

Діагностична значущість автоімунних маркерів у визначенні варіанта перебігу цукрового діабету

Т.М. Тихонова

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

Резюме. У результаті обстеження 258 хворих на повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих (ППАДД), цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типу виявлено, що найвища частота позитивного титру антитіл спостерігалася у хворих на ППАДД. Встановлено, що визначення лише одного виду антитіл не є доказовим щодо верифікації діагнозу ППАДД. З великою ймовірністю про наявність ППАДД свідчить виявлення комбінації позитивного титру антитіл. Визначення маркерів автоімунної деструкції за наявності ЦД 2 типу слід розцінювати в якості предиктора розвитку інсулінозалежності в майбутньому в цієї категорії хворих. З урахуванням встановленої певної частоти виявлення позитивного титру антитіл (GAD ab, ICA ab, IA-2 ab) у хворих на ЦД 2 типу обґрунтовується необхідність для верифікації ППАДД враховувати особливості клінічного перебігу захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет, автоімунні маркери, діагностика.

На сьогодні загальноприйнятою є класифікація цукрового діабету (ЦД) із визначенням його двох основних типів [1]. Незважаючи на чіткі клініко-діагностичні критерії, надані ВООЗ, у деяких випадках відмінності між ЦД 1 та 2 типу не завжди очевидні. Спостерігається велика пропорція хворих (до 30%), діагноз у яких залишається некласифікованим на етапі маніфестації захворювання [2]. Між тим, у клінічній практиці верифікація типу ЦД має принципове значення, оскільки дозволяє правильно оцінити стан хворого та вирішити питання про своєчасний вибір адекватної лікувальної тактики.

Останніми роками визначення окремої

форми (підтипу) ЦД 1 типу, а саме – повільно прогресуючого автоімунного діабету дорослих (ППАДД, Latent autoimmune diabetes of the adults – LADA) лише посилило труднощі диференційної діагностики під час виявлення захворювання [3].

До діагностичних критеріїв LADA віднесено: вік дебюту захворювання більше 35 років із клінічними проявами, притаманними ЦД 2 типу; задовільний на початку метаболічний контроль за рахунок застосування дієти та/або пероральної цукрознижувальної терапії, наявність принаймні одного з автоантитіл до β-клітин підшлункової залози, відсутність необхідності застосування інсуліну протягом 6 місяців від моменту виявлення захворювання з розвитком інсулінозалежності в строки від 6 місяців до 5,8 року [4, 5].

Уперше ця форма ЦД була визначена на початку 90-х років [4], термін «LADA» широко використовується з останнього десятиріччя

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

минулого століття, проте і на теперішній час немає однозначної точки зору не тільки відносно розповсюдженості, клінічних особливостей маніфестації та перебігу, імунологічних та генетичних маркерів LADA, але й самої назви і місця цієї форми в систематиці ЦД [6]. Незважаючи на те, що термін «LADA» досі зберігається, наразі дедалі частіше використовується визначення «повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих – slowly progressive autoimmune diabetes of the adults» [7-9].

До повільного розвитку цієї форми ЦД призводить значно повільніша, порівняно з класичною формою ЦД 1 типу, деструкція β -клітин підшлункової залози з тривалішим збереженням їх секреторної активності. Маніфестація ППАДД переважно в осіб, старших за 35 років, відсутність виражених специфічних скарг у дебюті захворювання та можливість досягнення короткочасної компенсації на перших порах за рахунок призначення дієти та/або пероральних цукрознижувальних препаратів, тобто наявність ознак ЦД 2 типу, як правило, сприяє встановленню помилкового діагнозу ЦД 2 типу.

До автоімунних маркерів ППАДД віднесено визначення позитивного титру автоантитіл до декарбоксілази глутамінової кислоти (GAD ab), інсуліну (IAA ab), цитоплазматичного антигена клітин острівців Лангерганса (ICA ab), тирозинфосфатази (IA-2 ab) [3, 4]. Проте діагностична специфічність кожного з цих автоімунних маркерів ще дискутується.

