

5. На основании проведенных исследований выявлена группа лиц, имеющих высокий риск развития ИЗСД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonifacio E., Boitard C., Gleichman H. et al. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33, N 12. — P. 731—736.
2. Bonifacio E., Genovese S., Braghi S. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 38, N 7. — P. 816—822.
3. Bonifacio E., Bingley P. J. // Acta Diabetol. — 1997. — Vol. 34, N 3. — P. 185—193.
4. Bottazzo G. F., Florin-Christensen A., Doniach D. // Lancet. — 1974. — Vol. 2, N 7892. — P. 1279—1282.
5. Karjalainen J. K. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39, N 9. — P. 1144—1150.
6. Knip M., Vähäsalo P., Karjalainen J. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 4. — P. 388—393.
7. Kulmala P., Savola K., Petersen J. S. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 101, N 2. — P. 327—336.
8. Lernmark Å., Molenaar I. L., van Beers W. A. M. et al. // Diabetologia. — 1991. — Vol. 34, N 7. — P. 534—535.
9. Lorenzen T., Pociot F., Hougaard P., Nerup J. // Ibid. — 1994. — Vol. 37, N 3. — P. 321—327.
10. Marner B., Lernmark Å., Nerup J. et al. // Ibid. — 1983. — Vol. 25, N 2. — P. 93—96.
11. Pozzilli P. // Diabet. Metab. Rev. — 1998. — Vol. 14, N 1. — P. 69—84.
12. Riley W. J., Maclaren N. K., Krischer J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, N 17. — P. 1167—1172.
13. Schatz D., Krischer J., Horne G. et al. // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 93, N 10. — P. 2403—2407.
14. Schranz D. B., Lernmark Å. // Diabet. Metab. Rev. — 1998. — Vol. 14, N 1. — P. 3—29.
15. Vähäsalo P., Knip M., Karjalainen J. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 135, N 6. — P. 689—695.

Поступила 29.07.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.379-008.64-053.2-092:612.017.1]-078.33

Е. В. Крюкова, А. А. Савченко, В. Т. Манчук, И. В. Осокина

ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 1

Институт медицинских проблем Севера (дир. — проф. В. Т. Манчук) СО РАМН, Красноярск

Цель данного исследования состояла в изучении показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей и подростков с разной продолжительностью инсулинозависимого сахарного диабета (ИЗСД). В связи с этим обследовано 55 детей и подростков с ИЗСД, которых по длительности заболевания разделили на 3 группы: болеющие ИЗСД до 1 года, 1–5 лет и более 5 лет. С помощью метода непрямой иммунофлуоресценции исследован популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови. Концентрацию основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии. Доказано, что на стадии начального диабета у больных детей и подростков состояние системы иммунореактивности выражается в депрессии Т-клеточного звена иммунной системы и активации гуморального иммунитета. С увеличением продолжительности заболевания депрессия клеточного звена становится более выраженной. У больных ИЗСД независимо от продолжительности заболевания отмечается увеличение концентрации в крови CD16⁺-клеток. Содержание HLA-DR⁺-лимфоцитов, повышенное на стадии начального диабета, в более поздний период ИЗСД снижается до диапазона нормы. В наблюдаемый период заболевания не установлено определенной динамики изменения концентраций сывороточных иммуноглобулинов, однако в разные периоды ИЗСД уровни IgA и IgM достоверно увеличены.

Cellular and humoral immunity parameters were studied in 55 children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). The patients were divided into 3 groups with different duration of disease: up to 1 year, 1–5 years, and more than 5 years. Population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes was studied by indirect immunofluorescence. Serum concentrations of the main immunoglobulin classes were measured by radial immunodiffusion. At the initial stage of diabetes the immunoreactivity status in children and adolescents manifested by depression of T-cellular component of the immune system and activation of humoral immunity, this depression progressing with disease. The concentration of CD16⁺ cells was increased in all patients, irrespective of disease duration. The content of HLA-DR⁺ lymphocytes was increased at the stage of initial diabetes and decreased to the norm later. No definite patterns in changes of serum immunoglobulin concentrations could be distinguished during the observed period of disease; however the levels of IgA and IgM were significantly increased during various periods of IDDM.

Инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗСД) является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний в детском возрасте. Из-за сложности компенсации и лабильности течения в детском и подростковом возрасте происходит раннее развитие осложнений, приводящих в последующем к инвалидизации больных. По данным литературы, ежегодно число больных увеличивается на 5–7%, а каждые 12–15 лет удваивается [1]. В настоящее время установлено, что в развитии заболевания и его осложнений ведущую роль играют аутоиммунные процессы [2, 8, 10].

