

А. М. Мкртумян, В. Д. Забелина, В. М. Земсков, Л. А. Толмакова, О. А. Антонова

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СОСТОЯНИЕ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — проф. М. И. Балаболкин) ФППО им. И. М. Сеченова, ВНИИ БИНАР Российской академии медико-технических наук, Объединенная больница Московского лечебно-санаторного объединения (главный врач М. А. Цветков)

Метаболический синдром (МС), или синдром инсулинорезистентности, включает в себя тетраду признаков: дислипидемию, нарушение углеводного обмена в виде сахарного диабета (СД) типа 2 или нарушения толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение. Непостоянными компонентами являются гиперурикемия и микроальбуминурия. Исследование состояния иммунной системы при МС проведено впервые у 24 пациентов. Контрольными группами служили 5 больных СД типа 2 без МС и хронических инфекций в анамнезе, 16 больных с хроническими инфекциями и здоровые доноры. Определяли уровни иммуноглобулинов А, М, G по методу Манчини в геле; CD3, CD4, CD8, CD16, CD72 методом моноклональных антител ("Sorbert"); тиреоидные гормоны иммуноферментным методом ("Biorad"). Патология щитовидной железы (ЩЖ) (аутоиммунный тиреоидит с узловым зобом или узловой зоб) была выявлена у 54%, хронические инфекционные заболевания — у 58,3%, их сочетание — у 29,2% обследованных больных с МС. У больных с МС без сопутствующих хронических инфекций и (или) патологии ЩЖ отмечены изменения в иммунном статусе: снижение количества Т-лимфоцитов и интенсификация функции В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия с достоверным повышением уровней IgA и IgG. Возможно, что гиперстимуляция гуморального иммунитета является первым этапом нарушений иммунной системы у больных МС. При сочетании МС с патологией ЩЖ и (или) хроническими инфекционными заболеваниями отмечается инверсия иммунного статуса с развитием недостаточности по Т-хелперам, Т-супрессорам, NK-клеткам, функции В-лимфоцитов, уровню IgG. Снижение содержания NK-клеток при МС может повышать риск злокачественных заболеваний, в том числе ЩЖ.

The metabolic (MS) or insulin resistance syndrome includes a tetrad of signs: dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorders presenting as type 2 diabetes mellitus (DM) or impaired glucose tolerance, arterial hypertension, and abdominal obesity. Arbitrary components are hyperuricaemia and microalbuminuria. The immune status of 24 patients with MS has been examined for the first time. Control groups consisted of 5 patients with type 2 DM without history of MS or chronic infections, 16 patients with chronic infections, and donors. Immunoglobulins A, M, and G were measured by Mancini's method in gel; CD3, CD4, CD8, CD16, and CD72 were evaluated using monoclonal antibodies (Sorbert); thyroid hormones were measured by enzyme immunoassay (Biorad). Thyroid diseases (autoimmune thyroiditis with nodular goiter or nodular goiter) were detected in 54%, chronic infectious diseases in 58.3%, and their combinations in 29.2% examined patients. Shifts in immune status were detected in MS patients without concomitant chronic infections and/or thyroid diseases: decreased counts of T lymphocytes and hyperfunction of B lymphocytes and dysimmunoglobulinemia with a significant increase in IgA and IgG levels. Presumably hyperstimulation of humoral immunity is the first stage of immune disorders in patients with MS. Combination of MS with thyroid diseases and/or chronic infections leads to inversion of the immune status with development of T helper, T suppressor, and NK insufficiency, B lymphocyte dysfunction, and low IgG level. Decreased count of NK cells in MS can be associated with increased risk of malignant diseases, including those of the thyroid.

В последние годы особый интерес эндокринологов, кардиологов и других специалистов привлекает так называемый метаболический синдром (МС), именуемый также X-синдромом, или синдромом инсулинорезистентности [5, 13, 14—18]. Описанный Reaven [11] синдром включает в себя следующий "квартет": 1) абдоминальное (висцеральное, андройдное) ожирение; 2) сахарный диабет (СД) типа 2 или нарушение толерантности к глюкозе; 3) артериальную гипертензию; 4) дислипидемию.