Серед зазначених антитіл особливу увагу привертають антитіла до GAD – ферменту, який каталізує перетворення глутамату в нейромедіатор – γ -аміномасляну кислоту (ГАМК) та міститься не лише в β -клітинах підшлункової залози, але і в GAD-ергічних нейронах, сплетеннях м'язової оболонки кишечника, фолікулах щитоподібної залози, мозочку, спинному мозку, сітківці ока тощо [10]. За даними більшості дослідників, саме GAD ab мають найбільшу діагностичну цінність, та визначення цих антитіл пропонується в якості скринінгу щодо виявлення хворих на ППАДД [11, 12].

Тирозинфосфатаза – автоантиген острівцевих клітин, локалізований у цитоплазматичній частині трансмембранних білків IA-2/ICA512 та IA-2 β /фогріну (гомолога фосфатази в гранулах інсуліноми або інсулінома-асоційований протеїн-2). Для верифікації автоімунного ЦД використовується антиген IA-2. Домінуючі автореактивні епітопи IA-2 містяться в його С-кінцевих ділянках та орієнтовані інтрацелюлярно. Таким чином, С-кінцева

область формує IA-2 [13]. Кнір М. та співавт. вважають, що антитіла до IA-2 є більш специфічним маркером ушкодження β -клітин, тоді як антитіла до GAD більшою мірою віддзеркалюють загальну схильність до розвитку автоімунних реакцій [14]. Саме наявність IA-2 ab у поєднанні з антитілами до тиреоїдної пероксидази окремими дослідниками розглядається в якості предиктора розвитку інсулінозалежності у хворих на ППАДД [15]. Між тим, про відносну специфічність IA-2/ICA512 та IA-2 β свідчить їх роль у функціонуванні різних нейроендокринних клітин та клітин підшлункової залози [16].

Тривалий час існуючі методики дозволяли визначати в сироватці крові хворих на ЦД лише 2 види антитіл до антигенів острівців підшлункової залози: антитіла до клітинно-поверхневого антигена острівців (ICSA) та антитіла до цитоплазматичних антигенів (ICA) [17]. З урахуванням сумнівної ролі клітинно-поверхневих антитіл у патогенезі ЦД у багатьох дослідженнях натепер використовується визначення ICA. Припускається, що на ранніх стадіях розвитку захворювання саме ICA виступають у якості тригерів автодеструктивних процесів, видаючи команду на знищення власних острівцевих клітин антиген-неспецифічним макрофагам та НК-клітинам (натуральним кілерам). Цей процес може тривати роками, певний час залишаючись компенсованим [16].

Результатами досліджень встановлено відсутність специфічності антитіл до антигенів острівців підшлункової залози, хоча визначається незначна перехресна реакція між ними. Іншою особливістю антитіл до антигенів β -клітин є прогресуюче зниження їх кількості в динаміці розвитку захворювання [13, 17].

Загальноприйнято, що антитіла до антигенів острівців підшлункової залози є імунологічним маркером автоімунної деструкції β -клітин та, як наслідок, критерієм диференційної діагностики класичного варіанта перебігу ЦД 1 типу та ППАДД. Між тим, наводяться дані про можливу наявність принаймні одного з видів антитіл (ICA ab, GAD ab або IA-2A ab) у 47% хворих на ЦД 2 типу та у 59% пацієнтів з неklasифікованим ЦД [18]. З урахуванням цього важливим є надання об'єктивної оцінки визначення антитіл у хворих на ЦД залежно від типу та варіанту перебігу ЦД.

У клінічній практиці питання про можливість ППАДД у хворого виникає у випадках розвитку резистентності до похідних сульфонілсечовини та виникнення інсулінозалежності в досить ранні для ЦД 2 типу терміни.

