но и для каждого пациента, что приобретает особую важность для практического врача.

Литература

1. Ambruso D., Leonard B., Bies R. et al. Antithrombin III deficiency: decreased synthesis of a biochemically normal molecule // *Blood*. – 1982; 60: 78–83.
2. den Heijer M., Koster T., Blom H. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis // *N. Engl. J. Med.* – 1996; 334: 759–762.
3. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia // *Thromb. Diath. Haemorrh.* – 1965; 13: 576–300.
4. Foy P., Moll S., Thrombophilia: Update Current Treatment Options in *Cardiovascular Medicine*, 2009, 11: 114–128.
5. Furie B. Mechanisms of thrombus formation // *N. Engl. J. Med.* – 2008; 359: 938–949.
6. Khan S., Dickerman J. Hereditary thrombophilia // *Thrombosis Journal*. – 2006; 4: (15): 1–17.
7. Lane D., Bayston T., Olds R. et al. Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis // *Thromb. Haemost.* – 1997; 77: 197.
8. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis // *Nature*. – 2008; 451: 914–918.
9. Marlar R. Report on the diagnosis and treatment of homozygous protein C deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the ICTH-Subcommittee on Protein C and Protein S // *Thromb. Haemost.* – 1989; 61: 529–531.
10. Patnaik M. Inherited antithrombin deficiency: a review // *Haemophilia*. – 2008; 14: 1229–1239.
11. Rand J. The antiphospholipid syndrome *Hematology 2007*. American Society of Hematology Education program Book. – 2007. – P. 136–143.
12. Rosendal F., Reitsma P. Genetics of venous thrombosis JTH, State of the art XXII Congress of the international society of thrombosis and haemostasis. – 2009. – P. 301–304.
13. Rosove M. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients // *Ann. Intern. Med.* – 1992; 117: 303–308.
14. Tait R., Walker I., Perry D. et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population // *Br. J. Haematol.* – 1994; 87: 106–112.
15. Thaler E., Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. In: Prentice CRM, editor. *Clinics in Haematology*. Saunders London. – 1981. – V. 10. – P. 369.

THROMBOPHILIA

Professor I. Bokarev, MD; L. Popova, Candidate of Medical Sciences
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Vascular thrombosis is a leading cause of death in the modern world. Congenital predisposition to thrombogenesis, namely thrombophilia, plays a large role in the development of venous thromboses and pulmonary thromboembolism. The diagnosis of this pathology is of paramount importance in the prevention and treatment of venous thromboses.

Key words: venous thrombosis, pulmonary thromboembolism, thrombophilia.

МЕДЛЕННОПРОГРЕССИРУЮЩИЙ АУТОИММУННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ВЗРОСЛЫХ

Е. Пекарева, Т. Никонова, кандидат медицинских наук,
Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: pekarevaev@mail.ru

В статье рассматривается место в классификации сахарного диабета латентного аутоиммунного диабета взрослых, при котором для компенсации углеводного обмена в начальном периоде заболевания не требуется назначение инсулина. Представлены также диагностические критерии и тактика ведения больных.

Ключевые слова: аутоиммунный диабет, классификация, функция β-клеток, лечение.

В клинической практике диагностика различных типов сахарного диабета (СД) основывается на фенотипических и клинических характеристиках и не вызывает трудностей. Традиционно считается, что СД типа 1 (СД1) развивается у молодых пациентов и характеризуется острым началом с развитием кетоацидоза и быстро ухудшающимся состоянием больного. СД типа 2 (СД2) чаще встречается у полных пожилых больных, при этом компенсация углеводного обмена достигается обычно соблюдением диеты и применением пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Классический вариант СД1 в большинстве случаев обусловлен аутоиммунным поражением β-клеток; аутоантитела, выявляемые у пациентов, считают маркерами аутоиммунного процесса. Однако при развитии заболевания в возрасте 30–45 лет, нетипичной клинической картине СД (например, у худых больных, у пожилых пациентов с кетонурией), ранней неэффективности ПССП различия не всегда очевидны и встает вопрос о типе СД [13, 18].

