

УДК 616-092

Влияние антител различных порядков к инсулину на течение сахарного диабета первого типа до и во время беременности

Проценко А.М.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Актуальность. У женщин с сахарным диабетом первого типа (СД1) повышен риск рождения детей с врожденными аномалиями, доказана связь худших неонатальных исходов с наличием аутоантител (аАТ) к островковым клеткам поджелудочной железы у матерей. Антитела первого порядка (АТ1) к инсулину признаются в настоящее время наиболее информативными иммунологическими маркерами при диагностике и мониторинге патологического процесса при СД1. Значительное влияние на особенности течения СД1 оказывают антитела второго порядка (АТ2), но они плохо изучены, исследований АТ3 к инсулину при СД1 не проводилось.

Цель. Изучить последствия нарушения равновесия в продукции АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину для течения СД1 у женщин во время беременности.

Методы. Антиинсулиновые антитела различного порядка (АТ1, АТ2, АТ3) определяли методом стандартного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Уровень глюкозы в крови беременных определяли в пробах цельной крови (20 мкл) глюкозооксидазным методом на полуавтоматическом анализаторе глюкозы АГКМ-01 (Россия). У беременных женщин динамический контроль за уровнем гликемии проводился 2–3 раза в неделю, а при необходимости – ежедневно. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) определяли на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США) с помощью наборов реагентов Beckman Coulter Diagnostics (США).

Результаты. Исследованных беременных женщин с СД1 мы разделили на группы в соответствии с набором антиинсулиновых аАТ различных порядков до беременности. Показано, что каждой из них свойственны различные особенности клинической картины течения СД1. В случаях, когда уровни АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину не превышают норму, а также при изолированной гиперпродукции АТ1 к инсулину, т.е. в группах 1 и 2, течение СД1 характеризуется отсутствием существенных колебаний уровней гликемии и потребности в инсулине на всём протяжении беременности. Этой категории больных свойственно стабильно субкомпенсированное течение СД1. Самая тяжелая картина течения СД1 характерна для пациенток с преимущественной продукцией антирецепторных АТ2 (3-я группа). У женщин этой группы отмечается аномально высокий уровень гликемии и повышенная потребность в инсулине практически на всем протяжении беременности, но особенно – во 2-м и 3-м триместрах. Развивающиеся при этом гипергликемические состояния носят тяжёлый характер. При гиперпродукции антиинсулиновых АТ3 (4-я группа) течение заболевания имеет, как правило, субкомпенсированный характер, чаще всего проявляющийся во 2-м и 3-м триместрах. Эти состояния нередко чередуются с периодами декомпенсации. У пациенток этой группы определяется высокая (но более низкая по сравнению с 3-й группой) потребность в инсулине, достигающая максимальных значений в 3-м периоде гестации. Нестабильный, субкомпенсированный характер течения СД1 у беременных 4-й группы, по-видимому, обусловлен дисбалансом эффектов, вызываемых АТ2 и АТ3.

Заключение. В процессе беременности у женщин с СД1 отчетливо проявляется зависимость характера течения заболевания от особенностей продукции АТ различного порядка к инсулину: тяжелое, часто некомпенсируемое течение диабета – при высоком уровне АТ2, и наиболее благоприятное, легко нормализуемое – при преобладающей биосинтезе АТ1.

Ключевые слова: сахарный диабет первого типа; беременность; антитела к инсулину; антиидиотипические антитела.

Для цитирования: Проценко А.М. Влияние антител различных порядков к инсулину на течение сахарного диабета первого типа до и во время беременности. Патогенез. 2022; 20(2): 29-37.

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.02.29-37

Для корреспонденции: Проценко Анна Мергеновна, e-mail: biopharm@list.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 27.05.2022

The effect of insulin antibodies of various orders on the course of type 1 diabetes mellitus before and during pregnancy

Protsenko A.M.

Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Background. Women with type 1 diabetes mellitus (DM1) are at an increased risk of having children with congenital abnormalities. The association has been demonstrated of the worst neonatal outcomes with the presence of autoantibodies (aAB) to pancreatic islet cells of mother. First-order insulin antibodies (AB1) are currently recognized as the most informative immunological markers in the diagnosis and monitoring of the pathological process in DM1. Second-order antibodies (AB2) exert a significant effect on features of the course of DM1, however, these antibodies are poorly understood. No studies of insulin AB3 in DM1 have been conducted.

Aim. To study the consequences of the imbalanced production of insulin AB1, AB2, and AB3 for the course of DM1 in women during pregnancy.

Methods. Anti-insulin antibodies of various orders (AB1, AB2, AB3) were determined by a standard solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The blood glucose concentration of pregnant women was measured in 20- μ l samples of whole blood by the glucose oxidase method using a semi-automatic glucose analyzer (AGKM-01, Russia). Glycemia of pregnant women was monitored 2-3 times per week and, if necessary, daily. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) was measured with an AU480 biochemical analyzer (Beckman Coulter, USA) using Beckman Coulter Diagnostics reagent kits (USA).

Results. Pregnant women with DM1 were divided into groups based on their set of anti-insulin ABs of various orders before pregnancy. Each group was characterized by a specific clinical picture of DM1. In cases, when concentrations of anti-insulin AB1, AB2, and AB3 did not exceed normal levels, or in cases of isolated AB1 overproduction (groups 1 and 2), the course of DM1 was characterized by the absence of significant fluctuations of glycemia and insulin requirements throughout pregnancy. This category of patients was characterized by a stable, subcompensated course of DM1. The most severe course of DM1 was typical for patients with a predominant production of insulin receptor AB2 (group 3). Women of this group had abnormally high levels of glycemia and an increased requirement for insulin almost throughout pregnancy, particularly in the 2nd and 3rd trimesters. The associated hyperglycemic conditions were severe. With overproduction of anti-insulin AB3 (group 4), DM1 was usually subcompensated, most often manifested in the 2nd and 3rd trimesters. These states often alternated with periods of decompensation. Patients of this group had a high (but lower than in group 3) insulin requirement, that reached a maximum in the 3rd gestation period. The unstable, subcompensated course of DM1 in pregnant women of group 4 is apparently due to imbalanced effects of AB2 and AB3.

