

Дослідження нового показника автоімунного навантаження в генезі цукрового діабету 1 типу

Мета роботи — пошук нового маркера автоімунного накопичення в генезі цукрового діабету (ЦД) 1 типу.

Матеріали та методи. За допомогою імуноферментного методу проведено дослідження рівня антитіл до білка eEF1A1 в крові 45 хворих на ЦД 1 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському обласному ендокринологічному диспансері з березня по червень 2017 р. Статеві та вікові структури досліджуваної групи нараховувала 25 (55,6%) жінок та 20 (44,4%) чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 17 до 67 років, а середній вік манифестації хвороби в основній групі складав $(15,7 \pm 0,4)$ року (період початку лікування після підтвердження діагнозу у хворих на ЦД 1 типу коливався від 1 до 15 років). Контрольну групу склали 35 осіб відповідного віку та статі, де в родині заперечували наявність ЦД.

Результати та обговорення. При порівнянні основних клінічних особливостей соматичних захворювань в обох групах виявлено достовірне ($p < 0,05$) домінування ускладнень ЦД в основній групі: серцево-судинної (35,6%), офтальмологічної (55,6%) патологій, ураження нервової системи (66,7%). У 28 (62,2%) хворих на ЦД 1 типу виявили поєднання ускладнень кількох систем організму, що залежало від тяжкості перебігу у них вказаної патології.

Висновки. Певна концентрація антитіл до білка eEF1A1 у крові осіб з ЦД продемонструвала високий рівень діагностично значущих антитіл (від 1: 320 до 1: 640) у 10 (22,2%) хворих на ЦД, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало дані групи контролю. Подальше розширення групи хворих ЦД 1 типу допоможе краще оцінити можливість впровадження автоантитіл до білка eEF1A1 як уточнюючого маркера для діагностики цієї автоімунної патології.

Ключові слова:

цукровий діабет 1 типу, автоантитіла до білка eEF1A1, діагностичний маркер автоімунного накопичення цукрового діабету 1 типу.

За даними ВООЗ, сьогодні від цукрового діабету (ЦД) страждають близько 4–6% людей у світі (понад 260 млн, а до 2025 р. прогнозується понад дворазове збільшення кількості хворих [2, 4]. Загрозлива тенденція до поширення ЦД спостерігається і в Україні, де показник захворюваності становить близько 2,5% від загальної кількості населення, а в 2017 р. було зареєстровано 203 випадки ЦД 1 типу на 100 тис. населення [3].

Для ЦД характерний запуск основних механізмів дії тригерних чинників, зокрема підвищена імуногенність, що індукує імунну відповідь і запускає розвиток автоімунних процесів, а також зумовлює продукцію різних автоантитіл [6].

За даними відомих досліджень, був знайдений основний антиген, який є головною мішенню для аутоантитіл, пов'язаних з розвитком інсулінозалежного діабету, — декарбоксилаз глютамінової кислоти (GADA) [8]. Антитіла до GADA — це антитіла до основного антигена β -клітин підшлункової залози, присутні в більшості пацієнтів з інсулінозалежним ЦД 1 типу. Антитіла до GADA, як інформативний маркер для ідентифікації переддіабету та виявлення індивідумів з висо-



**З.В. Осадчук¹,
Г.Р. Акоюн¹,
Ю.М. Вендзилович²,
Н.Р. Данилевич²,
Н.І. Кіцера¹,
І.Б. Ковалів¹,
О.В. Новосильна³**

¹ ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів

² Львівський обласний ендокринологічний диспансер

³ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Осадчук Зоряна Василівна
к. мед. н., ст. наук. співр.
відділення клінічної генетики

79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31а
E-mail: nkitsera@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
4 квітня 2019 р.

ким ризиком розвитку ЦД 1 типу, свідчать про автоімунні механізми деструкції острівцевого апарату підшлункової залози. У таких людей спостерігається також підвищений ризик інших автоімунних розладів. Під час асимптомного розвитку ЦД антитіла до GADA можуть бути виявлені в пацієнтів і за 7 років до клінічного прояву хвороби [1, 5].