Метою дослідження було визначити часто-

ту наявності та встановити діагностичну значущість імунологічних маркерів деструкції β -клітин підшлункової залози у хворих на ЦД залежно від варіанта перебігу захворювання.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 258 хворих на ЦД, які були розподілені на три групи. До першої групи було віднесено 120 осіб (54 чоловіки та 66 жінок, середній вік $48,6 \pm 1,0$ року), яким, за даними анамнезу, а саме – повільна маніфестація захворювання, наявність короткочасної та/або нестабільної компенсації вуглеводного обміну за умов призначення пероральної цукрознижувальної терапії із розвитком інсулінозалежності в строки від 0,5 до 6 років від моменту появи перших скарг, був попередньо встановлений діагноз ППАДД. Другу групу склали 57 хворих на ЦД 1 типу (34 чоловіки та 23 жінки, середній вік $34,3 \pm 1,6$ року) із класичною гострою маніфестацією захворювання, у певній кількості випадків – із розвитком пре- або коматозних станів, зокрема в дебюті захворювання. До третьої групи увійшов 81 пацієнт (35 чоловіків та 46 жінок, середній вік $52,9 \pm 0,8$ року) з діагнозом ЦД 2 типу, у яких призначення пероральної цукрознижувальної терапії призводило до тривалої стабільної суб- та/або компенсації вуглеводного обміну. У переважній більшості хворих перебіг захворювання був се-

редньої тяжкості. Діабетичний анамнез у хворих усіх груп коливався від 0,5 до 6,0 років, у середньому $3,41 \pm 0,13$ року.

Ретельний аналіз анамнестичних даних дозволив встановити їх відмінності серед хворих груп спостереження (табл. 1). За середнім віком маніфестації ЦД хворі, що були віднесені до 1 групи, вірогідно відрізнялись від таких 2 та 3 груп ($t_{1-2}=8,806$, $p_{1-2}<0,05$; $t_{1-3}=2,459$, $p_{1-3}<0,05$). Випадкове встановлення діагнозу хворим на ППАДД (1 група) спостерігалось вірогідно частіше, ніж хворим 2 групи ($df=1$; $\chi^2=20,290$, $p=0,000$), та за звертанням – вірогідно частіше, ніж пацієнтам 3 групи ($df=1$; $\chi^2=32,424$, $p=0,000$). У хворих 1 групи в більшості випадків (71,67%) діабетичні скарги виникали до встановлення діагнозу, у пацієнтів 2 групи маніфестація захворювання характеризувалась гострим перебігом, та поява скарг і встановлення діагнозу були практично одночасні (98,25%). У 45,68% хворих 3 групи за умов випадкового визначення ЦД скарги виникали через певний час після виявлення захворювання.

Рівень глікемії під час виявлення захворювання у хворих, що були віднесені до 1 групи, був достовірно вищим за такий у хворих зі встановленим ЦД 2 типу ($p<0,05$). Незважаючи на наявність ацетонурії у 28 (23,33%) хворих на ППАДД, на етапі маніфестації захворювання та у 34 (28,33%) хворих за умов застосування пероральної цукрознижувальної терапії, на відміну від пацієнтів 2 групи, жод-

Таблиця 1. Аналіз анамнестичних даних обстежених хворих

Клініко-анамнестичні дані	ППАДД (1 група, n=120)		ЦД 1 типу (2 група, n=57)		ЦД 2 типу (3 група, n=81)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Встановлення діагнозу						
випадково	40	33,33	1	1,75	61	75,00
за звертанням	80	66,67	56	98,25	20	25,00
Вік на час встановлення діагнозу ЦД						
роки	45,09 \pm 10,02		31,59 \pm 10,96		48,46 \pm 7,50	
Поява діабетичних скарг						
– до встановлення діагнозу	86	71,67	1	1,75	24	29,63
– одночасно зі встановленням діагнозу	22	18,33	56	98,25	20	24,69
– через певний час після встановлення діагнозу	12	10,00	0	–	37	45,68
Наявність прекоматозних або коматозних станів на час встановлення діагнозу	0	–	15	26,32	0	–
Динаміка маси тіла на час встановлення діагнозу						
– стабільна маса тіла	7	5,83	1	1,75	51	62,96
– зниження маси тіла	113	94,17	56	98,25	16	19,75
– збільшення маси тіла	0	–	0	–	14	17,28
Глікемія при встановленні діагнозу						
цукор крові, ммоль/л	14,10 \pm 4,28		18,39 \pm 5,03		9,34 \pm 2,37	
Глікемія на тлі прийому пероральної цукрознижувальної терапії						
цукор крові, ммоль/л	13,69 \pm 3,04				7,08 \pm 1,23	
Індекс маси тіла						
кг/м ²	26,07 \pm 4,12		23,74 \pm 3,39		32,06 \pm 4,76	