Conclusion. During pregnancy with DM1, there is a clear dependence of the course of DM1 on the production of anti-insulin ABs of various orders: severe, often uncompensated course of diabetes is associated with a high level of AB2, whereas the most favorable, easily controlled course of DM1 is associated with prevailing biosynthesis of AB1.

Key words: type 1 diabetes mellitus; pregnancy; antibodies to insulin; anti-idiotypic antibodies.

For citation: Protsenko A.M. [The effect of insulin antibodies of various orders on the course of type 1 diabetes mellitus before and during pregnancy]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(2): 29-37 (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.02.29-37

For correspondence: Protsenko Anna Mergenovna, e-mail: biopharm@list.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 27.05.2022

Введение

Известно, что у женщин, страдающих сахарным диабетом первого типа (СД1), значительно увеличиваются риски серьезных осложнений беременности и развития эмбриона/плода. При наличии СД1 осложнённое течение беременности наблюдается у 75–85% женщин, диабетическую фетопатию (ДФ) имеют до 75% новорожденных [1]. Перинатальная заболеваемость и смертность в этой группе новорожденных в 3–9 раз выше, чем у беременных, не страдающих СД1 [2]. У женщин с СД1 повышен риск рождения детей с врожденными аномалиями [1].

Положение осложняется тем, что, даже добившись нормального уровня сахара в крови во время беременности, у пациенток с СД1 не всегда удается кардинально улучшить перинатальные исходы, о чем свидетельствуют многочисленные данные отечественных и зарубежных ученых. При рассмотрении возможных механизмов неблагоприятного влияния СД1 матери на перинатальные исходы многие исследователи в настоящее время пришли к заключению о важнейшей роли изменений в гуморальном звене материнской иммунной системы, а именно, повышенной продукции антител (АТ) к инсулину 1СМ, 3СМ [3, 4]. Показана связь худших неонатальных исходов с наличием аутоантител (аАТ) к островковым клеткам поджелудочной железы у матерей [5].

В литературе обычно рассматривается содержание только идиотипических антител к инсулину, или антител первого порядка (АТ1). Известно, что именно

они появляются в период бессимптомного течения СД1 у взрослых. Кроме того, АТ1 к инсулину признаются в настоящее время наиболее информативными иммунологическими маркерами при диагностике и мониторинге патологического процесса при СД1 [3, 6].

В то же время, по имеющимся данным, значительное влияние на особенности течения СД1 оказывают также антиидиотипические антитела (АИАТ) к инсулину, или антитела второго порядка (АТ2) [7]. Известно [4], что АИАТ (АТ2) к антиинсулиновым АТ1 представляют собой иммунохимическое подобие инсулина и способны специфически взаимодействовать не только с соответствующими АТ1, но и с рецепторами инсулина. Наблюдаемый эффект ингибирования инсулином реакции связывания АТ2 к инсулину с рецепторами инсулина, зависящего от дозы конкурирующего инсулина, указывает не только на специфичность данного взаимодействия, но и подтверждает иммунохимическую идентичность данных АТ2 и инсулина, а, следовательно, предполагает способность данных антител при взаимодействии с инсулиновыми рецепторами влиять на метаболизм глюкозы и, таким образом, на течение самого СД1.

АТ3 к инсулину являются некоторым подобием АТ1 к инсулину, но здесь есть свои особенности. При определении АТ3 на планшеты сорбируют F(ab)₂-фрагменты соответствующих АТ2. Такой подход обеспечивает презентацию поликлональными АТ2 широкого спектра эпитопов белка. Происходит это потому, что вариабельные участки антиидиотипов являются как бы зеркальным отражением детерминант самого белка, его имму-

нохимическими аналогами. Часть эпитопов нативного белка при иммобилизации на планшете могут деформироваться и, таким образом снизится их способность связываться с соответствующими антителами из тестируемой сыворотки. Кроме того, при таком технологическом подходе можно определять содержание антител и к «минорным», скрытым детерминантам белка [8].

Несмотря на то, что многие аспекты влияния иммунных нарушений при СД1 у беременных на перинатальные исходы уже изучены [5, 7, 9], в литературе имеется лишь очень ограниченное число публикаций, касающихся изучения содержания АТ2 к инсулину при диабете [7, 10]. Что касается АТ3 к инсулину при СД1, то, судя по данным литературы, таких исследований не проводилось.

Поэтому в своей работе мы сделали акцент на изучении последствий нарушения равновесия в продукции АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину для течения СД1 у женщин во время беременности. Такие исследования представляются нам чрезвычайно важными, поскольку могут раскрыть новые механизмы влияния иммунных изменений у беременных с СД1 на течение беременности и перинатальные исходы, а также определить перспективы более эффективной коррекции выявляемых нарушений.

Материалы и методы исследования

Контингент обследуемых. Обследованы 188 женщин, находящихся на обследовании в ГБУЗ «ГКБ № 29 имени Н.Э. Баумана», с диагнозом СД1 в возрасте от 19 до 34 лет, у которых в дальнейшем наступила беременность, закончившаяся родами. Все женщины дали письменное согласие на участие в исследовании. Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «НИИОПП». В качестве контрольной группы обследованы 32 беременные в возрасте от 17 до 35 лет без эндокринной патологии, аутоиммунных заболеваний, сопутствующей соматической патологии, психических и инфекционных заболеваний.

Статистически значимой разницы между пациентками с СД1 и контрольной группой по частоте выявления экстрагенитальной патологии (кроме типичных осложнений течения сахарного диабета), а также по акушер-

скому и гинекологическому анамнезу выявлено не было. Из исследования были исключены женщины, у которых беременность не завершилась рождением ребёнка.