Вместе с тем в литературе имеются достаточно противоречивые данные о роли клеточного звена иммунной системы в этиологии и патогенезе

ИЗСД. В большинстве случаев на всех этапах заболевания выявляются дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов, а также изменение их функциональной активности [5, 7]. В связи с этим в лечении ИЗСД все чаще стали рассматривать возможность применения иммуотропных средств [4, 9]. Однако для успешного применения иммуномодуляторов необходимы знания состояния параметров иммунной системы не только при впервые выявленном заболевании, но и в динамике патологического процесса. Целью данного исследования явилось изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей и подростков с разной продолжительностью ИЗСД.

Материалы и методы

Обследовано 55 детей и подростков Красноярского края в возрасте от 7 до 17 лет, больных ИЗСД (28 девочек и 27 мальчиков). Средний возраст больных детей составил $11,6 \pm 0,31$ года. Контрольная группа состояла из 21 здорового ребенка того же возраста. По длительности заболевания пациентов разделили на 3 группы: 1-я — длительность заболевания до 1 года (23 ребенка), 2-я — от 1 года до 5 лет (18 детей), 3-я — более 5 лет (14 детей). Степень компенсации оценивали по уровню гликемии и гликозилированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$). В 1-й группе 10% детей находились в стадии компенсации, 20% — субкомпенсации и 70% — в стадии декомпенсации, во 2-й группе — 25, 13 и 62%, в 3-й группе — 23, 23 и 54% соответственно. Все дети получали человеческий инсулин в дозе от 0,32 до 1,45 ЕД/кг по интенсифицированной схеме.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD21, HLA-DR. Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М и G в сыворотке определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [6]. Вычисляли иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$), лейко-Т-клеточный (лейкоциты/

$CD3^+$) и лейко-В-клеточный (лейкоциты/ $CD19^+$) индексы. Состояние В-системы иммунитета оценивали также соотношением концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G к уровню В-лимфоцитов в крови [3]. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ "Statistica".

Результаты и их обсуждение

Анализ исследуемых параметров иммунной системы позволяет констатировать, что изменения в иммунном статусе у детей и подростков с ИЗСД зависят от продолжительности заболевания. Так, процентное содержание $CD3^+$ -лимфоцитов, статистически достоверно сниженное в группе детей и подростков с продолжительностью ИЗСД 1—12 мес, продолжает снижаться в зависимости от длительности заболевания (табл. 1). Соответственно уже в 1-й год заболевания отмечается повышение соотношения лейкоциты/ $CD3^+$, которое и далее увеличивается с продолжительностью ИЗСД. У обследуемых с продолжительностью ИЗСД 1—12 мес возрастает относительное содержание $CD4^+$ -клеток, снижающееся с увеличением продолжительности заболевания. Подобная зависимость от длительности ИЗСД выявляется и по содержанию HLA-DR⁺-клеток.

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у детей и подростков с разной продолжительностью ИЗСД ($X \pm m$)