Оригінальні дослідження

ного випадку розвитку гострого кетоацидотичного стану у хворих цієї групи не було. На етапі маніфестації захворювання переважна кількість хворих 1 та 2 груп вказувала на зниження маси тіла, однак у хворих на ППАДД швидкість зниження маси тіла була значно повільнішою. Призначення пероральної цукрознижувальної терапії хворим на ППАДД призводило до короточасної стабілізації або до гальмування подальшого зниження маси тіла, проте нормалізації маси тіла до застосування інсулінотерапії в них не спостерігалось. Збільшення маси тіла в дебюті ЦД відзначено тільки у хворих 3 групи (табл. 1).

Обґрунтуванням доцільності призначення інсулінотерапії хворим 1 групи став розвиток стабільної декомпенсації вуглеводного обміну в строки в середньому через $2,64 \pm 1,63$ року від маніфестації захворювання: показники глікемії на тлі прийому цукрознижувальних препаратів коливались від 10,0 до 25,0 ммоль/л (у середньому $13,69 \pm 3,04$ ммоль/л) (табл. 1). Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у хворих на ППАДД, яким призначався інсулін при проведенні дослідження, дорівнював $9,11 \pm 1,24\%$.

Подальше спостереження за хворими після цього обстеження протягом від 2,5 до 5 років свідчить про переведення на інсулін лише одного хворого з ЦД 2 типу та наявності позитивного титру GAD ab. Проте в цьому випадку інсулінотерапія була призначена у зв'язку з розвитком стабільної декомпенсації вуглеводного обміну через 8 років від маніфестації захворювання.

Хворим визначався комплекс антитіл, а саме: антитіла до цитоплазматичного антигена клітин острівців Лангерганса (ICA ab) за допомогою набору Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against Islet Cell Antigens («Biomerica», США), антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти (GAD ab) за допомогою Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against GAD Antigens («Biomerica», США), антитіла до тирозинфосфатази (IA-2 ab) за допомогою Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against IA-2A («Medipan», США). У переважній кіль-

кості хворих одночасно визначалися всі три види антитіл. Частина наборів, які використовувалися, були для якісного визначення, тому оцінювалася наявність та/або відсутність позитивного титру антитіл. Титр антитіл вважали позитивним, якщо оптична щільність перевищувала таку, що встановлювалася у контрольній групі осіб.

Вірогідність різниці показників між групами оцінювалася за допомогою критерію χ^2 [19].

Результати та їх обговорення

Результати проведеного дослідження свідчать про наявність сумарного позитивного титру кожного з антитіл (ізолювано та/або в різноманітних комбінаціях) у всіх хворих, яким, за даними анамнезу, був попередньо встановлений діагноз ППАДД. Отримані дані стали підтвердженням наявності цієї форми ЦД та підставою щодо верифікації діагнозу. У хворих за наявності ППАДД (1 група) загальна частота позитивного титру спостерігалась достатньо високою: IA-2 ab знайдено у 81,89% випадках, GAD ab – у 75,21%, ICA ab – у 42,24% (табл. 2).

Водночас в осіб 2 групи частота наявності антитіл була вірогідно нижчою порівняно з такою у хворих 1 групи:

- для GAD ab (ізолювано та/або в різних комбінаціях) у 91 хворого 1-ї групи та у 28 хворих 2-ї групи ($df=1$; $\chi^2=11,332$, $p=0,000$);
- для IA-2 ab (ізолювано та/або в різних комбінаціях) у 95 хворих 1-ї групи та у 24 хворих 2-ї групи ($df=1$; $\chi^2=21,685$, $p=0,000$);
- для ICA ab (ізолювано та/або в різних комбінаціях) у 49 хворих 1-ї групи та 11 хворих 2-ї групи ($df=1$; $\chi^2=6,066$, $p=0,014$).

Слід також зазначити, що в 21,15% хворих на ЦД 1 типу позитивний титр жодного з визначених антитіл не виявлявся (табл. 3).

