

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ  
И ПАТОГЕНЕЗЕ ИНСУЛИНОЗАВИСИМОГО  
САХАРНОГО ДИАБЕТА  
(Литературный обзор)**

*И.В. Пак*

---

Изложены современные представления об этиологии и патогенезе инсулинозависимого сахарного диабета. Показана роль взаимодействия генетических факторов с различными вирусами и цитотоксическими химическими веществами, влияющими на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, приводящими к селективному и прогрессирующему их повреждению. Отмечена значительная роль аутоиммунных процессов.

*Ключевые слова:* этиология; патогенез; инсулинозависимый сахарный диабет; аутоиммунный процесс.

В настоящее время общепризнано, что сахарный диабет – синдром, который проявляется гипергликемией, глюкозурией и сопряженными с ними другими нарушениями обмена веществ.

За период опубликования рекомендаций Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету (1985 г.) получены многочисленные данные о патогенезе сахарного диабета, которые отличаются от данных, служивших основой для его классификации. Согласно новой классификации ВОЗ (1999 г.) сахарный диабет (СД) подразделяют на диабет 1-го и 2-го типа. К диабету 1-го типа предложено относить те нарушения углеводного обмена, развитие которых обусловлено де-

струкцией островковых клеток поджелудочной железы с склонностью к кетоацидозу. В том случае, когда деструкция и уменьшение количества  $\beta$ -клеток обусловлены иммунным или аутоиммунным процессом, СД принято считать аутоиммунным. В тех же случаях, когда имеют место также деструкция и уменьшение числа  $\beta$ -клеток со склонностью к кетоацидозу, но этиология и патогенез неизвестны, предложено СД 1-го типа относить к идиопатическому диабету [1].

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) – аутоиммунное заболевание, развивающееся при наследственной предрасположенности к нему, под действием провоцирующих факторов

внешней среды. Имеет значение взаимодействия множества генетических факторов с внешними факторами, в частности с различными вирусами и цитотоксическими химическими веществами, влияющими на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы (ПЖ) даже в субпороговых концентрациях. М.И. Балаболкин [2] считает, что вероятность развития заболевания повышают следующие факторы риска ИЗСД:

- отягощенная по сахарному диабету наследственность;
- аутоиммунные эндокринные заболевания (зоб Хашимото, диффузный токсический зоб, болезнь Аддисона и др);
- вирусные инфекции, вызывающие воспаление островков Лангерганса (инсулит) и поражение  $\beta$ -клеток.

В настоящее время окончательно доказана роль генетического фактора как основной причины сахарного диабета. ИЗСД считается полигенным, т. е. многофакторным заболеванием, в основе которого лежат мутации генов, которые определяют индивидуальный, генетически обусловленный ответ организма и  $\beta$ -клеток на различные антигены. Гипотеза полигенного наследования ИЗСД предполагает, что при ИЗСД имеются два мутантных гена, которые рецессивным путем передают по наследству предрасположенность к аутоиммунному поражению инсулярного аппарата или повышенную чувствительность  $\beta$ -клеток к вирусным антигенам, либо ослабленный противовирусный иммунитет [3].

Согласно выдвинутой авторами теории, генетическая предрасположенность к ИЗСД связана с определенными генами HLA-системы, которые считаются маркерами этой предрасположенности. В зависимости от типа кодируемых белков и их роли в развитии иммунных реакций, гены главного комплекса гистосовместимости подразделяются на три класса. Гены I класса включают локусы A, B, C, которые кодируют антигены, присутствующие во всех ядросодержащих клетках, их функция заключается прежде всего в защите от инфекции, особенно вирусной. Гены II класса расположены в D-области, которая включает локусы DP, DQ, DR. Гены этих локусов кодируют антигены, которые экспрессируются только на иммунокомпетентных клетках-моноцитах, T- и B-лимфоцитах. Гены III класса кодируют компоненты комплемента, фактора некроза опухоли (ФНО) и транспортеров, связанных с процессингом антигена.