Для последующего анализа возможного влияния определяемых АТ на течение СД1 было предпринято условное подразделение всех женщин на группы в соответствии с особенностями биосинтеза у них антиинсулиновых антител различных порядков (**табл. 1**):

1 группа – женщины с диагнозом СД1, у которых уровень АТ1, АТ2, АТ3 к инсулину не превышал норму или был ниже нормы: 51 женщина (27,1%)

2 группа – женщины с диагнозом СД1, для которых было характерно повышение уровней антител к инсулину, с наиболее значительным повышением АТ1 к инсулину: 49 (26,1%) женщин;

3 группа – женщины с диагнозом СД1, для которых было характерно повышение уровней антител к инсулину, с наиболее значительным повышением АТ2 к инсулину: 35 (18,6%) женщин;

4 группа – женщины с диагнозом СД1, для которых было характерно повышение уровней антител к инсулину, с наиболее значительным повышением АТ3 к инсулину: 53 (28,2%) женщины;

5 группа (контрольная) – пациентки без СД1 с физиологическими уровнями определяемых антител: 32 женщины.

Определение АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину в сыворотке крови. Содержание АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину в сыворотке крови у женщин исследовали до беременности и в дальнейшем в течение всего срока гестации.

При определении антиинсулиновых антител различного порядка (АТ1, АТ2, АТ3) методом стандартного твердофазного ИФА для активации полистироловых планшетов использовали следующие антигены:

1) олигомерный инсулин человека (полимеризованный глютаровым альдегидом), для выявления антиинсулиновых АТ1;

2) F(ab)₂-фрагменты антиинсулиновых АТ1 (выделенных из сыворотки гипериммунных кроликов) для определения содержания АТ2;

3) F(ab)₂-фрагменты антиинсулиновых АТ2 (полученные из соответствующих АТ2, выделенных из сы-

Таблица 1

Характеристика групп обследованных женщин (уровень АТ указан до беременности)

Группа	n	Уровень АТ (У.Е.)		
		АТ1	АТ2	АТ3
контроль	32	-7 ± 10	0 ± 9	4 ± 12
1	51	-15 ± 8	-11 ± 12	1 ± 9
2	49	53 ± 8	15,4 ± 9 *	28 ± 7 *
3	35	21 ± 6 #	49 ± 7	24 ± 12 #
4	53	31 ± 10 +	36 ± 13 +	62 ± 18

Примечание: статистические значимые отличия ($p < 0,05$ по критерию Стьюдента) от АТ1 соответствующей группы обозначены «*», от АТ2 – «#», от АТ3 – «+».

воротки иммунизированных F(ab)₂-фрагментами антиинсулиновых АТ1 кроликов) для определения содержания АТ3.

Коэффициент вариации созданных тест-систем составлял не более 10%.

Иммунореактивность каждого образца исследуемых сывороток выражали в условных единицах (УЕ), отражавших проценты иммунореактивности образца от интенсивности реакции стандартной сыворотки в соответствии с уравнением:

$$\text{У.Е.} = (\text{показатель анализируемого образца}) / (\text{показатель стандартной сыворотки}) \times 100 - 100$$

В качестве стандартной сыворотки использовали пулированную сыворотку здоровых доноров.

Определение содержания глюкозы и гликозилированного гемоглобина. Уровень глюкозы в крови беременных определяли в пробах цельной крови (20 мкл) глюкозооксидазным методом на полуавтоматическом анализаторе глюкозы АГКМ-01 (Россия). У беременных женщин динамический контроль за уровнем гликемии проводился 2–3 раза в неделю, а при необходимости – ежедневно. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) определяли на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США) с помощью наборов реагентов Beckman Coulter Diagnostics (США).

Методы статистической обработки. При обработке количественных данных использовали как абсолютные значения, так и относительные (перцентильные) величины. Применение перцентильных величин оказалось информативнее при анализе динамических изменений показателей, что позволяло оценивать степень их увеличения или уменьшения, особенно в сравнении с другими параметрами.

Математическая обработка материала, а также сравнительный анализ выборок проводился на основе параметрических и непараметрических методов статистики. Результаты представлены в виде медианы среднего со стандартной ошибкой ($M \pm SE$) или (Me) и квартилей (75% и 25%).

Результаты исследования и обсуждение

Уровни АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину у женщин обследуемых групп до беременности представлены в **табл. 1**. У женщин 2-й группы содержание АТ1 достоверно превышало АТ2 и АТ3. У женщин 3-й группы содержание АТ2, а у женщин 4-й группы содержание АТ3, достоверно превышали уровни АТ других порядков. Собственно говоря, по уровням указанных АТ и были сформированы группы с разными паттернами течения беременности.

Мы полагаем, что эти данные правомерно рассматривать в согласии с существующими представлениями о характере патогенеза СД1 как о постепенном процессе разрушения островковых клеток поджелудочной железы АТ к антигенам этих клеток по мере их накопления.

Этот процесс может продолжаться незаметно в течение месяцев и даже лет, вплоть до клинического проявления болезни. Поэтому многие исследователи рассматривают АТ1 в качестве надежного маркера доклинических стадий диабета [4, 7]. При этом гиперпродукция антиинсулиновых АТ1, по-видимому, служит толчком к последующей индукции биосинтеза антиидиотипических, то есть антирецепторных АТ2, которые при достижении патологического уровня приводят к наиболее тяжелой клинической картине основного заболевания [6, 11].

Мы предположили, что нарастающие затем уровни АТ3, связывающие АТ2, могут нивелировать их негативные эффекты, что и было выявлено в ходе нашей работы. То, что в 1-й группе, с наиболее длительным анамнезом СД1, мы не видим повышенной продукции антиинсулиновых АТ, то это, на наш взгляд, является следствием истощения соответствующих звеньев системы гуморального иммунитета. Не исключено, что отсутствие повышенных показателей противоинсулиновых АТ связано не только с истощением со временем пулов соответствующих иммунокомпетентных клеток, но и с иммуносупрессивным эффектом различных вирусных, вирусоподобных и бактериальных инфекций. На определенное влияние вирусных и микробных агентов на аутореактивность к компонентам β-клеток при СД1 указывается в ряде зарубежных исследований [12, 13].

