

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.379-008.64-078.33

Н. С. Асфандиярова, Н. Г. Колчева, И. В. Шатрова, Л. В. Гончаренко

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИММУНОПАТОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Лаборатория клинической иммунологии (зав. — член-корр. АН Республики Таджикистан Н. С. Асфандиярова) Сасовской ЦРБ Рязанской обл.

Исследованы показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также неспецифические факторы защиты в сравнительном аспекте у 152 больных сахарным диабетом (СД): 62 больных СД I типа, 80 — СД II типа и 10 — вторичным СД. Контрольную группу составили 144 практически здоровых человека аналогичного пола и возраста. В результате проведенных исследований выявлено изменение показателей системы иммунитета у больных с различными типами СД. Отличительными иммунологическими признаками СД I типа являются наличие аутоантител к островкам поджелудочной железы, снижение активности супрессорных клеток (признаки аутоагрессии) и наличие явной сенсibilизации лимфоцитов к инсулину. Для СД II типа характерной особенностью является наличие скрытой сенсibilизации лимфоцитов к инсулину, выявляемой при ингибции функциональной активности простагландинсинтезирующих клеток. При вторичном СД количество Т-лимфоцитов и показатели теста с нитросиним тетразолием находятся в пределах нормальных величин, однако высокая активность супрессорных клеток и, возможно, токсический эффект этанола у ряда пациентов обуславливают низкую пролиферативную активность лимфоцитов в ответ на митоген; сенсibilизация лимфоцитов к инсулину (как скрытая, так и явная) отсутствует.

Cellular and humoral immunity values and nonspecific defense factors were compared in 152 diabetics: 62 with type I, 80 with type II, and 10 with secondary condition. Control group consisted of 144 normal subjects matched for age and sex. Immunity parameters were changed in all diabetics. Characteristic immunological features of type I diabetes are autoantibodies to pancreatic islets, decreased activity of suppressor cells (signs of autoaggression), and manifest sensitization of lymphocytes to insulin. Type II diabetes is characterized by latent sensitization of lymphocytes to insulin detected during inhibition of functional activity of prostaglandin-producing cells. In secondary diabetes the counts of T-lymphocytes and NBT test are normal, but a high activity of suppressor cells and probably toxic effect of ethanol in some patients result in a low proliferative activity of lymphocytes in response to mitogen; there is no lymphocyte sensitization to insulin, latent or manifest.

Диагноз "сахарный диабет" (СД) объединяет ряд заболеваний с различным генезом патологического процесса, имеющих в качестве общего компонента хроническую гипергликемию с соответствующими последствиями нарушения углеводного обмена [4, 10]. Инсулинзависимый СД (СД I типа) относится к первичным аутоиммунным эндокринопатиям с морфологическими последствиями аутоагрессии [11]. При СД II типа участие иммунопатологических реакций в развитии заболевания не имеет принципиального значения, однако и у данной категории пациентов отмечаются изменения в системе иммунитета [1, 4, 18]. Специальных исследований состояния иммунной системы при вторичном связанном с другими заболеваниями и состояниями СД не проводилось.

Отсутствие работ по изучению показателей системы иммунитета в сравнительном аспекте при различных типах СД с использованием комплекса иммунологических методов явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 152 больных СД, из них 62 больных СД I типа в возрасте от 17 до 52 лет с длительностью заболевания от 1 года до 28 лет, получающих инсулин короткого

и пролонгированного действия (средняя суточная доза $0,51 \pm 0,04$ ЕД/кг массы); 80 больных СД II типа в возрасте от 44 до 76 лет с длительностью заболевания от 3 до 30 лет (50 из них наряду с сульфаниламидными препаратами получали инсулин в средней суточной дозе $0,28 \pm 0,03$ ЕД/кг массы) и 10 больных вторичным СД в возрасте от 48 до 64 лет. Диагноз заболевания основывался на результатах клинико-биохимических и инструментальных методов исследования. При установлении диагноза использовали классификацию, предложенную Комитетом экспертов ВОЗ по СД (1985 г.).