По данным А. Kukreja и N. Maclaren [4], наличие генетической предрасположенности к

ИЗСД предполагает ослабление противовирусного иммунитета и подверженность цитотоксическому повреждению  $\beta$ -клеток вирусами и химическими агентами. Наиболее часто появлению ИЗСД предшествуют следующие вирусные инфекции: краснуха (вирус краснухи имеет тропизм к островкам ПЖ, накапливается и может реплицироваться в них); вирус Коксаки, вирус гепатита В (может реплицироваться в инсулярном аппарате); эпидемического паротита (через 1–2 года после эпидемии паротита резко увеличивается заболеваемость ИЗСД у детей); инфекционного мононуклеоза; цитомегаловирус; вирус гриппа и др.

М.И. Балаболкин, В.А. Сарана, Л.А. Стулий и соавт. [5] полагают, что деструкция  $\beta$ -клеток под действием бетацитотропных вирусов и химических веществ является причиной образования аутоантител вследствие изменения антигенной структуры мембраны клетки с последующими цитотоксическими реакциями, такими как антителозависимая клеточная токсичность и комплементопосредованная цитотоксичность.

М.И. Балаболкин [2] считает, что вирусная инфекция у лиц с генетической предрасположенностью к ИЗСД предполагает развитие заболевания следующим образом:

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

Е.Н. Злобина и И.И. Дедов [6] отмечают, что в патогенетическом плане различают три вида ИЗСД: вирусиндуцированный, аутоиммунный и смешанный, аутоиммунно-вирусиндуцированный. Согласно Копенгагенской модели, (Negr и соавт., 1989, цит. по [6]) патогенез ИЗСД выглядит следующим образом:

- антигены бетацитотропных факторов (вирусы, цитотоксические химические вещества и др.), поступившие в организм повреждают островковые клетки и приводят к высвобождению антигена  $\beta$ -клеток; с другой стороны, поступившие извне антигены взаимодействуют с макрофагом, фрагменты антигена связываются с HLA-антигенами локуса D и образовавшийся комплекс выходит на поверхность макрофага (т. е. происходит экспрессия антигенов DR). Индуктором экспрессии HLA-DR является  $\alpha$ -интерферон, который производится T-лимфоцитами-хелперами;

- макрофаг становится антигенпредставляющей клеткой и секретирует цитокин интерлейкин-1, который вызывает пролиферацию Т-лимфоцитов-хелперов, а также угнетает функцию β-клеток островков Лангерганса;
- под влиянием интерлейкина-1 стимулируется секреция Т-лимфоцитами-хелперами лимфокинов: γ-интерферона и ФНО;
- γ-интерферон и ФНО непосредственно участвуют в деструкции β-клеток островков Лангерганса. Кроме того, γ-интерферон индуцирует экспрессию антигенов HLA II класса на клетках эндотелия капилляров, а интерлейкин-1 увеличивает проницаемость капилляров и вызывает экспрессию антигенов HLA I и II классов на β-клетках островков Лангерганса. β-клетка, экспрессировавшая HLA-DR, сама становится аутоантигеном, таким образом формируется порочный круг деструкции новых β-клеток.

Известна также Лондонская модель деструкции β-клеток (Bottazzo и соавт., 1986, цит. по [6]). В 1983 г. Bottazzo обнаружил аберрантную (т. е. не свойственную норме) экспрессию молекул HLA-D-локуса на β-клетках островков Лангерганса у больных ИЗСД. Этот факт является основным в данной модели деструкции β-клеток. Механизм повреждения β-клеток запускается взаимодействием внешнего антигена (вируса, цитотоксического фактора) с макрофагом (также, как и в Копенгагенской модели). Аберрантная экспрессия антигенов DR3 и DR4 на β-клетках индуцируется влиянием ФНО и γ-интерферона при высокой концентрации интерлейкина-1. β-клетка становится аутоантигеном. Островок Лангерганса инфильтрируется Т-хелперами, макрофагами, плазматическими клетками, продуцируется большое количество цитокинов, развивается выраженная иммуновоспалительная реакция с участием цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Все это ведет к деструкции и гибели островковых-клеток.