Известно, что на фоне протекания СД1 у больных развиваются характерные для данной патологии осложнения: диабетическая ретинопатия, полинейропатия или нефропатия, что значительно утяжеляет течение болезни. Такие осложнения разной степени выраженности были диагностированы в наших исследованиях у 131 (69,7%) из всех обследованных пациенток с диагнозом СД1 (до наступления беременности). Данные о частоте проявления диабетических осложнений в разных группах женщин представлены на **рис. 1**.

В **табл. 2** представлены минимальные и максимальные величины среднесуточной гликемии, значения гликированного гемоглобина и дозы вводимого инсулина в разных группах пациенток до наступления у них беременности.

Обращает на себя внимание относительное сходство уровней сахара в крови у пациенток 3-й и 4-й групп: максимальный среднесуточный уровень гликемии у этих пациенток значимо ($p < 0,05$) превышал аналогичный показатель у женщин с преимущественным биосинтезом антиинсулиновых АТ1 (2-я группа). При продукции этих АТ, не превышающей нормальные значения, то есть для пациенток 1-й группы, максимальная среднесуточная гликемия по величине приближалась к показателям 2-й группы.

Значения гликированного гемоглобина HbA1c (%) во всех наблюдаемых группах отражали разную степень компенсированности заболевания: наиболее благоприятное и стабильное состояние – во 2-й группе. Наименьшая степень компенсированности определена в 3-й и 4-й группах с высоким содержанием АТ2 и АТ3.

Характер течения заболевания в разных группах пациенток в большинстве случаев коррелировал с состоянием у них антиинсулиновой иммунореактивности. В группах 1 и 2 до наступления беременности, как правило, удавалось добиться субкомпенсации, а в некоторых случаях, главным образом во 2-й группе, течение заболевания носило компенсированный характер (10 чел. – 20,4%). В 3-й группе пациенток, характеризовавшейся гиперпродукцией АТ2, компенсированности не удавалось добиться даже при применении инсулинотерапии до 62 ЕД/сут, субкомпенсации удалось достичь только у 5 пациенток (14,3%). В 4-й группе течение СД1 отличалось достаточно высокой степенью лабильности и, в целом, характеризовалось как субкомпенсированное.

Тяжесть течения патологического процесса во всех обследованных группах также была различной. В целом, тяжелая форма СД1 была диагностирована у 67,6% обследованных женщин. При этом в 1-й группе их числен-

ность составила 45,1% (23 чел), во 2-й – 24,5% (12 чел), в 3-й – 71,4% (25 чел), в 4-й – 54,7% (29 чел). Значение показателя в 3-й группе было самым высоким и достоверно превышало соответствующие значения, характерные для групп 1 и 2 ($p < 0,05$).

Проведенные нами исследования показали взаимосвязь особенностей течения СД1 у обследуемых женщин перед наступлением беременности и содержанием у них АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину. Тяжелая форма СД1 и лабильный характер течения заболевания чаще всего отмечались у женщин групп 3 и 4 ($p < 0,01$ по сравнению с группами 1 и 2). Для большинства женщин этих групп характерны повышенные уровни гликемии и необходимость в применении значительных доз инсулина, что, однако, часто не позволяло добиться полной компенсированности СД1, даже при применении высоких доз инсулина – до 62 ЕД/сут.

Напротив, среди женщин с преимущественной продукцией антиинсулиновых АТ1 (2-я группа) преобла-

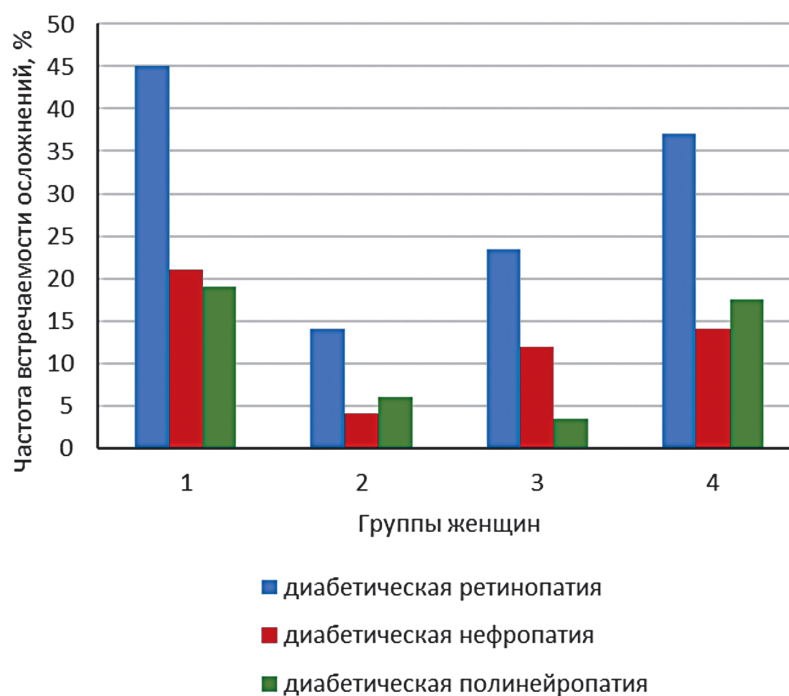


Рис. 1. Доля (в %) женщин с осложнениями СД1 в сравниваемых группах до наступления беременности. Контрольная группа не отражена на рисунке ввиду отсутствия данных патологии.