В основе патогенеза МС лежит инсулинорезистентность, влекущая за собой гиперинсулинизм. Наблюдается широкая распространенность МС, особенно за последние 20 лет, и увеличение его частоты с возрастом [5, 14, 15—18]. Имеются данные о том, что именно висцеральное ожирение, повышение активности ряда контринсулярных гормонов провоцируют и поддерживают инсулинорезистентность [18, 19], а этот феномен — ключевое звено в формировании МС. Как указывают В. В. Талантов и соавт. [14], В. В. Шевчук [15], у больных с МС снижены уровни ТТГ, Т₃, Т₄, СТГ при одновременном повышении уровней АКТГ, корти-

зола, альдостерона, ИРИ и С-пептида. Состояние же иммунной системы при синдроме инсулинорезистентности не изучено, в доступной литературе публикаций на эту тему нет, несмотря на то что в литературе имеются многочисленные данные о состоянии иммунной системы при СД [3, 10, 11]. Поскольку МС характеризуется нарушением углеводного обмена вплоть до СД типа 2, представляется интересным сопоставление показателей иммунного статуса у этой категории больных с показателями больных СД типа 2.

Выработка антител, комплемента, пропердина у больных СД не отличается от таковой у здоровых лиц [10], тогда как отмечено [2] увеличение уровня иммуноглобулинов (Ig) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) с одновременным снижением пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митоген при различных типах СД. По данным Л. И. Князевой и соавт. [12], в сыворотке больных СД обоих типов отмечается повышение уровня Ig, более выраженное при тяжелом течении СД типа 2. У больных СД обоих типов нарушены функции нейтрофилов и Т-клеток [11], выраженность которых нарастает при декомпенсации угле-

водного обмена, в то время как снижение гликемии восстанавливает функцию иммунокомпетентных клеток. Так, у больных СД нарушается способность Т-лимфоцитов к розеткообразованию с эритроцитами барана, подавляется их бласттрансформация под воздействием фитогемагглютина. У больных СД типа 2 уменьшается высвобождение фактора, угнетающего миграцию макрофагов [11], при СД обоих типов ослабляются хемотаксис нейтрофилов, их адгезивные функции [11], при кетоацидозе страдает фагоцитоз. Л. И. Князева и соавт. [12] предполагают, что компенсация углеводного обмена не вызывает существенных изменений в иммунном статусе больных СД, а фагоцитарная активность и ЦИК крови не отличаются от таковых у здоровых лиц. М. И. Балаболкин [3] отмечает частое сочетание СД с патологией щитовидной железы (ЩЖ), которое также может свидетельствовать о заинтересованности иммунной системы при последней. По данным Э. Г. Гаспарян и соавт. [4], частота признаков аутоиммунного поражения ЩЖ нарастала по мере утяжеления нарушений углеводного обмена, достигая 25,5% от обследованного контингента больных. По наблюдениям тех же авторов, аутоиммунные поражения ЩЖ чаще отмечались у лиц с отягощенным по СД семейным анамнезом. По результатам наших исследований [13], у 84,2% больных МС обнаруживалась та или иная патология ЩЖ, причем почти у 20% обследованных пациентов выявлялся гипотиреоз.

Целью настоящего исследования было изучение состояния иммунной системы у больных с МС.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 24 больных с МС (женщин — 15, мужчин — 9) в возрасте от 15 до 73 лет. СД типа 2 был диагностирован у 21, нарушение толерантности к глюкозе — у 3 больных. Длительность заболеваний составила от нескольких месяцев до 20 лет ($9,35 \pm 8,72$ года). Углеводный обмен у 13 больных СД типа 2 был в состоянии компенсации, у 8 — в состоянии субкомпенсации (по критериям ВОЗ). Патология ЩЖ отмечена у 13 (54,2%) больных (12 женщин, 1 мужчина), в том числе у 8 (33,3%) аутоиммунный тиреоидит (у 3 с узловым зобом), у 4 (16,7%) узловой зоб, у 1 (4,2%) диффузный нетоксический зоб. У 4 (16,7%) больных был гипотиреоз, медикаментозно компенсированный, у 3 из них отмечалось повышение в сыворотке крови титра антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину. У 11 пациентов (3 женщины, 8 мужчин) патологии ЩЖ не обнаружено. У 14 (58,3%) больных с МС имелись сопутствующие хронические воспалительные заболевания (хронический бронхит, гайморит, пиелонефрит, герпети-

ческая инфекция и др.), которые у 12 были в состоянии ремиссии, у 2 — в стадии обострения.