Иммунный статус характеризовали уровень иммуноглобулинов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), антитела к антигенам островков поджелудочной железы, определяемые методом непрямой иммунофлюоресценции (IMMCO; "Diagnostics", США); количество Т-лимфоцитов и соотношение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, количество В-лимфоцитов и NK-клеток, идентифицируемых с помощью моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD72, CD16 ("Sorbent", Москва) и эритроцитов барана (Е-розеткообразующие клетки, чувствительность к теофиллину); пролиферативная активность лимфоцитов периферической крови в ответ на неспецифический митоген фитогемагглютинин — ФГА ("Difco", США), человеческий

инсулин (хумулин Р; "Lilly", Франция); функциональная активность неспецифических и специфических, контролирующих реакцию на инсулин простагландинсинтезирующих клеток (ПГСК) [17] и лимфоцитов, несущих на поверхности рецепторы для гистамина [2]. С этой целью в культуру клеток наряду с ФГА или инсулином добавляли индометацин или циметидин, что блокировало активность соответствующих супрессорных клеток и позволяло выявить их активность, а также скрытую сенсibilизацию лимфоцитов к инсулину. Функциональную активность всех клеток определяли в реакции бласттрансформации лимфоцитов периферической крови (морфологический метод оценки реакции). Неспецифические факторы защиты характеризовал тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест).

Контрольную группу составили 144 практически здоровых человека в возрасте от 18 до 78 лет. Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с применением критерия Стьюдента—Фишера и χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Результаты полученных исследований свидетельствуют о нарушениях как клеточного, так и гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты у больных всеми типами СД (табл. 1 и 2), что согласуется с результатами большинства исследователей [4, 5, 8, 13, 15].

У больных СД I типа отмечаются увеличение уровня IgA и IgG, ЦИК, появление у большинства больных антител к островкам поджелудочной железы, увеличение количества В-лимфоцитов и NK-клеток, снижение фагоцитарной активности (см. табл. 1). На фоне активации гуморального иммунитета у больных СД I типа количество и функциональная активность Т-лимфоцитов были

снижены, соотношение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4/CD8) имело тенденцию к увеличению, что наряду со снижением функциональной активности клеток, несущих рецепторы к гистамину, свидетельствует о нарушении функции супрессорных клеток; в то же время соотношение теофиллинзависимых Т-лимфоцитов снижено (см. табл. 2). Сенсibilизация лимфоцитов к инсулину выявляется у 73,7% больных, при этом отмечается четко выраженная ассоциация между сенсibilизацией лимфоцитов к инсулину и выявлением антител к островкам поджелудочной железы: антитела выявляются у 10 из 11 больных, реагирующих пролиферацией клеток на инсулин, и лишь у 1 из 4 с отрицательной реакцией.

У больных СД II типа изменения в системе иммунитета по большинству показателей аналогичны изменениям, наблюдаемым у больных СД I типа (уровень иммуноглобулинов, ЦИК, показатели НСТ-теста, количество Т-лимфоцитов, пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА, функциональная активность ПГСК); различие касается кардинальных признаков, возможно, определяющих течение СД: появление антител к островкам поджелудочной железы (чаще встречаются при СД I типа), изменение в системе иммунорегуляции (дефицит супрессорных клеток при СД I типа) и наличие сенсibilизации лимфоцитов к инсулину (при СД I типа она явная, при СД II типа — скрытая, выявляемая лишь при ингибции функциональной активности ПГСК). Следует отметить, что скрытая реакция на инсулин не становится явной, если больные принимают препараты инсулина.

У больных вторичным СД отмечается увеличение уровня иммуноглобулинов и ЦИК, число Т-лимфоцитов находится в пределах нормальных величин, однако высокая активность супрессорных клеток ассоциируется с подавлением проли-

Таблица 1

Показатели гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты больных СД ($M \pm m$)

Группа обследованных	Число обследованных	IgA	IgM	IgG	ЦИК, ед. опт. пл.	Антитела к островкам	НСТ-тест, %
		г/л					
Контрольная	144	2,58 ± 0,14	1,69 ± 0,11	14,47 ± 0,61	82 ± 7	—	7,0 ± 0,3
СД I типа	62	4,05 ± 0,16***	1,88 ± 0,11	17,12 ± 0,64**	109 ± 9*	11/15	5,1 ± 0,4***
СД II типа	80	3,78 ± 0,15***	2,09 ± 0,11*	17,32 ± 0,56***	107 ± 9*	7/24	5,2 ± 0,4***
Вторичный СД	10	4,17 ± 0,16***	1,83 ± 0,16	17,34 ± 0,72**	158 ± 11***	—	7,9 ± 0,5

Примечание. Здесь и в табл. 2: в числителе — число позитивных ответов, в знаменателе — число обследованных. Звездочки — достоверность различий с контрольной группой: одна — при $p < 0,05$; две — при $p < 0,01$; три — при $p < 0,001$.