Таблица 2

Уровни гликемии, гликированного гемоглобина и вводимой дозы инсулина у женщин с СД1 из разных групп до беременности

Группа	Уровень гликемии, ммоль/л		Уровень HbA1c (%)	Суточная доза инсулина, ЕД/сут
	максимальный	минимальный		
1	9,0 (7,5; 10,0)	7,0 (5,7; 7,9)	7,0 (5,7; 7,9)	42 (36; 50)
2	9,2 (7,2; 10,4)	6,6 (5,4; 7,7)	6,6 (5,4; 7,7)	32(14; 42)
3	12,2 (11,2; 14,6) *	8,9 (8,0; 9,7)	8,9 (8,0; 9,7) *	56 (48; 62)
4	11,8 (10,2; 13,9) *	8,2 (7,6; 9,4)	8,2 (7,6; 9,4) *	50 (38; 53)

Примечания: статистически значимые отличия от группы 2 ($p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни) обозначены «*».

дала сравнительно благоприятная либо среднетяжелая форма заболевания. В этой группе нередко удавалось достигать компенсированности течения СД1.

Из литературы известно, что взаимодействие антител, в данном случае АТ2, с рецепторами инсулина приводит к инсулинорезистентности и гипергликемии [14]. Способность блокировать действие инсулина и нарушать возможность клеток связывать гормон во многом зависит от конкуренции между инсулином и АТ2 за взаимодействие со специфическими рецепторами. Кроме того, есть сведения о том, что АТ2 при связывании с мембранными рецепторами инсулина могут снижать их количество в результате поглощения связанных рецепторов цитоплазмой [15]. В этом случае даже при избыточной секреции эндогенного инсулина или при инъекциях его экзогенных аналогов может наблюдаться патологическая инсулинорезистентность, сопровождающаяся гипергликемией. Важная роль антирецепторных АТ2 в развитии инсулинорезистентности и гипергликемии подтверждается рядом других исследователей [16].

Особенности продукции исследуемых АТ у пациенток различных групп во время беременности могли стать причиной осложненного течения СД1. По данным литературы, беременность, в свою очередь, может существенно осложнять течение многих аутоиммунных процессов [5].

Наши наблюдения за 188 пациентками с диагнозом СД1 показали, что в каждой из групп течение СД1 при беременности имело свои особенности (рис. 2).

Для 1-й группы женщин, где уровни исследуемых АТ не превышали норму, были характерны небольшие колебания уровней гликемии и потребности в инсулине на всем протяжении беременности (рис. 2, А). При наступлении беременности уровни минимальной и максимальной гликемии составляли 8,0 (7,2; 10,6) и 9,6 (8,8; 11,0) ммоль/л соответственно, а доза необходимого инсулина равнялась 40 (32; 45) ЕД/сут. В первые недели беременности уровни гликемии, в целом, незначительно снижались, а средняя доза инсулина составляла около 40 ЕД/сут. В последующие недели уровни гликемии изменялись незначительно при дозах необходимого инсулина до 45 ЕД/сут. В отдельных случаях у небольшого числа беременных (21,6%) (11 чел.) отмечался кратковременный подъем уровня гликемии до 13,0–13,5 ммоль/л, сопровождавшийся кетонурией и глюкозурией. Уровень HbA1c варьировал в пределах 7,2 (6,2; 8,3) ммоль/л. С начала 3-го триместра отмечался незначительный подъем уровня гликемии.

У женщин с повышенным уровнем только антиинсулиновых АТ1 (2-я группа) течение СД1 на протяжении всего периода беременности было относительно благоприятным, а вводимые дозы инсулина нередко помогали добиться компенсированного течения заболевания. К началу беременности минимальные и максимальные показатели гликемии варьировали в пределах 6,4 (4,9; 7,9) и 9,2 (7,2; 10,4) ммоль/л соответственно,

необходимая доза инсулина составляла 34 (15; 44) ЕД/сут (рис. 2, Б). Снижение уровня гликемии и потребности в инсулине в конце 1-го триместра было достаточно заметным; доза вводимого инсулина была снижена примерно на 30%. Во 2-м триместре потребность в инсулине начинала возрастать, достигая максимума в первую половину 3-го триместра – 40 (29; 44) ЕД/сут. Иногда (20,4% случаев, 10 чел.) во 2-м и 3-м триместрах наступали периоды декомпенсации СД1, сопровождавшиеся повышенным уровнем гликемии до 13,0–13,5 ммоль/л, что часто было связано с нарушением диеты или режима инсулинотерапии. Однако у основного числа пациенток 2-й группы (79,6%) (39 чел.) течение СД1 в этот период характеризовалось как компенсированное или субкомпенсированное. Минимальные и максимальные показатели гликемии колебались во 2-м триместре в пределах 4,2–5,3 и 7,8–8,9 ммоль/л соответственно, значения HbA1c были на уровне 6,7 (6,0; 7,4)%. В конце беременности потребность в инсулине незначительно снижалась до 33 (28; 36) ЕД/сут.

Влияние повышенных концентраций АТ1 может подразумевать несколько вариантов активности АТ1. Например, повышенные уровни АТ1 активизируют образование комплексов АТ1–АТ2, что может способствовать уменьшению неблагоприятных воздействий АТ2 на инсулиновые рецепторы (на их избыточное блокирование или деблокирование) и восстановлению способности рецепторов связывать инсулин, нормализуя его физиологическую активность.

Другой вариант влияния АТ1 – формирование его комплексов с циркулирующим в крови свободным инсулином. Такие комплексы, распадаясь, вызывают появление в крови повышенных концентраций свободного инсулина, что может способствовать развитию гипогликемического состояния [17]. Аналогичный механизм влияния гиперпродукции АТ1 на формирование состояния легкой гипогликемии рассматривают и другие [18].

Относительно благоприятное течение СД1 у пациенток с преимущественной продукцией АТ1 дает основание для предположения о протективном характере влияния АТ1, которое можно объяснить способностью этих антител при связывании с инсулином защищать его от протеолиза, позволяя тем самым продлевать его физиологическую активность и снижать потребность в экзогенном инсулине. В этом случае проявляется склонность к легким гипогликемическим состояниям у пациенток с благоприятным течением беременности.