У 2014 р. у журналі *Diabetes* було опубліковано статтю корейських вчених про виявлення нового маркера ЦД 1 типу — автоантитіл до білка eEF1A1 у корейській популяції. eEF1A1 (Eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1) — білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 6-ї хромосоми. За результатами дослідження ці автоантитіла були виявлені приблизно у 30% зразків крові хворих на ЦД 1 типу і не виявлені у хворих на ЦД 2 типу та в контрольній групі [7, 9]. Це єдине дослідження, яке ми знайшли у медичній літературі з посиланням на виявлення рівня білка eEF1A1 у крові хворих на ЦД 1 типу. Тому ми не мали можливості порівняти відповідні дані з даними інших науковців.

Важливо зазначити, що за умови відсутності в крові хворих на ЦД 1 типу антитіл GADA, у 31,8% пацієнтів було виявлено автоантитіла до білка eEF1A1, які можна розглядати як новий маркер для діагностики ЦД 1 типу. Якість діагностики зростала із 76% — при детекції тільки GADA — до 86% при використанні GADA і нового маркера. Доведено, що ці автоантитіла не виявляються при хворобі Грейвса ($p < 0,005$) [7].

Пошук нових автоімунних маркерів може бути корисним для скринінгу жінок з гестаційним ЦД з метою оцінки ризику погіршення захворювання, а також у педіатричній діабетології під час вибору адекватної терапії дітей, хворих на ЦД.

Мета роботи — пошук нового маркера автоімунного накопичення в генезі цукрового діабету 1 типу.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз рівня антитіл до білка eEF1A1 у крові хворих на ЦД 1 типу та в контрольній групі.
2. Вивчити клінічні особливості соматичних захворювань в обох групах.

Об'єкт дослідження: випадки ЦД 1 типу у хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському обласному ендокринологічному диспансері (45 пацієнтів), та 35 осіб контрольної групи.

Матеріали та методи

Основну групу склали 45 пацієнтів із ЦД 1 типу, які перебували на стаціонарному ліку-

ванні у Львівському обласному ендокринологічному диспансері з березня по червень 2017 р. У контрольну групу входили 35 осіб відповідного віку і статі, де в родині заперечували наявність ЦД. Статеві та вікові структури досліджуваної групи були різною: група нараховувала 25 (55,6%) жінок та 20 (44,4%) чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 17 до 67 років, а середній вік манифестації хвороби в основній групі склав $(15,7 \pm 0,4)$ року (період початку лікування після підтвердження діагнозу у хворих на ЦД 1 типу коливався від 1 до 15 років).

Обстеження хворих та формування основної і контрольної груп проведено за допомогою клінічного та клініко-генеалогічного методів. Для визначення рівня автоантитіл до білка eEF1A1 у крові пацієнтів використано метод імуноферментного аналізу співробітниками лабораторії біосинтезу білка Інституту молекулярної біології і генетики НАН України (Київ) в рамках наукової співпраці. Статистична обробка отриманих результатів проведена за загальноприйнятими методами.

Результати та обговорення

Здебільшого, в основній групі у 37 (82,2%) пацієнтів перебіг патології був тяжким (тяжка ювенільна форма, лабільний перебіг), а у решти 8 (17,8%) осіб — середньої тяжкості. Клінічний огляд та аналіз даних медичної документації свідчить про те, що у більшості хворих на ЦД 1 типу фахівці-ендокринологи діагностували серйозні ускладнення: полінейропатії — у 30 (66,7%) пацієнтів, ретинопатії — у 25 (55,6%), нефропатії — у 12 (26,7%). Природно, що у багатьох — 28 (62,2%) пацієнтів основної групи лікарі виявили поєднання наведених ускладнень, що залежало від тяжкості перебігу ЦД.

Попри значний відсоток захворювань серцево-судинної системи у вигляді гіпертонічної хвороби II–III ступеня у 16 (35,6%) хворих на ЦД 1 типу, структура супутньої соматичної патології в основній групі була наступною: найчастіше виявлялися захворювання шлунково-кишкового тракту (ентеропатії, хронічні холециститу) — у 10 (22,2%) та сечовидільної системи — у 11 (24,4%) випадках, ендокринної системи (автоімунні тиреоїдити у 5 (11,1%) випадках), опорно-рухового апарату (артрити у 6 (13,3%) випадках) та дихальної системи (хронічний бронхіт) в 1 (2,2%) випадку.