Показатель	Здоровые ($n = 21$) (1)	Продолжительность ИЗСД		
		1—12 мес ($n = 23$) (2)	1—5 лет ($n = 18$) (3)	более 5 лет ($n = 14$) (4)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,16 \pm 0,52$	$6,43 \pm 0,41$	$6,78 \pm 0,43$	$7,20 \pm 0,64$
Лимфоциты, %	$45,1 \pm 2,7$	$42,7 \pm 1,9$	$34,7 \pm 2,3$ $p_{1,2} < 0,01$	$42,6 \pm 2,2$ $p_3 < 0,05$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$2,70 \pm 0,25$	$2,57 \pm 0,15$	$2,33 \pm 0,19$	$2,98 \pm 0,23$ $p_3 < 0,05$
$CD3^+$, %	$63,4 \pm 2,2$	$56,0 \pm 2,8$ $p_1 < 0,05$	$49,9 \pm 3,7$ $p_1 < 0,01$	$44,5 \pm 3,6$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
$CD3^+$, $10^9/\text{л}$	$1,71 \pm 0,17$	$1,56 \pm 0,13$	$1,20 \pm 0,15$ $p_1 < 0,05$ $0,1 > p_2 > 0,05$	$1,28 \pm 0,17$ $0,1 > p_1 > 0,05$
$CD4^+$, %	$37,5 \pm 2,0$	$45,0 \pm 3,4$ $0,1 > p_1 > 0,05$	$44,3 \pm 3,9$	$33,4 \pm 3,1$ $p_{2,3} < 0,05$
$CD4^+$, $10^9/\text{л}$	$1,04 \pm 0,12$	$1,25 \pm 0,13$	$1,01 \pm 0,13$	$1,02 \pm 0,18$
$CD8^+$, %	$26,4 \pm 1,5$	$29,7 \pm 3,5$	$29,1 \pm 3,3$	$30,1 \pm 3,3$
$CD8^+$, $10^9/\text{л}$	$0,74 \pm 0,09$	$0,87 \pm 0,14$	$0,71 \pm 0,10$	$0,92 \pm 0,14$
$CD16^+$, %	$16,1 \pm 1,3$	$23,9 \pm 2,6$ $p_1 < 0,05$	$21,5 \pm 3,1$ $0,1 > p_1 > 0,05$	$25,2 \pm 4,1$ $p_1 < 0,05$
$CD16^+$, $10^9/\text{л}$	$0,39 \pm 0,04$	$0,58 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$	$0,52 \pm 0,11$	$0,70 \pm 0,12$ $p_1 < 0,01$
HLA-DR ⁺ , %	$17,2 \pm 0,9$	$23,5 \pm 2,1$ $p_1 < 0,05$	$22,4 \pm 2,2$ $p_1 < 0,05$	$19,6 \pm 2,9$
HLA-DR ⁺ , $10^9/\text{л}$	$0,47 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,06$ $p_1 < 0,05$	$0,52 \pm 0,07$	$0,49 \pm 0,05$ $0,1 > p_2 > 0,05$
$CD4^+/CD8^+$	$1,44 \pm 0,09$	$1,53 \pm 0,16$	$1,40 \pm 0,13$	$1,29 \pm 0,13$
Лейкоциты/ $CD3^+$	$3,65 \pm 0,23$	$4,29 \pm 0,26$ $0,1 > p_1 > 0,05$	$6,75 \pm 0,67$ $p_{1,2} < 0,001$	$6,13 \pm 0,66$ $p_{1,2} < 0,01$

Показатели гуморального иммунитета у детей и подростков с разной продолжительностью ИЗСД ($X \pm m$)

Показатель	Здоровые ($n = 21$) (1)	Продолжительность ИЗСД		
		1–12 мес ($n = 23$) (2)	1–5 лет ($n = 18$) (3)	более 5 лет ($n = 14$) (4)
CD19 ⁺ , %	19,1 ± 2,2	27,8 ± 2,2 $p_1 < 0,01$	21,6 ± 2,3 $0,1 > p_2 > 0,05$	18,6 ± 2,5 $p_2 < 0,01$
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,52 ± 0,09	0,77 ± 0,08 $p_1 < 0,05$	0,46 ± 0,05 $p_2 < 0,01$	0,47 ± 0,04 $p_2 < 0,01$
Лейкоциты/CD19 ⁺	16,39 ± 2,14	9,08 ± 0,90 $p_1 < 0,01$	16,02 ± 1,72 $p_2 < 0,001$	16,38 ± 1,99 $p_2 < 0,001$
IgA, г/л	1,73 ± 0,21	2,79 ± 0,35 $p_1 < 0,05$	2,26 ± 0,42	3,11 ± 0,44 $p_1 < 0,01$
IgM, г/л	1,45 ± 0,21	1,71 ± 0,23	2,91 ± 0,70 $p_1 < 0,05$ $0,1 > p_2 > 0,05$	2,03 ± 0,49
IgG, г/л	12,30 ± 1,88	10,84 ± 0,90	12,68 ± 1,79	9,04 ± 0,58 $0,1 > p_3 > 0,05$
IgA/CD19 ⁺ , нг/клетка	4,72 ± 0,71	4,64 ± 0,96	3,01 ± 0,74 $0,1 > p_1 > 0,05$	6,17 ± 1,37 $p_3 < 0,05$
IgM/CD19 ⁺ , нг/клетка	4,20 ± 0,84	2,98 ± 0,88	4,51 ± 0,88	4,50 ± 1,65
IgG/CD19 ⁺ , нг/клетка	33,94 ± 4,96	18,49 ± 3,12 $p_1 < 0,01$	28,21 ± 4,29 $0,1 > p_2 > 0,05$	19,71 ± 3,26 $p_1 < 0,05$

Следовательно, у детей и подростков с ИЗСД обнаружена депрессия Т-клеточного звена иммунной системы, проявляющаяся уже в период начального диабета и повышающаяся с увеличением продолжительности заболевания. Существование данной зависимости подтверждается результатом корреляционного анализа: продолжительность ИЗСД отрицательно взаимосвязана с относительным содержанием CD3⁺-клеток ($r = -0,39$; $p < 0,01$) и положительно — с лейко-Т-клеточным индексом ($r = 0,28$; $p < 0,05$). В то же время в течение всего обследуемого периода заболевания отмечается повышенная концентрация CD16⁺-лимфоцитов.