Больным проводили измерение АД по Короткову в положении сидя (в мм рт. ст.), определяли индекс массы тела — ИМТ (в кг/м^2), вычисляли отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

Количество Т- и В-лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител к CD3 (зрелые Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD16 (NK-клетки), CD72 (В-лимфоциты) ("Sorbent", Москва) в иммунофлюоресцентном тесте, содержание IgA, IgM и IgG — методом радиальной иммунодиффузии по Манчини в геле ("Sorbent", Москва). Тиреоидные гормоны и антитела к пероксидазе и тиреоглобулину определяли в иммуноферментных тест-системах фирмы "Biorad". Биохимические показатели крови (триглицериды — ТГ, общий холестерин — ОХЛ, мочевую кислоту — МК), гликемию определяли на биохимическом анализаторе FP-90 фирмы "LabSystems" (Финляндия) и выражали в ммоль/л. УЗИ ЩЖ проводили линейным датчиком 7,5 МГц на эхокардиографе TOSHIBA модель SSH-1400A (2B730-47SE*А), Япония.

В качестве контроля служили 3 группы пациентов: 1-я — 5 больных СД типа 2 с алиментарным ожирением без МС-синдрома и без хронических инфекций в анамнезе (возраст больных от 35 до 62 лет), 2-я — 16 больных с хроническими инфекциями в анамнезе (хронический бронхит, хронический пиелонефрит, хроническая герпетическая инфекция), но без СД типа 2 или МС (возраст больных от 15 до 65 лет), 3-я — здоровые доноры.

Полученные результаты обрабатывали математически методом вариационной статистики с помощью пакета анализа Microsoft Excel на IBM PC (486 DX4). Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — средняя арифметическая изучаемого параметра, σ — стандартное отклонение. Оценку достоверности различных величин для независимых переменных и связанных между собой парных рядов осуществляли с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

У больных с МС отношение ОТ/ОБ для мужчин составило $0,99 \pm 0,06$, для женщин — $0,92 \pm 0,06$ и достоверно ($p < 0,05$) отличалось от показателей контрольных групп. ИМТ у больных с МС составил $33,73 \pm 3,65 \text{ кг/м}^2$ для женщин и $35,27 \pm 5,51 \text{ кг/м}^2$ для мужчин. Как видно из табл. 1, у больных с МС показатели гликемии натощак и в течение дня имели тенденцию к повышению ($p > 0,05$) по сравнению с контрольной группой больных СД типа 2. У больных с МС уровень ТГ достоверно превышал контрольные значения ($p < 0,05$). Показатели ОХЛ

Таблица 1

Показатели жирового и углеводного обмена больных с МС

Группа больных	Число больных	Гликемия, ммоль/л			ОХЛ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	МК, ммоль/л	Возраст, годы
		утром	днем	вечером				
МС-синдром	24	$8,91 \pm 3,05$	$11,4 \pm 4,54$	$10,9 \pm 3,93$	$7,71 \pm 1,33$	$4,2 \pm 1,21^*$	$334,0 \pm 134,0$	$55,9 \pm 9,7$
СД типа 2	5	$6,1 \pm 0,43$	$6,9 \pm 0,38$	$7,3 \pm 0,41$	$6,2 \pm 1,2$	$2,01 \pm 0,53$	$328,4 \pm 16,4$	$51,8 \pm 10,7$
Лица (без диабета) с хроническими инфекциями	16	$4,9 \pm 0,24$	—	—	$5,24 \pm 1,03$	$1,7 \pm 0,33$	$257,3 \pm 82,2$	$49,4 \pm 14,8$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы.