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета больных СД ($M \pm m$)

Группа обследованных	Число обследованных	Т-лимфоциты, %		CD4/CD8	РБТЛ на ФГА	Индекс супрессии		Сенсibilизация лимфоцитов	
		CD3	Е-РОК			ПГСК	КРГ	инсулин	инсулин + индометацин
Контрольная	144	71 $\pm$ 2	61 $\pm$ 2	2,04 $\pm$ 0,11	54,3 $\pm$ 0,8	1,00 $\pm$ 0,02	0,99 $\pm$ 0,03	5/84	10/44
СД I типа	62	58 $\pm$ 4**	49 $\pm$ 3***	2,28 $\pm$ 0,14	42,9 $\pm$ 1,9***	1,12 $\pm$ 0,04***	0,90 $\pm$ 0,03*	42/57***	5/49
СД II типа	80	53 $\pm$ 3***	51 $\pm$ 2***	2,02 $\pm$ 0,15	40,5 $\pm$ 1,3***	1,17 $\pm$ 0,04***	1,00 $\pm$ 0,04	7/73	33/71*
Вторичный СД	10	68 $\pm$ 3	55 $\pm$ 3	1,84 $\pm$ 0,18	34,1 $\pm$ 1,4***	1,19 $\pm$ 0,05***	1,05 $\pm$ 0,04	0/8	1/9

Примечание. КРГ — клетки с рецепторами для гистамина, РБТЛ — реакция бласттрансформации лимфоцитов.

феративной активности лимфоцитов в ответ на неспецифический митоген. Фагоцитарная активность клеток находится в пределах нормальных величин и превышает показатели НСТ-теста больных СД I и II типа ($7,9 \pm 0,5\%$; $p < 0,001$).

При всех типах СД отмечается повышение активности ПГСК, что, возможно, является защитной реакцией, так как простагландин E_2 ингибирует повреждающее действие фактора некроза опухолей, а также дает другие эффекты [6, 7].

Анализ результатов исследования показателей системы иммунитета у больных с различными формами СД в сравнительном аспекте свидетельствует о том, что наиболее демонстративным дифференциально-диагностическим признаком наряду с явлениями аутоагрессии является сенсibilизация лимфоцитов к инсулину: при СД I типа она явная, при СД II типа — скрытая, а при вторичном СД отсутствует. По результатам наших исследований у практически здоровых лиц явная сенсibilизация лимфоцитов к инсулину встречается редко (см. табл. 2), с одинаковой частотой во всех возрастных группах. Возможно, это связано с отсутствием инсулиновых рецепторов на покоеющихся клетках иммунной системы либо их экспрессия незначительна [20]. Скрытая реакция на инсулин, выявляемая при ингибции активности ПГСК, у практически здоровых лиц встречается чаще по мере увеличения возраста, начиная с 45 лет [3]. Появление сенсibilизации лимфоцитов к инсулину в данном случае, возможно, является следствием нарастания базальной инсулинемии по мере старения [12], что приводит по принципу обратной связи к увеличению активности ПГСК и подавлению синтеза инсулина [7]. При СД II типа отмечается именно такой характер реакции лимфоцитов на гиперинсулинемию. Не исключено, что при этом типе СД отмечается экспрессия инсулиновых рецепторов, заблокированных, однако, ПГСК, хотя механизм ингибции остается неясным. При инсулинзависимом СД также выявляется сенсibilизация лимфоцитов к инсулину, однако она явная и является следствием гиперинсулинемии, обусловленной деструкцией В-клеток и выходом инсулина в общий кровоток в дебюте заболевания, в последующем — введением экзогенного инсулина. Образование антител к инсулину до начала инсулинотерапии свидетельствует о роли эндогенного инсулина в развитии иммунологических реакций [14]. С другой стороны, сенсibilизация лимфоцитов к инсулину может быть обусловлена экспрессией инсулиновых рецепторов на поверхности лимфоцитов (как маркер степени дифференцировки и иммунокомпетентности) вследствие активации системы иммунитета и гиперинсулинемии [9, 16, 19].

