

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**Деревянко Ольга Сергеевна**

**АУТОАНТИТЕЛА К НЕЭНДОКРИННЫМ ОРГАНАМ  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА:  
ДИАГНОСТИКА, ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ  
И ПРОГНОЗА**

14.01.02 - эндокринология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Смирнова О.М.

Москва – 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>10</b>
1.1.Сахарный диабет 1 типа и полиаутоиммунность .....	10
1.2 Аутоиммунный панкреатит .....	12
1.3 Аутоиммунный гастрит.....	19
1.4 Аутоиммунный гепатит.....	24
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>30</b>
2.1. Характеристика групп обследованных пациентов .....	30
2.2. Клинические и лабораторные методы исследования.....	31
2.3. Инструментальные методы исследования.....	36
2.4. Статистический анализ результатов.....	36
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>38</b>
3.1 Клиническая характеристика исследуемых групп .....	38
3.2 Изучение иммунологических маркеров поражения $\beta$ -клетки.....	40
3.3 Изучение иммунологических маркеров поражения ЖКТ: количественное определение IgG-антител .....	41
3.3.1 Определение уровня антител к лактоферрину.....	41
3.3.2 Определение антител к внутреннему фактору.....	48
3.4 Изучение иммунологических маркеров поражения ЖКТ: качественная оценка антител к антигенам органов ЖКТ .....	52

3.4.1 Исследование антинуклеарных антител.....	53
3.4.2 Исследование антимитохондриальных антител.....	60
3.4.3 Исследование антигладкомышечных антител.....	65
3.4.4 Исследование антител к париетальным клеткам желудка.....	73
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>90</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>106</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>107</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>109</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>110</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>111</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является иммунноопосредованным заболеванием, при котором, помимо антител, поражающих островки Лангерганса, часто наблюдается развитие других аутоиммунных заболеваний как эндокринной системы, так и других органов и систем.

Наличие СД1 аутоиммунной природы является признаком наследственных нарушений механизмов аутоотолерантности. У пациентов с СД1 их родственников частота встречаемости сопутствующих аутоиммунных заболеваний в 3-5 раз выше в сравнении с общей популяцией и составляет от 0,5 до 10%. Само наличие СД 1 является маркером присутствия специфичных аллелей HLA, которые ассоциированы с различными аутоиммунными заболеваниями. Широкая распространенность аутоиммунных заболеваний среди пациентов с СД1, тяжелые последствия несвоевременной диагностики обуславливают необходимость информирования врачей и пациентов о возможности сочетания аутоиммунных поражений и проведения скрининга асимптомно протекающих заболеваний.

Панкреатиты и гепатиты аутоиммунной природы, наряду с аутоиммунным гастритом и, как его следствие, пернициозой анемией, представляют собой наименее изученные и прогностически неблагоприятные заболевания.

Аутоиммунные панкреатиты имеют осложненное течение, имитирующее опухоли поджелудочной железы (ПЖ), что почти в половине случаев приводит к необоснованному оперативному лечению. До 5% всех панкреатодуоденальных резекций выполняется у пациентов с аутоиммунным панкреатитом вместо предполагаемой опухоли ПЖ. Учитывая высокую летальность в панкреатобилиарной хирургии, риск ранних и поздних осложнений, последующую инвалидизацию больных, своевременно установленный диагноз значительно улучшает дальнейший прогноз, так как возможности современной

фармакотерапии способны обеспечить обратное развитие патологических изменений в поджелудочной железе при аутоиммунном панкреатите без оперативного вмешательства. В ряде случаев клиницисты сталкиваются со сложной ситуацией – у одного больного имеется несколько иммунообусловленных заболеваний, включая и аутоиммунный панкреатит. Информированность о возможности подобной ассоциации играет важную роль в установлении диагноза.

При аутоиммунном панкреатите описаны случаи вовлечения в аутоиммунный процесс различных органов – желудка, тонкой кишки, фатерова соска, лимфатических узлов, щитовидной железы, легких, суставов и мышечной системы (миастения *gravis*, ревматоидный артрит).

У 25% больных аутоиммунный гепатит диагностируется уже на стадии цирроза печени, что указывает на его длительное бессимптомное течение.

Клиническая картина аутоиммунного гастрита не имеет патогномичных признаков и на поздних стадиях заболевания может проявляться в виде гематологических и онкологических осложнений. Эти данные обуславливают необходимость скрининга, периодического проведения гастроскопии и биопсии, ранней диагностики, профилактики и/или лечения. Своевременно назначенное лечение пациентов способно улучшить прогноз.

Несмотря на большое количество работ, посвященных проблеме сочетания аутоиммунных заболеваний, исследования состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с СД1 немногочисленны.

Учитывая, что своевременно установленный диагноз аутоиммунного панкреатита значительно улучшает дальнейший прогноз, так как возможности современной фармакотерапии способны обеспечить обратное развитие патологических изменений в поджелудочной железе при аутоиммунном панкреатите без оперативного вмешательства, то, что у больных аутоиммунным гастритом риск развития рака желудка в 3 раза выше по сравнению со

здоровыми лицами того же возраста и пола, и тот факт, что у 10% больных аутоиммунный гастрит может предрасполагать к развитию желудочных карциноидов или аденокарциномы, а аутоиммунные гепатиты могут манифестировать лишь на стадии уже развившегося цирроза печени, рекомендации по диагностике аутоиммунных поражений экзокринной части поджелудочной железы, печени и желудка позволят своевременно диагностировать данные заболевания и как можно раньше проводить патогенетическое лечение.

Таким образом, изучение особенностей ЖКТ у пациентов с СД1 представляется актуальным.

### **Цель исследования**

Изучить встречаемость иммунологических маркеров поражения экзокринной части поджелудочной железы, печени, желудка и клинические особенности течения аутоиммунных заболеваний ЖКТ у пациентов с СД1.

Оптимизировать комплексное ведение больных с СД1 на основе диагностики и своевременной коррекции аутоиммунных заболеваний ЖКТ.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту выявления антител (АТ) к экзокринной части поджелудочной железы, печени, желудка у пациентов с СД1:

-АТ, патогомоничных для аутоиммунных гепатитов 1 и 2 типа: антигладкомышечных антител (АГМА), и антинуклеарных антител (АНА)

-АТ, патогомоничных для первичного билиарно цирроза – антимитохондриальных АТ (АМА)

-АТ, патогомоничных для аутоиммунного гастрита: антител к париетальным клеткам желудка (АТ к ПКЖ), антител ко внутреннему фактору – маркера пернициозной анемии, возникшей в следствие аутоиммунного гастрита.

-АТ к лактоферрину, наиболее часто встречаемых при аутоиммунных

панкреатитах, что может свидетельствовать о роли лактоферрина как антигена-мишени, вызывая клеточно-опосредованный иммунный ответ при этом заболевании.

2. Оценить влияние полиаутоиммунности на частоту выявления исследуемых АТ к органам ЖКТ.

3. Изучить взаимосвязь аутоиммунных поражений желудка, печени и экзокринной части поджелудочной железы с поражением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

4. Изучить взаимосвязь аутоиммунных маркеров поражения органов ЖКТ с клиническими проявлениями аутоиммунных гастритов, гепатитов, панкреатитов и первичного билиарного цирроза.

5. Разработать тактику ведения больных СД 1 с аутоиммунными заболеваниями ЖКТ.

#### **Научная новизна**

1. Впервые проведена комплексная оценка уровня АТ к органам ЖКТ у пациентов с СД1, влияния полиаутоиммунности на частоту выявления этих АТ.

2. Изучена взаимосвязь АТ к органам ЖКТ и АТ к  $\beta$ -клеткам ПЖ.

#### **Практическая значимость**

1. Установлена необходимость определения исследуемых АТ у пациентов с СД1, при возникновении жалоб со стороны ЖКТ. Проведена оценка встречаемости маркеров аутоиммунных панкреатитов, гастритов, гепатитов, среди пациентов с СД1.

2. Выявлена зависимость течения заболеваний ЖКТ аутоиммунного генеза и аутоагрессии к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы.

3. На основе полученных данных разработаны рекомендации по обследованию и тактике ведения пациентов с СД1 в сочетании с заболеваниями ЖКТ.

### **Положения, выносимы на защиту**

1. У пациентов с СД1 встречаемость антител к органам ЖКТ достоверно выше в сравнении с лицами без СД1.
2. Пациенты с наличием нескольких аутоиммунных заболеваний имеют более высокие риски развития гепатитов и панкреатитов аутоиммунного генеза.
3. Аутоиммунное поражение эндокринной части поджелудочной железы и других органов ЖКТ взаимосвязаны.
4. Антитела к органам ЖКТ могут выявляться до развития развернутой клинической картины и признаков повреждения по данным инструментальных методов диагностики.
5. Пациентам с СД1 при возникновении клинических проявлений заболеваний ЖКТ необходимо исключать их аутоиммунный генез.

### **Внедрение результатов работы и ее апробация**

Результаты работы внедрены в клиническую практику Института диабета ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Минздрава России.

Основные положения работы доложены и обсуждены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Эндокринологический Научный центр» Минздрава России 19 мая 2014 года.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ в отечественных и зарубежных научных изданиях, из них 7 в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций. Основные положения исследования доложены 48 сессии Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (Берлин, 2012), II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2014). Представленная работа завоевала первое место на конференции молодых ученых в рамках VI Всероссийского



диабетологического конгресса (Москва, 2013).

### **Структура и объём диссертации**

Структура работы определена целью, задачами и логикой исследования. Диссертация включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 146 источников. Диссертация изложена на 127 страницах и содержит 14 таблиц и 21 рисунок.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Сахарный диабет 1 типа и полиаутоиммунность

Сахарный диабет признан приоритетом национальных систем здравоохранения всех без исключения стран мира. Еще 20 лет назад численность больных СД в мире не превышала 130 млн. человек. В настоящее время на нашей планете только по обращаемости насчитывается 366 млн. больных СД (7% населения всего мира), причем около 50% всех больных диабетом приходится на наиболее активный трудоспособный возраст. Учитывая темпы распространения этого заболевания, эксперты Всемирной Диабетической Федерации прогнозируют, что количество больных СД к 2030 г. увеличится в 1,5 раза и достигнет 552 миллионов человек, т.е. будет болеть каждый 10-й житель планеты.

При анализе данных Государственного регистра больных СД в России за период 2007–2012 гг. отмечен рост распространенности СД1 у детей на 15,79%, у подростков – на 26,1%, а у взрослых – на 16,9%. Ежегодный прирост распространенности СД 1 типа у детей составил 3,14%, существенно больше у подростков 5,22% и несколько меньше у взрослых – 3,38%.

Также за период 2007–2012 гг. отмечено увеличение средней продолжительности жизни в России при СД1 до 58,8 лет [4].

Установлено, что пациентов с СД1 и их родственников встечаемость сопутствующих аутоиммунных заболеваний (АИЗ) в 3-5 раз выше в сравнении с общей популяцией и составляет от 0,5 до 15% [139,23]. По результатам исследования с участием 3263 семей с наличием по крайней мере двоих больных СД1 в семье, у 14,4% были выявлены сопутствующие АИЗ. Было установлено, что они встречались достоверно чаще у женщин с более поздним дебютом и большей длительностью СД1, более высоким титром АТ к глутаматдекарбоксилазе (GADA) и семейным анамнезом АИЗ. Аутоантитела к

тирозинфосфатазе (IA-2) встречались достоверно реже. При сравнении пациентов с СД1 и их родственников без СД1, было выявлено, что сопутствующие АИЗ у пациентов с СД1 встречались в 3 раза чаще [139].

Barker и соавторы исследовали 814 пациентов с СД1 на предмет наличия АТ к щитовидной железе – тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину, АТ к глиадину, обнаруживаемых при целиакии, и АТ к 21-гидроксилазе, характерных для болезни Аддисона. В этой большой когорте пациентов с СД1, встречаемость орган-специфических аутоантител была очень высокой. Аутоантитела к тиреоидной пероксидазе и / или тиреоглобулину были выявлены у 29% пациентов с СД1, к глиадину – у 10,1% и 21-гидроксилазе у 1,6% [24].

АИЗ имеют особенности клинических и фенотипических характеристик, определяемые тем, является ли оно специфичным поражением одного органа или системным заболеванием. Тем не менее, имеются убедительные доказательства того, что АИЗ имеют ряд общих клинических проявлений, физиологических и патологических механизмов, в их развитии играют роль экологические и генетические факторы, что указывает на их общее происхождение [20], которое получило название - аутоиммунная тавтология.

Полиаутоиммунность также имеет важное значение, так как может оказывать влияние на тяжесть течения АИЗ. Ряд авторов утверждают, что АИЗ протекают тяжелее при сочетании нескольких нозологий [8,35,133,], в то время как другие не выявили подобной взаимосвязи или даже описывали лучший прогноз у пациентов с несколькими АИЗ [22,96,114].

Распространенность патологии ЖКТ у больных СД выше, чем в общей популяции [40]. Изменения ЖКТ при СД затрагивают все отделы, однако клинические проявления часто неспецифичны или вовсе отсутствуют.

При этом заболевания ЖКТ аутоиммунной природы являются наименее изученными и прогностически неблагоприятными.

## 1.2 Аутоиммунный панкреатит

Аутоиммунные панкреатиты (АИП) имеют осложненное течение, имитирующее опухоли поджелудочной железы (ПЖ), что почти в половине случаев приводит к необоснованному оперативному лечению. До 5% всех панкреатодуоденальных резекций выполняется у пациентов с АИП вместо предполагаемой опухоли ПЖ [9].

Учитывая высокую летальность в панкреатобилиарной хирургии, риск ранних и поздних осложнений, последующую инвалидизацию больных, своевременно установленный диагноз значительно улучшает дальнейший прогноз, так как возможности современной фармакотерапии способны обеспечить обратное развитие патологических изменений в поджелудочной железе при АИП без оперативного вмешательства [78,119].

Информированность о возможности ассоциации аутоиммунного поражения ПЖ и других органов играет важную роль в установлении диагноза.

Механизмы и причины развития АИП до настоящего времени точно не установлены.

1. Впервые данный патологический процесс был описан Н. Sarles и соавторами в 1961 г. как «первичный воспалительный склероз поджелудочной железы» с гипергаммаглобулинемией, причиной которого, по мнению автора, была «аутоиммунизация» [117]. Следующее описание АИП в литературе появилось в 1995 году, когда К. Yoshida представил доказательства существования панкреатита, обусловленного аутоиммунными нарушениями, что косвенно подтверждалось эффективностью стероидной терапии [144].

Okazaki и соавт. предположили, что основой патологических изменений при АИП является аутоиммунная реакция против карбоангидразы II и лактоферрина [105]. Nahm и соавт. показали, что одной из причин возникновения АИП является блок сигнальной системы трансформирующего ростового фактора (TGF) [56].

В 2001 г. АИП был включен в классификацию хронического панкреатита TIGAR-O (токсико-метаболический, идиопатический, генетический, аутоиммунный, персистирующий или обструктивный) отдельным пунктом, поскольку отличается по этиологии, течению и прогнозу от других видов панкреатита. Затем последовал ряд сообщений из клиник Японии, Кореи и США с подробным описанием симптомов АИП, что, в конечном счете, и позволило расценивать данную патологию как IgG4-зависимое системное заболевание [44, 52,54,69-72,74,112,].

Ретроспективный анализ обнаружил, что клиническая картина АИП довольно разнообразна. Наиболее частыми симптомами являются желтуха (60%) и снижение массы тела (75–80%), боли или дискомфорт в животе отмечаются у 35% больных [81]. Интенсивные боли в животе или эпизоды острого панкреатита бываю редко. Диагноз аутоиммунного панкреатита (АИП) остается сложным для клиницистов. За последние десять лет, много различных диагностических критериев для АИП были зарегистрированы в Азии, Европе и Северной Америке и до недавнего времени существовали его различные диагностические критерии. Как наиболее значимые можно выделить критерии Японского панкреатического общества (Japan Pancreas Society), критерии клиники Мейо (США), и критерии панкреатологов Кореи [32,33,82,83]. Критерии базируются на данных визуализации, лабораторных тестах и результатах гистологических исследований.

Во-первых, шаблоны в использовании различных тестов и предполагаемая точность этих тестов для диагностики АИП значительно различаются по всему миру. Например, эндоскопическая ретроградная панкреатография обычно используется при наличии желтухи в Японии и является обязательным критерием для установления диагноза. Западные эндоскописты вообще избегают контакта с ПЖ у больных с механической желтухой, в связи с возможностью развития панкреатита и диагноз АИП на Западе устанавливается

без проведения эндоскопической ретроградной панкреатографии.

Точно так же, для установления диагноза АИП специалисты из клиники Мейо указывали на необходимость проведения биопсии ПЖ для диагностики, что является инвазивным и не используется в качестве рутинного метода в других клиниках мира.

Другой важной причиной отсутствия консенсуса по этому вопросу в течение длительного времени являлось то, что стало очевидным, что термин «АИП» включает в себя 2 различных типа заболевания с различными гистологическими и клиническими признаками, что обуславливает необходимость создания разных критериев для диагностики.

Все вышеперечисленное привело к осознанию необходимости создания международного консенсуса по диагностике АИП с учетом опыта специалистов всех стран.

С этой целью было проведено заседание международной группы экспертов в ходе Четырнадцатого конгресса Международной ассоциации Панкреатологии в Фукуока, Япония, с 11 по 13 июля 2010 года, результатом которого стало создание международного консенсуса по диагностике и ведению АИП [119].

В международном консенсусе, опубликованном в 2012 г., АИП определяют как отдельную форму панкреатита, для которой характерна умеренная выраженность клинических проявлений, либо их отсутствие, частое сопровождение обструктивной желтухой, гистологически характеризующуюся лимфоплазмочитарной инфильтрацией и фиброзом, а также выраженным терапевтическим эффектом стероидов.

Установлены 2 гистопатологических типа: 1 тип – лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит (ЛПСП), 2 тип – идиопатический протоково-концентрический панкреатит (ИПКП) с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями.

Клинически АИП 1 типа может представлять манифестацию системного IgG4 опосредованного заболевания, характеризующееся повышением уровня IgG4 и внепанкреатическими проявлениями (например, склерозирующий холангит, склерозирующий сиаладенит, забрюшинный фиброз), что обусловлено обильной инфильтрацией IgG4-позитивными клетками [103].

АИП 1 типа может сопровождаться механической желтухой и чаще встречается у пожилых мужчин, а проявления поражения ПЖ и внепанкреатические изменения отвечают на стероидную терапию.

2 АИП – идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями

ИПКП не является системным заболеванием, поражение в этом случае носит специфичный для поджелудочной железы характер. Для данного типа АИП не характерны повышение уровня IgG4 или вовлеченность в процесс других органов, что часто наблюдается при 1 типе. Пациенты с ИПКП, в среднем, на десять лет моложе, чем пациенты ЛПСР. ИПКП встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин. В настоящее время не выявлено характерных для ИПКП серологических биомаркеров. По причине отсутствия серологических маркеров и аутоиммунного поражения других органов, для установления окончательного диагноза необходимо проведение гистологического исследования поджелудочной железы.

Учитывая, что зачастую это невозможно, консенсусом определена возможность установления диагноза АИП при наличии 1 и более обязательных признаков, одним из которых является определение антинуклеарных антител (АНА) в сыворотке крови.

Антигенами для этих АТ служит гетерогенная группа различных веществ, таких как ядерная ДНК, функциональные и структурные белки ядра или центромеры.

Наличие сопутствующей аутоиммунной патологии также свидетельствует в

пользу диагноза ЛПСР (АИП 1 типа).

К другим критериям АИП 1 типа отнесены характерные изменения паренхимы ПЖ по данным КТ или МРТ, измененный проток ПЖ по данным эндоскопической ретроградной холангиографии или МР- холангиографии и ответ на терапию глюкокортикостероидами.

В клинической практике часто встречаются случаи сочетания аутоиммунного панкреатита с другими аутоиммунными заболеваниями, что также отражено в современном международном консенсусе по ведению пациентов с АИП и свидетельствует в пользу данного диагноза [122].

Таким образом, установление диагноза АИП 1 типа возможно без проведения гистологического исследования; роль серологических маркеров и сопутствующих АИЗ является решающей.

Сочетание АИП и других аутоиммунных заболеваний предполагает наличие общих антигенов в ПЖ и других органах. Выявлена высокая частота встречаемости антител к лактоферрину [122], что может свидетельствовать о том, что лактоферрин также может выступать в роли антигена-мишени, вызывая клеточно-опосредованный иммунный ответ при этом заболевании [122].

У многих больных СД наблюдается значительное снижение не только эндокринной, но и экзокринной функции ПЖ. Впервые сочетанное поражение экзокринной и эндокринной частей ПЖ описал Н. Pollard и соавторы еще в 1943 году [109].

Hardt P.D. и соавт. исследовали экзокринную функцию поджелудочной железы 114 пациентов с СД 1 и 2 типа посредством определения фекальной эластазы-1. Концентрация этого фермента была достоверно ниже в группе пациентов с СД1 (56,7% против 35% пациентов СД2 и 18,1% в контрольной группе) [58].

Более того, при СД наблюдаются достаточно выраженные морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ [75].



По данным гистологического анализа, у пациентов с СД1 часто наряду с эндокринной частью наблюдается лимфоцитарная инфильтрация в экзокринной части ПЖ, что также описано у пациентов с АИП [59].

В настоящее время установлено, что около 50% пациентов с АИП имеют нарушения углеводного обмена. В большинстве случаев заболевания манифестируют одновременно, в ряде случаев с развитием АИП наблюдается декомпенсация имевшегося ранее СД [78].

В 2012 году Yuji Miyamoto и соавторы провели исследование влияния терапии АИП стероидами на состояние углеводного обмена с участием 69 пациентов с АИП. СД был классифицирован как дебютировавший вместе с АИП, и как существовавший до этого. Основываясь на данных уровня HbA1c, изменений потребности в инсулине, влияние стероидов на СД определялось как «улучшение», «без изменений», «ухудшение». У 30 пациентов (46%) с АИП был выявлен СД (у 17 больных – дебют одновременно с АИП, у 13 больных – ухудшение установленного ранее СД). Через 3 месяца после начала терапии стероидами отмечено улучшение СД у 13 из 24 пациентов (54%). «Улучшение» отмечено у 55%, «без изменений» у 36% и «ухудшение» у 9% пациентов, имевших дебют СД одновременно с АИП. «Улучшение» имели 54% больных, «не имели изменений» 31% и у 15% отмечено «ухудшение» у пациентов с установленным ранее СД. Через 3 года от начала терапии стероидами «улучшение» СД отмечено у 10 из 16 пациентов (63%). Параллельное восстановление экзокринной функции отмечено у 7 пациентов. Учитывая, что около 60% СД, ассоциированного с АИП отвечает на терапию стероидами в краткосрочном и длительном наблюдении, наличие СД ассоциированного с АИП может являться показанием к терапии стероидами [100].

Описаны случаи стойкой нормализации углеводного обмена у пациентов с АИП на фоне лечения стероидами [84,126].

Помимо этого, антигены экзокринной части ПЖ могут также играть роль в

индукции аутоиммунитета против  $\beta$ -клеток. Было продемонстрировано наличие антител, которые направлены против экзокринной части ПЖ у пациентов с СД1.

Выявлены аутоантитела к антигенам экзокринной части поджелудочной железы (карбоангидразы II и лактоферрина) у 77% пациентов с СД1[127]. Эти данные позволяют предположить наличие общего аутоиммунно-опосредованного механизма поражения как экзокринной так и эндокринной части поджелудочной железы при диабете 1 типа и АИП.

Лактоферрин – железосвязывающий белок с молекулярной массой 77-93 кДа, присутствующий в высоких концентрациях в секретах слизистых оболочек, ПЖ, слезной жидкости и молоке. Лактоферрин также присутствует в гранулах полиморфоядерных нейтрофильных лейкоцитов (ПМН, PMN), откуда выделяется экзоцитозом при их активации. Повышенный сывороточный уровень лактоферрина определяется при активных воспалительных процессах. Физиологический антимикробный эффект лактоферрина связан с его железосвязывающей способностью, поскольку железо необходимо бактериям для роста и развития. Лактоферрин ингибирует миелопоэз, предотвращает активацию комплемента и предупреждает образование гидроксил-радикалов. Вероятно, лактоферрин служит неспецифическим противовоспалительным фактором защиты слизистых наряду с секреторным IgA.

Впервые предположение о снижении экзокринной функции у больных СД было высказано Н. Pollard и соавт. в 1943 г. [109]. Исследования последних лет показали неоднозначную точку зрения на распространенность внешнесекреторной недостаточности среди больных СД.

По данным разных авторов, частота панкреатической недостаточности у больных СД 1 колеблется в пределах от 26 до 80%, а у больных СД 2 – в 12–56% случаев [5,58,62].

Особенности нарушения внешнесекреторной функции у больных с СД1 изучены недостаточно. Данные о связи аутоиммунного панкреатита и сахарного

диабета противоречивы, возможная роль экзокринных антигенов в патогенезе аутоиммунного диабета нуждается в дальнейшем изучении.

### **1.3 Аутоиммунный гастрит**

Особое место среди поражений желудка при СД занимает аутоиммунный гастрит, развивающийся у больных СД1. Частота встречаемости аутоиммунного гастрита в общей популяции составляет до 2%. Аутоиммунный гастрит у больных СД1 встречается в 3–5 раз чаще [40].

Аутоиммунный гастрит – воспаление слизистой оболочки желудка, обусловленное аутоиммунным механизмом, характерным морфологическим признаком которого служит атрофия фундальных желез с кишечной метаплазией. Гастрит аутоиммунного генеза составляет 5% всех случаев гастрита [121].

Впервые о случае аутоиммунного атрофического гастрита сообщил Томас Аддисон. В 1849 г. он описал «выдающуюся форму анемии», позднее названную пернициозной [13].

В 1860 г. Флинт связал ее развитие с атрофией слизистой оболочки желудка [48]. Успешное лечение сырой печенью позволило предположить, что мегалобластная анемия была вызвана недостаточностью внешнего (витамин В<sub>12</sub>) и внутреннего фактора Кастла в желудочном соке [31]. Открытие АТ ко внутреннему фактору Шварцем в 1960 г. [118] и антител к париетальным клеткам желудка (АТ к ПКЖ). Ирвином и соавт. в 1962 г. [63] обосновало иммунологическую природу атрофического гастрита, приводящего к пернициозной анемии [64].

К настоящему моменту установлено, что в основе этого заболевания лежит развитие воспаления слизистой в результате воздействия АТ к ПКЖ, что приводит к их атрофии. При аутоиммунном гастрите АТ к ПКЖ и продукт секреции париетальных клеток желудка – внутренний фактор Кастла, определяются в плазме и желудочном соке [25]. АТ к ПКЖ, циркулирующие в

крови больных аутоиммунным гастритом, направлены против Н/К-аденозинтрифосфатазы, и их хроническое воздействие на желудок приводит к развитию гипо- или ахлоргидрии, гипергастринемии, а также к железо- и В<sub>12</sub>-дефицитной анемии. У больных СД1 с положительным титром АТ к ПКЖ выявляется пониженный уровень базальной секреции соляной кислоты, коррелирующий с содержанием железа, так как уменьшение кислотности ведет к нарушению всасывания железа.

Определение АТ к ПКЖ считается оптимальным скрининговым тестом для аутоиммунного гастрита и/или пернициозной анемии. Определение антител ко внутреннему фактору на настоящий момент является резервной методикой для подтверждения диагноза [80].

Риск развития аутоиммунного гастрита повышается с возрастом и длительностью СД. Генетическая предрасположенность к аутоиммунному гастриту подтверждается семейными случаями заболевания, определением АТ к ПКЖ в крови и наличием аутоиммунного гастрита у 20–30% родственников больных пернициозной анемией. Вероятна связь аутоиммунного гастрита с определенными гаплотипами HLA (HLA-B8 и HLA-DR3), однако подобная связь для пернициозной анемии не выявлена. Существуют единичные сообщения о связи пернициозной анемии с гаплотипами HLA-DR4, -DR2 и -DR5 [40,142].

Аутоиммунный гастрит является фактором риска развития гиперпластических и аденоматозных полипов, карцином и опухолей (в том числе нейроэндокринных) желудка [142]. Выраженная гипергастринемия, характерная для этого заболевания, приводит к гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток, что может приводить к развитию дисплазии и карциноидов желудка [41,137].

Установлено, что рак желудка у пациентов с СД1 встречается достоверно чаще, чем в общей популяции [120].

Еще одна очень интересная клиническая особенность аутоиммунного

гастрита — частая связь этого заболевания с другими аутоиммунными заболеваниями [142]. По результатам последних исследований у четверти пациентов с аутоиммунным поражением щитовидной железы обнаруживаются АТ к ПКЖ [51,130]. Еще более часто АТ к ПКЖ обнаруживаются при Аддисоновой болезни [47].

Часто они встречаются у пациентов с СД1 и у пациентов с витилиго[145].

Аутоиммунный гастрит может являться одним из компонентов аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС).