Показатели клеточного и гуморального иммунитета больных с МС

Показатель	МС-синдром	Подгруппа больных						
		1-я (n = 6)	2-я (n = 7)	3-я (n = 7)	4-я (n = 4)	5-я (n = 5)	6-я (n = 16)	7-я (n = 20)
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ г/л	5,99 $\pm$ 1,24	4,96 $\pm$ 1,06	6,8 $\pm$ 0,98	6,12 $\pm$ 1,17	6,5 $\pm$ 0,52	5,1 $\pm$ 1,29	6,63 $\pm$ 1,19	6,75 $\pm$ 0,82
Лимфоциты, $\cdot 10^9$ г/л	1,85 $\pm$ 0,52	1,77 $\pm$ 0,52	1,65 $\pm$ 0,54	2,11 $\pm$ 0,43	2,32 $\pm$ 0,75	1,85 $\pm$ 0,6	1,75 $\pm$ 0,66	2,15 $\pm$ 0,06
CD3, $\cdot 10^9$ г/л	1,18 $\pm$ 0,36	0,98 $\pm$ 0,31*	1,08 $\pm$ 0,26	1,48 $\pm$ 0,36	1,34 $\pm$ 0,43	1,23 $\pm$ 0,48	1,20 $\pm$ 0,38	1,55 $\pm$ 0,21
CD4, $\cdot 10^9$ г/л	0,79 $\pm$ 0,31	0,71 $\pm$ 0,28	0,76 $\pm$ 0,31	0,87 $\pm$ 0,36	0,96 $\pm$ 0,28	0,77 $\pm$ 0,47	0,84 $\pm$ 0,32	0,95 $\pm$ 0,25
CD8, $\cdot 10^9$ г/л	0,35 $\pm$ 0,15	0,23 $\pm$ 0,06*	0,35 $\pm$ 0,18	0,46 $\pm$ 0,15	0,50 $\pm$ 0,23	0,39 $\pm$ 0,16	0,34 $\pm$ 0,11	0,5 $\pm$ 0,10
CD72, $\cdot 10^9$ г/л	0,54 $\pm$ 0,18	0,54 $\pm$ 0,18	0,49 $\pm$ 0,19	0,45 $\pm$ 0,18	0,53 $\pm$ 0,23	0,36 $\pm$ 0,19	0,40 $\pm$ 0,20	0,45 $\pm$ 0,04
CD4/CD8	2,19 $\pm$ 0,82	2,69 $\pm$ 1,0	2,04 $\pm$ 0,82	1,85 $\pm$ 0,55	2,03 $\pm$ 0,33	2,0 $\pm$ 0,64	2,34 $\pm$ 0,64	2,45 $\pm$ 0,51
CD16, %	9,56 $\pm$ 3,90	9,2 $\pm$ 2,95	8,67 $\pm$ 2,94	10,6 $\pm$ 5,54	12,33 $\pm$ 3,21	14 $\pm$ 7,39	12,52 $\pm$ 4,54	13,5 $\pm$ 2,1
IgG, г/л	8,16 $\pm$ 2,12	11,35 $\pm$ 7,7	7,69 $\pm$ 1,89*	7,98 $\pm$ 3,24	20,83 $\pm$ 12,98	11,5 $\pm$ 2,56	11,49 $\pm$ 1,37	11,5 $\pm$ 0,5
IgA, г/л	1,94 $\pm$ 0,62	1,90 $\pm$ 0,45	1,9 $\pm$ 0,66	2,09 $\pm$ 0,93	3,51 $\pm$ 1,19*	2,6 $\pm$ 0,89	1,89 $\pm$ 0,88	1,90 $\pm$ 0,08
IgM, г/л	1,33 $\pm$ 0,87	1,77 $\pm$ 1,27	1,33 $\pm$ 0,64	0,92 $\pm$ 0,35	1,14 $\pm$ 0,74	1,77 $\pm$ 1,08	1,83 $\pm$ 0,94	1,15 $\pm$ 0,06

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с нормой.

и МК крови у больных с МС и пациентов контрольных групп достоверно не различались ($p > 0,05$), у 2 больных с МС уровень МК превышал нормальные цифры (688 и 501 ммоль/л соответственно).