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 нет надежных маркеров для определения типа СД, и выявляемый у взрослых пациентов СД часто расценивается как СД2. Однако отечественные и зарубежные исследователи обнаружили, что у 10–46% пациентов с клинической картиной СД2 выявляются положительные титры аутоантител. При наблюдении за этой группой больных оказалось, что инсулинотерапию им назначают раньше, чем пациентам с отрицательными титрами аутоантител [1, 10, 20, 22]. Для такого варианта течения СД был предложен термин «latent autoimmune diabetes in adults» (LADA) – медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых [20, 23]; известны и другие его названия: СД1.5, СД с поздним аутоиммунным началом.

LADA – термин, описывающий пациентов с фенотипом СД2, у которых, несмотря на наличие аутоантител при диагностике заболевания, дисфункция β-клеток развивается медленно. Эпидемиологические исследования показали, что к LADA относится 2–12% всех случаев СД [3, 12].

Данная форма СД занимает промежуточное положение между СД1 и СД2 и в последней классификации не выделена в отдельный тип. Тем не менее при диагностике важно не забывать о существовании LADA и выявлять пациентов с этой формой заболевания.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

В попытках стандартизировать определение LADA Иммунологическое общество диабета (Immunology of Diabetes Society) предложило учитывать следующие критерии:

- возраст выявления заболевания;
- наличие положительных титров аутоантител;
- отсутствие потребности в экзогенном инсулине по крайней мере в течение первых 6 мес заболевания.

Таким образом, основное отличие данной формы от СД1 – наличие периода «инсулинезависимости» после постановки диагноза, а отличие от СД2 – присутствие маркеров аутоиммунной деструкции.

Возраст. По данным литературы, возраст дебюта LADA колеблется в интервале от 25 до 40 лет [9, 21]. В большинстве случаев LADA выявляется у людей в возрасте 30–35 лет.

Индекс массы тела. Чаще у пациентов с LADA на момент постановки диагноза отмечается избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м², что объединяет этот вариант с СД2), при этом абдоминальное ожирение, если оно есть, менее выражено. Могут встречаться и нормальные значения массы тела, поэтому данный показатель нельзя рассматривать как диагностический.

Аутоантитела. Аутоантитела к антигенам β -клетки являются маркерами аутоиммунного процесса. Диагноз LADA основывается на выявлении положительных титров хотя бы одного из следующих аутоантител: к глутаматдекарбоксилазе (GADA), к поверхностным антигенам β -клетки (ICA), инсулину (IAA) и тирозинфосфатазоподобному белку IA (IA-2A) [19]. По данным UKPDS [21], при изучении титров аутоантител, проведенном 3672 больным с типичным СД2, в 12% случаев были выявлены те или иные аутоантитела к антигенам β -клетки. Наличие аутоантител коррелировало с более молодым возрастом – в 25 лет – 34 года ICA выявлены в 21% случаев, а GADA – в 34%; в возрасте 55–65 лет положительные титры ICA имели только 4% больных, GADA – 7%. В скрининговых исследованиях у 25–46% пациентов с фенотипическим СД2 обнаруживается по крайней мере 1 тип аутоантител [1, 9, 21]. По данным литературы, наиболее часто у пациентов с LADA выявляли положительные титры GADA и ICA [4, 9], в то время как у пациентов с СД1 чаще находили GADA и IA-2A. Показано [17], что GADA и IA-2A встречаются в сыворотке крови приблизительно у 60% пациентов с СД1 и только у 37,5% – с LADA. Наличие аутоантител в сыворотке крови отличает LADA от СД2 [5]. Поэтому для своевременной диагностики LADA необходимо проводить иммунологическое исследование пациентов в возрасте 30–45 лет с клинической картиной СД2 без ожирения.

Потребность в инсулине. Один из критериев LADA – отсутствие потребности в экзогенно вводимом инсулине как минимум в течение 6 мес после постановки диагноза СД [9, 21]. На длительность этого периода наибольшее влияние оказывают такие факторы, как выраженность аутоиммунного процесса, остаточная секреция инсулина, поддержание оптимального гликемического контроля.