На перший погляд, отримані дані суперечать результатам низки досліджень щодо вищої частоти виявлення позитивного титру антитіл до структурних компонентів β -клітин підшлункової залози у хворих на класичний варіант перебігу ЦД 1 типу порівняно з аналогічними даними за умов наявності ППАДД

Таблиця 2. Загальна частота виявлення антитіл у хворих на ЦД залежно від варіанта перебігу захворювання

Антитіла	ППАДД, 1 група (n=120)			ЦД 1 типу, 2 група (n=57)			ЦД 2 типу, 3 група (n=81)		
	кількість визначень у групі	наявність позитивного титру		кількість визначень у групі	наявність позитивного титру		кількість визначень у групі	наявність позитивного титру	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%
GAD ab	120	91	75,83	57	28	49,12	81	23	28,39
ICA ab	116	49	42,24	52	11	21,15	60	6	10,0
IA-2 ab	116	95	81,89	53	24	45,28	60	6	10,0

Таблиця 3. Частота виявлення позитивного титру антитіл (ізолювано та в різних поєднаннях) та його відсутність у хворих на ЦД залежно від варіанта перебігу захворювання

Антитіла	ППАДД, 1 група (n=116)		ЦД 1 типу, 2 група (n=52)		ЦД 2 типу, 3 група (n=57)	
	наявність позитивного титру		наявність позитивного титру		наявність позитивного титру	
	абс. (n)	%	абс. (n)	%	абс. (n)	%
GAD ab + ICA ab + IA-2 ab	26	22,41	5	9,62	0	0
GAD ab + ICA ab	12	10,34	2	3,85	1	1,75
GAD ab + IA-2 ab	42	36,21	6	11,54	2	3,51
ICA ab + IA-2 ab	8	6,89	1	1,92	0	0
GAD ab	6	5,17	13	25	13	22,81
ICA ab	3	2,59	3	5,77	5	8,77
IA-2 ab	19	16,38	11	21,15	3	5,26
Титр усіх антитіл негативний	0	0	11	21,15	33	57,90

[16, 20]. Між тим, як уже зазначалося, у динаміці прогресування ЦД 1 типу спостерігається поступове зниження вмісту антитіл з подальшим їх негативним титром, що зумовлюється зникненням субстрату автоімунної агресії у зв'язку із загибеллю β -клітин підшлункової залози. Крім того, за результатами проспективного дослідження груп ризику розвитку ЦД 1 типу зі спостереженням за сібсами хворих на ЦД 1 типу, встановлено частішу наявність позитивного титру автоантитіл в осіб до маніфестації захворювання, ніж у хворих на ЦД 1 типу та у здорових сібсів. На підставі отриманих даних авторами припускається вища активність автоімунного процесу на доклінічній стадії ЦД 1 типу та обґрунтовується важливість визначення імунологічних маркерів для прогнозування захворювання. Між тим, знайдена в певній кількості сібсів з розвитком ЦД 1 типу відсутність антитіл як на доклінічній стадії, так і на час маніфестації захворювання, пояснюється хвилеподібним перебігом автоімунного процесу та/або руйнацією основної маси β -клітин та зменшенням на їх поверхні антигенних детермінант, що викликають імунологічні реакції [21].

Отримані нами дані порівняльної оцінки частоти визначення антитіл у хворих 1 та 2 груп можна пояснити слабшою активністю автоімунного інсуліту за умов наявності ППАДД порівняно зі спостережуваною у хворих на ЦД 1 типу, а також тривалістю діабетичного анамнезу від 0,5 до 6 років у хворих груп обстеження.

Відсутність будь-яких автоімунних маркерів та/або проявів ЦД 1 типу розцінюється багатьма вченими як свідчення наявності ЦД 2 типу. Між тим, у низці робіт доведено можливість наявності автоантитіл у хворих на ЦД 2 типу. Останнє може бути пов'язано з organною неспецифічністю імунологічних маркерів автоімунної деструкції β -клітин, зокрема GAD ab. Зазначене стало підставою для рекомендацій враховувати супутні захворювання при оцінці визначення позитивного титру GAD ab

у хворих на ЦД [22].

У нашому дослідженні в переважній більшості хворих на ЦД 2 типу (57,90%) жодне з антитіл виявлено не було. Серед антитіл із позитивним титром в осіб цієї групи переважали GAD ab – 28,39% (табл. 2).