Учитывая наличие у части больных с МС хронических инфекций и (или) патологии ЩЖ, исследуемую группу разделили на 7 подгрупп (показатели иммунного статуса анализировали отдельно в каждой подгруппе): 1-я подгруппа — больные с МС с патологией ЩЖ и без хронических инфекций в анамнезе, 2-я — больные с МС без патологии ЩЖ и с хроническими инфекциями в анамнезе, 3-я — больные с МС с патологией ЩЖ и с хроническими инфекциями в анамнезе, 4-я — больные с МС без патологии ЩЖ и без хронических инфекций в анамнезе, 5-я — больные СД типа 2 (контроль), 6-я — больные с хроническими инфекциями в анамнезе (контроль), 7-я — здоровые доноры (контроль).

Условно выделены 3 степени иммунной недостаточности (СИН) или стимуляции (СИС) по иммунологическим параметрам: 1 СИН (СИС) — снижение (повышение) их на 1—33%, 2 СИН — на

34—66%, 3 СИН — на 67—100% [7], поскольку такое деление позволяет точнее определить выраженность иммунных нарушений. Отбирая 3 наиболее уменьшенных (–) или увеличенных (+) по сравнению с нормой показателя, можно получить формулу расстройств иммунной системы (ФРИС) [7, 8]. Показано, что для различных групп заболеваний характерны определенные значения ФРИС [9].

Лишь у больных 2-й подгруппы уровень IgG (7,69 $\pm$ 1,89 г/л) был достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольных группах, и достигал 2 СИН (табл. 2, рис. 2). Выявлена тенденция ($p > 0,05$) к снижению уровня IgG у больных 3-й подгруппы и к повышению — у больных 4-й подгруппы (см. табл. 2). У больных 4-й подгруппы (см. табл. 2, рис. 1) отмечалась стимуляция гуморального иммунитета, проявляющаяся в повышении уровня IgA до 3 СИС ($p < 0,05$). Различия в уровнях IgG, IgM, IgA в других группах больных с МС по сравнению с контрольными группами оказались недостоверными ($p > 0,05$); отмечалась тенденция ($p > 0,05$) к повышению уровня IgM в контрольных группах у лиц с

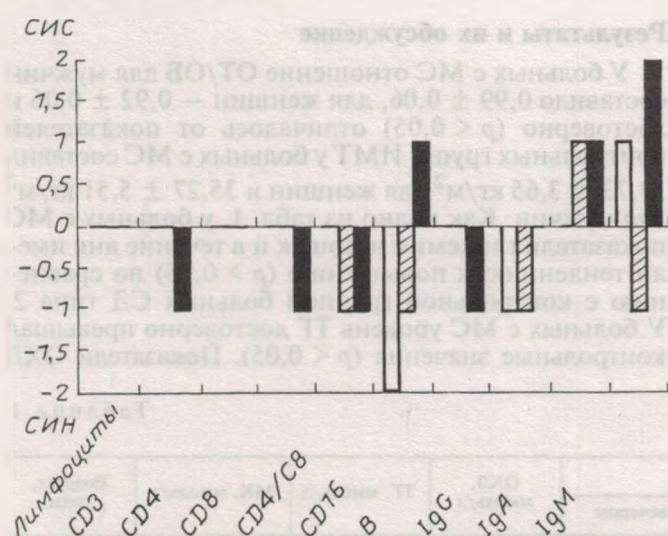


Рис. 1. Состояние иммунитета у больных МС с хроническими инфекциями в анамнезе.

Светлые столбики — больные с МС с хроническими инфекциями в анамнезе и без патологии ЩЖ; столбики с косой штриховкой — больные с МС с хроническими инфекциями в анамнезе и патологией ЩЖ; темные столбики — больные с хроническими инфекциями в анамнезе (контроль).