Генетические маркеры. Известно, что аллели DRB1*03, DRB1*04 и DQB1*0201, DQB1*0302 ассоциируются с повышенным риском развития СД1, а аллели DRB1*15 и DQB1*0301, DQB1*0602 являются протективными в отношении развития СД1. В европейских исследованиях показано, что у пациентов с LADA чаще выявляются «предрасполагающие» аллели, чем у здоровых людей [12, 19, 21]. Интересно отметить, что по данным исследования, проведенного в Швейцарии, с положительными титрами GADA особенно часто ассоциировался аллель DQB1*0302 [14, 19]. Однако частота встречаемости генотипов высокого риска развития СД1 при LADA оказалась значительно ниже, чем при СД1 у детей и взрослых. При этом у пациентов с LADA чаще определялись протективные аллели DQB1*0602. Протекция, ассоциированная с DRB1*15/DQB1*0602, может объяснять возраст выявления LADA. Таким образом, для LADA характерно одновременное присутствие как «предрасполагающих», так и «протективных» аллелей HLA II класса.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ

Исследования секреторной функции β -клеток у пациентов с LADA подтвердили промежуточное положение данного варианта заболевания между СД1 и СД2. Концентрация эндогенного инсулина и С-пептида в крови может быть определена натощак и в ходе стимуляционных тестов (пероральный прием глюкозы, смешанной жидкой пищи, внутривенное введение глюкагона и др.). У пациентов с LADA базальная и стимулированная секреция С-пептида ниже, чем у больных СД2 и здоровых людей (контроль), но выше, чем при СД1 [1, 3, 8]. Стимулированная секреция С-пептида понижается в течение нескольких лет после постановки диагноза. Показано, что снижение секреторной функции на 50% происходит чаще всего в течение 3–4 лет [3]. Эти данные свидетельствуют в пользу медленного прогрессирования заболевания. Исследование концентрации С-пептида в крови помогает решить вопрос о необходимости назначения инсулинотерапии.

В ряде исследований с использованием НОМА-модели подтверждено наличие инсулинорезистентности у пациентов с LADA. Безусловно, при LADA она меньше, чем при СД2, и сравнима с таковой при СД1 [2]. Отмечена положительная корреляция инсулинорезистентности с ИМТ; в обеих группах (и при СД2, и при LADA) она оказалась сравнима при поправке по ИМТ [5]. Более того, у пациентов и с LADA, и с СД2 отмечена более высокая инсулинорезистентность, чем в контроле при поправке по ИМТ.

Таким образом, типичного пациента с LADA клинически можно охарактеризовать как человека старше 30 лет, без ожирения, с умеренно выраженными клиническими проявлениями СД.

ЛЕЧЕНИЕ

Основа тактики ведения пациентов с LADA – поддержание целевых показателей гликемии и сохранение секреторной функции β -клеток. Изменение образа жизни, соблюдение диеты улучшают гликемический контроль при любом типе СД. Как показано в ряде исследований, раннее назначение инсулина даже в небольших дозах способствует более длительному сохранению остаточной функции β -клеток [12]. Поддержание оптимального гликемического контроля снижает риск развития микрососудистых осложнений СД.

ПССП. С учетом наличия инсулинорезистентности у пациентов с LADA целесообразным считается использование препаратов, направленных на ее преодоление. Для улучшения чувствительности периферических тканей к инсулину оправданно назначение метформина, особенно пациентам с избыточной массой тела. У пациентов с LADA возможно также использование тиазолидиндионов; эффект препаратов этой группы обусловлен не только способностью повышать чувствительность к инсулину, но и противовоспалительными свойствами. Тем самым они могут снижать активность воспаления в островках. Росиглитазон повышает уровень интерлейкина (ИЛ) -4 и -10 и снижает активность ядерного фактора κВ в мононуклеарных клетках, интерферона-γ и др. [6]. Положительное влияние росиглитазона на функцию β-клеток можно частично объяснить подавлением аутоиммунной Т-клеточно-опосредованной деструкции β-клеток. Однако эффективность тиазолидиндионов у пациентов с LADA до конца не установлена. К другим ПССП, которые могут обладать протективной функцией в отношении β-клеток, относятся аналоги глюкагонподобного пептида-1.