В последнее время важное значение в деструкции β-клеток придано оксиду азота (NO). Оксид азота образуется в организме из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы. Установлено, что в организме имеется три изоформы NO-синтазы: эндотелиальная, нейрональная и индуцированная (иNO-синтаза). Под влиянием иNO-синтазы из L-аргинина образуется оксид азота, обладающий цитотоксическим и цитостатическим эф-

фектами. А. Kukreja и N Maclaren [4] выявили, что под влиянием интерлейкина-1 происходит экспрессия иNO-синтазы в β-клетках островков Лангерганса, и непосредственно в β-клетках образуется большое количество цитотоксического оксида азота, вызывающего их деструкцию и угнетающего секрецию инсулина. Ген иNO-синтазы локализуется на 11-й хромосоме рядом с геном, кодирующим синтез инсулина. В связи с этим существует предположение, что в развитии ИЗСД имеют значение одновременные изменения структуры этих генов в 11-й хромосоме.

Основываясь на вышеизложенных данных, Е.Н. Злобина, И.И. Дедов [7] предполагают следующую последовательность развития ИЗСД.

1. Генетическая предрасположенность, обусловленная наличием определенных антигенов HLA-системы, а также генами 11-й и 10-й хромосом.

2. Инициация аутоиммунных процессов в β-клетках островков под влиянием бетатропных вирусов, цитотоксических веществ и каких-либо других неизвестных факторов. Важнейшим моментом на этой стадии является экспрессия β-клетками HLA-DR-антигенов, в связи с чем они становятся аутоантигенами, что вызывает развитие ответной аутоиммунной реакции организма.

3. Стадия активных иммунологических процессов с образованием антител к β-клеткам, инсулину и развитием аутоиммунного инсулита.

4. Прогрессивное снижение секреции инсулина, стимулированной глюкозой (1-й фазы секреции инсулина).

5. Клинически явный диабет (манифестация сахарного диабета). Эта стадия развивается, когда происходит деструкция и гибель 85–90 % β-клеток. По данным Wallenstein (1988, цит. по [6]) при этом еще определяется остаточная секреция инсулина, причем антитела на нее не влияют. У многих больных после проведенной инсулинотерапии наступает ремиссия заболевания (“медовый месяц диабетика”). Ее длительность и выраженность зависит от степени повреждения β-клеток, их способности к регенерации и уровня остаточной секреции инсулина, а также тяжести и частоты сопутствующих вирусных инфекций.

6. Деструкция β-клеток, отсутствие секреции инсулина и С-пептида. Возобновление клинических признаков сахарного диабета, полная инсулинзависимость.

Таким образом, резюмируя все вышеизложенное, можно сделать вывод, что сахарный диабет 1-го типа характеризуется абсолютным или относительным дефицитом инсулина, вызванным аутоиммунным процессом, который приводит к селективному и прогрессирующему повреждению  $\beta$ -клеток ПЖ у предрасположенных лиц. В развитии этого процесса имеют значение как генетическая предрасположенность, так и факторы внешней среды. Генетическая предрасположенность к сахарному диабету 1-го типа обусловлена многими различными генами, среди которых гены HLA-системы играют наибольшую роль. Предрасположенность к СД 1-го типа сочетается с генами комплекса HLA DR3, DR4 или DR3/DR4 и определенными аллелями локуса HLA DQ [1]. Однако, генетическая предрасположенность может оказаться недостаточной для того, чтобы обусловить развитие заболевания. Большую роль играют, вероятно, приобретенные факторы, такие как вирусная инфекция и аутоиммунные процессы. Однако и эти факторы могут вызвать диабет только у генетически предрасположенных лиц.

### *Литература*

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994. 384 с.
2. Балаболкин М.И., Гаврилюк Л.И. // Терапевтический архив. 1981. № 5. С. 144–150.
3. Балаболкин М.И. и др. Новая классификация, критерии диагностики и показатели компенсации сахарного диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская // Терапевтический архив. 2000. № 10. С. 5–10.
4. Балаболкин М.И., Сарана В.А., Стулий Л.А. и др. // Вестн. АМН СССР, 1982. № 2. С. 33–39.
5. Дедов И.И. и др. Эпидемиология инсулинозависимого сахарного диабета / И.И. Дедов, Ю.И. Сунцов, С.В. Кудряков и др. // Проблемы эндокринологии. 1998. № 2. С. 47–51.
6. Злобина Е.Н., Дедов И.И. Современные концепции иммунопатогенеза инсулинозависимого сахарного диабета. Проблемы эндокринологии. № 9. 1993. С. 51–58.
7. Kukreja A., Maclaren N. Autoimmunity and diabetes // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. № 12. 1999. P. 4371–4378.