АПС 1 типа предполагает следующие основные компоненты: хронический генерализованный гранулематозный кандидоз (кандидоз кожи и слизистых оболочек), гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность. Диагноз устанавливают при наличии любых двух заболеваний. К другим компонентам относятся: первичный гипотиреоз, хронический активный гепатит, синдром нарушенного всасывания, первичный гипогонадизм (первичная надпочечниковая недостаточность), витилиго, алопеция. АПС 1 типа обычно возникает уже в грудном возрасте. Наиболее частое первое его проявление — кандидоз. Аллели HLA не детерминируют предрасположенность к АПС данного типа. При АПС 1 типа аутоиммунный гастрит встречается в 13–27% случаев, пернициозная анемия — в 0–15% [28,29,101].

Более изучен АПС 2 типа (синдром Шмидта), к обязательным компонентам которого относятся: первичная надпочечниковая недостаточность (у всех больных), поражения щитовидной железы — аутоиммунный тиреоидит (у 95–97% больных) или диффузный токсический зоб (3–5%); к частым — СД1 (40–50%), первичный гипогонадизм (20–30%), миастения (20–30%), витилиго (15–25%), а также целиакия, алопеция, синдром мышечной скованности, серозиты, тимомы. Распространенность и заболеваемость АПС 2 типа составляют 1 случай на 20 000 населения и 1–2:10 000 в год соответственно [65,135].

АПС 2 типа обычно поражает людей в возрасте 20–40 лет. Генетическим

маркером предрасположенности к АПС 2 типа является гаплотип *HLA-DR3, HLA-DQB1\*0201*. При АПС 2 типа неэндокринные аутоиммунные заболевания встречаются реже, чем при АПС 1 типа. Они чаще всего ассоциированы с наличием соответствующих серологических маркеров, однако иногда наличие аутоантител предшествует появлению клиники заболевания. При данном типе АПС аутоиммунный гастрит с пернициозной анемией или без нее встречаются у 4,5–11% пациентов (по данным Betterle и соавторов, встречаемость аутоиммунного гастрита у больных АПС 2 типа составила 11%, пернициозной анемии — 1%) [28].

Многие авторы считают выявление доклинических стадий гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности и аутоиммунного гастрита одной из главных задач ведения больных АПС 1 и 2 типов и их родственников.

Также выделяют АПС 3 и 4 типов. АПС 3 типа по оригинальной классификации Neufeld и Blizzard определяется как ассоциация клинических проявлений аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и одного или более других аутоиммунных заболеваний. Сочетание аутоиммунного заболевания щитовидной железы с аутоиммунным гастритом и/или пернициозной анемией расценивают как АПС типа 3b. К АПС 4 типа относят сочещение АИЗ, включающее комбинации аутоиммунных заболеваний, не соответствующие критериям вышеуказанных трех типов АПС, т.е. исключающие основные диагностические критерии АПС типов 1 и 2 (хронический кандидоз, гипопаратиреоз, СД1) [28].

Важно, что диагноз аутоиммунный гастрит можно установить по результатам определения сывороточного пепсиногена. Данное исследование, в отличие от иммунологического- определения АТ, является рутинным. Низкий сывороточный пепсиноген и низкое соотношение пепсиногена-1/пепсиногена-2 свидетельствует об атрофии тела желудка. Это серологический маркер морфологического, гистологического изменения слизистой оболочки желудка, а

именно атрофии, характерной для аутоиммунного гастрита [123].

В настоящее время установлено, что *Helicobacter pylori* имеет непосредственное отношение к аутоиммунному гастриту. Доказано, что *Helicobacter pylori* отличается антигенной мимикрией, то есть ряд ее молекулярных структур имеют сходное строение с альфа-доменом Н/К АТФазы париетальных клеток. Выработка АТ на *H. pylori* приводит к повреждению фермента в париетальных клетках слизистой оболочки желудка.

Эти данные явились подтверждением ассоциации аутоиммунного гастрита с инфекцией *Helicobacter pylori* [116,138].

В 2012 году вышли 4-е Маастрихтские рекомендации по ведению пациентов с *Helicobacter pylori* в виде официального опубликованного доклада - guidelines. Огромное значение в этом докладе уделяется профилактике рака желудка. Эксперты с высокой степенью уверенности определили, что инфекция *Helicobacter pylori* – наиболее доказанный фактор риска рака желудка (Уровень доказательности 1a, степень рекомендации А). Именно эрадикация *Helicobacter pylori* служит самой многообещающей стратегией для снижения заболеваемости раком желудка.

Установлено, что серологические методы доказанной точности для выявления *Helicobacter pylori* и маркеров атрофии (пепсиногенов) служат лучшими неинвазивными тестами для определения группы лиц с высоким риском рака желудка. Уровень доказательности 1А, уровень рекомендации В (Утверждение 14).

Эрадикация *Helicobacter pylori* должна проводиться ближайшим родственникам больных раком желудка, больных выраженным пангастритом, гастритом с преимущественным поражением тела желудка, выраженной атрофией, а также для больных, которым проводится лечение с подавлением желудочной кислотности более 1 года, *Helicobacter pylori* позитивным лицам со страхом рака желудка (Утверждение 16).

Аутоиммунный гастрит также вошел в 4-й Маастрихтский консенсус. Есть специальное утверждение 21: «Предраковые изменения высокого риска требует регулярного эндоскопического наблюдения». Уровень доказательности 2с, класс рекомендации А.

Необходимо проведение клинических исследований для установления временного режима этих наблюдений. В качестве специальной группы, которая должна подвергаться такому активному наблюдению, активному ведению, специально выделяются пациенты с пернициозной анемией и доказанным аутоиммунным гастритом [94].

В настоящее время появляются данные о новых специфичных маркерах аутоиммунного гастрита, направленных непосредственно против основного антигена – Н/К-АТФазы желудка 4А субъединицы АТФ4А. По результатам проведенных исследований эти маркеры обнаруживаются в крови пациентов на более ранних стадиях заболевания по сравнению с АПК, на данный момент продолжается их изучение [140].

Известно, что у больных пернициозной анемией риск развития рака желудка повышен в 3 раза, а карциноидных опухолей желудка – в 13 раз.

Аутоиммунный гастрит относится к наименее изученным и прогностически неблагоприятным аутоиммунным заболеваниям. Их частота в 3–5 раз выше у лиц с аутоиммунными поражениями других органов и систем. Учитывая, что течение аутоиммунного гастрита не имеет патогномоничных признаков, и он проявляется на поздних стадиях гематологическими и онкологическими осложнениями, необходимо проводить скрининг, раннюю диагностику, профилактику и лечение.

#### **1.4 Аутоиммунный гепатит**

К настоящему моменту выделено три категории аутоиммунных заболеваний печени. Они включают в себя аутоиммунный гепатит, первичные билиарные заболевания печени и, так называемый, overlap-синдром.



Выделяют аутоиммунный гепатит 1 типа и аутоиммунный гепатит 2 типа.

Overlap-синдром представляет собой состояние, при котором у пациента имеются признаки двух различных одновременно протекающих аутоиммунных заболеваний печени: например, аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза или аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита [95].

Аутоиммунный гепатит представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся наличием типичных аутоантител, повышением уровня гамма-глобулинов и хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию.

Однако диагноз аутоиммунного гепатита может быть поставлен только после исключения вирусного гепатита, холестатических аутоиммунных заболеваний печени, болезни Вильсона, гемохроматоза, дефицита  $\alpha$ 1-антитрипсина, токсических форм гепатита (алкогольного и лекарственного).

Хотя аутоиммунный гепатит является редким заболеванием, среди всех аутоиммунных заболеваний печени он считается наиболее хорошо изученным. Частота аутоиммунного гепатита в европейских странах составляет 0,1–1,9 на 100000 населения в год, а распространенность колеблется от 2,2 до 17 случаев на 100000 населения. Частота аутоиммунного гепатита в Японии намного ниже, чем в Европе, и составляет всего лишь 0,01–0,08 на 100000 населения в год.

Аутоиммунный гепатит может наблюдаться в любом возрасте. Как и большинство других аутоиммунных заболеваний в Европейских странах, он встречается преимущественно у женщин в возрасте 10–30 лет и 50–70 лет. Соотношение женщин и мужчин среди больных аутоиммунным гепатитом в Европе составляет 4:1, в странах Южной Америки – 4,7:1, в Японии – 10:1.

Аутоиммунный гепатит встречается и в детском возрасте, причем в той возрастной группе, в которой первичный билиарный цирроз (также

аутоиммунное заболевание) встречается редко. У детей это заболевание нередко манифестирует в острой форме и лишь позже переходит в хроническую форму. Поскольку

у детей аутоиммунный гепатит может иметь фульминантное течение, своевременное установление правильного диагноза является очень важным. Примерно 1/3 детей с аутоиммунным гепатитом нуждается в трансплантации печени.

Наиболее часто аутоиммунный гепатит проявляется неспецифическими симптомами. Пациенты обращают внимание на слабость, утомляемость, снижение работоспособности, миалгии, артралгии, лихорадку. В части случаев болезнь начинается как острый гепатит с последующим развитием печеночной недостаточности [79]. Описаны варианты течения с преобладанием внепеченочных проявлений, протекающих как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системный васкулит. У ряда пациентов заболевание может не проявляться клинически, и диагноз устанавливается случайно, в 10–20% случаев уже на стадии цирроза печени [6,12,104].

В большинстве случаев пациенты обращаются к врачу лишь с жалобами на слабость и утомляемость. Только в 1/3 случаев тяжесть клинических симптомов коррелирует с выраженностью воспаления.

Изменения лабораторных данных, характерные для аутоиммунного гепатита, включают в себя повышение уровня гамма-глобулинов или иммуноглобулина G (IgG) в 1,5 раза по сравнению с нормальным, а также появление в сыворотке крови аутоантител. Аутоантитела представляют собой циркулирующие белки, не обладающие ни органной, ни видовой специфичностью. Если эти антитела обнаруживаются в повышенных титрах (у взрослых  $\geq 1:80$ , у детей  $\geq 1:40$ ) и, кроме того, выявляется повышенный уровень гамма-глобулина и трансаминаз, то наиболее вероятен диагноз аутоиммунного гепатита.

Среди аутоантител наиболее важными являются аутоантитела к гладкой мускулатуре, или антигладкомышечные антитела (АГМА), и антинуклеарные антитела (АНА). АГМА обнаруживаются несколько реже, чем АНА, но в более высоких титрах – 1:100 и выше, в связи с чем АГМА считаются более специфичными для аутоиммунного гепатита, чем АНА. АГМА выявляются почти у 80% детей с аутоиммунным гепатитом. АГМА направлены против актина микрофиламентов миоцитов и перекрестно реагируют с актин-содержащими микрофиламентами гепатоцитов.

АНА обнаруживаются у 40–80% больных аутоиммунным гепатитом и являются наиболее часто выявляемыми при аутоиммунном гепатите антителами. Они определяются у взрослых и детей [36,46].

АНА также могут быть выявлены (хотя и в более низкой концентрации) и при других аутоиммунных заболеваниях, не связанных с поражением печени. Их диагностическая значимость доказана для установления диагноза АИП.

Диагноз «аутоиммунный гепатит» устанавливается на основании комплекса критериев, разработанных Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) [38], в состав которых входит повышение титра АНА и АГМА более 1:80. Также к диагностическим критериям отнесены повышение уровня Ig G. Морфологическое исследование ткани печени не всегда обязательно для подтверждения диагноза, но, безусловно, дает значимую дополнительную информацию.

Czaja AJ. в сентябре 2013 г в своих выступлениях и публикациях говорит о необходимости продолжения исследования аутоиммунного гепатита и совершенствования диагностических критериев, что подтверждает актуальность данной проблемы [37].

Около 20% пациентов с аутоиммунным гепатитом имеют сопутствующие АИЗ [55]. АПС включает в себя аутоиммунный гепатит примерно в 15% случаев. Аутоиммунный гепатит, наблюдаемый у пациентов с АПС 1 типа, по данным

некоторых авторов, часто имеет острое, фульминантное течение и не так хорошо поддается иммуносупрессивной терапии, как аутоиммунный гепатит без АПС.

Установлено, что пациенты с СД1 чаще страдают заболеваниями печени в сравнении с общей популяцией. У пациентов с прогрессирующим заболеванием печени любой этиологии, инсулинорезистентность и диабет встречаются достоверно чаще. Имеются данные о нормализации углеводного обмена у пациентов, перенесших трансплантацию печени [26].

Имеются данные о более высокой частоте встречаемости ICA и IAA у детей с аутоиммунным гепатитом, а также снижении титра этих антител после иммуносупрессивной терапии. По результатам обследования 28 детей с установленным аутоиммунным гепатитом только 1 имел положительный титр GADA. При этом, именно этот пациент также перенес болезнь Грейвса, и спустя 3 года ему был установлен диагноз СД1. Остальные пациенты в течение 9 лет наблюдения имели нормальные уровни глюкозы натощак, в ходе ОГТТ, уровни гликогмоглобина, несмотря на частую встречаемость ICA и IAA [39].

Прогноз при аутоиммунном гепатите зависит от своевременности постановки диагноза. Факторами риска неблагоприятного течения являются поздняя диагностика, высокая активность воспаления, позднее начало лечения, молодой возраст, а также генотип HLA DR3.

Прогноз существенно улучшился после внедрения в клиническую практику иммуносупрессивной терапии. Показатели 10-летней выживаемости в 1993 г. достигли 90%, хотя у 48% больных в указанном исследовании имелись прецирротическая стадия заболевания или уже сформировавшийся цирроз печени.

Менее благоприятен прогноз у больных с аутоиммунным гепатите 2 типа, особенно у пациентов детского и подросткового возраста. У них заболевание прогрессирует гораздо быстрее, а эффективность иммуносупрессивной терапии ниже.

Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в течение 5 лет после установления диагноза цирроза печени составляет 4–7%. Таким образом, этот риск ниже, чем риск развития холангиокарциномы у больных первичным склерозирующим холангитом, и примерно соответствует риску развития гепатоцеллюлярной карциномы при первичном билиарном циррозе [8].

К настоящему моменту нет единого мнения на предмет влияния полиаутоиммунности на тяжесть течения АИЗ, в том числе, СД1. Некоторые авторы утверждают, что АИЗ протекают тяжелее при сочетании нескольких нозологий [35,113,133], в то время как другие авторы не выявили подобной взаимосвязи или даже описывали лучший прогноз у пациентов с несколькими АИЗ [22,96,114]. Влияние сопутствующих АИЗ на особенности течения СД не изучено. Данных по изучению влияния СД1 на аутоиммунные заболеваний ЖКТ в литературе не найдено. Однако в литературе имеются данные об улучшении гликемического контроля на фоне терапии АИП, так как доказано положительное влияние ГКС на компенсацию углеводного обмена у пациентов с АИП в сочетании с СД.

При этом остается неясным, является ли целесообразным обследование всех пациентов с СД1 типа на наличие сопутствующей аутоиммунной патологии. Необходимо выявление пациентов с высоким риском развития этих заболеваний для их более тщательного обследования и установки диагноза на наиболее ранних стадиях и своевременного начала лечения, что поможет существенно улучшить прогноз для данной категории больных.

## **ГЛАВА 2**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **2.1. Характеристика групп обследованных пациентов**

В исследование были включены 84 пациента (39 мужчин, 45 женщин) с СД1 с различной длительностью заболевания (от 1 месяца до 40 лет), проходивших стационарное или амбулаторное лечение в институте диабета ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (директор ФГБУ ЭНЦ Минздрава России- академик РАН, проф. Дедов И.И., директор института диабета- член-корреспондент РАМН, проф., д.м.н. Шестакова М.В.) в период с 2011 по 2013 год.

Больные были разделены на группы в зависимости от наличия дополнительно установленного аутоиммунного заболевания помимо СД1:

- 26 человек с СД1 в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, целиакия, витилиго, надпочечниковая недостаточность)
- 58 человек, пациенты с СД 1, без дополнительно установленных аутоиммунных заболеваний

Диагноз СД1 был установлен по данным клинической картины и результатам лабораторных методов исследования в соответствии с критериями Всемирной Организации Здравоохранения (WHO,1999). Аутоиммунный тиреоидит был установлен по данным лабораторных исследований – повышение тиреотропного гормона (ТТГ) в сочетании с повышенным титром АТ к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Все пациенты на момент исследования получали терапию левотироксином и имели нормальные показатели ТТГ. Диагнозы ревматоидный артрит, целиакия, витилиго, надпочечниковая недостаточность были установлены по данным предоставленной медицинской документации. Пациенты с надпочечниковой недостаточностью получали

лечение глюкокортикоидными и минералокортикоидными препаратами (преднизолон и флудрокортизон), больные с ревматоидным артритом- лечение метотрексатом.

Критериями исключения являлись: наличие гепатитов вирусной природы.

Контрольную группу (3 группу) составили 21 человек- практически здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу с пациентами исследуемых групп. Критериями включения в контрольную группу были: отсутствие нарушений углеводного обмена и установленных заболеваний аутоиммунного генеза.

## **2.2. Клинические и лабораторные методы исследования**

Клиническое обследование включало осмотр, анализ анамнестических данных, оценку жалоб.

При сборе анамнеза особое внимание уделялось наличию семейного анамнеза АИЗ и перенесенных детских инфекций.

У 18 (21%) больных была отмечена наследственная отягощенность по АИЗ ( АИТ, СД1, ревматоидный артрит), у 11 (13 %) – по детским инфекциям (красуха, корь, паротит, ветряная оспа).

39% отмечали связь развития СД1 с предшествующими провоцирующими факторами – вирусные инфекции, нервнопсихический стресс. В 61% случаев СД1 развился без видимых причин на фоне общего благополучия.

30% больных предъявляли жалобы на диспепсию по данным анкетирования, где отмечались: боли и дискомфорт в области живота, правом подреберье; раннее насыщение, ощущение, что желудок переполняется сразу после начала еды, независимо от объёма принятой пищи; переполнение,неприятное ощущение задержки пищи в желудке, связанное или несвязанное с приёмом пищи; вздутие,чувство распираания в области живота, тошнота.

По данным осмотра желтушности кожных покровов, склер не было

отмечено ни у одного пациента.

При перкуссии и пальпации увеличение границ печени было выявлено у 4 (5%) пациентов.

Биохимический анализ крови проводился с использованием анализатора Abbott Architect c4000. Повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) было выявлено у 6 (8%) обследуемых.

Все пациентам было проведено обследование для исключения гепатитов вирусной природы с использованием анализаторов Abbott Architect 2000. Всем пациентам был проведен общий анализ крови с определением уровня гемоглобина с целью выявления анемии. Анемия устанавливалась при снижении уровня гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин. У 17% пациентов отмечалось снижение гемоглобина. Взятие образцов крови на все исследования проводилось из кубитальной вены строго натощак. За весь период проведения работы использовавшееся оборудование, методики и производители реагентов не менялись.

Всем пациентам было проведено комплексное лабораторное обследование на базе биохимической лаборатории ФГБУ ЭНЦ (зав.- д.м.н. Ильин А.В.), лаборатории гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (зав.- проф. Гончаров Н.П.), лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ (зав.- к.б.н. Иванова О.Н.)

Иммунологическое исследование включало определение аутоантител к островковым клеткам (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GADA), тирозинфосфатазе (IA-2). Количественное определение ICA, GADA, IA-2A в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Biomerica и Medipan GMBH, Германия. Референсные значения ICA –до 1 Ед/мл, GADA до 1 Ед/мл, IA-2 до 10 Ед/л.

Компенсация углеводного обмена оценивалась с помощью уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), который определялся методом ионно-



обменной хроматографии на автоматическом биохимическом анализаторе Bio-RAD D-10 (Франция) по стандартной методике производителя (норма- до 6%).

Специальное иммунологическое обследование включало выявление специфических АТ:

АТ к лактоферрину – наиболее часто выявляемых при аутоиммунных панкреатитах;

АТ к внутреннему фактору- маркеров пернициозной анемии;

АТ к ПКЖ - маркеров аутоиммунного гастрита;

АНА-маркеров аутоиммунного поражения экзокринной части поджелудочной железы и печени;

АГМА-маркеров аутоиммунного гепатита;

АМА-маркеров первичного биллиарного цирроза

Для определения АТ к ПКЖ, АГМА, АНА, АМА использовался качественный анализ -метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием коммерческих наборов (IMMCO, ImmuGlo™ COMVI-II Kit) согласно регламенту, указанному производителем.

АТ к лактоферрину определялись с помощью наборов - ORGENTEC Anti-Lactoferrin - для количественного определения IgG-АТ к лактоферрину в образцах человеческой сыворотки или плазмы крови лактоферрину методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 0.5-100 Ед/мл. Референсные значения: отрицательно: < 10 Ед/мл, положительно:  $\geq 10$  Ед/мл.

АТ к внутреннему фактору определялись при помощи наборов ORGENTEC Anti-Intrinsic Factor – для количественного определения IgG-АТ к внутреннему фактору в образцах человеческой сыворотки или плазмы крови методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 0.5-100 Ед/мл. Референсные значения: отрицательно: < 6 Ед/мл, положительно:  $\geq 6$  Ед/мл.

Для АНА, АМА, АГМА и АТ к ПКЖ использовался качественный анализ- устанавливалось наличие или отсутствие данного вида АТ. Сыворотки

разводились до титра 1:80 (диагностический уровень согласно международным консенсусам по диагностике аутоиммунного гепатита и панкреатита). Согласно методике производителя для определения положительного титра АТ к АНА минимальное разведение 1:10, АТ к ПКЖ, АМА и АГМА – 1:40.

Сыворотки пациентов инкубировали на Нер-2 клетках (человеческой перевиваемой эпителиоидной клеточной линии, содежащей различные клеточные антигены) и клетках срезов почки / желудка мыши. Нер-2 -это клеточная линия, полученная из аденокарциномы гортани человека, представляет собой крупные полиплоидные неороговевающие плоские эпителиоциты, образующие монослой на стекле.

Несвязанные антитела удалялись путем промывки. Связанные антитела класса IgG определялись инкубацией субстрата с меченным флуоресцеином анти-человеческим IgG конъюгатом. Далее наблюдали реакции под флуоресцентным микроскопом, оборудованным соответствующими фильтрами. Наличие АНА, АГМА, АМА и АТ к ПКЖ подтверждалось зеленым свечением конкретных гистологических структур в ткани. Титры определялись путем последовательного разведения сывороток.

Для нанесения сыворооток на слайды с Нер -2 и срезы желудка и почки мыши использовались разведения 1:40. При возникновении срецифической реакции на Нер 2 клетках при разведении 1:40 расценивались как положительные. На срезах почек и желудка мыши специфическая реакция при разведении 1:40 или более считались положительными . Сыворотки были развелены 1:40 (10 мкл сыворотки + 390 мкл буферного раствора) . Положительный или отрицательный контроли не требовали разведения буферным раствором.

После вскрытия упаковки, стекла с субстратами выдерживались при комнатной температуре в течение 10-15 минут; затем выкладывались на влажные бумажные полотенца для предотвращения высыхания и помещались в

инкубационные камеры.

После этого наносили по 1 капле (примерно 50 мкл) отрицательного контроля в лунку №1, 1 каплю АНА положительного контроля в лунку №2, 1 каплю АМА положительного контроля в лунку № 3. С помощью пипетки по 1 капле разведенных сывороток (приблизительно 50 мкл) помещали в другие лунки. Далее инкубационные камеры закрывались крышкой и стекла инкубировались 30 минут при комнатной температуре. После удаления из инкубационной камеры слайды промывались 10 мл фосфатного буфера, после чего стекла перемещались в стеклянный сосуд и промывались еще 10 минут. Далее стекла помещали в инкубационные камеры и в каждую лунку добавляли по 1 капле (примерно 50 мкл) связывающего раствора, накрывали крышкой и инкубировали 30 минут при комнатной температуре. После инкубации стекла опускали в стакан, содержащий фосфатный буфер для удаления избытка конъюгата. Затем стекла помещали в медную емкость с фосфатным буфером на 10 минут. Стекла извлекали и удаляли избыток фосфатного буфера. Для предотвращения высыхания стекол, немедленно приступали к следующему шагу, пока стекло было еще влажным: брали покровное стекло и наносили по 3 капли склеивающего раствора и помещали поверх слайдов, избегая чрезмерного давления и смещения стекол.

Полученные препараты изучали при помощи флуоресцентного микроскопа с увеличением в 200 раз.

Содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) на аппарате D-10 («Bio-Rad») по стандартной методике производителя.

Определение базальной концентрации С-пептида в крови для оценки функционального состояния  $\beta$ -клеток проводили иммунохемилюминесцентным методом на аппарате «Elecsys 2010» («Roche»).

### **2.3. Инструментальные методы исследования**

Всем пациентам на базе консультативно-диагностического отделения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с использованием аппарата Olympus EXERA 160 серии (врач-гастроэнтеролог, эндоскопист Лейтес Ю.Г.).

Среди всей выборки пациентов с СД1 гастрит был выявлен у 18 из 84 обследованных, что составило 21%, 66 пациентов не имели признаков поражения слизистой оболочки желудка по данным ЭГДС. В группе контроля данных за гастрит получено не было.

Всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости в отделении функциональной диагностики ФГБУ ЭНЦ (руководитель – к.м.н. Солдатов Т.В.). С оценкой размеров и эхографических характеристик печени и ПЖ на аппаратах экспертного класса Aloka альфа 10, Toshiba Aplio XG 790. Изменения печени по данным УЗИ были выявлены у 16 из 84 пациентов с СД1 (19%), изменения ПЖ – у 26 пациентов (31%). В группе контроля эхографических признаков патологии печени и ПЖ выявлено не было.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

### **2.4. Статистический анализ результатов**

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica v 6.0 for Windows. Описательные статистические данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75] и массовой доли (%).

Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, по качественным признакам – критерий хи-квадрат.

Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Клиническая характеристика исследуемых групп

Проведен анализ всей выборки пациентов с СД1 (n=84). Пациенты были сопоставимы по возрасту и полу с группой контроля (n=21). Длительность заболевания составила 15,0 лет [7,0;22,0]. Среди всей выборки пациентов с СД1 жалобы со стороны ЖКТ предъявляли 25 из 84 обследованных, что составило 30% и было достоверно чаще в сравнении с группой контроля, где жалобы отсутствовали,  $p=0,01$ . В нашем исследовании детские инфекции в анамнезе встречались с одинаковой частотой у пациентов с СД1 и группе контроля,  $p=0,7$ . Уровень HbA1c составил 8,7 % [7,8;10,0]. Анемия была выявлена у 17% всех обследованных, в группе контроля уровень гемоглобина был в пределах референсных значений ( $p=0,1$ ).

Уровень GADA у пациентов с СД1 был достоверно выше и составил 0,64 Ед/мл [0,53;0,81] в сравнении с группой контроля 0,53 Ед/мл [0,44;0,68],  $p=0,04$ . Титр ICA у пациентов с СД1 составил 4,23 Ед/мл [3,57;5,85], в группе контроля 4,055 Ед/мл [3,6;5,62] ( $p=0,75$ ), IA-2 - 0,00 Ед/мл [0,00;67,00] и 0,000 Ед/мл [0,000;0,000] соответственно ( $p=0,18$ ).

Среди всей выборки пациентов с СД1 гастрит был выявлен у 18 из 84 обследованных, что составило 21% и было достоверно чаще в сравнении с группой контроля, где гастрит не встречался,  $p=0,04$ . Изменения печени по данным УЗИ были выявлены чаще среди пациентов с СД1 - у 19%, однако различие с группой контроля не было статистически значимым ( $p=0,06$ ), изменения ПЖ – у 31%, что было достоверно чаще в сравнении с группой контроля ( $p=0,008$ ). В группе контроля эхографических признаков патологии печени и ПЖ выявлено не было.

В зависимости от наличия установленного АИЗ помимо СД1 пациенты

были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 26 человек с несколькими АИЗ, во 2 группу-58 пациентов с СД1 без дополнительно установленных АИЗ.

В ходе проведенного комплексного обследования были получены следующие данные.

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

## Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=58)	Контроль (n=21)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Возраст, лет	33,0 [24,0;45,0]	30,0 [25,0;42,0]	33,0 [24,0;44,0]	0,91	0,07	0,92
Пол, м/ж	8/26	31/58	5/21	0,09	0,83	0,037
Длительность, лет	16,0 [7,0;22,0]	15,0 [7,0;22,0]	-	0,96	-	-
HbA1c, %	8,7 [7,3;9,4]	8,75 [7,85;10,0]	-	0,32	-	-
С-пептид, нг/мл	0,03 [0,01;0,33]	0,050 [0,025;0,245]	1,9 [1,7;2,3]	0,20	0,000001	0,000000
Доза инсулина, Ед/сут	36,0 [30,0;45,0]	40,0 [30,0;50,0]	-	0,36	-	-

Как видно из таблицы 1, исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу, статистически не отличались по длительности заболевания (16,0 лет [7,0;22,0] в 1 группе и 15,0 лет [7,0;22,0] во 2 группе), уровню HbA1c (8,7 % [7,3;9,4] и 8,75% [7,85;10,0]). В 2 группе было отмечено достоверно большее количество мужчин по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ), по сравнению с другими группами статистически достоверных различий по полу не было выявлено.

В исследуемых группах уровень С-пептида был сопоставим: в первой группе 0,05 нг/мл [0,025;0,245], во второй группе 0,03 нг/мл [0,01;0,33] ( $p = 0,2$ ). В

контрольной группе С-пептид был достоверно выше – 1,9 нг/мл [1,7;2,3].