Вказане може бути зумовлено доведеною високою частотою автоімунного тиреоїдиту в пацієнтів 3 групи. Серед 23 хворих з наявністю позитивного титру GAD ab автоімунний тиреоїдит був встановлений у 8 осіб (34,78%). Як уже згадувалось, глутаматдекарбоксилаза міститься також у тиреоцитах, та за умов розвитку автоімунного тиреоїдиту спостерігається поява GAD ab.

У хворих на ЦД 2 частота випадків визначення позитивних титрів IA-2 ab та ICA ab типу була вірогідно меншою, ніж GAD ab ($df=1$; $\chi^2=6,059$, $p=0,014$), (табл. 2).

Отримані дані узгоджуються зі встановленими в інших дослідженнях. Так, при обстеженні хворих на ЦД 2 типу з тривалістю захворювання понад 15 років та ефективною пероральною цукрознижувальною терапією у 29,4% з них був визначений позитивний титр ICA ab [23]. В іншому дослідженні GAD ab визначались у 9,7%, ICA ab – у 1,6% хворих на ЦД 2 типу [24].

За частотою визначення ізолюваного позитивного титру як ICA ab, так і IA-2 ab хворі 1 та 3 груп вірогідно не відрізнялись: позитивний титр тільки ICA ab встановлений у 3 осіб 1 групи та у 5 осіб 3 групи ($df=1$; $\chi^2=2,062$, $p=0,151$); позитивний титр тільки IA-2 ab – у 19 осіб 1 групи та у 3 осіб 3 групи ($df=1$; $\chi^2=3,312$, $p=0,069$) (табл. 3).

Комбінація різних антитіл у хворих 3 групи нами спостерігалась у поодиноких випадках (табл. 3). При цьому поєднання всіх трьох антитіл та сполучення ICA ab + IA-2 ab у жодного пацієнта цієї групи не виявлялись.

Слід також зазначити, що ці антитіла можуть визначатися не тільки у хворих на ЦД та їх роди-

Оригінальні дослідження

чів, але й у практично здорових осіб. Так, за результатами проведеного у Фінляндії популяційного дослідження, у рамках якого було обстежено 1122 хворих, GAD ab зустрічалися в 9,3% хворих на ЦД 2 типу, у 3,6% пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози, у 4,4% обстежуваних контрольної групи (здорових донорів) [25].

У більшості досліджень щодо ППАДД верифікація діагнозу базується переважно на результатах імунологічного обстеження: до групи хворих на цю форму ЦД, як правило, відносять пацієнтів з клінічними ознаками ЦД 2 типу в дебюті захворювання та наявністю імунологічних маркерів [9]. Між тим, отримані нами результати обстеження хворих на ЦД та дані літератури обґрунтовують необхідність при постановці діагнозу ППАДД враховувати не тільки наявність імунологічних маркерів, але й особливості клінічного перебігу захворювання.

Крім відсутності чіткої та тривалої компенсації на тлі прийому пероральної цукрознижувальної терапії в терміни від 0,5 до 5 років від манифестації захворювання, на підставі ретроспективного аналізу анамнестичних даних до клінічних ознак ППАДД нами віднесено:

- повільний початок клінічних проявів захворювання з розвитком інсулінозалежності в строки від 0,5 до 6 років;
- достатньо високий рівень глікемії під час встановлення діагнозу ($14,10 \pm 4,28$) ммоль/л;
- повільне зниження маси тіла після встановлення діагнозу та на тлі прийому пероральних цукрознижувальних препаратів;
- наявність епізодів ацетонурії за відсутності розвитку гострих кетоацетодичних станів як у дебюті захворювання, так і на тлі прийому пероральних цукрознижувальних препаратів.

Висновки

1. Визначення лише одного виду антитіл не є доказовим щодо верифікації діагнозу ППАДД.
2. Виявлення комбінації позитивного титру антитіл з великою ймовірністю свідчить про наявність ППАДД.
3. Визначення маркерів аутоімунної деструкції у хворих на ЦД 2 типу слід розцінювати як предиктор розвитку інсулінозалежності в майбутньому в цієї категорії хворих.
4. З урахуванням встановленої певної частоти виявлення позитивного титру антитіл (GAD ab, ICA ab, IA-2 ab) у хворих на ЦД 2 типу для верифікації ППАДД необхідно враховувати також особливості клінічного перебігу захворювання.