Для пациенток 3-й группы с преимущественной продукцией антирецепторных АТ2 к инсулину характерны наиболее значительные изменения в течении СД1 и самые высокие уровни гликемии (рис. 2, В). Минимальные и максимальные показатели гликемии в процессе беременности изменялись в широком диапазоне значений: минимальные от 6,0 до 9,9 ммоль/л, а максимальные – от 9,1 до 15,0 ммоль/л. Перед наступлением беременности течение СД1 характеризовалось как декомпенсированное: величины минимальной и макси-

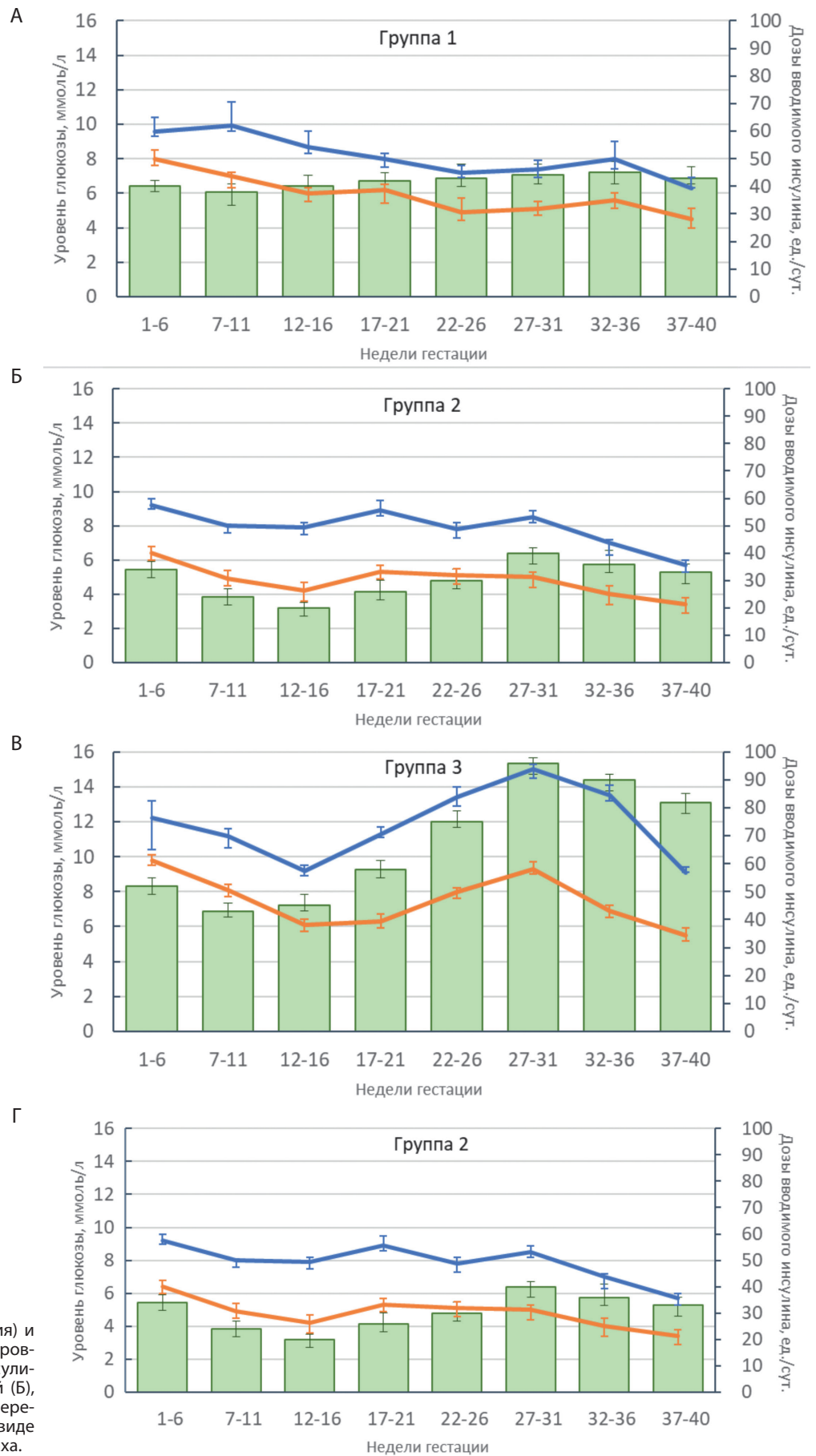


Рис. 2. Максимальные (синяя линия) и минимальные (оранжевая линия) уровни гликемии, и дозы вводимого инсулина (столбцы) в женщин 1-й (А), 2-й (Б), 3-й (В) и 4-й (Г) групп в течение беременности. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

мальной гликемии определялись на уровне 9,8 (7,2; 10,9) и 12,2 (11,2; 14,6) ммоль/л соответственно, вводимая доза инсулина в этой группе значительно превышала таковые в других группах и составляла 56 (48; 62) ЕД/сут. В 1-м триместре, как и в других группах, наблюдалось снижение уровня гликемии на 25–31% и потребности в инсулине до 44 ЕД/сут.

Затем, на протяжении 2-го и 3-го триместров, характеризовавшихся лабильным и некомпенсированным течением СД1, показатели гликемии неуклонно возрастали и в 3-м триместре достигали: минимальные – 9,2 (7,7; 12,2) ммоль/л, максимальные – 15,0 (12,0; 17,5) ммоль/л, а уровень HbA1c поднимался до 8,5 (7,5; 9,3)%. Потребность в инсулине, начиная со 2-го триместра резко возрастала, достигая максимальных значений в 94–98 ЕД/сут. к 29 неделе. У 20% (7 беременных) на протяжении 2-го и начала 3-го триместров наблюдались явные признаки гипергликемии с характерной для этого состояния клинической картиной.