Водночас спектр супутньої соматичної патології в контрольній групі був наступним. Найчастіше в осіб старшого віку виявлялися захворювання: серцево-судинної системи, зокрема гіпертонічна хвороба I ступеня — у 3 (8,6%) осіб;

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на цукровий діабет 1 типу та осіб групи контролю

Патологія	Основна група (n = 45)		Контрольна група (n = 35)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Серцево-судинна система	16	36,6	3	8,6	< 0,05
Дихальна система	1	2,2	1	2,9	> 0,05
ШКТ	10	22,2	5	14,3	< 0,05
Сечовидільна система	12	26,7	1	2,9	< 0,05
Ендокринна система	5	11,1	3	8,6	> 0,05
Опорно-руховий апарат	6	13,3	—	—	< 0,05
Нервова система	30	66,7	—	—	< 0,05
Офтальмологічна патологія	25	55,6	1	2,9	< 0,05

Таблиця 2. Порівняння рівня титру автоантитіл до білка eEF1A1 в крові хворих на цукровий діабет 1 типу та осіб групи контролю

Титр антитіл	Основна група (n = 45)		Контрольна група (n = 35)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Від 1 : 20 до 1 : 160	4	8,9	2	5,7	> 0,05
Від 1 : 320 до 1 : 640	10	22,2	0	0	< 0,05
Усього	14	31,1	2	5,7	> 0,05

ендокринної системи (дифузний зоб) — у 3 (8,6%) та шлунково-кишкового тракту (хронічні гастродуоденіти та холециститу) — у 5 (14,3%) випадках. Також у контрольній групі виявлено по одному випадку (2,9%) хвороб дихальної, сечовидільної систем та офтальмологічної патології.

Порівняння клінічних характеристик осіб основної та контрольної груп представлено в табл. 1.

Необхідно відзначити суттєво вищий відсоток випадків і статистично достовірну перевагу ($p < 0,05$) офтальмологічних захворювань (55,6%), ураження нервової системи у 30 (66,7%) та серцево-судинної системи у 16 (35,6%) хворих за рахунок ускладнень ЦД в основній групі.

Зважаючи на постійно зростаючу кількість випадків швидкоплинного ЦД у нашій популяції та, відповідно, домінуючий відсоток саме цього виду діабету у хворих основної групи, було розпочато пошук нових маркерів для уточнюючої діагностики: проводилося визначення титру автоантитіл до білка eEF1A1 у крові хворих на ЦД 1 типу та осіб групи контролю.

У табл. 2 представлено розподіл титрів автоантитіл до білка eEF1A1, виявлених у крові хворих на ЦД 1 типу та осіб групи контролю.

Антитіла до білка eEF1A1 були відсутні у 31 (68,9%) пацієнта із ЦД 1 типу та 33 (94,3%) осіб контрольної групи.

Низькі титри автоантитіл до білка eEF1A1 спостерігалися в 4 (8,9%) хворих на ЦД 1 типу та 2 (5,7%) осіб групи контролю. На відміну від здорових осіб, діагностично значущі антитіла до

білка eEF1A1 у вищій концентрації (від 1 : 320 до 1 : 640) було зафіксовано в 10 (22,2%) хворих на ЦД 1 типу основної групи, що достовірно відрізнялося ($p < 0,05$) від даних групи контролю.

Висновки

1. Авторами вперше досліджено білок eEF1A1 як показник автоімунного накопичення в генезі ЦД 1 типу і як імовірний новий маркер для уточнюючої діагностики цієї тяжкої ендокринної патології.

2. При порівнянні основних клінічних особливостей соматичних захворювань в обох групах виявлено домінування ускладнень ЦД в основній групі (значно вищі відсотки випадків серцево-судинної (35,6%), офтальмологічної (55,6%) патологій та ураження нервової системи (66,7%).