Суточная потребность в инсулине пациентов обеих групп достоверно не отличалась: в первой группе 40,0 Ед [30,0;50,0], во второй 36,0 Ед [30,0;45,0].

### 3.2 Изучение иммунологических маркеров поражения $\beta$ -клетки

Всем пациентам нами было проведено исследование АТ к антигенам  $\beta$ -клеток поджелудочной железы – GADA, ICA, IA-2.

Таблица 2

Результаты оценки уровня АТ к антигенам  $\beta$ -клеток поджелудочной железы

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=58)	Контроль (n=21)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
GADA, Ед/мл	0,75 [0,62;0,85]	0,58 [0,51;0,74]	0,53 [0,44;0,68]	0,049	0,005	0,157
ICA, Ед/мл	4,18 [3,57;7,00]	4,27 [3,56;5,36]	4,06[3,6;5,620]	0,98	0,64	0,84
IA-2, Ед/мл	0,0 [0,0;68,0]	0,00 [0,0;60,0]	0,00 [0,00;0,00]	0,7	0,18	0,23

Как видно из таблицы 2, достоверного различия по уровню ICA, IA-2 между исследуемыми группами и группой контроля выявлено не было. Уровень GADA был достоверно выше у пациентов с несколькими АИЗ в сравнении с СД1 без АИЗ и группой контроля, однако во всех группах медианы были в пределах референсных значений.

Среди всей выборки пациентов с СД1 (n=84) 8 пациентов имели повышенный титр GADA, 10 пациентов- повышенные значения ICA, 21 пациент –повышенный титр IA-2.



### 3.3 Изучение иммунологических маркеров поражения ЖКТ: количественное определение IgG-антител

#### 3.3.1 Определение уровня антител к лактоферрину

АТ к лактоферрину, выявляемые при панкреатитах аутоиммунного генеза, были определены всем пациентам с СД1 (n=84), установлены достоверно более высокие титры при сравнении с группой контроля (2,99 Ед/мл [2,1;3,97] и 1,87 Ед/мл [1,7;2,31], соответственно,  $p=0,0007$ ).

При делении пациентов на группы в зависимости от наличия АИЗ помимо СД1, в нашем исследовании было выявлено достоверное различие по уровню титра АТ к лактоферрину между исследуемыми группами и группой контроля ( $p<0.05$ ) (табл. 3). Титр АТ к лактоферрину составил 3,27 Ед/мл [2,82;5,14] в 1 группе; 2,52 Ед/мл [1,95;3,64] во 2 группе и 1,87 Ед/мл [1,7;2,31] в группе контроля (рис. 1).

Таблица 3

Сравнение исследуемых и контрольной групп по титру АТ к лактоферрину

Показатель	1 Группа (n=26)	2 Группа (n=58)	Контроль (n=21)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
АТ к лактоферрину, Ед/мл	3,27 [2,82;5,14]	2,52 [1,95;3,64]	1,87 [1,7;2,31]	0,065	0,0002	0,007

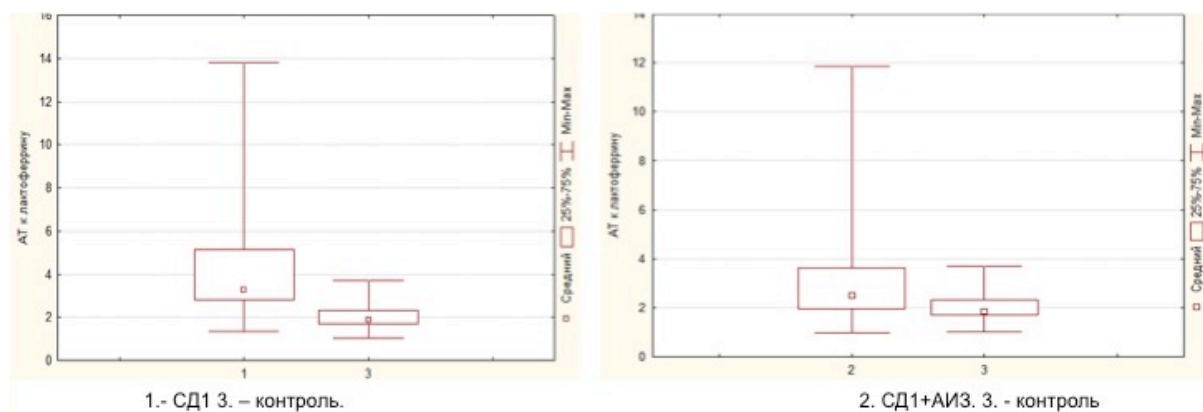


Рисунок 1. Титры АТ к лактоферрину в исследуемых группах в сравнении с группой контроля.

В ходе исследования у ряда пациентов были выявлены значительно более высокие титры АТ к лактоферрину в сравнении с медианами исследуемых групп.

В качестве примеров приводим следующие клинические наблюдения.

#### Клинический пример №1.

Пациент К., 24 лет находился на стационарном лечении в ФГБУ ЭНЦ с диагнозом: Сахарный диабет 1 типа. Дистальная диабетическая полинейропатия, сенсорный тип. Целиакия. Миопия слабой степени обоих глаз.

Жалобы при поступлении: на повышение гликемии до 12 ммоль/л, тошноту, возникающую периодически, преимущественно в утренние часы; газообразование

Длительность СД1 – 8 лет, диагноз целиакия установлен в возрасте 2 лет.

Общее состояние удовлетворительное. Конституция астеническая. Рост 177,5 см. Масса тела 67,1 кг. ИМТ=21,3. Кожные покровы физиологической окраски, умеренно-влажные, без патологических элементов. Видимые слизистые розовые, влажные, чистые. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Щитовидная железа мягко-эластической консистенции, однородная, не увеличена. Сердечно-сосудистая система: АД

справа 110/70 мм рт.ст., ЧСС 66 в мин. Органы пищеварения: язык чистый, влажный; живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, печень не увеличена. Стул регулярный, оформленный.

Осмотр нижних конечностей: тактильная, чувствительность на нижних конечностях сохранена, температурная снижена, вибрационная 6 у.е.

На момент обследования HbA1c 8,6%.

В общем анализе крови без патологии, гемоглобин 160 г/л. В биохимическом анализе крови АЛТ 19,9 Ед/л (4 - 41), АСТ 20,2 Ед/л (4 - 38), билирубин общий 10,6 мкмоль/л (5,1 - 18,8), креатинин 83 мкмоль/л (62 - 106). СКФ 105 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. По данным УЗИ брюшной полости эхографических признаков патологии не выявлено. При ЭГДС признаков гастрита не выявлено.

Титр АТ к лактоферрину у этого пациента составил 8,89 Ед/мл (медиана в группе пациентов с несколькими АИЗ 3,29 [2,83;5,14], в группе пациентов СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии 2,52 [1,95;3,64]). Других исследуемых АТ к органам ЖКТ у этого пациента выявлено не было. Титр АТ ко внутреннему фактору составил 0,47 Ед/мл (медиана в группе пациентов с несколькими АИЗ 1,78 Ед/мл [0,9;2,38], в группе пациентов СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии 1,06 Ед/мл [0,59;2,38]). У данного пациента с СД1 и целиакией выявлен значительно более высокий титр АТ к лактоферрину, других аутоиммунных маркеров поражения ЖКТ у этого пациента выявлено не было. Титры АТ к β-клетке у этого пациента также были высокими, в особенности IA-2 и составил GADA +(1,06) Ед/мл, ICA 2,96 Ед/мл, IA-2 +(205) Ед /мл.

Данный клинический пример демонстрирует сочетание высоких титров АТ к лактоферрину и АТ к β-клетке у пациента с 2 установленными АИЗ: СД1 и целиакия. При этом по данным инструментальных методов обследования патологии исследуемых органов ЖКТ выявлено не было. Однако высокие титры АТ могут свидетельствовать о высокой активности аутоиммунитета и

повышенном риске развития АИП у этого больного. Динамическое наблюдение и своевременное назначение терапии способно вызывать стойкую ремиссию АИП и улучшение гликемического контроля, так как доказано положительное влияние ГКС на компенсацию углеводного обмена у пациентов с АИП в сочетании с СД.

#### Клинический пример №2.

Пациентка А., 22 лет, с длительностью СД1 1 год. В дебюте заболевания отметила появление зуда кожных покровов. Консультирована дерматологом, назначены противовоспалительные мази, при обследовании в биохимическом анализе крови уровень глюкозы 7 ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> 6,2%, С-пептид 1,2 нг/мл (1,1-4,4). По месту жительства проведен ОГТТ: глюкоза 0 мин 6,4 ммоль/л, 120 мин 20,2 ммоль/л. Рекомендовано соблюдение диеты, самоконтроль гликемии. Спустя полгода при случайном определении глюкометром гликемия 32,4 ммоль/л. Была госпитализирована в стационар, HbA<sub>1c</sub> - 15,8%, назначена базис-болюсная инсулинотерапия. На фоне инсулинотерапии самочувствие улучшилось, показатели гликемии в течение суток 4-8 ммоль/л.

Сопутствующих заболеваний на момент обследования не установлено. Данные осмотра при поступлении: общее состояние удовлетворительное, рост 175 см, масса тела 64 кг. ИМТ 20,9. Конституция нормостеническая. Кожные покровы физиологической окраски, сухие, без патологических элементов. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Периферических отеков нет. Щитовидная железа расположена в типичном месте, при пальпации безболезненная, мягко-эластичной консистенции. АД 110/70 мм рт.ст. ЧСС 68 в мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличена. Стул – регулярный оформленный. Локальный статус: Стопы теплые на ощупь, влажные, без трофических изменений. Вибрационная чувствительность 8 баллов с обеих сторон; тактильная чувствительность сохранена с обеих сторон; температурная чувствительность умеренно снижена слева.

В ОАК без патологии, гемоглобин 147 г/л (120-150).

В биохимическом анализе крови АЛТ 13 Ед/л (4 - 41), АСТ 17 Ед/л (4 - 38), билирубин общий 19,9 мкмоль/л (5,1 - 18,8), креатинин 84 мкмоль/л (62 - 106). СКФ 110 (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Титр АТ к лактоферрину у этой пациентки был наиболее высоким среди всех обследованных - 11,8 Ед/мл (медиана в группе пациентов с несколькими АИЗ 3,29 Ед/мл [2,83;5,14], в группе пациентов СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии 2,52 Ед/мл [1,95;3,64]). не имела установленных сопутствующих АИЗ, титр АТ к внутреннему фактору 1,354 фактору (медиана в группе пациентов с несколькими АИЗ 1,78 Ед/мл [0,9;2,39], в группе пациентов СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии 1,06 [0,59;2,38]) и положительный титр АГМА. Уровни GADA, ICA, IA-2 составили 0,63 Ед/мл, 4,94 и +(400) Ед/мл соответственно.

По данным УЗИ брюшной полости и ЭГДС патологии не выявлено. Данный клинический пример демонстрирует сочетание высоких титров АТ к лактоферрину и IA-2 у пациентки с СД1 с длительностью заболевания 1 год. Обращает на себя внимание отсутствие яркой клинической картины в дебюте заболевания, декомпенсация углеводного обмена развивалась потепенно. Возможно, аутоиммунная агрессия у этой пациентки менее выражена, чем у пациентов с классическим 1 типом, что объясняет отсутствие яркой клинической картины в дебюте, постепенное развитие симптоматики. Но при этом аутоиммунная агрессия и менее специфична, т.к. помимо IA-2, направленных против  $\beta$ -клеток ПЖ, выявлены АГМА и наиболее высокие значение АТ к лактоферрину.

Все пациенты с СД1 (n=84) были разделены на группы в зависимости от длительности заболевания. Первую группу составили пациенты с длительностью СД1 до 5 лет, вторую от 5 до 10 и третью группу - более 10. При анализе взаимосвязи титра АТ к лактоферрину и длительности заболевания в нашем

исследовании было установлено, что у пациентов с длительностью до 5 лет титр АТ к лактоферину был достоверно выше 4,02 Ед/мл [2,36; 8,56] ( $p<0,05$ ) в сравнении с пациентами с длительностью более 5 лет. Наиболее часто высокие титры встречались у пациентов молодого возраста.

Нами была получена достоверная положительная корреляционная связь между титром АТ к лактоферину и титром IA-2 ( $r=0,28$ ,  $p=0,03$ ) (рис. 2), также отмечена тенденция к более высокому уровню антител ICA ( $r=0,22$ ,  $p=0,09$ ) (рис. 3). Статистически значимой корреляционной связи между титром АТ к лактоферину и GADA мы не получили (табл. 4).

Таблица 4

Взаимосвязь АТ к лактоферину с АТ к  $\beta$ -клетке у пациентов с СД1.

АТ к лактоферину и	n	r	P
GADA	84	0,14	0,28
ICA	84	0,22	0,09
IA-2	84	0,28	0,03

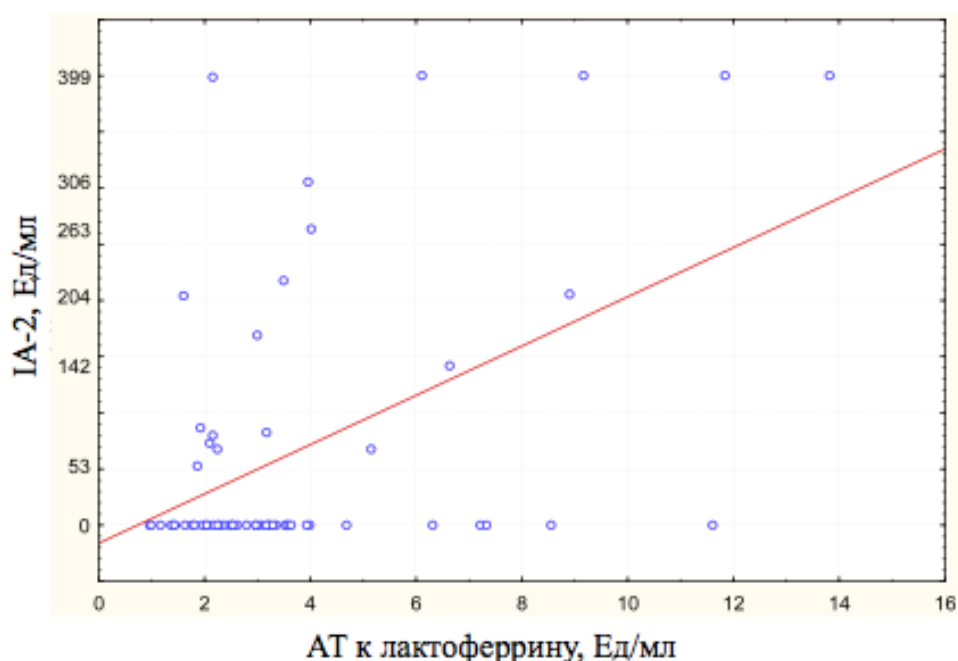


Рисунок 2. Взаимосвязь АТ к лактоферину и IA-2 у пациентов с СД1

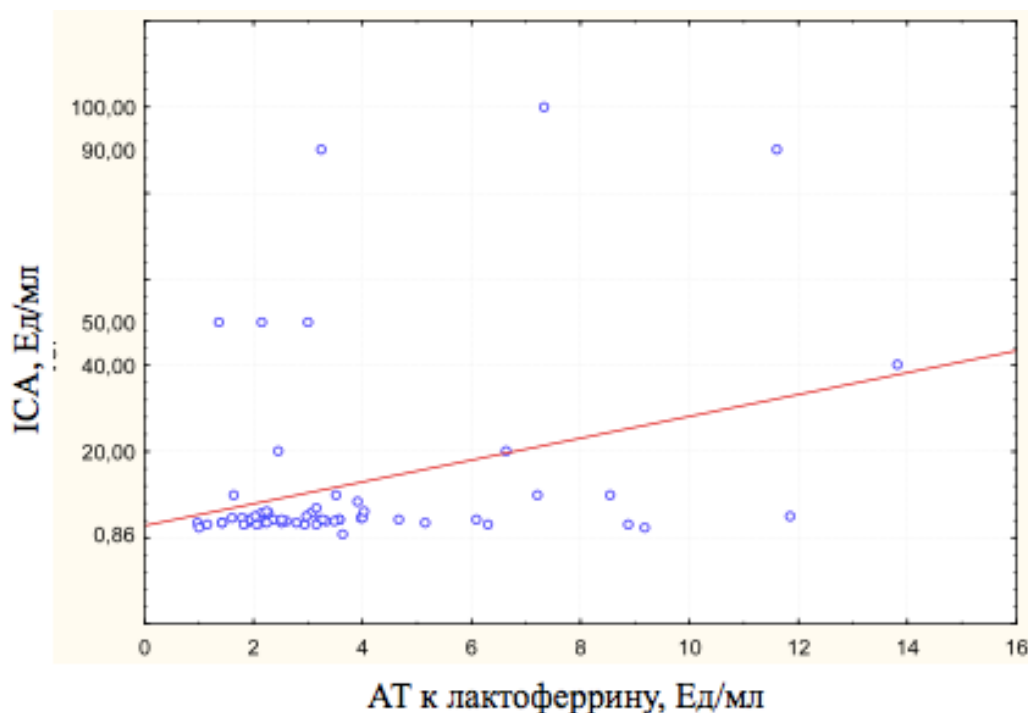


Рисунок 3. Взаимосвязь АТ к лактоферрину и ICA у пациентов с СД1

Таким образом, в нашем исследовании выявлен достоверно более высокий уровень АТ к лактоферрину у пациентов с СД1 в сравнении с группой контроля. Важно отметить, что наиболее высокие титры были выявлены у пациентов с несколькими АИЗ. При этом яркие клинические признаки панкреатита присутствовали лишь у 1 пациентки из 84. Полученные данные могут свидетельствовать в пользу мнения о возможном сочетанном поражении экзокринной и эндокринной частей ПЖ при СД1, и, как следствие, более высокого риска развития АИП у пациентов с СД1. С учетом возможности бессимптомного и неспецифичного течения АИП, пациентам с СД1 с неудовлетворительным гликемическим контролем, может быть рекомендован иммунологический скрининг поражения экзокринной части ПЖ с решением вопроса о терапии ГКС, так как установлено, что на фоне лечения АИП отмечается снижение доз инсулина, показателей гликемии.

### 3.3.2 Определение антител к внутреннему фактору

Всем пациентам было проведено исследование уровня АТ к внутреннему фактору с целью диагностики пернициозной анемии. Среди всей выборки пациентов с СД1 титр составил 1,31 Ед/мл [0,66;2,38], и был выше, чем в группе контроля - 0,61 Ед/мл [0,52;1,97], однако это различие не было статистически значимым ( $p=0,52$ ).

При делении пациентов на группы в зависимости от наличия дополнительно установленного АИЗ помимо СД1, у пациентов 1 группы (с несколькими АИЗ) титр данных антител составил 1,4 Ед/мл [0,66;2,86] и был выше в сравнении с 2 группой (пациенты только с СД1) – 1,27 Ед/мл [0,66;2,38], а также в обеих исследуемых группах выше в сравнении с группой контроля, однако это различие не было статистически значимым ( $p>0.05$ ) (табл. 5).

Таблица 5

АТ к внутреннему фактору в исследуемых группах и группе контроля.

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=58)	Контроль (n=21)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
АТ к внутреннему фактору, Ед/мл	1,34 [0,66;2,86]	1,27 [0,66;2,38]	0,61 [0,52;1,97]	0,78	0,57	0,53

При делении пациентов на группы в зависимости от наличия анемии, уровень АТ к внутреннему фактору был сопоставим у пациентов с анемией ( $n=15$ ) и без анемии ( $n=70$ ) и составил 1,27 Ед/мл [0,2;1,9] и 1,34 Ед/мл [0,66;2,86], соответственно ( $p=0,4$ ). Таким образом, в нашем исследовании взаимосвязь титра АТ к внутреннему фактору и наличием анемии не была выявлена.

Нами была установлена достоверная положительная корреляционная связь



титра АТ к внутреннему фактору и титра ICA ( $r=0,31$ ;  $p=0,046$ ) (рис. 7). Достоверных положительных корреляций с титрами GAD и IA-2 получено не было (табл. 6).

Таблица 6

Корреляционные связи АТ к внутреннему фактору и АТ к  $\beta$ -клетке.

АТ к внутреннему фактору	r	p
GAD	0,15	0,34
ICA	0,31	0,046
IA-2	0,04	0,81

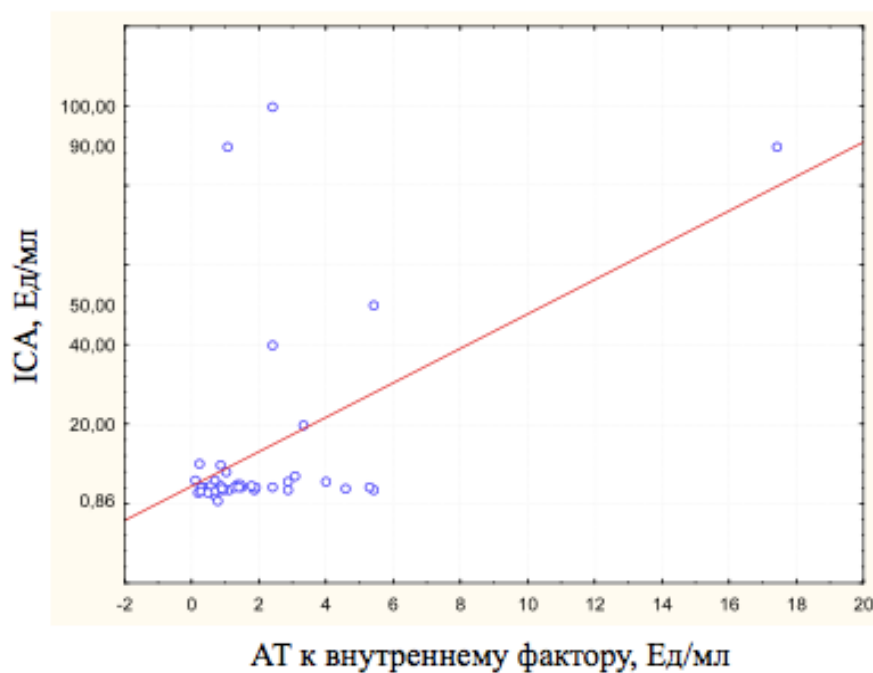


Рисунок 4. Корреляция между титром ICA и титром АТ к внутреннему фактору

Более высокие титры АТ к внутреннему фактору обнаружены у пациентов более молодого возраста, однако корреляция титра АТ с возрастом была статистически незначима ( $r=-0,02$   $p=0,8$ ).

У пациентов с положительными титрами АМА, АГМА, АНА были отмечены наиболее высокие титры АТ к внутреннему фактору, однако статистически это не было значимо ( $p=0,8$ ;  $0,86$ ;  $0,2$  соответственно).

Из всех исследуемых пациентов значимо повышенный уровень АТ к внутреннему фактору был выявлен лишь у одной пациентки (клинический пример №3) и составил  $17,4$  Ед/мл (медиана в группе пациентов с несколькими АИЗ  $1,78$  Ед/мл  $[0,9; 2,38]$ , в группе пациентов СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии  $1,06$  Ед/мл  $[0,59; 2,38]$ ), что в сочетании с положительным титром АТ к ПКЖ свидетельствует в пользу риска развития аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии. Титр GADA  $0,9$  Ед/мл, ICA  $+(90)$  Ед/мл, IA-2  $<15$  Ед/мл.

Клинический пример №3.

Пациентка М., 45 лет, поступила в ФГБУ ЭНЦ с диагнозом:

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа: Сахарный диабет 1 типа. Диабетическая ретинопатия I ст ? Диабетическая дистальная полинейропатия, сенсорный тип. Хроническая надпочечниковая недостаточность. Гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита. Хронический холецистит, вне обострения. Хронический пиелонефрит, вне обострения. Мочекаменная болезнь. Эндометриоз тела матки. Миома матки. Эндоцервицит. Катаракта правого глаза.

Жалобы при поступлении: на повышение уровня гликемии максимально до  $26$  ммоль/л, снижение уровня гликемии до  $3$  ммоль/л, увеличение массы тела в течение года на  $10$  кг, учащенное сердцебиение, боли в пояснице, головные боли, преимущественно в затылочной и правой височной областях,

периодически возникающие судороги и боли в нижних конечностях, дискомфорт в животе, возникающий вне связи с приемом пищи.

Из анамнеза: длительность СД1 25 лет. В дебюте жажда, полидипсия, полиурия, резкое снижение массы тела на 10-12 кг, гликемия – 14 ммоль/л, ацетонурия. Назначена инсулинотерапия. В 25 лет диагностирована хроническая надпочечниковая недостаточность. Назначена заместительная гормональная терапия: Преднизолон 10 мг утром, Кортинефф - 1/2 таб. утром.

При обследовании по месту жительства в 41 год по данным гормонального анализа крови ТТГ > 20.0 мМЕ/л, св. Т4 – 12.5 нг/дл, АТ к ТПО – 500 Ед/мл. Диагностирован гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита. Назначена заместительная гормональная терапия L-тироксин 100 мкг в сутки.

Терапия на момент поступления: Новорапид 8 Ед перед завтраком, 12 Ед перед обедом, 10 Ед перед ужином, Левемир 21 Ед в 8.00, Преднизолон 10 мг утром, Кортинефф 0.025 мг (1/4 таб.) утром, Конкор 2.5 мг утром

Перенесенные заболевания: ОРЗ, ОРВИ, детские инфекции.

В ОАК гемоглобин 153 г/л.

В биохимическом анализе крови АЛТ 10.3 Ед/л (4 - 41) , АСТ 23 Ед/л (4 - 38), билирубин общий 8.2 мкмоль/л (5,1 - 18,8), креатинин 87 мкмоль/л (62 - 106). СКФ 70 (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Титр АТ к лактоферрину у данной пациентки составил 3.2 Ед/мл, положительный титр АНА и АТ к ПКЖ.

По данным УЗИ эхографических признаков патологии печени не выявлено, структура ПЖ диффузно-неоднородная. По данным ЭГДС – слизистая желудка с признаками атрофии.

Высокий титр АТ к внутреннему фактору в сочетании с положительным титром АТ к ПКЖ свидетельствует в пользу диагноза аутоиммунный гастрит и высокого риска развития пернициозной анемии у этой пациентки.

Таким образом, в нашем исследовании не было выявлено достоверных

различий по высоте титра АТ к внутреннему фактору в группе пациентов с СД1, пациентов с несколькими АИЗ и группе контроля. Лишь одна пациентка имела повышенный титр АТ к внутреннему фактору, при этом анемии выявлено не было. Однако у нее были обнаружены признаки атрофии слизистой желудка и положительный титр АТ к ПКЖ, что является признаками гастрита аутоиммунной природы, предрасполагающего к развитию пернициозной анемии. Наши данные о низкой встречаемости АТ к внутреннему фактору согласуются с данными мировых исследований [62], по результатам которых рекомендовано определение АТ к ПКЖ в качестве предиктора аутоиммунного гастрита, и как его следствия, пернициозной анемии.

### **3.4 Изучение иммунологических маркеров поражения ЖКТ: качественная оценка АТ к антигенам органов ЖКТ**

С помощью иммунофлуоресцентной микроскопии нами был проведен качественный анализ АТ, наиболее часто встречаемых при аутоиммунном панкреатите, гастрите, гепатите и первичном билиарном циррозе. Оценивалась частота встречаемости исследуемых АТ у всех пациентов с СД1 независимо от сопутствующей патологии (табл. 7), а также с разделением на группы пациентов с СД 1 с установленным АИЗ и СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии.

Выявлено, что АТ к ПКЖ и АГМА у пациентов с СД1 встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе, независимо от наличия других АИЗ. При этом частота выявления АНА и АМА достоверно от контрольной группы не отличалась, однако среди пациентов с СД1 их встречаемость была значительно выше (табл.8).

Таблица 7

Частота встречаемости АТ к органам ЖКТ у всех пациентов с СД1  
независимо от наличия сопутствующих АТ.

Показатель	Основная (n=84)	Контроль (n=21)	p
АНА, %	21/84=25	1/21=5	0,078
АТ к ПКЖ, %	34/84=41	0/21=0	0,008
АГМА, %	28/84=34	1/21=5	0,016
АМА, %	16/84=20	1/21=5	0,19

Таблица 8

Результаты анализа частоты встречаемости АТ к органам ЖКТ у пациентов с  
СД1 в сочетании с другим АИЗ и пациентов СД1 без сопутствующей  
аутоиммунной патологии

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=58)	Контроль (n=21)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
АНА, %	12/26=46	9/58=16	1/21=5	0,007	0,005	0,36
АТ к ПКЖ, %	11/26=42	23/58=41	0/21=0	0,89	0,002	0,001
АГМА, %	10/26=38	18/58=32	1/21=5	0,75	0,018	0,029
АМА, %	5/26=19	11/58=20	1/21=5	0,79	0,29	0,21

Таким образом, по результатам нашего исследования можно предположить наличие более высокого риска развития АИЗ ЖКТ у пациентов с несколькими АИЗ с положительным титром АНА. Влияние полиаутоиммунности на частоту встречаемости АГМА АНА и АТ к ПКЖ выявлено не было.