У большинства женщин 4-й группы с гиперпродукцией АТ3 к инсулину течение СД1 перед наступлением беременности и в процессе гестации в 73,6% (39 чел.) случаев характеризовалось как субкомпенсированное (рис. 2, Г). На начальных сроках беременности показатели минимальной и максимальной гликемии составляли 8,8 (7,2; 10,4) и 11,6 (10,2; 14,2) ммоль/л, а доза вводимого инсулина – 50 (38; 53) ЕД/сут. В течение 1-го триместра беременности потребности в инсулине резко снижались, часто на 30–40% от исходной дозы до 28–32 ЕД/сут. Начиная со 2-го триместра уровень гликемии возрастал и достигал своего максимума к 24–29 неделям беременности (минимальные и максимальные показатели гликемии 8,1 ммоль/л и 13,1 ммоль/л соответственно). Потребность в инсулине тоже возрастала максимально к 34 неделе до 70–75 ЕД/сут и затем несколько снижалась в последние недели перед родами. Уровень HbA1c составлял 7,8 (6,5; 8,6)%, что можно расценивать как состояние субкомпенсированности.

Заключение

Таким образом, в каждой из обследуемых групп женщин, отличающихся определенным набором антиинсулиновых аАТ различных порядков до беременности, свойственны различные особенности клинической картины течения СД1 во время гестации:

– в тех случаях, когда уровни АТ1, АТ2 и АТ3 к инсулину не превышают норму, а также при изолированной гиперпродукции АТ1 к инсулину, то есть в группах 1 и 2, течение СД1 характеризуется отсутствием существенных колебаний уровней гликемии и потребности в инсулине на всем протяжении беременности; этой категории больных свойственно стабильно субкомпенсированное течение СД1;

– самая тяжелая картина течения СД1 характерна для пациенток с преимущественной продукцией антирецепторных АТ2 (3-я группа); у женщин этой груп-

пы отмечается аномально высокий уровень гликемии и повышенная потребность в инсулине практически на всем протяжении беременности, но особенно – во 2-м и 3-м триместрах; развивающиеся при этом гипергликемические состояния носят тяжелый характер;

– при гиперпродукции антиинсулиновых АТ3 (4-я группа) течение заболевания имеет, как правило, субкомпенсированный характер, чаще всего проявляющийся во 2-м и 3-м триместрах; эти состояния нередко чередуются с периодами декомпенсации; у пациенток этой группы определяется высокая (но более низкая по сравнению с 3-й группой) потребность в инсулине, достигающая максимальных значений в 3-м периоде гестации; нестабильный, субкомпенсированный характер течения СД1 у беременных 4-й группы, по-видимому, обусловлен дисбалансом эффектов, вызываемых АТ2 и АТ3.

Список литературы

1. Солодкова И.В., Мельникова Л.Н., Паршина Н.В., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных. Клинические рекомендации (проект). *Детская медицина Северо-Запада*. 2015; 6(3): 4–10.
2. Логинова Е.В., Аракелян Г.А., Савенкова И.В., Гагаев Д.Ч., Оразмурадов А.А., Гагаев Ч.Г. Современные представления о здоровье детей, рожденных матерями с сахарным диабетом. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7(5): 56–62 DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13907
3. Aggarwal I. The Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus *Inquiries Journal/Student Pulse*. 2015; 7(11). Режим доступа: <http://www.inquiriesjournal.com/a?id=1313> Дата обращения: 07.05.2022
4. Poletaev A.B., Gnedenko B.B., Makarova A.A., Krasnopolsky V.I., Budykina T.S., Petrukhin V.A., Morozov S.G. Possible mechanisms of diabetic fetopathy. *Hum. Antibodies*. 2000; 9(4): 189–197.
5. Li Z., Wu T.M., Ming W.J., Chen X., Xiao X.M. The influence of maternal islet beta-cell autoantibodies in conjunction with gestational hyperglycemia on neonatal outcomes. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0120414. DOI: 10.1371/journal.pone.0120414
6. Potter K.N., Wilkin T.J. The molecular specificity of insulin autoantibodies. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000; 16(5): 338–353. DOI: 10.1002/1520-7560(2000)9999:9999::aid-dmrr145>3.0.co;2-1
7. Проценко А.М., Будыкина Т.С., Морозов С.Г., Аникина О.М., Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Особенности течения сахарного диабета I типа у беременных в зависимости от уровня аутоантител к инсулину. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2010; 54(4): 17–22.
8. Гнеденко Б.Б., Морозов С.Г., Грибова И.Е., Ключник Т.П., Щербакова И.В., Сидякин А.А., Зверев С.Н. Иммуноферментный анализ с использованием F(ab)2-фрагментов анти-идиотипических антител вместо нативных антигенов. *Иммунология*. 2006; 27(6): 364–368.
9. Duriez M., Quillay H., Madec Y., El Costa H., Cannou C., Marlin R., de Truchis C., Rahmati M., Barré-Sinoussi F., Nugeyre M.T., Menu E. Human decidua macrophages and NK cells differentially express Toll-like receptors and display distinct cytokine profiles upon TLR stimulation. *Front. Microbiol.* 2014; 5: 316. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00316
10. Nell L.J., Hulbert C., Thomas J.W. Human insulin autoantibody fine specificity and H and L chain use. *J. Immunol.* 1989; 142(9): 3063–3069.
11. Maron R., Elias D., de Jongh B.M., Bruining G.J., van Rood J.J., Shechter Y., Cohen I.R. Autoantibodies to the insulin receptor in juvenile onset insulin-dependent diabetes. *Nature*. 1983; 303(5920): 817–818. DOI: 10.1038/303817a0
12. Pak C.Y., Eun H.M., McArthur R.G., Yoon J.W. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet*. 1988; 2(8601): 1–4. DOI: 10.1016/s0140-6736(88)92941-8