Список використаної літератури

1. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. 2002. 21 p.
2. Groop L., Lundgren V., Lyssenko V. et al. The Botnia Study Group: GADA positivity in relatives of type 2 diabetes or LADA // *Diabetes*. 2005, 54, N 2, 160.
3. 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, N 8, 1460-1467.
4. Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay I.R. 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.
5. Иванов А.В., Сунцов Ю.И. Медленно прогрессирующий сахарный диабет 1 типа (LADA) // *Сахарный диабет*. 2000, № 1, 33-37. (Ivanov A.V., Suntsov Yu.I. Type 1 latent autoimmune diabetes mellitus (LADA) // *Diabetes Mellitus*. 2000, N 3, 33-37).
6. Rolandsson O., Palmer J.P. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: long live autoimmune diabetes // *Diabetologia*. 2010, 53, N 7, 1250-1253.
7. Кононенко И.В., Прокофьев С.А., Смирнова О.М. Функциональное состояние β -клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых // *Пробл. эндокринологии*. 2004, 50, № 1, 18-20. (Kononenko I.V., Prokofiev S.A., Smirnova O.M. Functional state of β -cells, immunological and clinical biochemical characteristics in patients with latent autoimmune diabetes of adults // *Probl. Of Endocrinol.* 2004, 50, N 1, 18-20).
8. Шіран А. Особливості клінічної картини та імунологічних показників у пацієнтів з повільно прогресуючим діабетом дорослих // *Буков. мед. вісн.* 2007, 11, № 2, 98-103. (Shiran A. Peculiarities of clinical pattern and immunological indices in patients with latent autoimmune diabetes of adults // *Bukovynskyi Med. Visnyk*. 2007, 11, N 2, 98-103).
9. Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В. и др. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых (LADA) // *Сахарный диабет*. 2011, № 1, 28-33. (Nikonova T.V., Aranovich P.V., Pekareva E.V. et al. Immunogenetic aspects of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) // *Diabetes Mellitus*. 2011, N 11, 28-33).
10. Сухарева Б.С., Дарий Е.Л., Христофоров Р.Р. Глутамат-декарбоксилаза: структура и каталитические свойства // *Усп. биол. химии*. 2001, 41, 131-162. (Sukhareva B.S., Dariy E.L., Khristoforov R.R. Glutamate decarboxylase: structure and catalytic characteristics).
11. Rosario P.W.S., Ries J.S., Fagundes T.A. et al. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007, 5, N 11, 52-58.
12. Littorin B., Sundkvist G., Hagopian W. et al. Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment. A cohort study in young adults whose disease was initially labeled as type 2 or unclassifiable diabetes // *Diabetes Care*. 1999, 22, N 3, 409-412.
13. Winter W.E., Schatz D.A. Autoimmune Markers in