Инсулин. Инсулин является препаратом выбора для лечения пациентов с LADA в связи с наличием аутоиммунного процесса в β-клетках и прогрессирующим снижением их секреторной функции.

Литература

1. Кононенко И.В. Функциональное состояние β-клеток, периферическая чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы у больных с поздним аутоиммунным началом сахарного диабета в дебюте заболевания. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 21 с.
2. Behme M., Dupre J., Harris S. et al. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2003; 1005: 374–377.
3. Borg H., Gottsäter A., Fernlund P. et al. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and β-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes // *Diabetes.* – 2002; 51: 1754–1762.
4. Cervin C., Lyssenko V., Bakhtadze E. et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes // *Diabetes.* – 2008; 57: 1433–1437.
5. Chiu H., Tsai E., Juneja R. et al. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007; 77: 237–244.
6. Esposito K., Ciotola M., Carleo D. et al. Effect of rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* – 2006; 29: 1071–1076.
7. Furlanos S., Dotta F., Greenbaum C. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent // *Diabetologia.* – 2005; 48: 2206–2212.
8. Gottsäter A., Landin-Olsson M., Fernlund P. et al. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients // *Diabetes Care.* – 1993; 16: 902–910.
9. Hosszufalusi N., Vataj A., Rajczy K. et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression // *Diabetes Care.* – 2003; 26: 452–457.
10. Irvine W., Gray R., McCallum C., Duncan L. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents // *Lancet.* – 1977; 1: 1025–1027.
11. Kobayashi T., Maruyama T., Shimada A. et al. Insulin intervention to preserve β-cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2002; 958: 117–130.
12. Kobayashi T., Tamemoto K., Nakanishi K. et al. Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM // *Diabetes Care.* – 1993; 16: 780–788.
13. Kuzuya T., Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency // *Diabetes Care.* – 1997; 20: 219–220.
14. Lohmann T., Seissler J., Verlohren H. et al. Distinct genetic and immunological features in patients with insulin-dependent diabetes below and above age 40 at onset // *Diabetes Care.* – 1997; 20: 524–529.
15. Palmer J., Hirsch I. What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1, 5, adult-onset, and type 1 diabetes // *Diabetes Care.* – 2003; 26: 536–538.
16. Pozzilli P., Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention // *Diabetes Care.* – 2001; 24: 1460–1467.
17. Seissler J., de Sonnaville J., Morgenthaler N. et al. Immunological heterogeneity in type 1 diabetes: presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease // *Diabetologia.* – 1998; 41: 891–897.
18. Service F., Rizza R., Zimmerman B. et al. The classification of diabetes by clinical and C-peptide criteria: a prospective population-based study // *Diabetes Care.* – 1997; 20: 198–201.
19. Tuomi T., Carlsson A., Li H. et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies // *Diabetes* – 1999; 48: 150–157.
20. Tuomi T., Groop L.C., Zimmet P. et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease // *Diabetes* – 1993; 42: 359–362.
21. Turner R., Stratton I., Horton V. et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group // *Lancet.* – 1997; 350: 1288–1293.
22. Wroblewski M., Gottsäter A., Lindgärde F. et al. Gender, autoantibodies, and obesity in newly diagnosed diabetic patients aged 40–75 years // *Diabetes Care.* – 1998; 21: 250–255.
23. Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay I. et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency // *Diabet. Med.* – 1994; 11: 299–303.

SLOWLY PROGRESSIVE AUTOIMMUNE DIABETES MELLITIS IN ADULTS

E. Pekareva; T. Nikonova, Candidate of Medical Sciences
Endocrinology Research Center, Moscow

The paper considers a place of latent autoimmune diabetes in adults in the classification of diabetes mellitus, in which no use of insulin is required for compensation of carbohydrate metabolism in the early phase of the disease. It also presents diagnostic criteria and management tactics in patients.

Key words: autoimmune diabetes, classification, β-cell function, treatment.