### 3.4.1 Исследование антинуклеарных антител

АНА, выявляемые при гепатитах и панкреатитах аутоиммунной природы,

были выявлены у 21 из 84 пациентов с СД1 (25%), у 62 пациентов данные АТ были отрицательными (рис. 5). Положительный титр АНА определялся при свечении ядер на Нер-2 клетках (рис. 6).

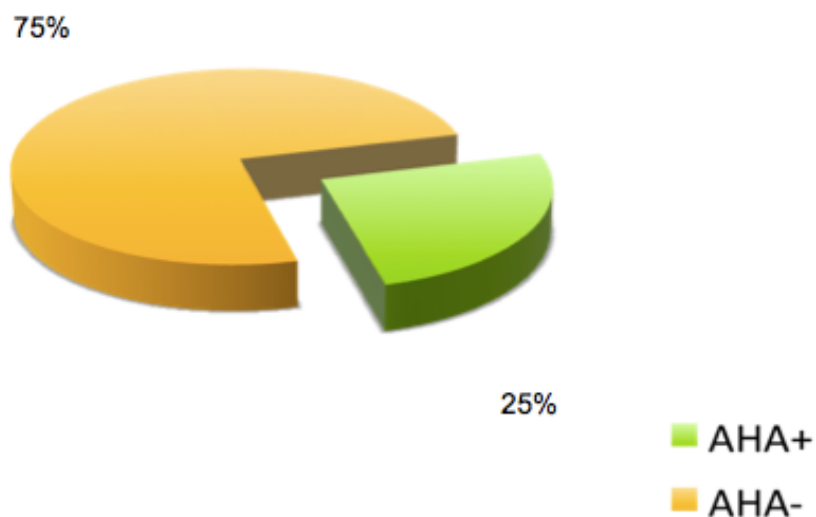


Рисунок 5. Встречаемость АНА среди пациентов с СД1

При этом в группе пациентов с несколькими АИЗ АНА встречались достоверно чаще в сравнении с группой пациентов с СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии (в 46% случаев в сравнении с 16% ,  $p=0,007$ ) и в сравнении с группой контроля (5%  $p=0,005$ ). В группе контроля АНА были выявлены лишь у 1 пациента (рис. 7).

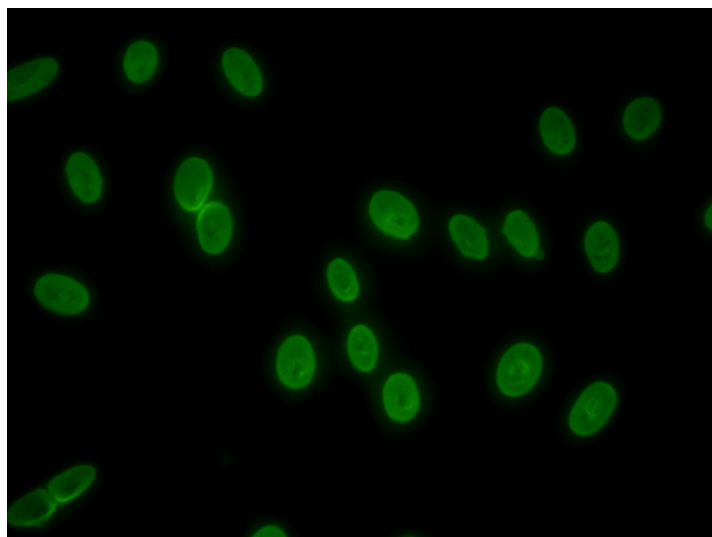


Рисунок 6. Положительный титр АНА - Свечение ядер на Нер-2 клетках.  
Больной В., фото с микроскопа.

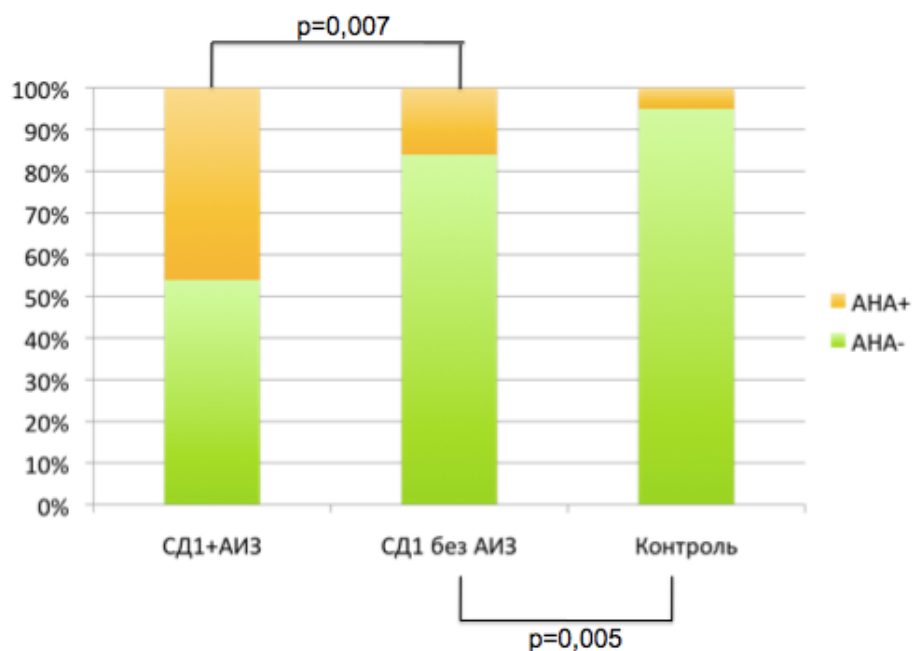


Рисунок 7. Встречаемость АНА у пациентов с несколькими АИЗ и пациентов с СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии в сравнении с группой контроля.

Нами проведено сравнение показателей в группах пациентов, имеющих и не имеющих АНА. Для этого все пациенты с СД1, участвовавшие в

исследовании, были разделены на 2 группы: первую группу пациентов с СД1 с положительным титром АНА составил 21 пациент, вторую группу- 63 пациента без АНА (табл.9). В нашем исследовании АНА достоверно чаще встречались у женщин - в 36% в сравнении с 13% у мужчин,  $p=0,037$ .

Пациенты с положительным титром были старше пациентов с отрицательным титром АНА (35,0 лет [26,0;46,0] и 31,0 год [24,0;40,0] соответственно), однако это различие не было статистически значимым  $p=0,27$ .

Длительность СД у пациентов с АНА составила 16,0 лет [5,0;23,0], без АНА-15,0 лет[7,0;21,0], т.е. достоверно не различались ( $p=0,89$ ). Статистически значимых различий по уровню С-пептида (0,03 нг/мл [0,03;0,12]и 0,05 нг/мл [0,02;0,35])и суточной дозе инсулина (33,0 Ед [30,0;46,0]и 40,0 Ед [30,0;50,0]) мы не получили. Уровни гликированного гемоглобина были также сопоставимы (8,7 % [7,9;9,2] в группе пациентов с положительным титром АНА и 8,9% [7,5;10,0] в группе без АНА,  $p=0,67$ )

Уровни GADA (0,69 Ед/мл [0,54;0,85]и 0,63 Ед/мл [0,51;0,81]), ICA(4,20 Ед/мл [3,84;9,82] и 4,23 Ед/мл [3,49;5,78]), IA-2 (0,0 Ед/мл [0,0;63,0] и 0,0 Ед/мл [0,0;68,0])были сопоставимы.

Уровень АТ к лактоферрину был выше в группе пациентов с положительным титром АНА и составил 3,24 Ед/мл [2,8;6,1] против 2,8 Ед/мл [1,93;3,78] в группе без АНА, однако полученное различие было статистически незначимо ( $p=0,1$ ).

Уровень АТ к внутреннему фактору в группе пациентов, положительных по АНА, был выше, чем в группе пациентов без АНА и составил 1,78 Ед/мл [0,9;2,38] в сравнении с 1,06 Ед/мл [0,59;2,38], однако это различие не было статистически достоверным ( $p=0,27$ ).

Жалобы на диспепсию пациенты с АНА и без АНА предъявляли с одинаковой частотой – в 28% случаев среди пациентов, положительных по АНА и в 24% случаев пациентов без АНА ( $p=0,92$ ).



Таблица 9

Сравнение групп пациентов положительных и отрицательных по АНА

Показатель	1 группа (n=21)	2 группа (n=63)	p
Возраст, лет	35,0 [26,0;46,0]	31,0 [24,0;40,0]	0,27
Длительность, годы	16,0 [5,0;23,0]	15,0 [7,0;21,0]	0,89
АТ к лактоферрину, Ед/мл	3,26 [2,8;6,1]	2,8[1,93;3,78]	0,1
НbA1c, %	8,7 [7,9;9,2]	8,9 [7,5;10,0]	0,67
АТ к внутр. фактору, Ед/мл	1,78 [0,9;2,38]	1,06 [0,59;2,38]	0,27
GAD, Ед/мл	0,69 [0,54;0,85]	0,63 [0,51;0,81]	0,5
ICA, Ед/мл	4,20 [3,84;9,82]	4,23 [3,49;5,78]	0,44
IA-2, Ед/мл	0,0 [0,0;63,0]	0,0 [0,0;68,0]	0,82
С-пептид, нг/мл	0,03 [0,03;0,12]	0,05 [0,02;0,35]	0,8
Доза инсулина, Ед/сутки	33,0 [30,0;46,0]	40,0 [30,0;50,0]	0,146471

Учитывая диагностическую значимость АНА для АИП, пациенты были разделены на группы в зависимости от ультразвуковой картины ПЖ. Первую группу составили 26 пациентов с измененной ПЖ по данным УЗИ, вторую – 58 пациентов с нормальной эхографической картиной ПЖ. Среди пациентов с изменениями в ПЖ АНА были выявлены у 20%, у пациентов без изменений в ПЖ – в 26% случаев. Таким образом, в нашем исследовании взаимосвязи эхографической картины ПЖ и выявлением АНА получено не было.

Учитывая данные мировой литературы о роли вирусных инфекций в

активации аутоиммунитета [53] в нашем исследовании все пациенты с СД1 были также разделены на группы в зависимости от данных о наличии детских инфекций в анамнезе. В первую группу вошли 11 пациентов с перенесенными в детстве инфекционными заболеваниями, во вторую – 73 пациентов с СД1 без данных о перенесенных детских инфекциях. В группе пациентов, перенесших детские инфекции, АНА встечались сопоставимо часто с группой пациентов без инфекционных заболеваний в анамнезе (18 и 26% соответственно). Мы не получили данных о роли вирусных инфекции в индукции аутоиммунного ответа с образованием АНА.

Принимая во внимание диагностическую значимость АНА для аутоиммунного гепатита пациенты были разделены на группы в зависимости от эхографической картины печени. В первую группу вошли 16 пациентов с наличием изменений в печени по данным УЗИ, во вторую- 68 пациентов с нормальными эхографическими характеристиками печени. Пациенты с изменениями в печени имели положительный титр АНА в 13% случаев, с нормальными эхографическими характеристиками печени имели положительный титр АНА в 28% случаев. Взаимосвязи наличия АНА и эхографических признаков патологии печени в нашем исследовании получено не было.

Важным фактом является то, что все пациенты с СД1 в сочетании с АИТ имели положительный титр АНА (12 из 12 -100%).

#### Клинический пример №4.

Пациентка Л., 46 лет, находилась на стационарном лечении ФГБУ ЭНЦ с диагнозом: Сахарный диабет 1 типа. Диабетическая дистальная полинейропатия. Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная субкомпенсации. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Гиперметропия слабой степени

Жалобы при поступлении: на жажду, сухость во рту, учащенное

мочеиспускание, слабость, повышение гликемии до 25 ммоль/л, на чувство онемения, жжения, покалывание в стопах; судороги в икроножных мышцах, преимущественно ночью. Периодически – ноющие боли в правом подреберье, не связанные с приемом пищи. Из анамнеза: в 45 лет после перенесенной ОРВИ пациентка отметила появление жажды, сухости во рту, выявлено повышение гликемии до 15-18 ммоль/л. Назначен Манинил 3,5 мг 3 раза в день, в дальнейшем Манинил заменен на Диабетон МВ 3 таб. утром, Глюкофаж 500 мг 2 раза в день. Спустя 3 месяца - гликемия в пределах 7-12 ммоль/л. С сентября отмечает повышение гликемии до 25 ммоль/л, был отменен Диабетон МВ. На момент поступления получала терапию: Сиофор 500 мг 2 раза в день. Контроль гликемии регулярный, утром и вечером. Придерживается диеты с ограниченным содержанием углеводов. Дважды за период от начала заболевания отмечала снижение гликемии до 3,9 ммоль/л (после физической нагрузки). На момент поступления в ФГБУ ЭНЦ гликемия 13,4 ммоль/л, кетонурия +++. Гликированный гемоглобин– 11,2%. С-пептид– 0,62 нг/мл (норма 0,78-5,0).

С 30 лет выявлено повышение уровня ТТГ, назначена терапия L-тироксином, на момент обследования суточная доза- 100 мкг.

Данные осмотра: общее состояние удовлетворительное, конституция нормостеническая, телосложение правильное. Рост 165 см. Вес 56,6 кг. ИМТ 20,7. Кожные покровы физиологической окраски, умеренно влажные, без патологических элементов. Видимые слизистые чистые. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно. АД справа 100/70 мм рт.ст., частота пульса 92 в мин. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Стул – регулярный, 1 раз в сутки, оформленный. Учащение мочеиспускания в дневное и ночное время. Боли, рези при мочеиспускании нет, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Патологии со стороны костно-суставной и мышечной системы нет. Лимфатические узлы не

пальпируются. Область щитовидной железы не изменена, при пальпации мягко-эластической консистенции. Тактильная чувствительность слева сохранена, справа снижена, температурная чувствительность снижена, вибрационная 5-6 у.е. по камертону.

В ОАК без патологии, гемоглобин 141 г/л (120-150).

В биохимическом анализе крови АЛТ 17 Ед/л (4 - 41), АСТ 21 Ед/л (4 - 38), билирубин общий 9.6 мкмоль/л (5,1 - 18,8), креатинин 71 мкмоль/л (62 - 106). СКФ 82 (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Титр АТ к лактоферрину у этой пациентки составил 8,6 Ед/мл (медиана в группе пациентов с несколькими АИЗ 3,29 Ед/мл [2,83;5,14], в группе пациентов СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии 2,52 Ед/мл [1,96;3,64]), также у нее был выявлен положительный титр АНА и АГМА, титр АТ ко внутреннему фактору составил 0,86 Ед/мл (медиана в группе пациентов с несколькими АИЗ 1,78 Ед/мл [0,9;2,38], в группе пациентов СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии 1,06 Ед/мл [0,59;2,38]). Титр GADA 0,85 Ед/мл, ICA 9,82, IA-2 <15 Ед/мл.

По данным УЗИ брюшной полости отмечались диффузные изменения и гипоплазия ПЖ. Данный клинический пример демонстрирует наличие высокого титра АТ к лактоферрину в сочетании с АНА и АГМА у пациентки с двумя установленными АИЗ. По данным УЗИ выявлены признаки хронического панкреатита, принимая во внимание положительный титр АНА и АТ к лактоферрину, нельзя исключить аутоиммунный генез панкреатита у данной пациентки. В данном случае целесообразно назначение ГКС с оценкой их влияния на гликемический контроль.

### **3.4.2 Исследование антимитохондриальных антител**

84 пациентам с СД1 было проведено определение АМА, выявляемых у 95% больных первичным билиарным циррозом. 16 человек имели положительный титр, 68 имели отрицательный результат (рис.8).

Положительный титр АМА определяется по свечению канальцев почек на препаратах (рис. 9 а, б).

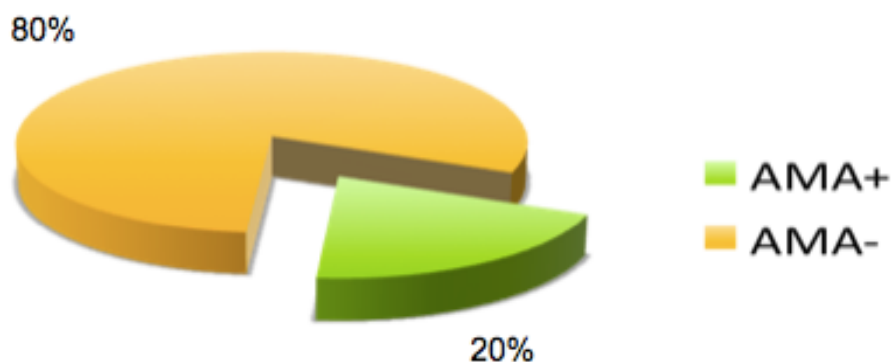
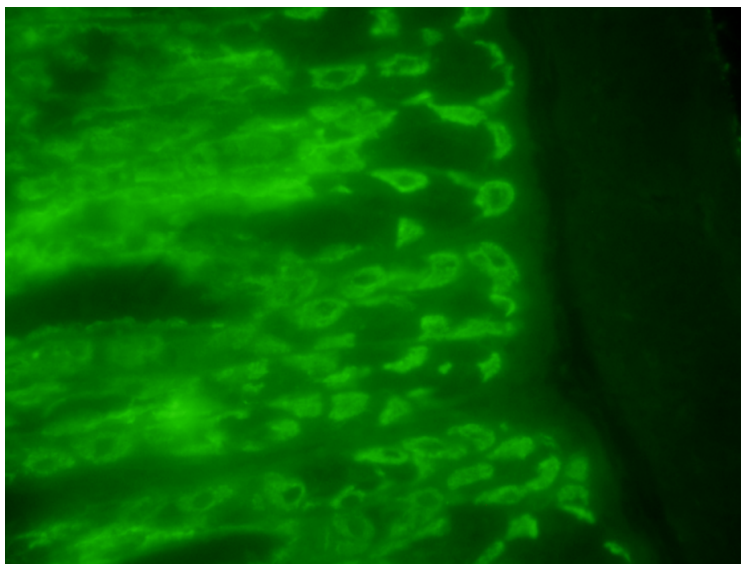


Рисунок 8. Встречаемость АМА среди всех пациентов с СД1 независимо от сопутствующих АИЗ.

При делении пациентов на группы в зависимости от наличия сопутствующей аутоиммунной патологии установлено, что АМА выявлялись с одинаковой частотой в группе пациентов с несколькими АИЗ и в группе пациентов СД1 без сопутствующих АИЗ (в 19% и 20% соответственно). В группе контроля АМА были выявлены лишь у 1 пациентки – 5% (рис.10).

а)



б)

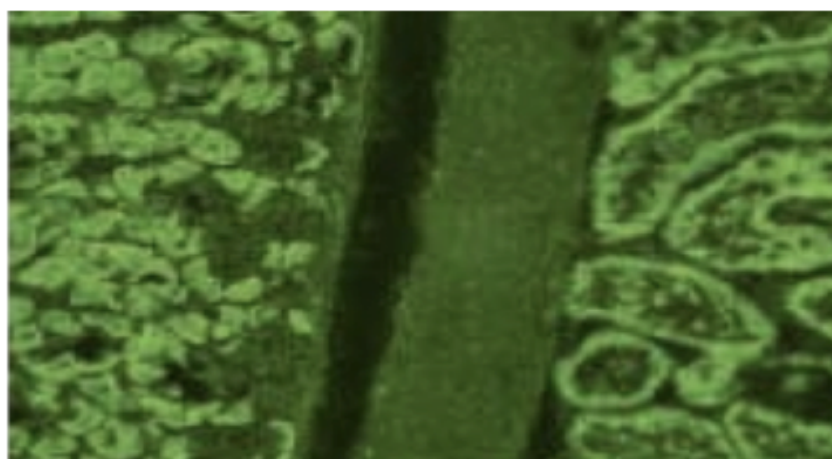


Рисунок 9. Положительный титр АМА -свечение канальцев почек. Больной Г., фото с микроскопа – а) б).

Нами проведено сравнение показателей в группах пациентов, имеющих и не имеющих АМА. Для этого все пациенты с СД1, были разделены на 2 группы: первую группу пациентов с положительным титром АМА составили 16

пациентов, вторую группу без АМА - 66 пациентов. Клиническая характеристика групп представлена в таблице 10.

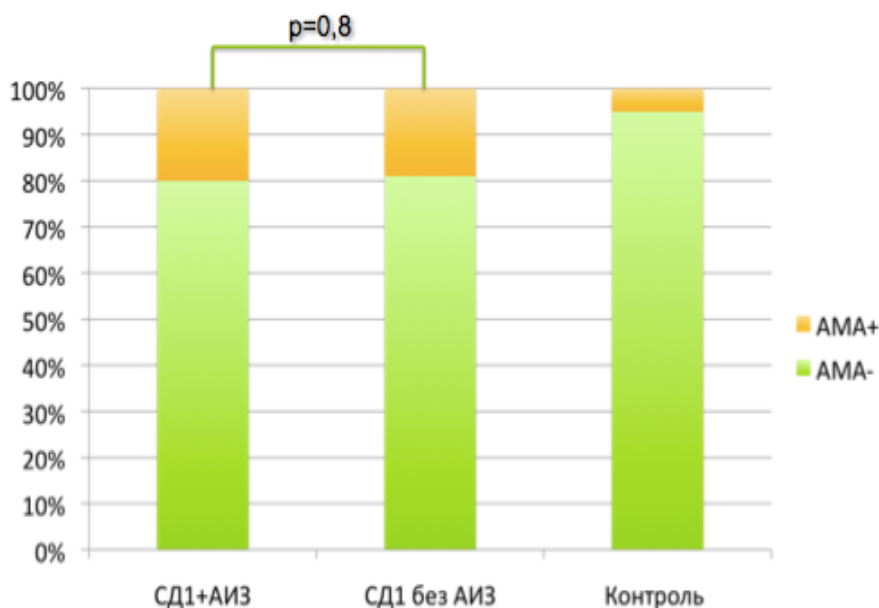


Рисунок 10. Встречаемость АМА у пациентов с СД1 в сочетании с другим АИЗ в сравнении с пациентами с СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии и группой контроля

Пациенты с положительным титром АМА были старше пациентов с отрицательным титром (37,0 лет [28,0;46,0] и 29,0 лет [24,0;41,0] соответственно,  $p=0,1$ ), однако это различие не было статистически значимым. Длительность заболевания у пациентов с АМА и без АМА была сопоставима - (17,0 лет [8,0;22,0] и 15,0 лет [6,0;22,0]  $p=0,4$ ). АМА встречались с одинаковой частотой среди мужчин и женщин – 19% и 20% соответственно.

Уровни HbA1c также статистически значимо не различались - 8,6 % [7,3;9,9] и 8,7 % [7,8;10,0] соответственно ( $p=0,78$ ).

Значения С-пептида у АМА-положительных пациентов и пациентов с отрицательным титром были сопоставимы (0,03 нг/мл [0,02;0,13] и 0,05 нг/мл [0,01;0,33],  $p=0,6$ ), суточная потребность в инсулине достоверно не различалась

и составила 42,0 Ед [31,0;50,0] и 38,0 Ед [30,0;50,0] соответственно ( $p=0,4$ ).

Таблица 10

## Сравнение групп пациентов положительных и отрицательных по АМА

Показатель	1 группа (n=16)	2 группа (n=66)	p
Возраст, лет	37,0 [28,0;46,0]	29,0 [24,0;41,0]	0,1
Длительность, годы	17,0 [8,0;22,0]	15,0 [6,0;22,0]	0,42
АТ к лактоферрину, Ед/мл	2,26 [2,16;9,17]	3,03 [2,02;3,92]	0,82
HbA1c, %	8,6 [7,3;9,9]	8,7 [7,8;10,0]	0,78
АТ к внутр. фактору, Ед/мл	1,4 [0,66;2,86]	1,177 [0,66;2,18]	0,87
GADA, Ед/мл	0,69 [0,51;0,79]	0,63 [0,53;0,83]	0,84
ICA, Ед/мл	4,24 [3,79;5,96]	4,22 [3,48;5,39]	0,5
IA-2, Ед/мл	31,0 [0,0;83,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,13
С-пептид, нг/мл	0,03 [0,02;0,13]	0,05 [0,01;0,33]	0,61
Доза инсулина, Ед/сутки	42,0 [31,0;50,0]	38,0 [30,0;50,0]	0,4

Встречаемость АМА была также оценена после разделения пациентов в зависимости от наличия жалоб со стороны ЖКТ. Среди пациентов, имевших жалобы на диспепсию, АМА были выявлены чаще – в 28% (7 из 25) случаев, чем в группе пациентов без проявлений диспепсии у 16% (9 из 57), однако это различие не было статистически значимым ( $p=0,32$ ).

Учитывая диагностическую значимость АМА для первичного биллиарного цирроза, всем пациентам было проведено УЗИ органов брюшной полости с оценкой эхографических характеристик печени. Пациенты с изменениями в печени (n=16) имели положительный титр АМА в 21% случаев, пациенты с нормальными эхографическими характеристиками печени (n=68) имели положительный титр АМА в 19% случаев. При этом у всех пациентов с АМА уровни билирубина, АЛТ, АСТ были в пределах референсных значений.

Пациенты с положительным титром АМА имели положительный титр АНА в 38% случаев в сравнении с 23% среди пациентов без АМА, однако это различие не было статистически значимым ( $p=0,37$ ).



Учитывая данные мировой литературы о роли вирусных инфекций в патогенезе СД1 [147] мы сравнили частоту встречаемости АМА после разделения всех пациентов СД1 на 2 группы: в группе пациентов, перенесших детские инфекции (n=11) АМА встечались чаще – в 27% случаев в сравнении с группой пациентов без инфекционных заболеваний в анамнезе (n=72) – 18%, однако эти различия были статистически незначимы ( $p=0,77$ ).

### 3.4.3 Исследование антигладкомышечных антител

Всем пациентам с СД1 (n=84) были определены АГМА, патогномоничные для аутоиммунного гепатита. 28 пациентов имели положительный титр этих АТ (34%) (рис. 11), что было достоверно чаще в сравнении с группой контроля, где АГМА были выявлены лишь у 1 пациентки – в 5% случаев ( $p=0,016$ ) (рис. 12).

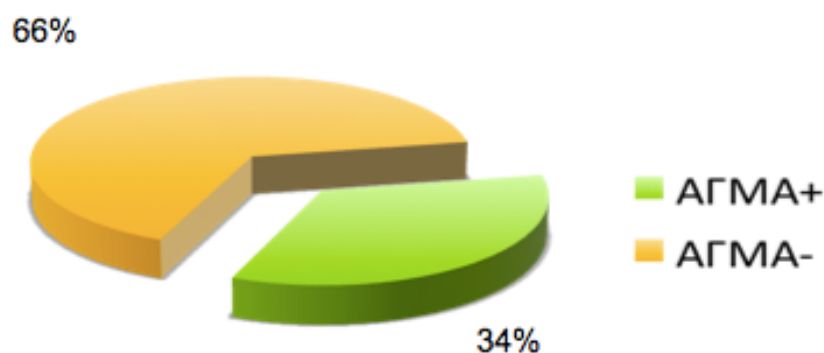


Рисунок 11. Частота встречаемости АГМА среди всех пациентов с СД1 независимо от сопутствующей аутоиммунной патологии

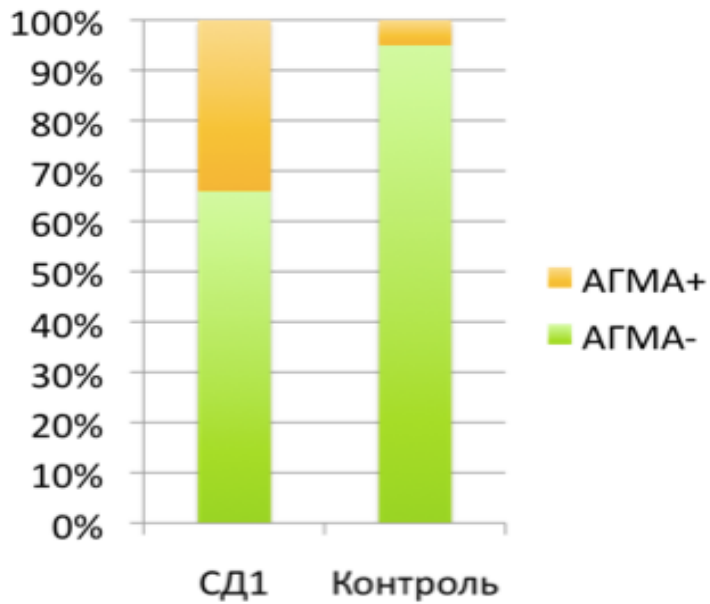


Рисунок 12. Встречаемость АГМА в группе пациентов с СД1 (n=84) и в группе контроля (n=21).

Положительный титр АГМА определяется при наличии свечения стенки кровеносных сосудов на препарате (рис.13).