У детей и подростков с ИЗСД обнаружены также значительные изменения и показателей гуморального иммунитета (табл. 2). На 1-м году заболевания возрастает, а затем с увеличением продолжительности заболевания снижается до диапазона нормы концентрация CD19⁺-лимфоцитов. В связи с этим в начальный период заболевания установлено снижение лейко-В-клеточного индекса, который уже в период 1–5 лет ИЗСД достигает диапазона нормы. Содержание IgA возрастает в периоды заболевания 1–12 мес и более 5 лет. Концентрация IgM достигает максимума в 1–5 лет ИЗСД с возвращением в диапазон нормы в более позднем периоде заболевания. В обратной зависимости относительно данного параметра изменяется уровень выработки В-лимфоцитами IgA (IgA/CD19⁺): в период 1–5 лет заболевания наблюдается минимум с увеличением в дальнейшем этого соотношения. Уровень синтеза В-клетками IgG имеет 2 статистически достоверных минимума в диапазоне исследуемого периода ИЗСД: в 1–12 мес и при заболевании длительно более 5 лет. Следовательно, в период начального диабета у детей и подростков отмечается активация гуморального звена иммунной системы.

Однако с увеличением продолжительности заболевания уровень реактивности гуморального иммунитета возвращается в диапазон нормы, что также подтверждается результатами корреляционного анализа: продолжительность ИЗСД отрицательно коррелирует с относительной и абсолютной концентрацией В-лимфоцитов ($r = -0,48$; $p < 0,001$ и $r = -0,42$; $p < 0,01$).

Таким образом, у детей и подростков с ИЗСД в течение 1-го года заболевания отмечаются депрессия Т-клеточного и активация гуморального иммунитета. В этот же период установлено повышенное содержание HLA-DR⁺-клеток. С увеличением продолжительности ИЗСД наблюдается снижение концентрации В- и HLA-DR⁺-лимфоцитов до диапазона нормы и дальнейшее увеличение депрессии клеточного звена иммунитета.

Выводы

1. У детей и подростков с начальным ИЗСД отмечается депрессия Т-клеточного звена иммунной системы при активации гуморального иммунитета. С увеличением продолжительности заболевания депрессия клеточного звена иммунитета становится более выраженной.

2. В течение всего наблюдаемого периода заболевания у детей и подростков отмечается увеличение концентрации в крови CD16⁺-клеток. Содержание HLA-DR⁺-лимфоцитов, повышенное на стадии начального диабета, в более поздний период ИЗСД снижается до диапазона нормы.

3. В период 1–12 мес ИЗСД у детей и подростков наблюдается повышенное содержание CD19⁺-лимфоцитов, концентрация которых затем снижается до диапазона нормы.

1. Дедов И. И., Сунцова Ю. И., Кудрякова С. В., Рыжкова С. Г. // Пробл. эндокринол. — 1998. — Т. 44, № 2. — С. 47–51.
2. Жук Е. А. // Иммунология. — 1997. — № 2. — С. 16–18.
3. Земсков А. М., Земсков В. М. // Клин. лаб. диагн. — 1994. — № 3. — С. 34–35.
4. Новиков В. И., Шостак В. А. // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 23–25.
5. Потемкин В. В., Никонова Т. В., Брыкова С. В. // Там же. — 1994. — № 6. — С. 5–7.

6. Mancini G., Carbonaro A. O., Harems J. F. // Immunochemistry. — 1965. — Vol. 2, N 3. — P. 235–255.
7. Presotto F., Betterle C. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 10, N 5. — P. 455–469.
8. Rabinovitch A., Skyler J. C. // Med. Clin. N. Amer. — 1998. — Vol. 82, N 4. — P. 739–755.
9. Rowe P. M. // Lancet. — 1998. — Vol. 352, N 9132. — P. 966.
10. Serreze D. V., Fleming S. A., Chapman H. D. et al. // J. Immunol. — 1998. — Vol. 161, N 8. — P. 3912–3918.