- Diabetes // Clin. Chem. 2011, 57, N 2, 168-175.
14. Knip M., Kukko M., Kulmala P. et al. Humoral beta-cell autoimmunity in relation to HLA-defined disease susceptibility in preclinical and clinical type 1 diabetes // Amer. J. Med. Genet. 2002, 115, N 1, 48-54.
 15. Murao S., Kondo S., Ohashi J. et al. Anti-thyroid peroxidase antibody, IA-2 antibody, and fasting C-peptide levels predict beta cell failure in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) – a 5-year follow up of the Ehime study // Diabetes Res. Clin. Pract. 2008, 80, N 1, 114-121.
 16. Шаповальянц О.С., Никонова Т.В. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8 // Сахарный диабет. 2011, № 2, 18-22. (Shapovaliyants O.S., Nikonova T.V. Diagnostic and prognostic importance of antibodies at diabetes mellitus. New marker of autoimmune process – antibodies to ZnT8 // Diabetes Mellitus. 2011, N 2, 18-22).
 17. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 511 с. (Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Treatment of diabetes and its complications: Handbook for physicians. M.: Meditsina, 2005. 511 p.).
 18. Torn C. C-peptide and autoimmune markers in diabetes // Clin. Lab. 2003, 49, N 1-2, 1-10.
 19. Лакин Г.Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов. 4-е изд. М.: Высшая школа, 1990. 352 с. (Lakin G.F. Biometry: tutorial for biological specialities in colleges. 4th ed. M.: Vysshaya Shkola, 1990. 352 p.).
 20. Bandurska-Stankiewicz E., Praszkiwicz I., Surdykowski L. Latent autoimmune diabetes in adults – LADA diabetes // Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna. 2006, 6, N 4, 173-181.
 21. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А. и др. HLA-гаплотипы, аутоантитела к β -клеткам: роль в прогнозировании сахарного диабета 1 типа (результаты 11-летнего наблюдения) // Сахарный диабет. 2010, № 4, 12-17. (Titovich E.V., Kuraeva T.L., Prokofiev S.A. et al. HLA-haplotypes, autoantibodies to β -cells: role in prediction of type 1 diabetes (results of 11-year observation) // Diabetes Mellitus. 2010, N 4, 12-17).
 22. Batstra M.R., van Driel A., Petersen J.S. et al. Glutamic acid decarboxylase antibodies in screening for autoimmune diabetes: influence of comorbidity, age, and sex on specificity and threshold values // Clin. Chem. 1999, 45, N 12, 2269-2272.
 23. Великих Н.Є. Особливості розвитку абсолютної інсулінової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу та обґрунтування диференційованої терапії. Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. Харків, 2008. 157 с. (Velykykh N.E. Characteristics of absolute insulin insufficiency development in patients with type 2 diabetes and background of differential therapy. Ph.D. Thesis, speciality 14.01.14. Kharkiv, 2008. 157 p.).
 24. Хамнуева Л.Ю., Малов И.В., Андреева Л.Ю. и др. Роль цитокинов в аутоиммунной деструкции β -клеток у больных сахарным диабетом 2 типа, инфицированных HBV и HCV // Цитокины и воспаление. 2005, 4, № 3, 20-24. (Khamnueva L.Yu., Malov I.V., Andreeva L.Yu. et al. Role of cytokines in the autoimmune destruction of β -cells in type 2 diabetes patients

25. Tuomi T., Carlsson A.-L., Li H. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies // Diabetes. 1999, 48, 150-157.

(Надійшла до редакції 2.08.2013)

Диагностическая значимость аутоиммунных маркеров в определении варианта течения сахарного диабета

Т.М. Тихонова

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»

Резюме. В результате обследования 258 больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых (МПАДВ), сахарным диабетом 1 и 2 типа выявлена наиболее высокая частота положительного титра антител у больных МПАДВ. Установлено, что определение только одного вида антител не является доказательным для верификации диагноза ППАДД. С большой вероятностью о наличии ППАДД свидетельствует обнаружение комбинации положительного титра антител. Определение маркеров аутоиммунной деструкции при СД 2 типа следует рассматривать в качестве предикторов развития инсулинозависимости в будущем у данной категории больных. С учетом установленной определенной частоты выявления положительного титра антител (GAD ab, ICA ab, IA-2 ab) у больных СД 2 типа обосновывается необходимость для верификации МПАДВ учитывать особенности клинического течения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, аутоиммунные маркеры, диагностика.

Diagnostic significance of the autoimmune markers in the identification of option diabetes mellitus course

Т.М. Tykhonova

State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine», Kharkiv, 61002, Ukraine

Summary. An inspection result of 258 patients with slowly progressing autoimmune diabetes of adults (LADA), diabetes mellitus type 1 and 2 revealed the highest frequency of positive antibody titers in LADA patients. It has been found that the definition of only one type of antibodies is not conclusive for verification of diagnosis LADA. Combination of positive antibody titers indicates the presence of LADA with a high probability of detection. Determination of markers of autoimmune destruction in type 2 diabetes should be considered as predictors of insulin-dependent in future in these patients. The frequency of occurrence of a particular set of positive antibody titeres (GAD ab, ICA ab, IA-2 ab) in patients with type 2 diabetes explains the necessity of taking into account the clinical course of the disease for the verification LADA.

Keywords: diabetes mellitus, autoimmune markers, diagnosis.