а)

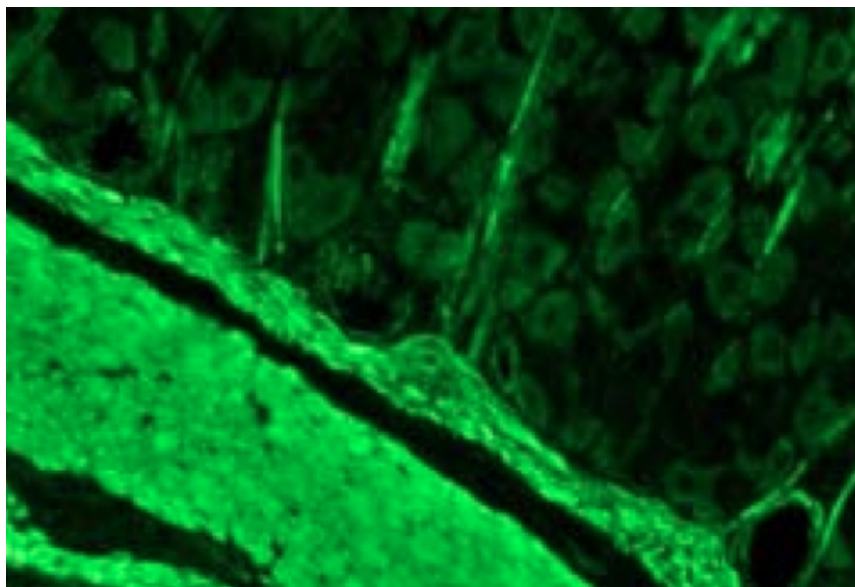


Рисунок 13. Свечение стенки кровеносных сосудов почки (АГМА). Больной С., фото с микроскопа.

При делении пациентов с СД1 на группы в зависимости от наличия дополнительно установленного АИЗ, в нашем исследовании была выявлена достоверно большая частота встречаемости АГМА у пациентов с несколькими АИЗ (у 10 из 26 пациентов – 38%) в сравнении с группой контроля (5%) –  $p=0,018$ , а также у пациентов с СД1 без сопутствующих заболеваний (у 18 из 58 – 32%) в сравнении с группой контроля (5%) –  $p=0,029$ . В группе контроля АГМА были выявлены лишь у 1 пациентки из 21, что составило 5% (рис.15).

При этом между собой исследуемые группы были сопоставимы по данному параметру ( $p=0,75$ ).

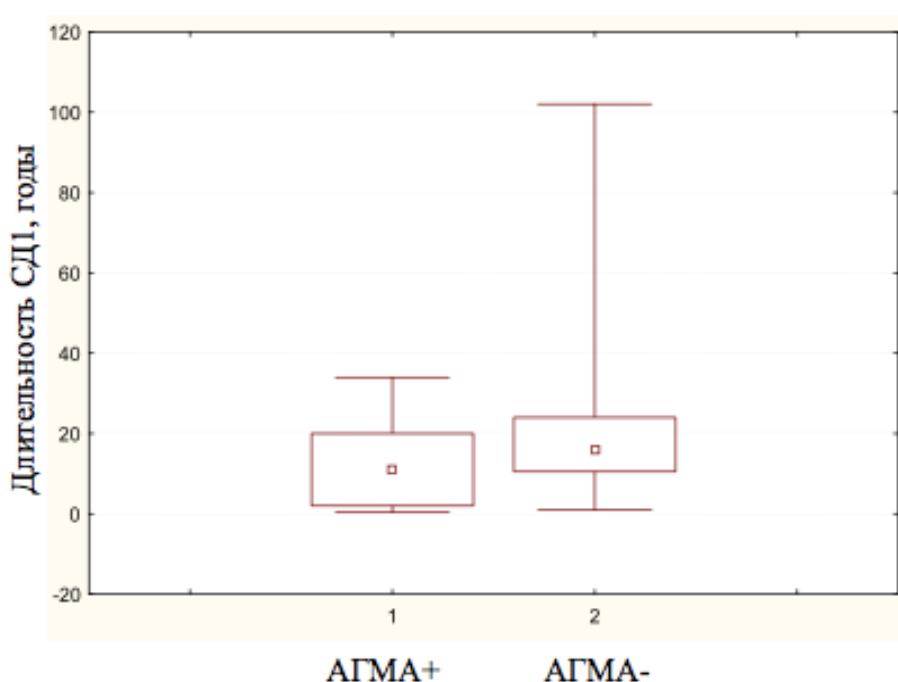


Рисунок 14. Длительность СД1 у пациентов с АГМА и без АГМА.

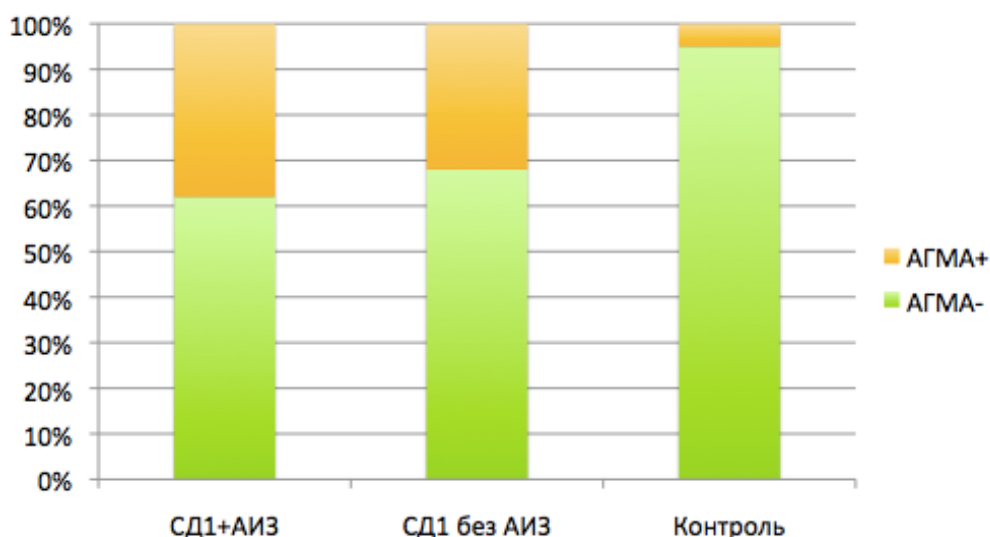


Рисунок 15. Встречаемость АГМА в исследуемых группах и группе контроля

Далее все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия АГМА. 28 пациентов с положительным титром вошли в первую группу, 58 пациентов без АГМА – во вторую группу. Характеристика групп представлена в таблице 11. Средний возраст пациентов положительных по исследуемому параметру был 29,0 лет [23,0;44,0], в группе без АГ - 32,0 года [25,0;43,0] ( $p=0,5$ ), длительность СД1 в группе с АГ была достоверно меньше (11,0 лет [2,0;20,0]), чем у пациентов без АГМА-16,0 лет [10,0;24,0] ( $p<0,04$ ) (рис. 14).

АГМА встречались с одинаковой частотой среди мужчин и женщин – 32% и 36% соответственно.

Уровни HbA1c в обеих группах были сопоставимы 8,7 % [7,6;10,0] и 8,9 % [7,8;10,0] соответственно.

С-пептид в группе с положительным титром АГМА был равен 0,05 нг/мл [0,03;0,37] и 0,04 нг/мл [0,01;0,14] в группе без этих АГ, суточные дозы инсулина составили 35,0 Ед [30,0;50,0] и 40,0 Ед [30,0;50,0]. Статистически значимых различий получено не было ( $p > 0.05$ ).

Титр АГ к внутреннему фактору в группе с положительным титром АГМА

составил 1,35 Ед/мл [0,66;1,99], в группе без АГМА-1,15 [0,61;2,86], GADA 0,6 Ед/мл [0,51;0,82] и 0,65 Ед/мл [0,53;0,81], ICA 4,35 [3,69;6,14] и 4,20 [3,49;5,64], IA-2 0,0 Ед/мл [0,0;67,0] и 0,0 Ед/мл [0,0;68,0] соответственно.

Таблица 11

Сравнение групп пациентов положительных и отрицательных по АГМА.

Показатель	1 группа (n=28)	2 группа (n=54)	p
Возраст, лет	29,0 [23,0;44,0]	32,0 [25,0;43,0]	0,54
Длительность, годы	11,0 [2,0;20,0]	16,0 [10,0;24,0]	0,05
АТ к лактоферрину, Ед/мл	2,83 [2,233;4,682]	3,03 [2,02;3,92]	0,6
HbA1c, %	8,7 [7,6;10,0]	8,9 [7,8;10,0]	0,66
АТ к внутреннему фактору, Ед/мл	1,35 [0,66;1,99]	1,15 [0,61;2,86]	0,86
GADA, Ед/мл	0,60 [0,51;0,82]	0,65 [0,53;0,81]	0,43
ICA, Ед/мл	4,35 [3,69;6,14]	4,20 [3,49;5,64]	0,6
IA-2, Ед/мл	0,0 [0,0;67,0]	0,0 [0,0;68,0]	0,87
С-пептид, нг/мл	0,05 [0,03;0,37]	0,04 [0,01;0,14]	0,32
Доза инсулина, Ед/сутки	35,0 [30,0;50,0]	40,0 [30,0;50,0]	0,59

Интересно, что все пациенты с АГМА имели нормальные уровни билирубина, АЛТ, АСТ. Повышение уровня печеночных ферментов у 8% больных в нашем исследовании, возможно, было обусловлено другими неаутоиммунными причинами.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия жалоб со стороны ЖКТ. Среди пациентов, имевших жалобы на диспепсию (n=25), АГМА были выявлены в 36% случаев, в группе пациентов без проявлений диспепсии (n=59) у 33%.

Учитывая диагностическую значимость АГМА для аутоиммунного гепатита, оценка встречаемости АГМА также была проведена после разделения всех пациентов с СД1 на группы в зависимости от наличия изменений в печени по данным УЗИ. Пациенты с изменениями в печени (n=14) имели положительный титр АГМА в 14% случаев, с нормальными эхографическими характеристиками

печени ( $n=70$ ) имели положительный титр АГМА в 38% случаев ( $p=0,15$ ). Таким образом, в нашем исследовании взаимосвязи наличия положительного титра АГМА и эхографических признаков патологии печени выявлено не было.

В нашем исследовании также была обнаружена достоверно большая встречаемость АНА у пациентов, положительных по АГМА в сравнении с пациентами с отрицательным титром АГМА (50% в сравнении с 13%,  $p=0,0007$ ), а также достоверно большая встречаемость АТ к ПКЖ среди пациентов положительных по АГМА в сравнении с лицами с отрицательным титром АГМА (82% в сравнении с 20%,  $p=0,0000$ ).

При анализе деления пациентов на группы в зависимости от наличия АМА, АГМА были выявлены у 44% АМА-позитивных и 32% АМА-негативных пациентов с СД1 ( $p=0,54$ ).

В группе пациентов, перенесших детские инфекции ( $n=11$ ), АГМА встречались в 18% случаев, в с группе пациентов без инфекционных заболеваний в анамнезе ( $n=72$ )- в 34%, однако эти различия были статистически незначимы ( $p=0,39$ ), что может быть связано с маленькой выборкой данных групп.

Таким образом, в нашем исследовании выявлена достоверно более высокая частота встречаемости АГМА у пациентов с СД1 как без дополнительных АИЗ так и с несколькими заболеваниями аутоиммунного генеза в сравнении с группой контроля, при этом между собой исследуемые группы были сопоставимы по данному параметру. Взаимосвязи АГМА с жалобами со стороны ЖКТ, уровнем АЛТ, АСТ и УЗ-картиной печени в нашем исследовании получено не было.

#### Клинический пример №5.

Пациент М., 18 лет находился на стационарном лечении в ФГБУ ЭНЦ с диагнозом: Сахарный диабет 1 типа. Гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, стадия медикаментозной компенсации.

Хронический пиелонефрит, в стадии клинико-лабораторной ремиссии. Полип желчного пузыря.

Жалобы при поступлении: на нестабильность показателей суточной гликемии (4-16 ммоль/л), дискомфорт после еды, ощущение переполненного желудка.

Анамнез заболевания: в 15 лет при плановом обследовании у нефролога по поводу хронического пиелонефрита в анализе мочи впервые выявлена глюкозурия при гликемии натощак 5,4 ммоль/л. С того же времени беспокоила усиленная жажда и учащенное мочеиспускание в течение суток. Проведен ОГТТ: гликемия натощак 8 ммоль/л, через 2 часа - 12 ммоль/л.

В 16 лет максимальное повышение гликемии до 14 ммоль/л, HbA1c - 8,0%, уровень С-пептида натощак 2,23 пмол/л (1,1-1,4), инсулин натощак - 10.36 мМЕ/л. Учитывая незначительный избыток веса (SDS веса +1,35, SDS ИМТ +1) и высокий базальный инсулин, был назначен Глюкофаж, который пациент не принимал.

Базальные уровни С-пептида и инсулина сохранные, GADA и ICA – отрицательные, по данным HLA-типирования выявлены 2 гаплотипа, предрасполагающие к развитию СД1 типа. По данным УЗИ – диффузные изменения паренхимы почек, гидрокаликоз с обеих сторон. Пациенту назначена интенсифицированная инсулинотерапия.

Перенесенные и сопутствующие заболевания: ветрянка (в 4 года), коклюш (6 лет), ОРВИ – часто. Сотрясение мозга в 8, 10 и 11 лет. Хронический пиелонефрит с 10 мес. на фоне врожденной аномалии развития мочевой системы (ротация правой почки, двусторонняя пиелозктазия, гидрокаликоз справа), в настоящее время клинико-лабораторная ремиссия. Постоянно наблюдается у нефролога: диагностирована умеренная степень нарушения накопительно-выделительной функции обеих почек, в биохимическом анализе мочи в 15 лет – протеинурия, глюкозурия. В 2 года эписиндром на фоне повышения

температуры (получал противосудорожную терапию в течение 2-3 лет). Хронический аутоиммунный тиреоидит, стадия гипотиреоза, с 10 лет находится на терапии L-тироксина. В 11 лет – закрытая ЧМТ, сотрясение головного мозга.

Общее состояние удовлетворительное. Конституция нормостеническая. Кожные покровы: чистые, теплые, обычной окраски. Видимые слизистые: чистые, бледно-розовые, катаральных явлений нет. Подкожная жировая клетчатка: развита умеренно, распределена равномерно. Лимфатические узлы: при пальпации не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа: визуально и пальпаторно не увеличена, объемные образования не пальпируются, клинически эутиреоз. Телосложение правильное. Рост 183 см. Масса тела 72 кг. ИМТ 21,5. Сердечно-сосудистая система: АД справа 110/70 мм рт.ст., частота пульса 72 в мин. Органы пищеварения: полость рта – санирована, живот – мягкий, безболезненный, печень – не увеличена, область желчного пузыря безболезненна, селезенка – не пальпируется, стул – регулярный, оформленный. Мочевыделительная система: мочеиспускание – свободное, дизурических явлений нет, симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон. Костно-мышечная система: не изменена. Тактильная, температурная чувствительность на стопах сохранена, вибрационная 8 у.е.

В ОАК без патологии, гемоглобин 150 г/л(140-160).

В биохимическом анализе крови АЛТ 13 Ед/л(4 - 41) , АСТ 17 Ед/л (4 - 38), билирубин общий 19,9 мкмоль/л (5,1 - 18,8), креатинин 84 мкмоль/л(62 - 106). СКФ 110 (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). По данным УЗИ эхографических признаков изменения печени не выявлено, при ЭГДС данных за поражение слизистой желудка не получено.

Титр АТ к лактоферрину у этого пациента составил 9,2 Ед/мл (медиана в группе пациентов с несколькими АИЗ 3,29 Ед/мл [2,83;5,14], в группе пациентов СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии 2,52 Ед/мл [1,95;3,64]). У



данного пациента также были выявлены положительные титры АГМА, АМА, АТ к ПКЖ, титр АТ ко внутреннему фактору - 0,7 Ед/мл (медиана в группе пациентов с несколькими АИЗ 1,78 Ед/мл [0,9;2,38], в группе пациентов СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии 1,06 Ед/мл [0,59;2,38]). Титр IA-2 у этого пациента также был высоким 400 Ед/мл. Титры GADA и ICA составили 0,82 Ед/мл и 2,35 Ед/мл соответственно.

Данный клинический пример демонстрирует сочетание положительных титров АМА и АГМА, АТ к ПКЖ с высокими титрами АТ к лактоферрину и IA-2 у пациента с двумя установленными аутоиммунными заболеваниями: СД1 и гипотиреоз в исходе АИТ. По данным инструментальных методов обследования патологии органов ЖКТ не выявлено, однако сочетание высоких титров IA-2 и АТ к лактоферрину и положительных титров АТ к ПКЖ, АМА и АГМА свидетельствуют об активности аутоиммунитета, направленной против нескольких органов ЖКТ – ПЖ, печени, желудка. Учитывая тот факт, что АТ в крови пациентов могут выявляться за несколько лет до клинической манифестации заболевания, данному пациенту рекомендовано динамическое наблюдение с целью своевременной диагностики и лечения.

#### **3.4.4 Исследование антител к париетальным клеткам желудка**

У 84 пациентов с СД1 были определены АТ к ПКЖ, патогномоничные для аутоиммунного гастрита. Установлена их достоверно большая частота встречаемости у пациентов с СД1 в сравнении с группой контроля (у 34 человек, что составило 41%, в группе контроля эти АТ не встречались ( $p=0,008$ )). Положительный титр АТ к ПКЖ определялся при наличии свечения клеток желудка при иммунофлуоресцентной микроскопии (рис. 16).

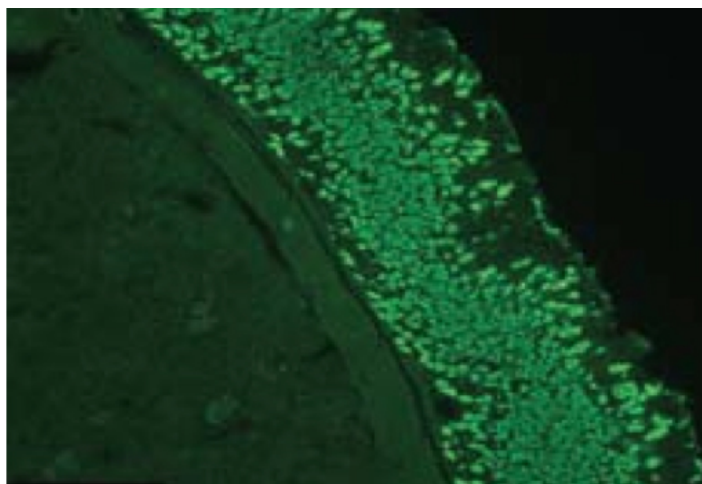


Рисунок 16. Свечение АТ к ПКЖ. Больной К., фото с микроскопа.

Все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия дополнительно установленного АИЗ. Установлено, что в группе пациентов с несколькими АИЗ АТ к ПКЖ встречались в 42% случаев – у 11 из 26 пациентов (достоверно чаще в сравнении с группой контроля  $p=0,002$ ), в группе пациентов с СД1 без сопутствующих АИЗ – в 41% случаев – у 23 из 58 (достоверно чаще в сравнении с группой контроля  $p=0,001$ ), в группе контроля АТ к ПКЖ не встречались (рис. 17).

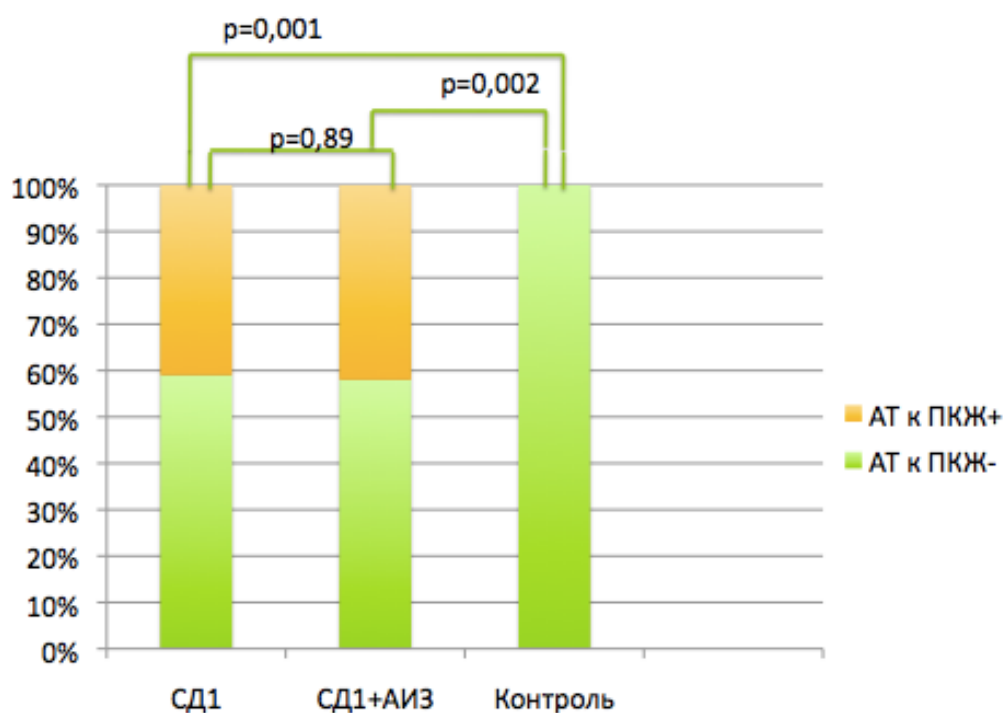


Рис. 17. Встречаемость АТ к ПКЖ в исследуемых группах и группе контроля.

Все пациенты с СД1 (n=84) были разделены на группы в зависимости от наличия АТ к ПКЖ. В первую группу вошли 34 пациента с положительным титром АТ к ПКЖ, во вторую- 50 пациентов без АТ к ПКЖ. Характеристика групп представлена в таблице 12.

Таблица 12

Сравнение пациентов положительных и отрицательных по наличию АТ к ПКЖ

Показатель	1 группа (n=34)	2 группа (n=50)	p
Возраст, лет	29,0 [24,0;37,0]	32,0 [25,0;45,0]	0,355706
Длительность, годы	15,0 [5,0;20,0]	15,0 [7,0;24,0]	0,531149
АТ к лактоферрину, Ед/мл	2,72 [2,16;3,57]	3,06 [2,05;3,99]	0,742807
HbA1c, %	8,4 [7,6;10,0]	9,0 [7,9;9,9]	0,539336
АТ к внутр. фактору, Ед/мл	1,86 [0,66;3,33]	1,02 [0,61;1,9]	0,218126
GADA, Ед/мл	0,58 [0,51;0,82]	0,65 [0,53;0,81]	0,765309
ICA, Ед/мл	4,23 [3,76;5,78]	4,21 [3,43;5,85]	0,872298
IA-2, Ед/мл	0,0 [0,0;53,0]	0,0 [0,0;73,0]	0,899498
С-пептид, нг/мл	0,05 [0,03;0,17]	0,04 [0,01;0,35]	0,738447
Доза инсулина, Ед/сутки	38,0 [30,0;50,0]	40,0 [30,0;50,0]	0,991606

Пациенты с АТ к ПКЖ и без них были сопоставимы по возрасту – 29,0 лет [24,0;37,0], и 32,0 лет [25,0;45,0], соответственно (p=0,36).

АТ к ПКЖ достоверно чаще встречались среди мужчин – в 57% в сравнении с женщинами 29% p= 0,02.

Длительность заболевания составила 15,0 лет [5,0;20,0] и 15,0 лет [7,0;24,0] в первой и второй группах соответственно.

Уровни HbA1c в обеих группах были сопоставимы: 8,4% [7,6;10,0] и 9,0 % [7,9;9,9], соответственно (p=0,53). Статистически значимых различий по уровню С пептида (0,05 нг/мл [0,03;0,17] и 0,04 нг/мл [0,01;0,35]) и суточной дозе инсулина (38,0 Ед [30,0;50,0] и 40,0 Ед[30,0;50,0]) мы не получили.

Уровни АТ к лактоферрину составили 2,72 Ед/мл [2,16;3,57] и 3,06 Ед/мл

[2,05;3,99] соответственно.

Титры АТ к внутреннему фактору в группе пациентов положительных по АТ к ПКЖ и без АТ к ПКЖ были сопоставимы- 1,86 Ед/мл [0,66;3,33] и 1,02 Ед/мл [0,61;1,9] соответственно, однако это различие не было статистически значимым,  $p=0,2$ . Тем не менее, известно, что наиболее часто пернициозная анемия возникает на фоне длительного течения аутоиммунного гастрита.

Уровни GADA (0,58 Ед/мл [0,51;0,82] и 0,65 Ед/мл [0,53;0,81]) , ICA(4,23 Ед/мл [3,76;5,78] и 4,21 Ед/мл [3,43;5,85]), IA-2 (0,0 Ед/мл [0,0;53,0] и 0,0 Ед/мл [0,0;73,0]) были сопоставимы.

При делении пациентов на группы в зависимости от наличия жалоб со стороны ЖКТ, среди пациентов, имевших жалобы на диспепсию ( $n=25$ ), АТ к ПКЖ были обнаружены у 40%, а в группе без проявлений диспепсии ( $n=59$ ) - у 42% ( $p=0,94$ ). Полученные данные могут быть обусловлены тем, что АТ в крови пациентов могут определяться за несколько лет до клинической манифестации заболевания, а также другими причинами возникновения жалоб со стороны ЖКТ у исследуемых пациентов (диабетический гастропарез, гастрит неаутоиммунного генеза и т.д.)

Учитывая вероятность развития пернициозной анемии на фоне аутоиммунного гастрита, все пациенты с СД1 были разделены на группы в зависимости от уровня гемоглобина. У пациентов с анемией ( $n=14$ ) положительный титр АТ к ПКЖ был обнаружен в 36% случаев в сравнении с 43% у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина ( $n=68$ ),  $p=0,85$ . Полученные результаты могут быть связаны как с недостаточностью выборки, так и с другими причинами снижения уровня гемоглобина неаутоиммунного генеза. Наиболее распространенной причиной анемии у пациентов с СД1 в настоящее время является снижение функции почек. Учитывая, что в наше исследование были включены пациенты с длительностью СД1 до 40 лет, возможно снижение гемоглобина у обследуемых было обусловлено развитием

микрососудистых осложнений СД.

При делении пациентов на группы в зависимости от наличия изменений слизистой желудка по данным ЭГДС, пациенты с признаками гастрита (n=18) имели положительный титр АТ к ПКЖ в 50% случаев, в сравнении с 39% в группе пациентов с неизменной слизистой желудка (n=66),  $p=0,62$ .

Пациенты с положительным титром АМА имели положительный титр АТ к ПКЖ у 44% в сравнении с 41% в группе АМА-негативных пациентов ( $p=0,93$ ).

В нашем исследовании была выявлена достоверно большая встречаемость АТ к ПКЖ среди пациентов положительных по АГМА в сравнении с пациентами с отрицательным титром АГМА (82% в сравнении с 20%,  $p=0,0000$ ).

Была установлена достоверно более высокая частота встречаемости АНА у пациентов с положительным титром АТ к ПКЖ - в 41% случаев, при этом у пациентов без АТ к ПКЖ АНА выявлялись лишь у 15% ( $p=0,013$ ). Эти данные свидетельствуют в пользу возможного полиорганного аутоиммунного поражения ЖКТ у пациентов с СД1.

Все пациенты с СД1 (n=84) были разделены на группы в зависимости от наличия данных о перенесенных детских инфекциях. В группе пациентов, перенесших детские инфекции (n=11) АТ к ПКЖ встечались в 18% случаев, в группе пациентов без инфекционных заболеваний в анамнезе (n=73) - в 45%, однако эти различия были статистически незначимы ( $p=0,17$ ). Полученные данные могут быть обусловлены недостаточной выборкой, а также отсутствием роли вирусных инфекций в патогенезе гастрита аутоиммунного генеза.

Клинический случай №6.

Пациентка Г. 48 лет с диагнозом:

Сахарный диабет 1 типа. Диабетическая ретинопатия пролиферативная обоих глаз. Состояние после ЛКС сетчатки правого глаза. Частичная атрофия зрительного нерва. OS-Частичный гемофтальм. Диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии. ХБП 3. Артериальная гипертензия 3ст. 2ст.

Дистальная диабетическая полинейропатия, сенсо-моторный тип, 1а. ИБС. Стенокардия напряжения 2 ФК.

Первичный гипотиреоз в исходе РЙТ по поводу ДТЗ от 2003 г, стадия медикаментозной компенсации. Ревматоидный артрит серопозитивный. Витилиго. Нарушение пуринового обмена. Недостаточность кардии. Хронический гастрит вне обострения. Хронический бульбит. ЦВБ. Хроническая ишемия головного мозга. Дистимия. Состояние после надвлагалищной ампутации матки без придатков. OU-Начальная катаракта.

Жалобы при поступлении: на похудание, общую слабость, нарушение сна, потливость, колебания уровня гликемии от 3.0 до 30 ммоль/л, "зябкость" ног, давящие боли в грудной клетке вне связи с физической нагрузкой, дискомфорт в животе, преимущественно натошак.

Сахарный диабет 1 типа в течение 23 лет. В 36 лет установлен ДТЗ, принимала мерказолил, тирозол без эффекта, через 3 года проведена радиоiodтерапия (поглощенная доза 120 Гр). На момент обследования дозировка левотироксина 200 мкг в сутки.

В 45 лет со слов пациентки при ЭГДС выявлена язва желудка, постоянно принимает омез 20мг.