Поступила 06.05.98

© А. Л. ДАВЫДОВ, 2000

УДК 615.281.547.551.525.211.11.03:616.379-008.64].015.42

А. Л. Давыдов

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА И МАНИНИЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Кафедра внутренних болезней № 3 с курсом эндокринологии (зав. — акад. РАМН Е. И. Соколов)
Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко

Изучено влияние метформина и манинила на состояние липидного обмена и его гормональных регуляторов у 38 больных сахарным диабетом (СД) типа 2 в возрасте 35–55 лет. Показано, что курсовое лечение метформином в дозе 0,85 г/сут на протяжении 3 мес значительно уменьшало содержание липидов в плазме крови, особенно триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности. На фоне монотерапии метформином отмечены снижение базальной и стимулированной секреции инсулина, снижение гликемии и нормализация секреции соматотропного гормона (СТГ). Выявлена обратная корреляция средней силы между величиной снижения уровня триглицеридов и увеличением уровня СТГ в плазме крови. Показано, что назначение метформина при исходно нормальном содержании лактата не сопровождалось изменением параметров тканевого дыхания. У больных СД типа 2, которые на протяжении того же времени получали манинил в дозе 0,005–0,015 г/сут, несмотря на компенсацию СД по гликемии, не отмечено существенного улучшения липидного обмена, снижения уровня инсулина и нормализации СТГ.

Effects of metformine and maninil on lipid metabolism and its hormonal regulators were studied in 38 patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) aged 35–55 years. A 3-month metformine course in a daily dose of 0.85 g notably decreased lipid content in the plasma, particularly of triglycerides (TG) and very low density lipoproteins. Monotherapy with metformine decreased basal and stimulated insulin secretion and glycaemia, and normalized GH secretion. Medium-expressed correlation between the extent of TG decrease and GH increase in the plasma was detected. Metformine did not change tissue respiration parameters in patients with initially normal lactate content. Despite diabetes compensation by glycaemia, lipid metabolism did not improve, insulin concentrations did not decrease, and GH did not normalize in NIDDM patients treated with maninil (0.005–0.015 g/day) during the same period.

Сердечно-сосудистая патология является основной причиной заболеваемости и смертности у больных сахарным диабетом (СД) типа 2. Дислипидемия (ДЛП), избыточная масса тела и артериальная гипертензия — основные факторы высокого риска поражения сердца и сосудов при СД [5, 12]. Характерной чертой липидного профиля крови у больных СД типа 2 является повышение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП), очень низкой (ХС ЛПОНП) и снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). По алгоритмам биохимического фенотипирования липидов у больных СД типа 2 обычно выявляется ДЛП классов 2А, 2Б или 4 [2, 3].

Наиболее распространенными препаратами, применяемыми у больных СД типа 2, остаются производные сульфонилмочевины и бигуаниды. Характер изменений липидного профиля крови под влиянием производных сульфонилмочевины изучен недостаточно. Особый интерес представляют бигуаниды, влияющие не только на гликемию, но и на содержание липидов в плазме крови [1, 6, 15]. Показано, что метформин уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике, снижает активность глюконео-

генеза [8]. Однако многие аспекты действия бигуанидов остаются малоизученными. Недостаточно данных о влиянии этих препаратов на гормональные регуляторы липидного обмена.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния бигуанидов и производных сульфонилмочевины на содержание липидов, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и соматотропного гормона (СТГ) в плазме крови у больных СД типа 2.

Материалы и методы

Обследовано 38 больных СД типа 2 в возрасте 35–55 лет (12 мужчин и 26 женщин), из них 24 пациента (7 мужчин и 17 женщин) имели нормальную массу тела (индекс массы тела — ИМТ — ≤ 26 ед.), а 14 больных (5 мужчин и 9 женщин) — избыточную массу тела (ИМТ ≥ 27 ед.). У 14 человек была легкая, а у 24 — среднетяжелая форма заболевания. Все больные находились в состоянии компенсации углеводного обмена (гликированный гемоглобин — $Hb A_{1c}$ — $7,29 \pm 0,21\%$; гликемия натощак не выше 9 ммоль/л; постпрандиальная гликемия не выше 10 ммоль/л; глюкозурия $28,62 \pm 3,12$ г/сут; явления кетоза отсутствовали) и на протяжении определен-