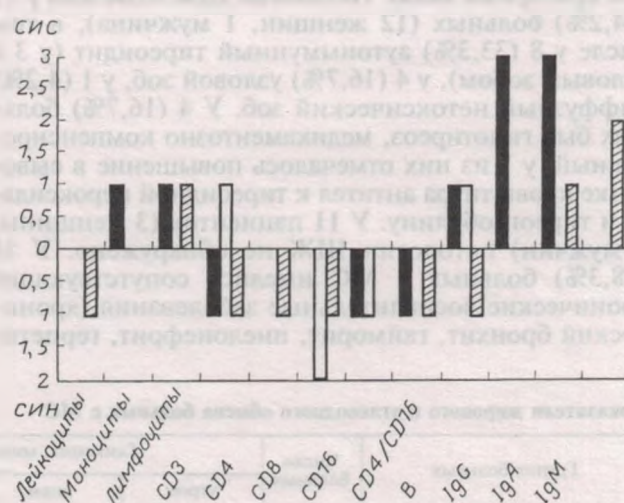


Рис. 2. Состояние иммунитета у больных с МС без хронических инфекций в анамнезе.

Темные столбики — больные с МС без патологии ЩЖ и без хронических инфекций в анамнезе; светлые столбики — больные с МС с патологией ЩЖ и без хронических инфекций в анамнезе; столбики с косой штриховкой — больные СД типа 2 без МС и без хронических инфекций в анамнезе (контроль).

Индексы иммунного статуса у больных с МС

Индексный показатель	Подгруппа больных						
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я
IgG/В-лимфоциты	21,0	15,69	17,73	39,3	31,94	28,98	25,56
IgA/В-лимфоциты	3,52	3,88	4,64	6,62	7,22	5,22	4,22
IgM/В-лимфоциты	2,31	2,71	2,04	2,15	4,92	4,95	2,56
(IgG + IgA + IgM)/В-лимфоциты	27,81	22,29	24,42	48,08	44,08	39,15	32,33
ФРИС	CD8 ₂ ⁻	CD16 ₂ ⁻	IgA ₁ ⁺	IgG ₃ ⁺	IgM ₂ ⁺	IgM ₂ ⁺	—
	CD16 ₁ ⁻	IgG ₁ ⁻	IgG ₁ ⁻	IgA ₃ ⁺	CD8 ₁ ⁻	CD3 ₁ ⁻	—
	CD3 ₁ ⁻	CD3 ₁ ⁻	CD16 ₁ ⁻	CD3 ₁ ⁻	CD4 ₁ ⁻	CD72 ₁ ⁻	—

хроническими инфекциями в анамнезе и у больных СД типа 2 (см. рис. 1, рис. 2).

У больных 1-й подгруппы (см. табл. 2, рис. 1) выявлена 2 СИН по CD8 ($p < 0,05$). В других подгруппах больных с МС и в контрольных 5-й и 6-й подгруппах показатели CD8 оказались на уровне 1 СИН ($p > 0,05$). У больных 2-й подгруппы CD16 были снижены до 2 СИН ($p < 0,05$), а в 1-й и 3-й подгруппах отмечалась тенденция к снижению ($p > 0,05$) CD16, тогда как в остальных подгруппах количество CD16 не выходило за пределы нормы. У больных с МС с хроническими инфекциями в анамнезе независимо от наличия патологии ШЖ и у больных с МС без патологии ШЖ и без хронических инфекций зарегистрирована тенденция ($p > 0,05$) к снижению показателя CD4/CD8 до 1 СИН (см. рис. 1, 2). Другие показатели Т-клеточного иммунитета больных с МС (см. рис. 1, 2, табл. 2) отличались от контроля ($p > 0,05$) достоверно. Расчет индексных показателей (табл. 3) позволил предположить интенсификацию функции В-лимфоцитов [7], поскольку у больных 4, 5, 6-й контрольных подгрупп "нагрузка" на В-лимфоциты превышала норму. У больных с МС без патологии ШЖ и хронических инфекций в анамнезе она (по суммарной оценке) оказалась даже значительнее, чем в контрольной подгруппе пациентов, отягощенных хроническими инфекциями (см. табл. 3). Подобная закономерность не выявлялась у больных с МС с сопутствующими хроническими инфекциями и (или) патологией ШЖ, причем индексы "нагрузки" на В-клетки ниже, чем в контрольных подгруппах (см. табл. 3). Нельзя исключить, что это является свидетельством снижения функциональных возможностей В-клеток у больных с МС с сопутствующей патологией.