С 35 лет – суставной синдром, диагностирована артропатия, сакроилиит, назначен сульфасалазин 1.5г/сут, диклофенак 150 мг с эффектом. Наблюдается у ревматолога по месту жительства с диагнозом: ревматоидный артрит, серопозитивный. В настоящее время принимает сульфасалазин 500 мг по 2 тх 2 р/д, мелоксикам 15 мг в сутки.

Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы: сухие, смуглые, участки депигментации в области спины, груди. Периферических отеков нет. Видимые слизистые чистые. Деформация плюсне-фаланговых суставов, правого локтевого сустава. Движения в суставах не ограничены. Подкожная жировая клетчатка: развита слабо, распределена равномерно. Рост 164 см. Вес 55,8 кг.

ИМТ 21. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. АД справа 140 и 80 мм рт.ст., АД слева 120 и 80 мм рт.ст., ЧСС 80 в мин, ритм правильный. Живот - мягкий, безболезненный, печень выступает за край реберной дуги на 1 см, селезенка - не пальпируется, стул - регулярный, оформленный. Щитовидная железа не пальпируется.

В ОАК гемоглобин 118г/л (120-140).

В биохимическом анализе крови АЛТ 7.2 Ед/л(4 - 41) , АСТ 17 Ед/л (4 - 38), билирубин общий 5.4 мкмоль/л (5,1 - 18,8), креатинин 99 мкмоль/л(62 - 106). СКФ 43 мл/мин/1,73 м2). По данным УЗИ брюшной полости эхографических признаков патологии не выявлено. При ЭГДС: слизистая тела и свода желудка пятнистая, слизистая луковицы двенадцатиперстной кишки: тусклая. В просвете луковицы 12 пк кашеобразная пища, в связи с чем детальный осмотр не возможен.

Заключение: Недостаточность кардии. Хронический гастрит. Хронический бульбит. Диабетическая гипомоторная гастропатия.

Титр АТ к лактоферрину у этой пациентки составил 6,64 Ед/мл (медиана в группе пациентов с несколькими АИЗ 3,29 Ед/мл [2,83;5,14], в группе пациентов СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии 2,52 Ед/мл [1,95;3,64]). Также у этой пациентки были выявлены положительные титры АНА, АГМА и АТ к ПКЖ. Титры ICA и IA-2 у этой пациентки также были высокими +(20) и +(142) Ед/мл соответственно. Титр GADA составил 0,87 Ед/мл. По данным УЗИ эхографических признаков изменений ПЖ и печени выявлено не было. При этом при ЭГДС установлен хронический гастрит. Данный клинический пример демонстрирует сочетание высокого титра АТ к лактоферрину положительных АТ к другим органам ЖКТ у пациентки с СД1, витилиго, ДТЗ в анамнезе. Учитывая, что у данной пациентки был выявлен и положительный титр АТ к ПКЖ, а данные ЭГДС соответствуют атрофическому гастриту, нельзя исключить аутоиммунный генез поражения желудка у данной больной. Пациентке показано

динамическое наблюдение, проведение биопсии пораженных участков слизистой желудка с целью своевременной диагностики и назначения лечения. Принимая во внимание наличие положительных титров АНА и АГМА, а также титр АТ к лактоферрину, при возникновении подозрений на заболевания печени и экзокринной части ПЖ необходимо в данном случае исключить их аутоиммунный генез.

Таким образом, по результатам нашего исследования можно предположить наличие более высокого риска развития АИЗ ЖКТ у пациентов с несколькими АИЗ с положительным титром АНА. Кроме того, диагностическая значимость АНА помимо аутоиммунного гепатита установлена и для аутоиммунного панкреатита. В нашем исследовании не было получено данных о взаимосвязи полиаутоиммунности с частотой выявления АГМА, при этом АГМА является наиболее специфичным маркером аутоиммунного гепатита. Более высокая встречаемость АНА у пациентов с несколькими АИЗ может быть обусловлена меньшей специфичностью этих АТ, их действие может быть направлено против нескольких органов. Важно, что статистически значимо чаще АТ к ПКЖ встречались среди пациентов с АГМА ( $p=0,0000$ ), что может свидетельствовать в пользу риска развития аутоиммунного гастрита у пациентов с наличием антител, специфичных для поражения печени аутоиммунного генеза.

Группы пациентов с наличием детских инфекций в анамнезе и без них достоверно не различались по длительности заболевания 11,0 лет [6,0;20,0] и 15,0 лет [7,0;22,0] ( $p=0,56$ ), по уровню АТ к лактоферрину 2,7 Ед/мл [2,02;8,89] и 2,99 Ед/мл [2,13;3,95] ( $p=0,9$ ), титру АТ к внутреннему фактору 1,04 Ед/мл [0,47;2,38] и 1,35 Ед/мл [0,66;2,38] ( $p=0,6$ ).

Нами была обнаружена тенденция к более высокому уровню гликированного гемоглобина в группе лиц с наличием данных о перенесенных детских инфекциях, в сравнении с группой без этих данных в анамнезе 9,95 % [8,6;10,6] и 8,55 % [7,60;9,90], соответственно ( $p=0,105$ ).



Статистически значимых различий по уровню С-пептида получено не было - 0,03 нг/мл [0,01;0,05] и 0,05 нг/мл [0,02;0,33] соответственно ( $p=0,2$ ).

В группе пациентов, перенесших детские инфекции отмечалась более высокая частота изменений печени по УЗИ - 36% в сравнении с 17% в группе с неотягощенным анамнезом ( $p=0,25$ ).

По частоте встречаемости АНА, АМА, АТ к ПКЖ и АГМА пациенты с наличием перенесенных инфекций в анамнезе и без таковых достоверно не отличались. Таким образом, в нашем исследовании данных о роли вирусных инфекций в патогенезе аутоиммунных заболеваний ЖКТ получено не было.

Вся выборка пациентов с СД1 были разделены на группы в зависимости от наличия жалоб на диспепсию по результатам анкетирования, где отмечались: : боли и дискомфорт в области живота, правом подреберье; раннее насыщение, ощущение, что желудок переполняется сразу после начала еды, независимо от объёма принятой пищи; переполнение, неприятное ощущение задержки пищи в желудке, связанное или несвязанное с приёмом пищи; вздутие, чувство распирания в области живота, тошнота.

В первую группу вошли 25 из 84 (30% всех пациентов с СД1) пациентов с описанными жалобами, 59 пациентов составили вторую группу без жалоб со стороны ЖКТ.

Пациенты с жалобами на диспепсию были сопоставимы по возрасту 31,0 год [24,0;45,0] с пациентами без жалоб со стороны ЖКТ-32,0 года [25,0;42,0] ( $p=0,55$ )

Пациенты с жалобами на диспепсию имели достоверно большую длительность заболевания 18,0 лет [15,0;24,0] и 11,0 лет [5,5;20,0] – в группе без жалоб на диспепсию ( $p=0,03$ ) (рис.18).

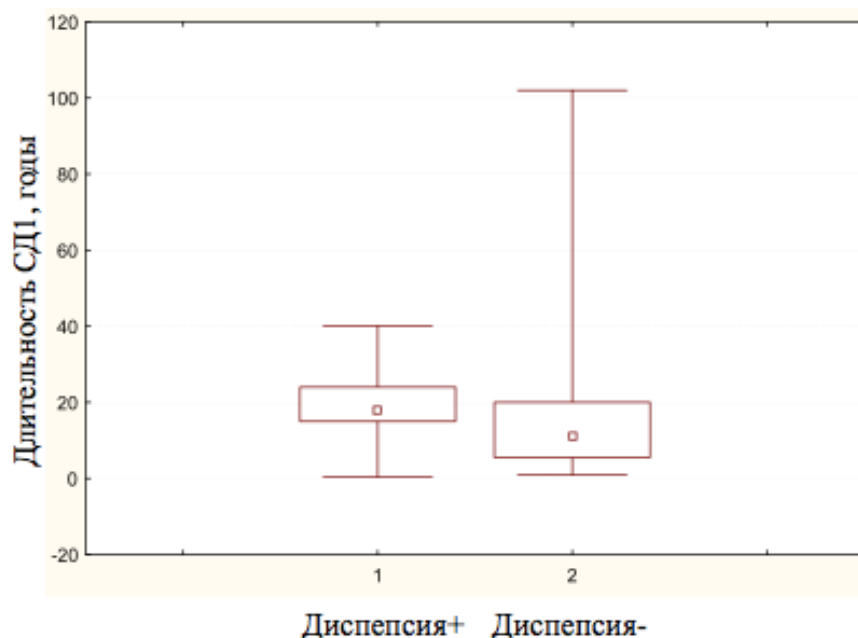


Рисунок. 18. Длительность СД1 в группах пациентов с диспепсией и без диспепсии.

Достоверно более высокий уровень гликогемоглобина был выявлен у пациентов без жалоб на диспепсию 9,2% [7,95;10,25] и 7,8% [7,2;8,7] в группе с жалобами со стороны ЖКТ ( $p=0,001$ ), что возможно было связано с более выраженной нейропатией и сниженной чувствительностью у пациентов с худшим гликемическим контролем.

По уровню АТ к лактоферрину 3,2 Ед/мл [2,25;5,14] и 2,97 Ед/мл [2,02;3,92] и АТ ко внутреннему фактору 0,9 Ед/мл [0,47;3,08] и 1,4 Ед/мл [0,66;2,38] статистически значимо группы пациентов не различались ( $p=0,48$  и 0,64 соответственно).

Статистически значимых различий титрам GADA 0,7 Ед/мл [0,52;1,01] в сравнении с 0,64 Ед/мл [0,53;0,76] ( $p=0,23$ ), ICA 4,38 [3,72;9,82] в сравнении с 4,21 [3,54;4,94]  $p=0,53$ , IA-2 0,0 Ед/мл [0,0;82,0] в группе с проявлениями диспепсии в сравнении с 0,0 Ед/мл [0,0;0,0] ( $p=0,3$ ), уровню С-пептида 0,03 нг/мл [0,01;0,09] и 0,05 нг/мл [0,02;0,37], ( $p=0,108$ ), суточной потребности в инсулине 36,0 Ед [25,0;50,0] и 40,0 Ед [30,0;50,0] ( $p=0,55$ ) у пациентов с проявлениями диспепсии в сравнении с пациентами без жалоб со стороны ЖКТ выявлено не

было.

У пациентов с жалобами со стороны ЖКТ анемия выявлялась достоверно чаще - в 36% случаев (у 9 из 25) в сравнении с 8% (5 из 59)  $p=0,005$ . Полученные данные подтверждают роль заболеваний ЖКТ в развитии анемии. Учитывая, что мы не получили достоверной связи анемии с АТ к ПКЖ, причинами анемии может служить нарушение всасывания железа (железодефицитная анемия), фолиевой кислоты, витамина  $B_{12}$  ( $B_{12}$ -фолиеводефицитная анемия) в кишечнике, нарушение всасывания белков с развитием белково-энергетической недостаточности, которая может приводить к гипотрансферринемии, нарушению транспорта железа и адекватного эритропоэза. Достоверно чаще у пациентов с проявлениями диспепсии выявлялись изменения ПЖ по данным УЗИ – в 60% случаев (у 15 из 25) в сравнении с 19% (11 из 59)  $p=0,0005$ . Наличие хронического панкреатита любой этиологии может служить объективной причиной возникновения жалоб на диспепсию.

По частоте встречаемости АНА, АМА, АТ к ПКЖ, АГМА пациенты с наличием диспепсии и без достоверно не отличались. Полученные данные могут быть обусловлены частым бессимптомным течением аутоиммунных заболеваний ЖКТ, а также возможностью циркуляции АТ в крови пациентов за несколько лет до манифестации заболевания.

Всем пациентам было проведено УЗИ органов брюшной полости с оценкой ПЖ, диффузные изменения обнаруживаются в основном при различных формах панкреатита (согласно Марсельской классификации 1984 г.).

Изменения ПЖ по данным УЗИ среди пациентов с СД1 встречались в 31% (26 из 84) случаев, что было достоверно чаще в сравнении с группой контроля (0%,  $p=0,008$ ).

При этом в группе пациентов с несколькими АИЗ изменения ПЖ встречались чаще, чем у пациентов с СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии (42% - у 11 из 26 пациентов и 26% пациентов – 15 из 58

соответственно), однако это различие не было статистически значимым  $p=0,21$ . При этом в сравнении с группой контроля в обеих исследуемых группах достоверно чаще выявлялись изменения ПЖ ( $p=0,002$  и  $0,023$ ). В группе контроля эхографических признаков изменений ПЖ выявлено не было.

У пациентов с наличием изменения ПЖ по данным УЗИ была выявлена тенденция к большей длительности СД- 18,0 лет  $[10,0;24,0]$  в сравнении с пациентами без эхо патологии ПЖ -12,0 лет  $[6,0;20,0]$  ( $p=0,12$ ), пациенты с изменениями ПЖ по УЗИ были сопоставимы с пациентами группы с нормальной эхоструктурой ПЖ по возрасту - 35,0 лет  $[25,0;46,0]$  и 30,0 лет  $[24,0;40,0]$ , соответственно ( $p=0,21$ ).

По уровню АТ к лактоферрину пациенты с наличием изменений ПЖ по данным УЗИ были сопоставимы с группой пациентов с нормальной эхоструктурой ПЖ – 3,2 Ед/мл  $[2,47;3,64]$  и 2,72 Ед/мл  $[1,98;4,01]$  соответственно, ( $p=0,5$ ).

Титры АТ к внутреннему фактору в группах пациентов с измененной и неизменной ПЖ по данным УЗИ были сопоставимы: 1,4 Ед/мл  $[0,85;3,08]$  в сравнении с 1,09 Ед/мл  $[0,56;2,38]$ , также статистически значимо не отличались титры GADA 0,65 Ед/мл  $[0,53;0,89]$  в сравнении с 0,63 Ед/мл  $[0,52;0,76]$ , ICA 4,32  $[3,54;9,82]$  и 4,21  $[3,57;5,64]$ , IA-2 0,0 Ед/мл  $[0,0;63,0]$  в сравнении с 0,0 Ед/мл  $[0,0;68,0]$  ( $p=0,42$ ,  $0,6$ ,  $0,56$  и  $0,78$  соответственно).

Уровень С-пептида в группе с диффузными изменениями ПЖ и в группе пациентов без эхо-патологии ПЖ был сопоставим - 0,03 нг/мл  $[0,01;0,15]$  и 0,05 нг/мл  $[0,02;0,31]$  соответственно ( $p=0,31$ ).

Суточная потребность в инсулине пациентов с измененной ПЖ по данным УЗИ и неизменной ПЖ достоверно не различалась 40,0 Ед  $[30,0;55,0]$  в сравнении с 36,0 Ед  $[30,0;50,0]$ , соответственно ( $p=0,455$ ).

Пациенты с изменениями ПЖ по данным УЗИ имели достоверно чаще изменения со стороны печени (изменения печеночных ферментов, изменения по

УЗИ) в 42% случаев (у 11 из 26) в сравнении с 9% (5 из 58) у пациентов с нормальной эхоструктурой ПЖ  $p=0.0009$ . Эти данные могут свидетельствовать в пользу системного поражения ЖКТ при СД1, в том числе и аутоиммунного генеза.

По частоте встречаемости АНА, АМА, АТ к ПКЖ, АГМА пациенты с изменениями ПЖ по УЗИ и без них достоверно не отличались.

Учитывая отсутствие взаимосвязи высоких титров АТ к лактоферрину и встречаемости АНА с изменениями ПЖ по данным УЗИ, эхографические признаки поражения ПЖ в нашем исследовании могли быть обусловлены наличием хронического панкреатита неаутоиммунного генеза. Кроме того, описаны изменения ПЖ на фоне длительного течения СД1.

Всем пациентам в ходе нашего исследования был определен уровень гемоглобина. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия анемии. Анемия устанавливалась при снижении уровня гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин. Первую группу составили 14 пациентов со снижением гемоглобина ниже указанных значений, что составило 17% от всех исследуемых пациентов с СД1. Вторую группу – 70 пациентов без анемии. Характеристика групп представлена в таблице 13.

У пациентов с выявленным снижением уровня гемоглобина длительность СД1 была достоверно выше (18,0 лет [16,0;24,0] в сравнении с группой без анемии – 11,0 лет [5,0;20,0] ( $p=0,02$ ) (рис.19).

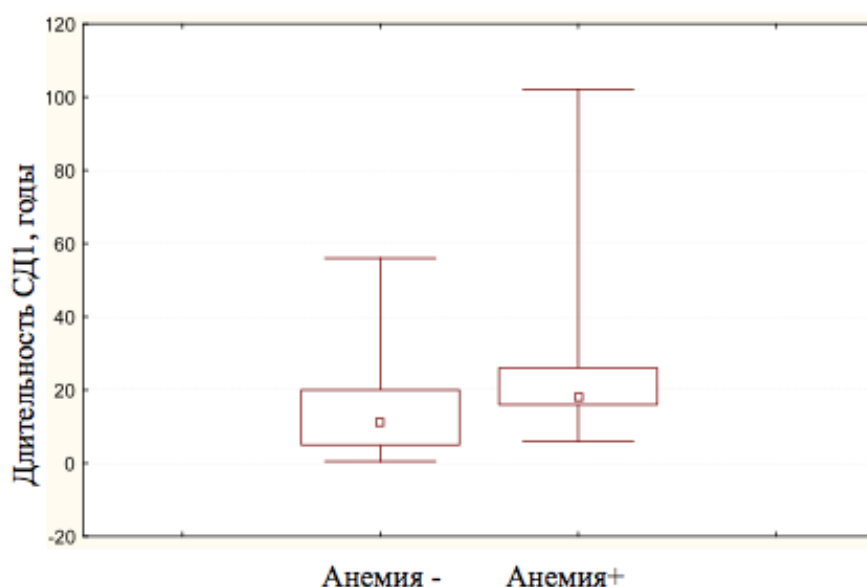


Рисунок 19. Длительность СД1 в группах пациентов с нормальным и сниженным уровнем гемоглобина.

Таблица 13

Сравнение пациентов с СД1 с анемией и без анемии

Показатель	1 группа (n=14)	2 группа (n=70)	p
АТ к внутреннему фактору, Ед/мл	1,27 [0,21;1,9]	1,35 [0,66;2,86]	0,4
GADA, Ед/мл	0,58 [0,54;0,75]	0,65 [0,52;0,82]	0,87
ICA Ед/мл	4,21 [3,84;4,38]	4,26 [3,51;6,51]	0,73
IA-2, Ед/мл	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;78,5]	0,47
С-пептид, нг/мл	0,04 [0,02;0,13]	0,04 [0,02;0,33]	0,87
Доза инсулина в сутки, Ед	31,0 [24,0;42,0]	40,0 [30,0;50,0]	0,11

По уровню АТ к внутреннему фактору, GAD, ICA, IA-2, С-пептиду, суточной потребности в инсулине статистически значимых различий получено не было. При делении пациентов в зависимости от наличия АИЗ помимо СД1, снижение гемоглобина (анемический синдром) было выявлено у 4 из 26 пациентов в группе пациентов с несколькими АИЗ, что составило 15%, и у 10 из 58 пациентов группы с СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии, что

составило 24%.

Пациенты с анемией достоверно чаще имели признаки гастрита по данным ЭГДС в 50% случаев (7 из 14 пациентов) в сравнении с 16% (11 из 70) без анемии  $p=0,012$ .

По частоте встречаемости АНА, АМА, АТ к ПКЖ АГМА пациенты с анемией и без анемии достоверно не отличались.

Так же всем пациентам проводилось УЗИ печени и определение печеночных ферментов в биохимическом анализе крови, пациенты с изменениями в печени имели гастрит значительно чаще – в 38% случаев (у 6 из 16 пациентов) в сравнении с 18% (12 из 68) в группе с неизменной печенью, однако это различие было статистически недостоверно ( $p=0,16$ ).

При анализе встречаемости эхографических изменений ПЖ после разделения пациентов на группы в зависимости от наличия АИЗ помимо СД1, установлено, что изменения ПЖ по данным УЗИ встречались чаще у пациентов с несколькими АИЗ- в 42% случаев (у 11 из 26) в сравнении с пациентами без сопутствующих АИЗ - у 15 из 58 (26%), однако эти данные были статистически недостоверны  $p=0,21$ . В группе контроля эхографических изменений ПЖ выявлено не было.

Жалобы на диспепсию среди пациентов с несколькими АИЗ выявлены у 11 из 26 (42%), во второй группе (без сопутствующих АИЗ) у 14 из 58 (24%)  $p=0,15$ . В группе контроля пациенты не предъявляли жалоб со стороны ЖКТ.

Детские инфекции были выявлены в анамнезе у 5 из 26 пациентов (19%) группы пациентов с несколькими АИЗ, и 6 пациентов из 57 (11%) группы пациентов СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии.

Гастрит по данным ЭГДС (рис. 20) у пациентов с СД1 был выявлен достоверно чаще в сравнении с группой контроля (у 18 из 84, что составило 21% в сравнении с 0%,  $p=0,04$ ).



Рисунок 20. Картина атрофического гастрита (Больной Л., снимок ЭГДС)

При этом среди пациентов с несколькими АИЗ гастрит был выявлен у 15% пациентов (4 из 26), а в группе пациентов с СД1 без сопутствующих АИЗ – в 24% случаев (у 14 из 58). Между собой исследуемые группы статистически значимо не различались ( $p=0,53$ ), в сравнении с группой контроля  $p$  составило 0,17 и 0,03 соответственно.

У пациентов с измененной слизистой желудка АТ к ПКЖ были выявлены в половине случаев – у 50%, при этом у пациентов без признаков гастрита по данным ЭГДС АТ к ПКЖ были выявлены в 39% случаев (рис. 21)

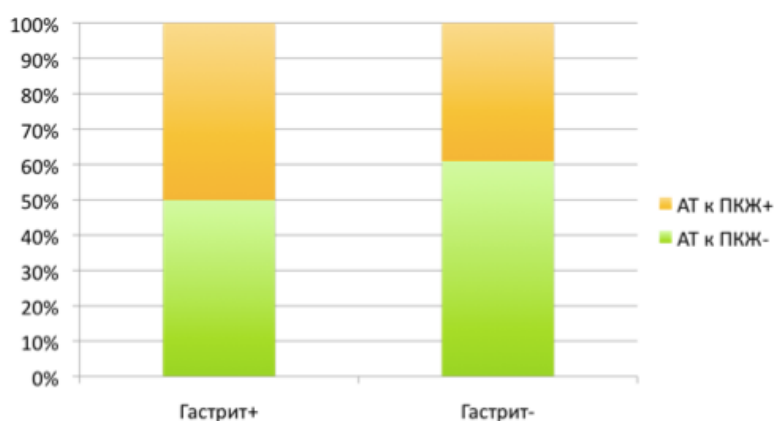


Рисунок 21. Частота встречаемости АТ к ПКЖ у пациентов с гастритом и без гастрита по данным ЭГДС.

Анализ взаимосвязи между уровнем АТ ко внутреннему фактору и



наличием анемии не показал наличия статистически достоверной ассоциации.

Связь между титром АТ и степенью выраженности клинических проявлений аутоиммунных заболеваний ЖКТ также не была установлена.

Таблица 14

Титр АТ к антигенам  $\beta$ -клетки у пациентов с различным количеством АТ к ЖКТ

Показатель	1 (n=30)	2 (n=27)	3 (n=15)	<i>p</i> 1-2	<i>p</i> 1-3	<i>p</i> 2-3
GADA, Ед/мл	0,64 [0,57;0,87]	0,63 [0,49;0,78]	0,66 [0,53;0,87]	0,27	0,87	0,36
ICA, Ед/мл	4,20 [3,4;6,03]	4,18 [3,7;4,8]	4,67 [3,8;10,0]	0,93	0,5	0,36
IA-2, Ед/мл	0,0 [0,0;73,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;80,0]	0,61	0,62	0,2

Все пациенты с СД1 (n=84) были также разделены на группы в зависимости от количества выявленных у них АТ к органам ЖКТ: в первую группу вошли пациенты без АТ к органам ЖКТ (n=30), во вторую группу – пациенты с 1 и 2мя видами АТ (n=27) и в третью (n=15) – с 3 и более видами АТ. Достоверных различий титров АТ к  $\beta$ -клетке в исследуемых группах получено не было (таблица 14).

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании впервые была проведена комплексная оценка уровня АТ к органам ЖКТ у пациентов с СД1. Также впервые проведены анализ частоты встречаемости этих АТ у пациентов с СД1 в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями, оценка особенностей клинического течения заболеваний ЖКТ аутоиммунного генеза при наличии дополнительных АИЗ и без них.

Нами была выявлена высокая частота встречаемости АТ, характерных для аутоиммунных заболеваний ЖКТ как у пациентов с несколькими АИЗ, так и с СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии.

В проведенных ранее исследованиях Tsirogianni A, Pipi E, Soufleros K. [131] была также выявлена связь между титрами АТ к  $\beta$ -клетке и АТ к другим органам. Достоверного различия по уровню GADA, ICA, IA-2 получено не было, однако наличие взаимосвязи уровня АТ к лактоферрину с наличием СД1 в нашем исследовании подтверждается результатами корреляционного анализа. Так, была выявлена достоверная положительная корреляционная связь между уровнем АТ к лактоферрину и уровнем IA-2 ( $r=0,28$ ,  $p=0,03$ ). Мы обнаружили положительную корреляционную связь между уровнем АТ к лактоферрину и уровнем ICA ( $r=0,22$ ,  $p=0,09$ ). Полученные данные свидетельствуют о возможном наличии общих механизмов поражения экзокринной и эндокринной частей ПЖ, более высоком риске полиорганного поражения у пациентов с более высокими титрами АТ к  $\beta$  клетке, то есть с более выраженной аутоиммунной агрессией.

В нашем исследовании корреляция титров АТ к лактоферрину и GADA была также отмечена, однако не была статистически значимой ( $r=0,14$ ,  $p=0,28$ ).

В нашем исследовании АТ к лактоферрину, характерные для аутоиммунных

панкреатитов, встречались достоверно чаще у пациентов с СД1 типа в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

При этом при делении пациентов на группы в зависимости от наличия сопутствующей аутоиммунной патологии, в группе пациентов с несколькими АИЗ и группе пациентов с СД1 без сопутствующих АИЗ мы получили достоверно более высокие титры АТ к лактоферрину в сравнении с группой контроля ( $p = 0,0002$  и  $p = 0,007$ ). Интересным является тот факт, что в группе пациентов с несколькими АИЗ отмечались более высокие значения АТ к лактоферрину в сравнении с пациентами с СД1 без сопутствующих АИЗ (3,29 Ед/мл [2,83;5,14] и 2,52 Ед/мл [1,95;3,64] соответственно), однако данные группы статистически были сопоставимы по данному параметру. Учитывая, что исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, длительности СД, полученные результаты свидетельствуют о более высоких титрах АТ к лактоферрину у пациентов с СД1. Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о том, что наличие СД1 является фактором риска развития аутоиммунного панкреатита. На настоящий момент хорошо известна возможность развития так называемого вторичного, то есть панкреатогенного СД у пациентов с хроническим панкреатитом [2]. В то время как вовлечение экзокринной части ПЖ в аутоиммунный процесс при СД1 известен меньше и мало изучен.

В большинстве исследований отмечается, что выраженная внешнесекреторная недостаточности ПЖ со стеатореей при СД встречается редко. У больных СД доказано смещение максимума абсорбции нутриентов в дистальные отделы тонкой кишки, что характерно для экзокринной панкреатической недостаточности. Увеличение объема нутриентов, поступающих в подвздошную кишку, приводит к нарушению ее моторики и секреции, следовательно — к появлению симптомов кишечной диспепсии (спастическая кишечная боль, метеоризм, расстройства стула) [76,77,88-91]. Эти симптомы нередко

принимают за диабетическую гастро-, энтеро- и колонопатию[2,3,5,10,30,53,58,62], тогда как в ряде случаев они обусловлены внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, в том числе, вследствие аутоиммунного панкреатита [109,124,134,136,143].

Предположения об общих механизмах поражения эндокринной и экзокринной частей ПЖ подтверждают данные литературы с описанием случаев нормализации углеводного обмена после лечения стероидами по поводу аутоиммунного панкреатита [84,126].

Имеются данные о высокой частоте встречаемости АТ к лактоферрину среди населения Японии, Taniguchi T. и соавторы выявили эти АТ у 67% (29 из 43) пациентов с СД1. Интересно, что в группа контроля в этом исследовании была представлена пациентами с СД2, и у них АТ к лактоферрину выявлены не были [127]. Однако анализа влияния различных факторов на частоту встречаемости данных АТ и их взаимосвязи с поражением других органов и систем до настоящего времени не проводилось.

В нашем исследовании наиболее высокие титры АТ к лактоферрину были выявлены у лиц молодого возраста, что может быть обусловлено наиболее выраженной аутоиммунной агрессией в дебюте заболевания, и как следствие, активацией аутоиммунитета против нескольких антигенов. При таком варианте развития заболевания более вероятно вовлечение в аутоиммунный процесс других органов и систем. Таким образом, молодые пациенты должны проходить скрининг ассимптомно протекающих аутоиммунных заболеваний, а при возникновении клинических проявлений заболеваний ЖКТ, необходимо исключать их аутоиммунный генез. Своевременно установленный диагноз значительно улучшает дальнейший прогноз, так как возможности современной фармакотерапии способны обеспечить обратное развитие патологических изменений без оперативных вмешательств.