3. Аналіз рівня антитіл до білка eEF1A1 у крові осіб груп порівняння виявив вищу концентрацію діагностично значущих антитіл (від 1 : 320 до 1 : 640) у 10 (22,2%) хворих на ЦД, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало дані групи контролю.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні розпочатого вивчення і розширенні груп досліджень з метою оцінки отриманих результатів для вдосконалення своєчасної діагностики і надання додаткової фахової допомоги пацієнтам.

За умов масштабніших досліджень можливо також провести порівняння рівня автоімунного накопичення з використанням нового перспективного маркера (eEF1A1) в генезі ЦД 1 типу у дорослих пацієнтів і дітей.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Г.Р. Акоюн, З.В. Осадчук; збір матеріалу — Ю.М. Вендзилович, З.В. Осадчук, Н.Р. Данилевич, Н.І. Кицера; обробка матеріалу — І.Б. Ковалів, О.В. Новосильна; написання тексту — З.В. Осадчук, Н.І. Кицера; статистичне опрацювання даних — З.В. Осадчук; редактування тексту — З.В. Осадчук, Н.І. Кицера.

Список літератури

1. Зак К., Попова Р. Иммуная интервенция в терапии сахарного диабета (аналитический обзор) // *Диабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*.— 2015.— № 1 (4).— С. 86.
2. Кондрацька І.М. Структура ендокринної патології в Україні. Основні принципи лікування хворих з цукровим діабетом (лекція) // *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром*.— 2015.— № 5 (IV) — С. 73—77.
3. Кравченко В.І., Халангот М.Д., Кульчинська Я.Б. Створення постійно діючого державного реєстру «Система нагляду хворих на цукровий діабет у науково-практичних рішеннях // *Ендокринологія*.— 2005.— Т. 10.— № 1.— С. 69—75.
4. Тимченко А.М., Караченцев Ю.І., Місюра К.В. Реєстр хворих на цукровий діабет у науково-практичних рішеннях // *Експериментальна та клінічна ендокринологія: від терапії до практики (Шості Данилевські читання)*.— 2007.— С. 110—112.
5. Bosi E., Boulware D.C., Becker D.J. et al. Impact of Age and Antibody Type on Progression From Single to Multiple Autoantibodies in Type. 1 Diabetes Relatives // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2017.— Vol. 102 (8).— P. 2881—2886. doi: 10.1210/jc.2017-00569.
6. Gorus F.K., Balti E.V., Messaaoui A. et al. Twenty-Year Progression Rate to Clinical Onset According to Autoantibody Profile, Age, and HLA-D.Q Genotype in a Registry-Based Group of Children and Adults With a First-Degree Relative With Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*.— 2017.— Vol. 40 (8).— P. 1065—1072. doi: 10.2337/dc16—2228.
7. Koo B.K., Chae S., Kim K.M. et al. Identification of novel autoantibodies in type. 1 diabetic patients using a high-density protein microarray // *Diabetes*. 2014.— Vol. 63 (9).— P. 3022—3032 doi: 10.2337/db13-1566.
8. Louraki M., Katsalouli M., Kanaka-Gantenbein C. et al. The prevalence of early subclinical somatic neuropathy in children and adolescents with Type. 1 diabetes mellitus and its association with the persistence of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) and islet antigen-2 (IA-2) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016.— Vol. 117.— P. 82—90 doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.044.
9. Maruyama T., Nara K., Yoshikawa H., Suzuki N. Tlx, a member of the non-receptor tyrosine kinase of the Tec family, forms a complex with poly (ADP-ribose) polymerase 1 and elongation factor 1alpha and regulates interferon-gamma gene transcription in Th1 cells // *Clin. Exp. Immunol.*— 2007.— Vol. 147.— P. 164—175.

З.В. Осадчук¹, Г.Р. Акоюн¹, Ю.М. Вендзилович², Н.Р. Данилевич², Н.І. Кицера¹, І.Б. Ковалів¹, О.В. Новосильна³

¹ТУ «Інститут наследственной патологии НАМН Украины», Львов

²Львовский областной эндокринологический диспансер

³Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ

Исследование нового показателя аутоиммунного накопления в генезе сахарного диабета 1 типа

Цель работы — поиск нового маркера аутоиммунного накопления в генезе сахарного диабета (СД) 1 типа.