Обнаружено, что у больных с МС без сопутствующей патологии происходила стимуляция гуморального звена иммунитета с параллельной тенденцией к снижению количества Т-клеток (CD3), ФРИС отличалась от контрольных групп (см. табл. 3). Сочетание МС с аутоиммунным и (или) хроническим инфекционным заболеванием сопровождалось инверсией ФРИС (см. табл. 3), а у больных с МС, отягощенных хроническими инфекциями и (или) патологией ШЖ, недостаточность иммунного статуса оказалась более выраженной, чем у больных 4, 5, 6-й подгрупп. У больных 1-й и 2-й подгрупп отмечалась недостаточность по количеству CD16- и CD8-лимфоцитов, чего не выявлено в других подгруппах. Существенно, что уменьшение числа Т-киллеров (CD16) может свидетельствовать об увеличении риска злокачественных заболеваний и активизации аутоиммунного процесса, так как "запретные клоны" не выбраковываются.

Как известно, у интактных лимфоцитов периферической крови нет рецепторов к инсулину либо их экспрессия незначительна [11]. Рецепторы появляются на клетках после аллогенной и (или) митогенной стимуляции. В 1980 г. Хелдерман [10] установил, что у людей, не страдающих СД, количество инсулиновых рецепторов не зависит от возраста. У молодых людей, страдающих СД типа 1, количество инсулиновых рецепторов на лимфоцитах сравнимо с уровнем здоровых лиц, а у больных СД типа 2 снижается их число на Т-, В-лимфоцитах и моноцитах. Существенно то, что у тучных людей без явного СД выявляется патология инсулиновых рецепторов лимфоцитов, которая устраняется при снижении калорийности пищи [10]. Не вызывает сомнений, что инсулин играет важную физиологическую роль в активировании лимфоцитов, и физиологические колебания его концентрации вызывают значительные изменения обмена у стимулированных (т. е. обладающих рецепторами к инсулину) лимфоцитов. В них увеличивается потребление глюкозы, стимулируется ее окисление, ускоряется образование лактата и транспорта аминокислот [10]. Инсулин по меньшей мере может видоизменять цитотоксические реакции Т-клеток [10]. Как отмечают Н. С. Асфендиярова и соавт. [2], характерной особенностью для больных СД типа 2 является наличие скрытой сенсibilизации лимфоцитов к инсулину. В этом контексте гиперинсулинемия при синдроме инсулинорезистентности может явиться мощным стимулом для развития иммунных нарушений. Как свидетельствуют наши исследования, у больных с МС без сопутствующей инфекционной патологии и без патологии ШЖ (16,6% от всей группы) повышение гуморального ответа, возможно, и является одним из первых этапов развития иммунных нарушений. С другой стороны, у 54,2% обследованных больных с МС зарегистрированы снижение количества CD16 и CD3 и тенденция к снижению IgG, формирование инфекционного и аутоиммунного синдромов с поражением ШЖ. Не исключено, что при длительном течении синдромов инсулинорезистентности иммунологические отклонения могут нарастать, а у больных 4-й подгруппы манифестировать аутоиммунные и (или) хронические инфекционные заболевания. Токсическое действие высоких концентраций глюкозы крови на клетки организма (в том числе на лимфоциты) также может снижать функциональные возможности клеток иммунной системы. Таким образом, инсулинорезистентность, гиперинсулинизм, гипоталамические нарушения при высоких степенях ожирения влияют на функционирование иммунной системы при МС, снижая ее функциональные и компенсаторные возможности.

Можно предположить, что, помимо перечисленных, существуют еще неизвестные факторы, которые "включают" в иммунной системе процессы, приводящие к нарушению адекватного иммунного ответа.

Выводы

1. У больных с МС без сопутствующих хронических инфекций и (или) патологии ЩЖ выявлены нарушения иммунной системы, проявляющиеся в снижении количества Т-лимфоцитов и дисиммуноглобулинемии с повышением уровня IgA и IgG.