У пациентов с положительным титром АНА (их диагностическая

значимость для аутоиммунного панкреатита отражена в международном консенсусе по диагностике и лечению аутоиммунного панкреатита) уровень АТ к лактоферрину был выше и составил 3,24 [2,8;6,1] в сравнении с 2,8 [1,93;3,78] у пациентов без АНА. Полученное различие было статистически незначимо ( $p=0,1$ ), однако, более высокие титры АТ к лактоферрину у пациентов, положительных по АНА, могут свидетельствовать в пользу более высокого риска развития аутоиммунного панкреатита вследствие активации 2 видов АТ, наиболее часто встречаемых при панкреатите аутоиммунного генеза.

В нашем исследовании выявлена высокая частота встречаемости АНА - у 25% всех пациентов с СД1.

При этом в группе пациентов с несколькими АИЗ АНА встречались достоверно чаще в сравнении с группой пациентов с СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии (в 46% случаев в сравнении с 16% ,  $p=0,007$ ) и в сравнении с группой контроля (5%  $p=0,005$ ). В группе контроля АНА были выявлены лишь у 1 пациента. Эти данные позволяют предполагать более высокие риски развития аутоиммунного панкреатита среди пациентов с СД1 с наличием других АИЗ, а также в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома. При этом важно отметить, что яркие клинические проявления панкреатита имела лишь 1 пациентка. Отсутствие клинических проявлений у других пациентов с положительным титром АТ может быть обусловлено возможностью циркуляции АТ в сыворотке крови за несколько лет до клинической манифестации заболевания. Кроме того, по результатам анализа данных литературы случаев с подтвержденным АИП было установлено, что клиническая картина АИП довольно разнообразна. Наиболее частым симптомом является снижение массы тела (75–80%), что часто сопровождает декомпенсацию углеводного обмена у пациентов с СД1, и может затруднять диагностику АИП и объясняет его низкую выявляемость. Желтуха и боли или дискомфорт в животе отмечаются у 60% и 35% больных соответственно[81]. Так

как интенсивные боли в животе или эпизоды острого панкреатита не характерны для АИП, его неспецифичные симптомы у пациентов с СД могут расцениваться как проявления диабетической гастро-, энтеро- и колонопатии. Все это обуславливает низкую выявляемость АИП у пациентов с СД1.

В нашем исследовании отмечено, что пациенты с положительным титром были старше пациентов с отрицательным титром АНА (35,0 [26,0;46,0] и 31,0 [24,0;40,0] соответственно), однако это различие не было статистически значимым  $p=0,27$ . В литературе имеются данные о повышении риска развития аутоиммунного панкреатита с возрастом [1]. В исследовании, проведенном в Японии, были проанализированы клинические особенности хронического панкреатита у пожилых и проведено сравнение с аналогичными больными в странах Запада. В исследование были включены 182 пациента (162 мужчины, 20 женщин), разделенных на 2 группы: с началом хронического панкреатита до и после 65 лет. У больных первой группы основным этиологическим фактором было употребление алкоголя, во второй группе основную массу составили пациенты с идиопатическим и аутоиммунным панкреатитом. Более того, возраст начала АИП в 94 % случаев был более 60 лет. При позднем начале заболевания отмечены безболевая форма хронического панкреатита, кальцификаты и стеаторея. Основными причинами смерти в этой группе были кахексия и рак ПЖ. Авторы сделали вывод, что позднее начало хронического панкреатита сопровождается нетипичными клиническими симптомами, и рекомендуют включать АИП в дифференциальный ряд при наличии хронического панкреатита у лиц пожилого возраста [73].

Статистически значимых различий по уровню С-пептида (0,03 нг/мл [0,03;0,12] и 0,05 нг/мл [0,02;0,35]) мы не получили.

Различия по уровню титра GADA между группами пациентов с положительным титром АНА и без них были статистически не достоверными.

Уровни ICA(4,20 Ед/мл [3,84;9,82] и 4,23 Ед/мл [3,49;5,78]), IA-2 Ед/мл (0,0

[0,0;63,0] и 0,0 Ед/мл [0,0;68,0]) при сравнении групп были сопоставимы.

Такой детальный анализ взаимосвязи между АТ к эндокринным и экзокринным аутоантигенам ПЖ ранее не проводился.

Всем пациентам в рамках нашего исследования было проведено УЗИ органов брюшной полости с оценкой ПЖ. Данный метод является неинвазивным и наиболее доступным для изучения морфологии поджелудочной железы. Согласно Марсельской классификации 1984 г. диффузные изменения ПЖ обнаруживаются в основном при различных формах панкреатита. В декабре 2013 Matsubayashi Н. и соавторы опубликовали положительные результаты использования ультразвукового исследования брюшной полости для диагностики и динамического наблюдения пациентов с аутоиммунным панкреатитом. В исследовании особое внимание было уделено изменениям размеров ПЖ, характеристикам перипанкреатических лимфоузлов и утолщению аортальной стенки; эти показатели были использованы как основные критерии оценки состояния ПЖ [97].

В нашем исследовании изменения ПЖ по данным УЗИ среди пациентов с СД1 были выявлены в 31% случаев, что было достоверно чаще в сравнении с группой контроля -0%, ( $p=0,008$ ).

Интересным является тот факт, что в группе пациентов с несколькими АИЗ изменения ПЖ встечались чаще, чем у пациентов с СД1 без сопутствующей аутоиммунной патологии (42% и 26% пациентов соответственно). Несмотря на то, что различие не было статистически значимым ( $p=0,21$ ), эти данные могут свидетельствовать в пользу более агрессивного аутоиммунного поражения у пациентов с несколькими АИЗ и более высокого риска наличия латентных форм АИП. При этом в сравнении с группой контроля в обеих исследуемых группах достоверно чаще выявлялись изменения ПЖ ( $p=0,002$  и  $0,023$ ). В группе контроля эхографических признаков изменений ПЖ по данным УЗИ выявлено не было.

У пациентов с эхографическими признаками изменений ПЖ отмечалась большая длительность СД- 18,0 [10,0;24,0] в сравнении с пациентами без эхо патологии ПЖ 12,0 [6,0;20,0] ( $p=0,12$ ), что, вероятно, также может быть обусловлено как длительным латентным течением АИП, так и тем фактом, что аутоиммунный процесс с течением времени не только вызывает постепенное снижение функции  $\beta$ -клеток, но и снижение экзокринной функции ПЖ. Пациенты с изменениями ПЖ по УЗИ были старше группы пациентов с нормальной эхоструктурой ПЖ - 35,0 лет [25,0;46,0] и 30,0 лет [24,0;40,0], однако эти различия не были статистически значимы ( $p=0,2$ ). При этом в литературе имеются данные о повышении риска развития аутоиммунного панкреатита с возрастом [1,73].

Титр АТ к лактоферрину у пациентов с наличием изменений ПЖ по данным УЗИ был выше в сравнении с группой пациентов с нормальной эхоструктурой ПЖ - 3,2 Ед/мл [2,47;3,64] и 2,72 Ед/мл [1,98;4,01] соответственно, однако это различие было статистически незначимым  $p=0,5$ . Тем не менее, эти данные представляют для нас интерес, так как в совокупности они помогают заподозрить наличие аутоиммунного заболевания ПЖ и установить диагноз на более ранней стадии, что оказывает существенное влияние на прогноз.

В группе с изменениями ПЖ по данным УЗИ также выявлялись более высокие титры GADA, ICA и IA-2 были сопоставимы и составили 0,65 Ед/мл [0,53;0,89] в сравнении с 0,63 Ед/мл [0,52;0,76], 4,32 Ед/мл [3,54;9,82] и 4,21 Ед/мл [3,57;5,64], 0,0 Ед/мл [0,0;63,0] в сравнении с 0,0 Ед/мл [0,0;68,0] соответственно.

Уровень С-пептида был сопоставим в группе пациентов с диффузными изменениями ПЖ в сравнении с группой пациентов без эхо-патологии ПЖ - 0,03 [0,01;0,15] нг/мл и 0,05 нг/мл [0,02;0,31] соответственно,  $p=0,31$ . Суточная потребность в инсулине пациентов с измененной ПЖ по данным УЗИ и



неизменной ПЖ достоверно не различалась - 40,0 Ед [30,0;55,0] в сравнении с 36,0 Ед [30,0;50,0] , ( $p=0,46$ ).

В нашем исследовании была выявлена достоверно более частая встречаемость изменений печени по данным УЗИ у пациентов с эхографическими признаками поражения ПЖ - в 42% случаев (у 11 из 26) в сравнении с 9% (5 из 58) у пациентов с нормальной эхоструктурой ПЖ ( $p=0,0009$ ). Эти данные могут быть обусловлены системным поражением ЖКТ при СД1 и наличием общего механизма поражения. В литературе имеются данные о частом сочетанном поражении печени, желчного пузыря и ПЖ, в том числе и аутоиммунного генеза [102]. Также в литературе имеются данные об аутоиммунных чертах неалкогольной жировой болезни печени, Tsuneyama К и соавторы исследовали наличие АНА и АМА у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. 48% (26 из 54 обследованных) случаев имели положительные титры АНА и АМА и имели гистологическую картину сходную с аутоиммунным гепатитом и первичным билиарным циррозом, соответственно [132]. Нами была отмечена более частая встречаемость гастритов у пациентов с поражениями печени - в 38% случаев (у 6 из 16 пациентов) в сравнении с 18% (12 из 68) в группе с неизменной печенью  $p=0,16$ . Несмотря на то, что эти данные оказались статистически недостоверными, они также могут свидетельствовать в пользу комплексного поражения ЖКТ при СД1.

Гастрит по данным ЭГДС у пациентов с СД1 был выявлен достоверно чаще в сравнении с группой контроля (21% в сравнении с 0%,  $p=0,04$ ). При этом среди пациентов с несколькими АИЗ гастрит был выявлен у 15% пациентов, в группе пациентов с СД1 без сопутствующих АИЗ – в 24% случаев соответственно. Между собой исследуемые группы статистически значимо не различались ( $p=0,53$ ); в сравнении с группой контроля  $p$  составило 0,17 и 0,03 соответственно. Таким образом, в нашем исследовании влияние полииммунности на возникновение гастрита выявлено не было, однако в литературе имеются

данные о частом возникновении аутоиммунного гастрита в составе аутоиммунного полигландулярного синдрома [29,65,101].

АТ к ПКЖ нами были выявлены у 41% всех обследованных пациентов с СД1 ( $n=84$ ), что было достоверно чаще в сравнении с группой контроля, где АТ к ПКЖ выявлены не были ( $p=0,008$ ).

При делении пациентов на группы в зависимости от дополнительно установленного АИЗ помимо СД1, в группе пациентов с несколькими АИЗ и в группе пациентов с СД1 без установленных сопутствующих заболеваний аутоиммунного генеза АТ к ПКЖ были обнаружены достоверно значимо чаще в сравнении с группой контроля ( $p=0,002$  и  $p=0,001$ ). АТ к ПКЖ достоверно чаще встречались среди мужчин – в 57% (21 из 37) в сравнении с женщинами 29% (13 из 45),  $p=0,02$ .

Интересно, что по результатам ЭГДС в группе пациентов с СД1 без сопутствующих АИЗ признаки гастрита были обнаружены у 4 из 26 пациентов, что составило 15%, в то время как группе пациентов с несколькими АИЗ – у 24% пациентов (у 14 из 58).

Все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия признаков гастрита по данным ЭГДС. В группе пациентов с измененной слизистой желудка АТ к ПКЖ были выявлены в половине случаев - у 50%, при этом во второй группе, у пациентов без признаков гастрита по данным ЭГДС АТ к ПКЖ были выявлены в 39% случаев.

Отсутствие АТ к ПКЖ в группе пациентов с измененной слизистой желудка возможно связано с другими, неаутоиммунными, причинами гастрита. В то время как наличие АТ к ПКЖ у пациентов с неизменной слизистой желудка может быть связано с возникновением и циркуляцией АТ к ПКЖ до клинической манифестации аутоиммунного гастрита, аналогично с СД1, так как известно, что антитела к островковым клеткам ПЖ могут определяться в крови пациентов за несколько лет до манифестации СД [85].

Всем пациентам было проведено исследование уровня антител к внутреннему фактору-маркера аутоиммунной анемии, ассоциированной с атрофическим гастритом. У пациентов с СД1 ( $n=84$ ) титр этих АТ был выше и составил 1,31 Ед/мл [0,662;2,378] в сравнении с группой контроля ( $n=21$ ) – 0,614 Ед/мл [0,515;1,967], однако это различие не было статистически значимым ( $p=0,52$ ).

У пациентов с несколькими АИЗ титр исследуемых антител - 1,4 Ед/мл [0,66;2,86] - был выше в сравнении пациентами только с СД1 - 1,27 Ед/мл [0,66;2,38]; и в обеих исследуемых группах он был выше по сравнению с группой контроля, однако это различие не было статистически значимым ( $p>0,05$ ).

Мы также наблюдали тенденцию к снижению титра АТ к внутреннему фактору с увеличением длительности заболевания. Наиболее высокие титры АТ к внутреннему фактору были выявлены в первые годы заболевания СД1, что могло быть обусловлено активностью аутоиммунитета и аутоиммунной агрессией против других органов и систем в этот период, а их низкая встречаемость в нашем исследовании может быть также обусловлена различной длительностью заболевания пациентов, включенных в исследование.

Мы наблюдали более высокие титры АТ к внутреннему фактору у пациентов более молодого возраста, однако корреляция титра АТ с возрастом была статистически незначима ( $r=-0,02$ ;  $p=0,89$ ).

Подобная тенденция может быть обусловлена более выраженной аутоиммунной агрессией в молодом возрасте, данные о более агрессивном течении АИЗ в молодом возрасте описаны в мировой литературе.

Нами была выявлена достоверная положительная корреляционная связь титра АТ к внутреннему фактору и титра ICA ( $r=0,3$   $p=0,04$ ), что, возможно, связано, с выраженностью активности аутоиммунитета. Выраженная аутоиммунная агрессия против  $\beta$ -клеток может сопровождаться активацией

аутоиммунитета против других органов и систем.

При делении пациентов на группы в зависимости от наличия АТ к ПКЖ, АМА, АНА, АГМА, более высокие титры АТ к внутреннему фактору наблюдались у пациентов положительных по АТ к ПКЖ, однако эти данные были статистически не достоверны ( $p=0,2$ ). В последние годы опубликованы данные о снижении частоты встречаемости АТ к внутреннему фактору при подтвержденных гастритах и анемиях аутоиммунного генеза, и их ограниченной диагностической ценности, как для аутоиммунного гастрита, так и для пернициозной анемии. В исследовании Khan S с участием 847 пациентов подтверждена высокая диагностическая значимость АТ к ПКЖ, однако отмечена низкая встречаемость АТ к внутреннему фактору у пациентов с подтвержденным диагнозом пернициозная анемия.

В настоящее время оптимальным скрининговым тестом для аутоиммунного гастрита и/или пернициозной анемии считается определение АТ к ПКЖ. По мнению Khan S. и соавторов определение антител ко внутреннему фактору является резервной методикой для подтверждения диагноза [80].

У пациентов с АМА, АГМА, АНА также были отмечены наиболее высокие титры АТ к внутреннему фактору, что однако оказалось статистически не значимо ( $p=0,8$ ;  $0,86$ ;  $0,2$  соответственно), при этом можно предположить наличие предрасположенности к аутоиммунному поражению различных органов и систем у данной категории больных даже в отсутствие явной клинической симптоматики.

Учитывая связь атрофического гастрита и анемии аутоиммунного генеза всем пациентам также проводилась оценка уровня гемоглобина. Снижение гемоглобина (анемический синдром) было выявлено у 17 % всех пациентов с СД1 ( $n=84$ ), у 15% пациентов в группе пациентов с несколькими АИЗ, и у 24% пациентов в группе пациентов с СД1 без дополнительно установленных АИЗ.

Пациенты с анемией достоверно чаще имели признаки гастрита по данным

ЭГДС в 50% случаев в сравнении с 16% у пациентов без анемии ( $p=0,012$ ). Эти данные могут свидетельствовать о роли атрофии слизистой желудка аутоиммунного генеза в развитии анемии. В настоящее время наиболее частой и хорошо изученной причиной анемии у пациентов с СД1 является снижение функции почек, при этом возможность развития анемии аутоиммунной природы у пациентов с СД1 изучена недостаточно.

По частоте встречаемости АТ к ПКЖ пациенты с анемией и без нее достоверно не различались. Интересно, что в нашем исследовании у пациентов с анемией АТ к ПКЖ были выявлены в 36% случаев, а у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина эти АТ также определялись, даже с большей частотой – в 43%. Возможно это связано с недостаточностью выборки, однако можно предполагать, что эти данные обусловлены тем, что АТ в ПКЖ появляются в крови пациентов до манифестации заболевания, а анемия является поздним осложнением аутоиммунного гастрита.

У пациентов с наличием анемии в нашем исследовании длительность СД была достоверно выше (18,0 лет [16,0;24,0] в сравнении с группой без анемии - 11,0 лет [5,0;20,0]  $p=0,02$ ).

Это могло быть обусловлено не только снижением функции почек, но и аутоиммунным механизмом поражения внутреннего фактора.

По уровню АТ к внутреннему фактору GADA, ICA, IA-2, С-пептиду суточной потребности в инсулине статистически значимых различий между этими группами в нашем исследовании получено не было.

Пациенты с положительным титром АТ к ПКЖ достоверно чаще имели положительные титры АНА (в 41% случаев – у 14 из 34 в сравнении с 15% - 7 из 48  $p=0,013$ ), АГМА (у 23 из 28 в 82% случаев в сравнении с 20% - 11 из 54 ( $p=0,0000$ )).

Полученные данные также свидетельствуют в пользу предположений об общих механизмах аутоиммунного поражения различных систем и частом

сочетании АИЗ эндокринных и неэндокринных органов.

Всем пациентам были определены АМА – АТ, наиболее часто встречаемых при первичном билиарном циррозе печени. Среди всех пациентов с СД1 (n=82) они были выявлены у 20%. Пациенты с положительным титром АМА были старше пациентов с отрицательным титром (37,0 [28,0;46,0] и 29,0 [24,0;41,0] соответственно,  $p=0,1$ ), по длительности заболевания группы были сопоставимы (17,0 [8,0;22,0] и 15,0 [6,0;22,0]  $p=0,4$ ). Несмотря на то, что эти данные были статистически недостоверны, они совпадают с литературными данными о наиболее частом возрасте возникновения первичного билиарного цирроза печени – после 35 лет. Интересно, что наиболее ранними симптомами первичного билиарного цирроза являются слабость и кожный зуд, характерные для СД, в связи с чем диагностика первичного билиарного цирроза у пациентов с диабетом может быть затруднена [27,111]. Примерно треть больных по данным мировой литературы не имеет клинических проявлений первичного билиарного цирроза на протяжении многих лет [110,125]. Основными жалобами является мышечная слабость и быстрая утомляемость [49]. По данным литературы появление зуда [125] как правило, опережает желтуху на месяцы или годы. Зуд кожи у пациентов с СД1 часто расценивается как симптом декомпенсации углеводного обмена, что может затруднять своевременную диагностику аутоиммунного поражения печени.

Нами было выявлено, что пациенты с положительным титром АМА и без АМА были сопоставимы по уровню титров АТ к внутреннему фактору (1,4 Ед/мл [0,66;2,86] и 1,18 Ед/мл [0,66;2,18]  $p=0,87$ ), GADA (0,69 Ед/мл [0,51;0,79] и 0,63 Ед/мл [0,53;0,83]  $p=0,84$ ), ICA (4,24 Ед/мл [3,79;5,96] и 4,22 Ед/мл [3,48;5,39]  $p=0,5$ ), IA-2 (31,0 Ед/мл [0,0;83,0] и 0,0 Ед/мл [0,0;0,0]  $p=0,1$ ).

С-пептид и суточная потребность в инсулине у АМА-положительных пациентов были сопоставимы в сравнении с пациентами с отрицательным титром (0,03 нг/мл [0,02;0,13] и 0,05 нг/мл [0,01;0,33],  $p=0,6$ ), 42,0 Ед [31,0;50,0]

против 38,0 Ед [30,0;50,0] соответственно.

Всем пациентам с СД1 (n=84) были определены АГМА, патогномоничные для аутоиммунного гепатита. 34% пациентов имели положительный титр этих АТ. При этом АГМА были выявлены у 10 из 26 пациентов с несколькими АИЗ группы, что составило 38% ; в группе пациентов с СД1 без установленной сопутствующей аутоиммунной патологии эти АТ были выявлены у 18 из 58 , что составило 32%. В группе контроля АГМА были выявлены лишь у 1 пациентки из 21, что составило 5%.

Выявление этих серологических маркеров аутоиммунного гепатита входит в действующие критерии этого заболевания: Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита 2008 г. Выявление АГМА или АНА в титре  $\geq 1/80$  в сочетании с высокой гипергаммаглобулинемией обеспечивает оценку в 4 из 7 баллов, необходимых для постановки окончательного диагноза аутоиммунного гепатита.

Средний возраст пациентов положительных по исследуемому параметру составил 29,0 лет [23,0;44,0], в группе без АТ-32,0 года [25,0;43,0] ( $p=0,5$ ), длительность заболевания в группе с АТ была меньше (11,0 [2,0;20,0]), чем у пациентов без АТ к АГМА-16,0 [10,0;24,0],  $p=0,5$ . Эти данные также могут служить подтверждением более высокого риска развития сопутствующих АИЗ у молодых лиц, преимущественно в дебюте заболевания, что связано с наибольшей активностью аутоиммунитета в этот период заболевания.

Титр АТ к внутреннему фактору в группе с положительным титром АГМА составил 1,35 Ед/мл [0,66;1,99], в группе без АГМА - 1,15 Ед/мл [0,61;2,86], GADA 0,6 Ед/мл [0,51;0,82] и 0,65 Ед/мл [0,53;0,81], ICA 4,35 Ед/мл [3,69;6,14] и 4,2 Ед/мл [3,49;5,64], IA-2 0,0 Ед/мл [0,0;67,0] и 0,0 Ед/мл [0,0;68,0].

Исследование маркеров аутоиммунного поражения печени у взрослых пациентов с СД1 ранее не проводилось.

Al-Hussaini AA и соавторы [15] исследовали частоту встречаемости АНА и

АГМА у 106 детей с СД1 в возрасте от 8 месяцев до 15 лет. В их исследовании были получены данные о значительно более низкой частоте встречаемости АНА – 8% всех обследованных, в то время как АГМА среди детей с СД1 не встречались вовсе. Однако важно подчеркнуть, что пациенты с положительным титром АНА в этом исследовании также не имели клинических проявлений заболеваний печени, а также биохимических и инструментальных признаков поражения ЖКТ.

Нами установлено, что наиболее высокие цифры АТ к лактоферрину в нашем исследовании были выявлены у пациентов с LADA, при этом все эти пациенты имели 2 и более установленных АИЗ и дополнительно у них были обнаружены АТ к органам ЖКТ. Все это позволяет предполагать наличие особенностей течения АИЗ у этих больных – менее агрессивное, длительное бессимптомное течение, но при этом наблюдалась и менее специфичная аутоиммунная агрессия, вследствие чего характерным является полиорганное поражение.

Эти данные могут свидетельствовать о сочетанном поражении эндокринной и экзокринной частей ПЖ при СД1, а также более выраженной аутоиммунной агрессии у пациентов с несколькими аутоиммунными заболеваниями.

В мировой литературе имеются данные о встречаемости аутоиммунного гепатита у пациентов с СД1 [23,34,39,42,93,106]. Maggiore G. и соавт. проводили исследование с определением ICA и АТ к инсулину (IAA) у детей с подтвержденным аутоиммунным гепатитом. В этом исследовании установлена высокая частота встречаемости исследуемых АТ – у 60,7% и 18,5% пациентов, соответственно [93]. Эти данные могут свидетельствовать о неспецифичности аутоиммунной агрессии, направленной против двух органов ЖКТ – печени и ПЖ, а также о более высоком риске развития СД1 у детей с аутоиммунным поражением печени.



При этом встречаемость у взрослых пациентов с СД1 АТ, наиболее часто выявляемых при аутоиммунном гепатите, ранее оценивалась в очень ограниченном количестве исследований.

Allen и соавт. исследовали 261 взрослых пациентов с СД1; АГМА в их исследовании были выявлены лишь у 2 (0.8%) пациентов [17]. Исследования других маркеров поражения печени в этом исследовании не проводилось. Кроме того, не отмечено, каким методом проводилось определение АГМА. Метод иммунофлуоресценции, использованный в нашем исследовании, является золотым стандартом диагностики этого вида АТ. В исследовании Негас и соавт. определялись АНА, диагностическая значимость которых установлена для панкреатитов и гепатитов аутоиммунной природы. Согласно полученным ими данным, положительный титр АНА определялся у 19 из 70 обследованных пациентов с СД1, что составило 27%. Это соответствует выявленной частоте встречаемости АНА в нашем исследовании – 25% пациентов с СД1. Интересно, что в исследовании Негас и соавт. АНА также были определены у 28 пациентов с СД 2, их встречаемость была достоверно ниже в сравнении с пациентами с СД1 и составила 14%,  $p=0,001$ [61].

Влияния полиаутоиммунности на частоту выявления АТ к органам ЖКТ при СД1 в нашем исследовании выполнено впервые.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, установлена высокая частота встречаемости АТ к органам ЖКТ в отсутствие клинических, лабораторных и инструментальных признаков поражения.

В настоящей работе был проведен анализ связи поражений  $\beta$ -клеток ПЖ и других органов ЖКТ у пациентов с СД1.

Установлена роль полиаутоиммунности для оценки риска развития аутоиммунных заболеваний ЖКТ у пациентов с СД1.

Понимание современных данных об аутоиммунном панкреатите, гепатите, гастрите, является ключом к развитию новых терапевтических стратегий, варьирующих от восстановления толерантности к замедлению прогрессирования аутоиммунных процессов, что поможет разработать рациональную тактику лечения.

## ВЫВОДЫ

1. При комплексном клиническом, биохимическом и иммунологическом обследовании лиц с сахарным диабетом 1 типа как с наличием других аутоиммунных заболеваний, так и без них было установлено, что выявление аутоантител к органам желудочно-кишечного тракта было достоверно выше по сравнению с группой контроля: аутоантитела к париетальным клеткам желудка обнаружены у 43% против 0% , антигладкомышечные антитела – у 34% против 5%, антинуклеарные антитела - у 25% против 5%, антимитохондриальные антитела – у 20% против 5%, титр АТ антител к лактоферрину - 2,99 Ед/мл [2,1;3,97] против 1,87 Ед/мл [1,71;2,31] ( $p<0,005$ ).

2. Установлено повышение частоты выявления антинуклеарных аутоантител к органам желудочно-кишечного тракта в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа с другими аутоиммунными заболеваниями по сравнению с пациентами без них: у 46% против 16% ( $p=0,007$ ).

Учитывая подтвержденную диагностическую значимость этих антител при панкреатитах и гепатитах аутоиммунной природы, эти данные могут свидетельствовать о роли данных антител в возникновении низкоспецифичной аутоиммунной агрессии против нескольких органов.

3. Установлена положительная корреляционная связь между титрами антител к лактоферрину и антител к тирозинфосфатазе (IA-2A), а также тенденция к более высоким титрам других антител к  $\beta$ -клетке у лиц с положительными антимитохондриальными, антигладкомышечными, антинуклеарными и антителами к париетальным клеткам желудка, что является подтверждением взаимосвязи аутоиммунного поражения экзо- и эндокринной частей поджелудочной железы и других органов.

4. Установлено, что клиника гастрита имела у 18% больных

сахарным диабетом 1 типа, изменения в печени – у 19%, в поджелудочной железе – у 31% по сравнению с группой контроля. При этом частота диагностики этих заболеваний не отличалась как при выявлении антител, так и при их отсутствии, что могло быть связано с более поздними сроками появления развернутой клинической картины.

5. Наиболее высокие титры АТ к лактоферрину в нашем исследовании встречались у пациентов молодого возраста, что может быть обусловлено более агрессивным течением аутоиммунных заболеваний у молодых лиц.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с наличием, помимо СД1, дополнительно установленных аутоиммунных заболеваний, при выявлении заболеваний печени и экзокринной части поджелудочной железы рекомендовано исключение их аутоиммунного генеза, путем определения специфических аутоантител.
2. Всем пациентам СД1 с подозрением на рак поджелудочной железы необходимо исключать аутоиммунный панкреатит, проводя дополнительное иммунологическое исследование.
3. При выявлении атрофии слизистой желудка (атрофический гастрит) рекомендовано исследование антител к париетальным клеткам желудка, уровня пепсиногена с целью верификации диагноза аутоиммунного гастрита.