13. Harrison L.C. Islet cell antigens in insulin-dependent diabetes: Pandora's box revisited. *Immunol. Today*. 1992; 13(9): 348–352. DOI: 10.1016/0167-5699(92)90170-C
14. Lapolla A., Dalfrà M.G., Fedele D. Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: is it important? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19(9): 674–682. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.04.004
15. Garcia-Bournissen F., Feig D.S., Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 2003; 42(4): 303–313. DOI: 10.2165/00003088-200342040-00001
16. Takaya M., Nagao M., Takemitsu S., Nakajima Y., Sugihara H., Uchigata Y., Oikawa S. Severe Insulin-resistant Diabetes due to Insulin Antibodies Associated with Eosinophilia. *Intern. Med.* 2015; 54(18): 2367–2371. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4022
17. Шапошникова Е.В., Базина М.И., Менчик М.М., Шагеева Е.В., Шагеев Т.А. Особенности течения беременности и родоразрешение у пациенток с нарушениями углеводного обмена. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020; 3(3): 163–168. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-163-168
18. Батурин В.А., Быков Ю. В., 3, Мамцева Г.И., Углова Т.И. Сравнительный анализ уровней антител к инсулиновым рецепторам у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от стадии заболевания. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016; 11(1): 80–82. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11003
7. Protchenko A.M., Budykina T.S., Morozov S.G., Anikina O.M., Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. [Features of the course of type I diabetes mellitus in pregnant women depending on the levels of autoantibodies to insulin]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 2010; 54(4): 17–22. (in Russian)
8. Gnedenko B.B., Morozov S.G., Gribova I.Ye., Klyushnik T.P., Shcherbakova I.V., Sidyakin A.A., Zverev S.N. [ELISA using F(ab)2 fragments of anti-idiotypic antibodies instead of native antigens]. *Immunologiya [Immunology]*. 2006; 27(6): 364–368. (in Russian)
9. Duriez M., Quillay H., Madec Y., El Costa H., Cannou C., Marlin R., de Truchis C., Rahmati M., Barré-Sinoussi F., Nugeyre M.T., Menu E. Human decidual macrophages and NK cells differentially express Toll-like receptors and display distinct cytokine profiles upon TLR stimulation. *Front. Microbiol.* 2014; 5: 316. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00316
10. Nell L.J., Hulbert C., Thomas J.W. Human insulin autoantibody fine specificity and H and L chain use. *J. Immunol.* 1989; 142(9): 3063–3069.
11. Maron R., Elias D., de Jongh B.M., Bruining G.J., van Rood J.J., Shechter Y., Cohen I.R. Autoantibodies to the insulin receptor in juvenile onset insulin-dependent diabetes. *Nature*. 1983; 303(5920): 817–818. DOI: 10.1038/303817a0
12. Pak C.Y., Eun H.M., McArthur R.G., Yoon J.W. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet*. 1988; 2(8601): 1–4. DOI: 10.1016/s0140-6736(88)92941-8
13. Harrison L.C. Islet cell antigens in insulin-dependent diabetes: Pandora's box revisited. *Immunol. Today*. 1992; 13(9): 348–352. DOI: 10.1016/0167-5699(92)90170-C
14. Lapolla A., Dalfrà M.G., Fedele D. Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: is it important? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19(9): 674–682. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.04.004
15. Garcia-Bournissen F., Feig D.S., Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 2003; 42(4): 303–313. DOI: 10.2165/00003088-200342040-00001
16. Takaya M., Nagao M., Takemitsu S., Nakajima Y., Sugihara H., Uchigata Y., Oikawa S. Severe Insulin-resistant Diabetes due to Insulin Antibodies Associated with Eosinophilia. *Intern. Med.* 2015; 54(18): 2367–2371. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4022
17. Shaposhnikova Ye.V., Bazina M.I., Mentsik M.M., Shageyeva Ye.V., Shageyev T.A. [Features of the course of pregnancy and delivery in patients with disorders of carbohydrate metabolism]. *RMZh. Mat' i ditya [Russian Journal of Woman and Child Health]*. 2020; 3(3): 163–168. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-163-168 (in Russian)
18. Батурин В.А., Быков Ю. В., 3, Мамтсева Г.И., Углова Т.И. [Comparative analysis of the levels of antibodies to insulin receptors in children with type 1 diabetes depending on the stage of the disease]. *Медицинский вестник Северного Кавказа [Medical News of the North Caucasus]*. 2016; 11(1): 80–82. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11003 (in Russian)

References

1. Solodkova I.V., Mel'nikova L.N., Parshina N.V., Ivanov D.O., Petrenko YU.V., Fedoseyeva T.A. [Children of mothers with diabetes. Diabetes mellitus in newborns. Clinical guidelines (draft)]. *Detskaya meditsina Severo-zapada [Children's Medicine of the North-West]*. 2015; 6(3): 4–10. (in Russian)
2. Loginova Ye.V., Arakelyan G.A., Savenkova I.V., Gagayev D.Ch., Orazmuradov A.A., Gagayev Ch.G. [Modern ideas about the health of children born to mothers with diabetes mellitus]. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya [Obstetrics and gynecology. News, Opinions, Training]*. 2019; 7(S): 56–62 DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13907 (in Russian)
3. Aggarwal I. The Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus *Inquiries Journal/Student Pulse*. 2015; 7(11). Available at: <http://www.inquiriesjournal.com/a?id=1313> Retrieved: 07.05.2022
4. Poletaev A.B., Gnedenko B.B., Makarova A.A., Krasnopolsky V.I., Budykina T.S., Petrukhin V.A., Morozov S.G. Possible mechanisms of diabetic fetopathy. *Hum. Antibodies*. 2000; 9(4): 189–197.
5. Li Z., Wu T.M., Ming W.J., Chen X., Xiao X.M. The influence of maternal islet beta-cell autoantibodies in conjunction with gestational hyperglycemia on neonatal outcomes. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0120414. DOI: 10.1371/journal.pone.0120414
6. Potter K.N., Wilkin T.J. The molecular specificity of insulin autoantibodies. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000; 16(5): 338–353. DOI: 10.1002/1520-7560(2000)9999:9999::aid-dmrr145>3.0.co;2-1

Сведения об авторе:

Проценко Анна Мергеновна — научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»