Таким образом, в основе сенсibilизации лимфоцитов к инсулину (как скрытой, так и явной) лежит гиперинсулинемия. Учитывая различный характер реакции лимфоцитов на гиперинсулинемию при различных типах СД, можно предположить, что данное явление является не просто эпи-

феноменом, а играет наряду с аутоагрессией к антигенам островков определенную роль в генезе заболевания и служит важным дифференциально-диагностическим признаком.

Выводы

1. У больных с различными типами СД отмечаются изменения как клеточного, так и гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты: увеличение уровня иммуноглобулинов и ЦИК, снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митоген, повышение активности ПГСК, нарушение фагоцитоза.

2. Отличительными иммунологическими признаками СД I типа являются наличие антител к островкам поджелудочной железы, снижение активности супрессорных клеток (признаки аутоагрессии) и наличие явной сенсibilизации лимфоцитов к инсулину.

3. Для СД II типа характерной особенностью является наличие скрытой сенсibilизации лимфоцитов к инсулину, выявляемой при ингибции функциональной активности ПГСК клеток.

4. При вторичном СД сенсibilизация лимфоцитов к инсулину (как скрытая, так и явная) отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 1. — С. 3—9.
2. Алехин Е. К., Лазарева Д. Н., Сибиряк С. В. Иммунотропные свойства лекарственных средств. — Уфа, 1993.
3. Асфандиярова Н. С., Шатрова В. В., Гончаренко Л. В., Колчева Н. Г. // Клини. геронтол. — 1996. — № 4. — С. 25—28.
4. Балабошкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
5. Васильева Е. В., Сура В. В., Смирнова О. И. // Тер. арх. — 1986. — № 11. — С. 145—150.
6. Галенок В. А., Жук Е. А. // Там же. — 1995. — № 10. — С. 7—12.
7. Дедов И. И., Абугова И. А., Шамхалова М. Ш., Шнико П. И. // Пробл. эндокринолог. — 1995. — № 4. — С. 43—48.
8. Жук Е. А., Галенок В. А. // Тер. арх. — 1996. — № 10. — С. 12—14.
9. Жумагалиева Г. Д., Скрябина Э. Г., Смирнов В. В. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 1. — С. 9—11.
10. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
11. Лукьянчиков В. С., Калинин А. П., Лукьянчиков В. В. // Тер. арх. — 1995. — № 10. — С. 3—6.
12. Полушина Н. Д., Фролков В. К. // Актуальные проблемы в геронтологии. — М., 1996. — С. 126—128.
13. Потемкин В. В., Никонова Т. В., Брыкова С. В. // Пробл. эндокринолог. — 1994. — № 6. — С. 5—10.
14. Сакало Е. А., Малышев В. А., Дубровская Г. В. // Там же. — 1989. — № 2. — С. 88—94.
15. Суплиный В. А., Дикий И. Л., Береснев А. В., Тихонов Е. П. // Врач. дело. — 1995. — № 3—4. — С. 167—170.
16. Capes J., Magre J., Reynet C. et al. // Ann. Med. intern. — 1990. — Vol. 141, N 2. — P. 145—155.
17. Goodwin J. S., Bankhurst A. D., Messner R. P. // J. exp. Med. — 1977. — Vol. 146. — P. 1719—1734.
18. Groop L., Miettinen A., Groop P. H. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 1. — P. 99—103.
19. Kahn C. R., White M. F. // J. clin. Invest. — 1988. — Vol. 82, N 1. — P. 1151—1156.
20. Kumagai J. I., Akiyama H., Iwashita S. et al. // J. Immunol. — 1980. — Vol. 125, N 4. — P. 1249—1254.

Поступила 24.11.97