### Список сокращений

<b>GADA</b>	аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (autoantibodies to glutamic acid decarboxylase)
<b>HbA1c</b>	гликированный гемоглобин
<b>IAA</b>	аутоантитела к инсулину (insulin autoantibodies)
<b>ICA</b>	антитела к цитоплазматическим компонентам $\beta$ -клетки (islet cell antibodies)
<b>IA-2A</b>	аутоантитела к тирозинфосфатаза-подобному белку (protein tyrosine phosphatase-like islet antigen 2)
<b>АГМА</b>	антигладкомышечные антитела
<b>АИЗ</b>	аутоиммунное заболевание
<b>АИП</b>	аутоиммунный панкреатит
<b>АИТ</b>	аутоиммунный тиреоидит
<b>АЛТ</b>	аланинаминотрансфераза
<b>АМА</b>	антимитохондриальные антитела
<b>АНА</b>	антинуклеарные антитела
<b>АПС</b>	аутоиммунный полигландулярный синдром
<b>АСТ</b>	аспартатаминотрансфераза
<b>АТ</b>	антитело
<b>АТ к ПКЖ</b>	антитела к париетальным клеткам желудка
<b>ДТЗ</b>	диффузный токсический зоб
<b>ЖКТ</b>	желудочно-кишечный тракт
<b>ОАК</b>	общий анализ крови
<b>ПЖ</b>	поджелудочная железа
<b>СД1</b>	сахарный диабет 1 типа
<b>СД2</b>	сахарный диабет 2 типа
<b>СКФ</b>	скорость клубочковой фильтрации
<b>УЗИ</b>	ультразвуковое исследование
<b>ЧСС</b>	частота сердечных сокращений
<b>ЭГДС</b>	эзофагогастродуоденоскопия

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ И ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова Е.А., Никитина Н.В. Панкреатит у лиц пожилого возраста. // Фарматека. Гастроэнтерология, гепатология. - 2010. – №2.-С.19-24.
2. Винокурова Л.В, Шулятьев И.С., Варванина Г.Г., Дроздов В.Н. Нарушение внутрисекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите// Гастроэнтерология // Симпозиум// журнал «Лечащий врач». – 2012. - №7.-С. 11-15.
3. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Колкина В.Я. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете. // Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов. – 2009. - №5. – С. 61-67.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012гг.». // Спецвыпуск журнала Сахарный диабет.-2013.- С. 5-8
5. Демичева Т.П., Циммерман И.Я. Состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных сахарным диабетом и хроническим панкреатитом. // Медицинский альманах. – 2011. – №2. – С. 66-67.
6. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред.. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. – С. 152–164.
7. Куфелкина Т.Ю, Валеева Ф.В. – Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. - 2010. – №4. – С. 49-53.
8. Лейшнер У. Аутоиммунный гепатит. //Перевод под ред. Шептулин А., Ситкин С.: – Университет Франкфурта-на-Майне. - 2008. - С.12-15.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.. Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. Терапевтический архив . — 2012 . — Том 84, N 2 . — С. 56-61.

10. Маньковский Б.Н. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной железы: Обзор // *Діабет і життя*. – 2002. – № 3. Репринт. – С. 1–4.
11. Мартынов С.А. Клинические и патофизиологические особенности анемии при диабетической нефропатии // *Сахарный диабет-2008*. – №2. – С. 16-22.

*Источники на иностранном языке*

12. Abdo A., Meddings J., Swain M. Liver abnormalities in celiac disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 107–112.
13. Addison T. Anaemia: disease of the suprarenal capsules. // *London Med Gaz.* – 1849. – №8. – P.517–518.
14. Adetunji O.R., Mani H., Olujohungbe A., Abraham K.A., Gill G.V. 'Microalbuminuric anaemia'--the relationship between haemoglobin levels and albuminuria in diabetes. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2009. – Vol.85. – №2. – P.179-82.
15. Al-Hussaini A.A., Alzahrani M.D., Alenizi A.S., Suliman N.M., Khan M.A., Alharbi S.A., Chentoufi A.A. Autoimmune hepatitis related autoantibodies in children with type 1 diabetes // *Diabetol Metab Syndr.* – 2014. – Vol.6. – №1. – P.38.
16. Al-Khoury S., Afzali B., Shah N., Covic A., Thomas S., Goldsmith D.J. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease--prevalence and predictors // *Diabetologia.* – 2006. – Vol.49. – №6. – P.1183-9.
17. Allen S., Huber J., Devendrac D. Prevalence of organ-specific autoantibodies in childhood- and adult-onset type 1 diabetes // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Vol. – P. 1150:260-262.
18. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B. and the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG): International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. // *J. Hepatol.* – 1999. – №31. – P.



929–938

19. Amedei A., Bergman M.P., Appelmelk B.J., Azzurri A., Benagiano M., Tamburini C. Molecular mimicry between helicobacter pylori antigens and H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> --adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity// J. Exp. Med.. - 2003. - Vol.198. - № 8. – P. 1147-1156.
20. Anaya J.M. The autoimmune tautology//Arthritis Research & Therapy. - 2010. - Vol. 12. - №6. - P. 147.
21. Astor B.C., Muntner P., Levin A. Association of kidney Function With Anemia The third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994)//Arch. Intern.Med.-2002.-Vol. 162 – P.1401-1408.
22. Avouac J., Airo P., Dieude P. Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: results from 2 large cohorts of European Caucasian patients // Journal of Rheumatology. - 2010. - Vol. 37. - №3. – P. 608–614
23. Barker J.M. Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. - №91. – P. 1210–1217.
24. Barker J.M., Yu J., Yu L., Wang J., Miao D., Bao F. Autoantibody „subspecificity” in type 1 diabetes: Risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups // Diabetes Care. – 2005. – Vol.28. - №4. – P. 850-855.
25. Barrett S., Riordon A., Toh B. Homing and adhesion molecules in autoimmune gastritis // J. Leukoc. Biol. – 2000. - №67. – P. 169–73.
26. Bell D.S., Allbright E. The multifaceted associations of hepatobiliary disease and diabetes. // Endocr Pract. – 2007. –Vol.137 - №3. – P. 300-12.
27. Bergasa N.V. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis // Clin Liver Dis. - 2003 . - №7. - C. 879–900.
28. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune Adrenal

- Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction// Endocrine Reviews. — 2002. — Vol. 23. - № 3. — P. 327–364.
29. Betterle C., Greggio N.A., Volpato M. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1// J. Clin. Endocrinol. & Metab. — 1998. — Vol. 83. - № 4. — P. 1049–1055.
  30. Bytzer P., Talley N.J., Leemon M.. Prevalence of the gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults // Arch. Intern. Med. – 2001. – Vol. 161. – P. 1989– 1996.
  31. Castle W.B. Development of knowledge concerning the gastric intrinsic factor and its relation to pernicious anemia // N Engl J Med. – 1953. – Vol. 249. - P. 603–614.
  32. Chari S.T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42 (Suppl. 18). – P. 39–44.
  33. Choi E.K., Kim M.H., Kim J.C. et al. The Japanese diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis: is it completely satisfactory? // Pancreas. – 2006. – Vol. 33. – P. 13–19.].
  34. Choudhri K, Vergani G, Vergani GM: Immunological cross-reactivity to multiple auto antigens in patients with liver kidney microsomal type1 autoimmune hepatitis // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 1177-1181.
  35. Christensen P.B., Jensen T.S., Tsiropoulos I. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population- based study // Acta Neurologica Scandinavica. - 1995. - Vol. 91. - №3. - P. 192–195
  36. Couto C, Bittencourt P, Porta G, Abrantes-Lemos C, Carrilho F, Guardia B, Cançado E. Anti-smooth muscle and anti-actin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis // Hepatology. - 2014. – Vol.59. - №2.- p. 592-600.

- 37.Czaja AJ. Challenges in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis // Can J Gastroenterol. – 2013. – Vol.27. - №9. – P. 531-9.
- 38.Czaja Albert J., Freese Deborah K. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. – AASLD PRACTICE GUIDELINES. – 2012.
- 39.Da Silva M.E., Porta G., Goldberg A.C., Bittencourt P.L., Fukui R.T., Correia M.R., Miura I.K., Pugliese R.S., Baggio V.L., Cançado E.L., Kalil J., Santos R.F., Rochal D.M., Wajchenberg B.L., Ursich M.J., Rosenbloom A.L. Diabetes mellitus-related autoantibodies in childhood autoimmune hepatitis // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2002. – Vol.15.- №6. - P.831-40.
- 40.De Block C., De Leeuw I., Van Gaal L. Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. - №2. - P. 363–71.
- 41.De Block C., De Leeuw I., Bogers J. Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies: histological and clinical findings // Diabetes Care. – 2003. - №26. – P. 82.
- 42.De Block CE, De Leeuw IH, Pelckmans PA, Michielsen PP, Bogers JJ, Van Marck EA, Van Gaal LF: Autoimmune hepatitis, autoimmune gastritis, and gastric carcinoid in a type 1 diabetic patient // Diabetes Complications. – 2002. - №14. – P. 116-120.
- 43.De Block CE. Verh K Diabetes mellitus type 1 and associated organ-specific autoimmunity // Acad Geneesk Belg. – 2000. – Vol. 62. - №4. - P. 285-328.
- 44.Deheragoda M.G., Church N.I., Rodriguez-Justo M. et al. The use of immunoglobulin g4 immunostaining in diagnosing pancreatic and extrapancreatic involvement in autoimmune pancreatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5. – P. 1229–1234.
- 45.D’Elios M.M., Appelmelk B.J., Amedei A., Bergman M.P., Del Prete G.: Gastric autoimmunity: The role of helicobacter pylori and molecular mimicry // Trends Mol. Med. – 2004. - Vol.10. - №7. – P. 316-323.

- 46.Ferri Liu P.M., de Miranda D.M., Fagundes E.D., Ferreira A.R., Simões Esilva A.C. Autoimmune hepatitis in childhood: The role of genetic and immune factors // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19. - №28. – C. 4455-63.
- 47.Fichna M., Fichna P., Gryczyńska M., Walkowiak J., Zurawek M., Sowiński. Screening for associated autoimmune disorders in Polish patients with Addison's disease. // *J.Endocrine.* – 2010. – Vol.37. - №2. - P.349-60.
- 48.Flint A. A clinical lecture on anaemia, delivered at the Long Island College Hospital. // *American Medical Times.* – 1860. - №1. – P. 181–186.
- 49.Forton D.M., Patel N., Prince M. Fatigue and primary biliary cirrhosis: association of globus pallidus magnetisation transfer ratio measurements with fatigue severity and blood manganese levels // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P. 587–92.9.
- 50.Franke B., Galloway T.S., Wilkin T.J. Developments in the prediction of type 1 diabetes mellitus, with special reference to insulin autoantibodies. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2005. – Vol.21. - №5. – P. 395-415.
51. García García B., Gimeno Orna J.A., Aguillo Gutiérrez E., Altemir Trallero J., Cabrejas Gómez C., Ilundaín González A., Lázaro Puente F., Ocón Bretón J., Faure Nogueras E. Prevalence and predictive factors of parietal cell antibody positivity in autoimmune thyroid disease // *Endocrinol Nutr.* – 2010. – Vol.57. - №2 – P. 49-53.
- 52.Gardner T.B., Levy M.J., Takahashi N. et al. Misdiagnosis of Autoimmune pancreatitis: a caution to clinicians // *Am. J. Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 104 (Is. 7). – P. 1620– 1623.
- 53.Getts D.R., Chastain E.M., Terry R.L., Miller S.D. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity // *Immunol Rev.* – 2013. – Vol. 255. - №1. – P. 197-209.
- 54.Ghazale A., Chari S.T., Zhang L. et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy // *Gastroenterology.* – 2008.

- Vol. 134. – P. 706–715.
55. Gregorio G.V., Portmann B., Karani J., Harrison P., Donaldson P.T., Vergani D., Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33. – P. 544–553.
  56. Hahm K, Im Y, Lee C et al. Loss of TGF- signaling contributes to autoimmune pancreatitis // *J Clin Invest*. – 2000. - №105. – P. 1057–65.
  57. Hansen D., Bennedbaek F.N., Hoier-Madsen M., Hegedus L., Jacobsen B.B.: A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes // *Eur. J. Endocrinol*. - 2003. - Vol.148. - №2. – P. 245-251.
  58. Hardt P.D., Krauss A., Bretz L. et al. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus // *Acta Diabetol*. - 2000. - №37. - P. 105-110.
  59. Philip D. Hardt, Nils Ewald. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus: A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes? // *Experimental Diabetes Research*. - 2011. - Article ID 761950, 7 pages doi:10.1155/2011/761950.
  60. Heneghan M.A., Yeoman A.D., Verma S., Smith A.D., Longhi M.S. Autoimmune hepatitis // *Lancet*. - 2013.
  61. Heras P., Mantzioros M., Mendrinos D., Heras V., Hatzopoulos A., Xourafas V., Kritikos K., Karagiannis S.: Autoantibodies in type 1 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2010. - №90. – P. 40-42.
  62. Icks A., Haastert B., Giani G., Rathmann W. Low fecal elastase -1 in type 1 diabetes mellitus // *Z. Gastroenterol*. - 2001. - №39. - P. 823-830.
  63. Irvine W.J., Davies S.H., Delamore I.W., Williams A.W. Immunological relationship between pernicious anemia and thyroid disease // *Br J Med*. – 1962. – Vol. 2. – P. 454–456.

- 64.Irvine W. Immunologic aspects of pernicious anemia // *N Engl J Med.* – 1965. - Vol. 273. – P. 432–438.
- 65.Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes// *Eur. J. of Endocrinology.* — 2009. — Vol. 161. — P. 11–20.
- 66.Kakleas K., Karayianni C., Critselis E., Papathanasiou A., Petrou V., Fotinou A. The prevalence and risk factors for coeliac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. - Vol.90. - №2. – P. 202-208.
- 67.Kakleas K., Kostaki M., Critselis E., Karayianni C., Giannaki M., Anyfantakis K., Haramaras I., Fotinou A., Papathanasiou A., Karavanaki K. Gastric autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a prospective study. // *Horm Res Paediatr.* - 2012. – Vol.77. - №2. – P. 121-6.
- 68.Kakleas K., Paschali E., Kefalas N., Fotinou A., Kanariou M., Karayianni C i wsp.: Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Ups. J. Med. Sci.* – 2009. – Vol.114. - №4. – P. 214-220.
- 69.Kamisawa T., Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease // *J. Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 41. – P. 613–625.
- 70.Kamisawa T., Nakajima H., Egawa N. et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy // *Pancreatology.* – 2006. – Vol. 6. – P. 132–137.
- 71.Kamisawa T. IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoimmune pancreatitis // *Pancreas.* – 2004. – Vol. 29. – P. 167–168.
- 72.Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 683–687.
- 73.Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, et al. Chronic pancreatitis in the elderly in Japan // *Pancreatology.* – 2004. – Vol.4. - №34. – P. 223–28.
- 74.Kawa S., Hamano H., Umemura T. et al. Sclerosing cholangitis associated with

- autoimmune pancreatitis // *Hepatol. Res.* – 2007. – Vol. 37 (Suppl. 3). – P. S487–S495.
75. Keller J., Layer P., 2004 Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus // *Pancreatic disease: Basic science and clinical management* / Eds. C.D. Johnson, C.W. Imrie et al. – London, 2004. – P. 267–278.
  76. Keller J., Conrads H., Goebell H. et al. Differential responses of human pancreatic and biliary secretion to graded ileal lipid perfusion // *Digestion.* – 1998. – Vol. 59. – P. 206.
  77. Keller J., Conrads H., Holst J.J. et al. The ratios between pancreatic secretory enzymes are modulated by physiologic ileal lipid concentrations // *Pancreas.* – 1998. – Vol. 17. – P. 442.
  78. Kensuke T., Terumi K., Rajesh G., Seiichi H., Tabata T., Inaba Y., Egawa N., and Igarashi Y. Strategy to differentiate autoimmune pancreatitis from pancreas cancer // *World J Gastroenterol.* - 2012. - Vol.18. - №10. - P. 1015–1020.
  79. Kessler W.R., Cummings O.W., Eckert G. et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 625–631.
  80. Khan S., Del-Duca C., Fenton E. // Limited value of testing for intrinsic factor antibodies with negative gastric parietal cell antibodies in pernicious anaemia/ *J. Clin. Pathol.* — 2009. — Vol. 62. — P. 439–441.
  81. Kim K.P., Kim M.H., Song M.H. Autoimmune chronic pancreatitis // *Am J Gastroenterol.* - 2004. - Vol.99. – P. 1605–16.
  82. Kim K.P., Kim M.H., Lee S.S. et al. Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 1214.
  83. Kim K.P., Kim M.H., Kim J.C. et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 2487–2496.

84. Klöppel G., Lüttges J., Löhr M., Zamboni G., and Long-neck D. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical and immunological features // *Pancreas*. - 2003. - Vol. 27. - №1. - P. 14–19.
85. Knip M., Korhonen S., Kulmala P., Veijola R., Reunanen A., Raitakari O.T., Viikari J., Akerblom H.K. Prediction of type 1 diabetes in the general population // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol.33. - №6. – P. 1206-12.
86. Kondrashova A., Hyöty H. Role of Viruses and Other Microbes in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. // *Int Rev Immunol*. – 2014. [Epub ahead of print].
87. Kordonouri O., Charpentier N., Hartmann R.: GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatr. Diabetes*. – 2011. – Vol.12. - №1. – P. 31-33.
88. Layer P., Gröger G. Fate of pancreatic enzymes in the human intestinal lumen in health and pancreatic insufficiency // *Digestion*. – 1993. – Vol.54(Suppl 2). - P10-4.
89. Layer P., Ohe M., Groeger G. et al. Luminal availability and digestive efficacy of substituted enzymes in pancreatic insufficiency // *Pancreas*. – 1992. – Vol. 7. – P. 745.
90. Layer P., Peschel S., Schlesinger T. et al. Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion // *Am. J. Physiol*. – 1990. – Vol. 258. – P. 196–201.
91. Layer P., van der O, Holst J.J. et al. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112. – P. 1624–1634.
92. Liberal R., Mieli-Vergani G., Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis // *J Autoimmun*. – 2013. - Sep 6. pii: S0896-8411(13)00107-8. doi: 10.1016/j.jaut.2013.08.001. [Epub ahead of print].
93. Maggiore G., Bernard O., Homberg J.C., Hadchouel M., Alvarez F., Hadchouel



- P., Odièvre M., Alagille D. Liver disease associated with anti-liver kidney microsome antibody in children // *J Pediatr.* – 1986. – Vol.108. – P. 399-404.
- 94.Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Atherton J. Axon A.TR, Bazzoli F. Gensini G.-F., Gisbert J.-P., Graham D., Rokkas T., El-Omar E., Kuipers E. The European Helicobacter Study Group (EHSg) // *Gut.* – 2012. – Vol.61. - №5. - P. 646-664
- 95.Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling J.M., American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis // *Hepatology.* – 2010. – Vol.51. - №6. – P. 2193-213.
- 96.Marino M., Ricciardi R., Pinchera A.et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 1997. - Vol. 82. - №2. – P. 438–443.
- 97.Matsubayashi H., Yoneyama M., Nanri K., Sugimoto S., Shinjo K., Kakushima N., Tanaka M., Ito S., Takao M., Ono H. Determination of steroid response by abdominal ultrasound in cases with autoimmune pancreatitis. // *Dig Liver Dis.* – 2013. – Vol.45. - №12. – P. 1034-40.
- 98.Merlo Ch. M., Willemin W.A. Prevalence and causes of anemia in a city general practice// *Praxi.* – 2008. - Vol. 97. - №13. - P.713-718.
- 99.Milkiewicz P., Heathcote E.J. Fatigue in chronic cholestasis // *Gut.* - 2004. – Vol.53. - P. 475–7.
100. Miyamoto Y., Kamisawa T., Tabata T., Hara S., Kuruma S., Chiba K., Inaba Y., Kuwata G., Fujiwara T., Egashira H., Koizumi K., Sekiya R., Fujiwara J., Arakawa T., Momma K., Asano T. Short and long-term outcomes of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis after steroid therapy // *Gut and Liver.* – 2012. - Vol. 6. - №4. -P. 501-504.
101. Molina M.J., Guillen Ponce G.C., Guirado Risueno M. Síndrome pluriglandular autoinmune. Revisión // *An. Med. Interna (Madrid).* — 2007. —

Vol. 24. - № 9. — P. 445–452.

102. Navaneethan U., Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease // *Inflamm Bowel Dis.* – 2010. – Vol.16. - №9. – P. 1598-619. doi: 10.1002/ibd.21219.
103. Nirula A., Glaser S.M, Kalled S.L, Taylor F.R. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype // *Curr Opin Rheumatol.* - 2011. - Vol.23. - №1. – P. 119-24.
104. Obermayer-Straub P., Perheentupa J., Braun S. et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 121, N 3. – P. 668– 677.
105. Okazaki K, Uchida K, Ohana M et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response // *Gastroenterology.* - 2000. – Vol.118. – P. 573–81.
106. Oki K., Yamane K., Koide J., Mandai K., Nakanishi S., Fujikawa R., Kohno N. A case of polyglandular autoimmune syndrome type III complicated with autoimmune hepatitis // *Endocr J.* – 2006. – Vol.53. – P. 705-709.
107. Padmos R.C., Bekris L., Knijff E.M., Tiemeier H., Kupka R.W., Cohen D., Nolen W.A., Lernmark A., Drexhage H.A. A high prevalence of organ-specific autoimmunity in patients with bipolar disorder // *Biol Psychiatry.* – 2004. – Vol.56. - №7. – P. 476-82.
108. Pares A., Rodes J. Natural history of primary biliary cirrhosis // *Clin Liver Dis.* – 2003. –Vol.7. – P.779–94.
109. Pollard H., Miller L., Brewer W. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test) // *Am. J. Dig. Dis.* – 1943. – Vol. 10. – P. 20.
110. Prince M.I., Chetwynd A., Craig W.L., Metcalf J.V., James O.F. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort // *Gut.* – 2004. – Vol.53. – P. 865–70.

111. Prince M., Chetwynd A., Newman W., Metcalf J.V., James O.F.W. Survival and symptom progression in a large geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol.123. – P. 1044–51.
112. Raina A., Yadav D., Krasinskas A.M. et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center // *Am. J. Gastroenterology*, advance online publication, 16 June 2009. – doi:10.1038/ajg.2009.325.
113. Ramos-Casals M., Nardi N., Lagrutta M. et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients // *Medicine*. – 2006. - Vol.85. - №2. - P. 95–104.
114. Rojas-Villarraga A., Amaya-Amaya J., Rodriguez-Rodriguez A., Rubén D. Mantilla, and Anaya J.M. Introducing Polyautoimmunity: Secondary Autoimmune Diseases No Longer Exist // *Autoimmune Diseases*. - Volume 2012. - Article ID 254319. 9 pages doi:10.1155/2012/254319.
115. Rojas-Villarraga A., Toro C.-E., Espinosa G. Does Sjögren syndrome or autoimmune thyroid disease influence lupus nephritis? // *Lupus*. – 2010. - №19. - P. S–150.
116. Rugge M., Capelle L.G., Cappellesso R., Nitti D., Kuipers E.J. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2013. – Vol.27. - №2. – P.205-23. doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.007..Guidelines Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report.
117. Sarles H., Sarles J., Muratore R. et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas – an autonomous pancreatic disease? // *Am. J. Dig. Dis*. – 1961. – Vol. 6. – P. 688–699.
118. Schwartz M. Intrinsic factor antibody in serum from patients with pernicious anaemia // *Lancet*. – 1960. – Vol.2. – P. 1263–1267.

119. Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L., Kamisawa T., Kawa S., Mino-Kenudson M., Kim M.H., Klöppel G., Lerch M.M., Löhr M., Notohara K., Okazaki K., Schneider A., Zhang L. International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology // *Pancreas*. – 2011. – Vol.40. - №3. – P. 352-8.
120. Shu X., Ji J., Li X. et al. Cancer risk among patients hospitalized for Type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden // *Diabet. Med.* – 2010. – Vol.27. - №7. – P. 791–7.
121. Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/ Management*. 7<sup>th</sup> Edition.
122. Smyk Daniel S., Rigopoulou Eirini I., Koutsoumpas Andreas L., Kriese Stephen, Burroughs Andrew K., and Bogdanos Dimitrios P.. Autoantibodies in Autoimmune Pancreatitis // *International Journal of Rheumatology*. – 2012. Article ID 940831, 8 pages doi:10.1155/2012/940831.
123. Sugiu K., Kamada T., Ito M., Kaya S., Tanaka A., Kusunoki H., Hata J., Haruma K. Anti-parietal cell antibody and serum pepsinogen assessment in screening for gastric carcinoma // *Dig Liver Dis.* - 2006. – Vol.38. - №5. – P. 303-7.
124. Talley S.J., Bytzer P., Hammer J. et al. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 1033–1038.
125. Talwalkar J.A., Souto E., Jorgensen R.A., Lindor K.D. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2003. -Vol1. – P. 297–302.
126. Tanaka S., Kobayashi T., Nakanishi K.. Corticosteroid- responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis: pathological examinations of the endocrine and exocrine pancreas // *Annals of the New York*

- Academy of Sciences. – 2002. - Vol. 958. - P. 152–159.
127. Taniguchi T., Okazaki K., Okamoto M. Highprevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas // *Pancreas*. – 2003. - Vol. 27. - №1. - P. 26–30.
  128. Taylor M. Triolo, B.S Taylor K. Armstrong, B.S., Kim McFann, Liping Yu, Marian J. Rewers, Georgeanna J. Klingensmith, George S. Eisenbarth, and Jennifer M. Barker. Additional Autoimmune Disease Found in 33% of Patients at Type 1 Diabetes Onset // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. - №5. – P. 1211–1213.
  129. Thomas M.C., Richard J.M. Anemia in patients with type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol.89. - №9. - P.4359-4363.
  130. Tozzoli R., Kodermaz G., Perosa A.R., Tampoia M., Zucano A., Antico A., Bizzaro N. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases // *Autoimmun Rev.* – 2010. – Vol.10. - №2. – P.80-3.
  131. Tsirogianni A., Pipi E., Soufleros K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus.// *Autoimmun Rev.* - 2009. - Vol.8. - №8. P. 687-91.
  132. Tsuneyama K., Baba H., Kikuchi K., Nishida T., Nomoto K., Hayashi S., Miwa S., Nakajima T., Nakanishi Y., Masuda S., Terada M., Imura J., Selmi C. Autoimmune features in metabolic liver disease: a single-center experience and review of the literature // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2013. – Vol.45. - №1. – P. 143-8
  133. Valerio G., Maiuri L., Troncone R. et al., Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus // *Diabetologia.* - 2002. - Vol.45. - №12. - P. 1719–1722.

134. Van Belle T.L., Coppieters K.T., von Herrath M.G. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies // *Physiol Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 79–118.
135. Van den Driessche A., Eenkhoorn V., Van Gaal L., De Block C.: Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: A clinical review // *Neth. J. Med.* – 2009. - Vol.67. - №11. – P. 376- 387.
136. Van der Werf N., Kroese F.G., Rozing J., Hillebrands J.L. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2007. – Vol.23. - №3. – P. 169–183.
137. Vanoli A., La Rosa S., Luinetti O., Klersy C., Manca R., Alvisi C., Rossi S., Trespi E., Zangrandi A., Sessa F., Capella C., Solcia E. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions // *Hum Pathol.* – 2013. May 2. pii: S0046-8177(13) 00088-9. doi: 10.1016/j.humpath. 2013. 02.005. [Epub ahead of print].
138. Venerito M., Selgrad M., Malfertheiner P. *Helicobacter pylori*: Gastric Cancer and Extragastric Malignancies - Clinical aspects // *Helicobacter.* – 2013. – Vol.18. - Suppl 1. – P. 39-43.
139. Wäagner Ana M., Santana A., Hernández M., Wiebe J.C., Javier Nóvoa and Didac Maurici. Predictors of associated autoimmune diseases (AAID) in families with type 1 diabetes (T1D). Results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC) // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2011. – Vol. 27. - №5. - P. 493–498. doi:10.1002/dmrr.1189.
140. Wenzlau J.M., Gardner T.J., Frisch L.M., Davidson H.W., Hutton J.C. Development of a novel autoantibody assay for autoimmune gastritis in type 1 diabetic individuals. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2011. – Vol.27. - №8. - P. 887-90.
141. Wesierska-Gadek J., Penner, E. Nuclear antigens. In: McFarlane, I.G.,

- Williams R. (eds.). R.G. Landes, Austin. Molecular basis of autoimmune hepatitis. – 1996. – P. 24–44.
142. Weumann William L., Coss E., Rugge M., Genta R.M. Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2010. - Vol.10. – P. 529-541.
  143. Yan-Ling Wu,, Yan-Ping Ding, Jian Gao, Yoshimasa Tanaka, and Wen Zhang, van der Werf N., Kroese F.G., Rozing J. et al. Risk Factors and Primary Prevention Trials for Type 1 Diabetes // *Int J Biol Sci*. - 2013. – Vol. 9. - №7. - P.666–679.
  144. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // *Dig. Dis. Sci*. – 1995. – Vol. 40. – P. 1561–1568.
  145. Zauli D., Tosti A., Biasco G., Miserocchi F., Patrizi A., Azzaroni D., Andriani G., Di Febo G., Callegari C. Prevalence of autoimmune atrophic gastritis in vitiligo // *Digestion*. – 1986. – Vol.34. - №3. – P.169-72.
  146. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G.K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A., Dalekos G.N., Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis - current management and challenges. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2013. – Vol.38. -№8. – P. 887-913.