Материалы и методы. С помощью иммуноферментного метода проведены исследования уровня антител к белку eEF1A1 в крови 45 больных СД 1 типа, находившихся на стационарном лечении во Львовском областном эндокринологическом диспансере с марта по июнь 2017 г. Исследуемая группа насчитывала 25 (55,6%) женщин и 20 (44,4%) мужчин. Возраст пациентов колебался от 17 до 67 лет, а средний возраст манифестации болезни в основной группе составлял (15,7 ± 0,4) года (период начала лечения после подтверждения диагноза у больных СД колебался от 1 до 15 лет). Контрольную группу составили 35 лиц соответствующего возраста и пола, где в семье отрицали наличие СД.

Результаты и обсуждение. При сравнении основных клинических особенностей соматических заболеваний в обеих группах выявлено достоверное ($p < 0,05$) доминирование осложнений СД в основной группе: сердечно-сосудистой (35,6%), офтальмологической (55,6%) патологий, поражения нервной системы (66,7%). У 28 (62,2%) больных СД 1 типа наблюдалось сочетание осложнений нескольких систем организма, что зависело от тяжести течения болезни.

Выводы. Определенная концентрация антител к белку eEF1A1 в крови лиц с СД продемонстрировала высокий уровень диагностически значимых антител (от 1 : 320 до 1 : 640) у 10 пациентов (22,2%), что достоверно ($p < 0,05$) превышало данные контрольной группы. Дальнейшее расширение группы больных СД 1 типа поможет лучше оценить возможность внедрения аутоантител к белку eEF1A1 как уточняющего маркера для диагностики этой аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, аутоантитела к белку eEF1A1, диагностический маркер аутоиммунного накопления сахарного диабета 1 типа.

Z.V. Osadchuk¹, H.R. Akopyan¹, Yu.M. Vendzylovych², N.R. Danylevych², N.I. Kitsera¹, I.B. Kovaliv¹, O.V. Novosylna³

¹SI «Institute of Hereditary Pathology of Medical Sciences of Ukraine», Lviv

²Lviv Regional Endocrinological Dispensary

³Institute of Molecular Biology and Genetics of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

Investigation of a new indicator of autoimmune accumulation in the genesis of type I diabetes mellitus

Objective – the search for the new marker of autoimmune accumulation in the genesis of type I diabetes mellitus (DM-1).

Materials and methods. With the use of immune enzymatic assay, investigations have been performed of the levels of antibodies to eEF1A1 protein in the blood of 45 in-hospital patients with DM-1, treated in Lviv Regional Endocrine dispensary from March to June of the year 2017. The investigated group consisted of 25 (55,6 %) women and 20 (44,4 %) men. Patients' age ranged 17 to 67 years. The mean duration of the disease manifestation in the main group was (15.7 ± 0.4) years (the period of the treatment start after the DM diagnosis confirmation varied 1 to 15 years). The control group consisted of 35 age- and gender-matching subjects, without family DM history.

Results and discussion. The comparison of the main clinical peculiarities of the somatic diseases in both groups revealed the significant ($p < 0.05$) prevalence of the DM complications in the main group: cardiovascular (35.6 %), ophthalmic (55.6 %) pathologies, neurological disorders (66.7 %). In 28 (62,2 %) DM-1 patients, the combined complications of several systems were observed, that depended on the severity of the disease course.

Conclusions. The determined concentration of antibodies to the eEF1A1 protein in the blood of subjects from the comparison groups demonstrated a higher level of diagnostically significant antibodies (from 1 : 320 to 1 : 640) in 10 patients (22.2 %), which significantly ($p < 0.05$) exceeded data from control group. Further expansion of the group of patients with type 1 DM for research would promote better evaluation of the possibility of the introduction of antibodies to eEF1A1 protein as a specifying marker for diagnosis of this autoimmune pathology.

Key words: type I diabetes mellitus, autoantibody to eEF1A1 protein, diagnostic marker of autoimmune accumulation of type 1 diabetes mellitus.