2. При сочетании МС с патологией ЩЖ и (или) хроническими инфекционными заболеваниями отмечается инверсия иммунного статуса с развитием недостаточности по Т-супрессорам, Т-хелперам, NK-клеткам и уровню IgG.

3. Снижение содержания NK-клеток при МС может повышать риск злокачественных заболеваний, в том числе ЩЖ.

4. Патология ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит с узловым зобом или узловой зоб) была выявлена у 54%, хронические инфекционные заболевания — у 58,3%, их сочетание — у 29,2% обследованных больных МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. // Клин. мед. — 1997. — № 11. — С. 8—13.

2. Асфендиярова Н. С., Колчева Н. Г., Шатрова И. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 6. — С. 3—5.
3. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
4. Гаспарян Э. Г. и др. // Тезисы докл. 3-го Всероссийск. съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 131.
5. Гинзбург М. М., Козуница Г. С. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 1. — С. 40—43.
6. Дубошина Т. Б. // Тезисы докл. 3-го Всероссийск. съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 50.
7. Земсков А. М. // Лаб. дело. — 1986. — № 9. — С. 544.
8. Земсков В. М., Земсков А. М. // Иммунология. — 1996. — № 4. — С. 4—6.
9. Земсков А. М., Земсков В. М., Караулов А. В. и др. // Иммунная реактивность и генетические маркеры крови. — М., 1999.
10. Инфекционные болезни и иммунитет в пожилом возрасте / Под ред. Р. А. Фокса. — М., 1987. — С. 221—246.
11. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Иегера: Пер. с нем. — М., 1990. — С. 306—323.
12. Князева Л. И., Горяйнов И. И., Цисар А. А. и др. // Тезисы докл. 3-го Всероссийск. съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 57.
13. Мкртулян А. М., Забелина В. Д., Цветков М. А. и др. // Там же. — С. 150.
14. Талантов В. В., Насырова Е. Г. // Там же. — С. 105.
15. Шевчук В. В. // Там же. — С. 111.
16. Gerald M., Reaven V. D. // Annu. Rev. Med. — 1993. — Vol. 44. — P. 121—131.
17. Kahn C. R. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 1066—1084.
18. Solymoss B. S., Marcell M., Chajur M. et al. // Am J. Cardiol. — 1995. — Vol. 76. — P. 1152—1156.
19. Yudkin J. S. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238, N 1. — P. 21—30.

Поступила 09.07.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2000

УДК 616-056.52+616.379-008.64+616.12-008.331.1+616.153.9151-008.6-078.33

О. А. Миролюбова, Л. К. Добродеева, Л. В. Сенькова, Н. И. Зыков, Н. Н. Миролюбова

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ОЖИРЕНИЕМ И АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Архангельская государственная медицинская академия, Архангельский отдел экологической физиологии человека (зав. — проф. А. В. Ткачев) Института физиологии Коми НЦ Уральского отделения РАН, Архангельская областная офтальмологическая больница (главный врач В. И. Тарабукин)

Целью работы явились сравнительное исследование показателей иммунного статуса (Т-лимфоцитов с маркерами CD4⁺, CD8⁺, CD95⁺ и циркулирующих иммунных комплексов с IgM) и состояния микрососудов конъюнктивы глазного яблока у больных с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом в сочетании с абдоминальным ожирением и атерогенной дислипидемией и у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) без ожирения и дислипидемии, а также поиск связей между иммунологическими и метаболическими показателями. Субпопуляции Т-лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител. У больных ИБС с ожирением и дислипидемией выявлены высокие уровни цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) и Т-клеток с молекулой Fas, достоверно отличающиеся от соответствующих показателей в группе больных ИБС без ожирения. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов с IgM была самой высокой у больных ИБС с ожирением и дислипидемией, что может способствовать повреждению микрососудов. Результаты биомикроскопии сосудов конъюнктивы выявили более выраженные нарушения микроциркуляции у больных ИБС с ожирением и гиперлипидемией, о чем свидетельствует достоверное повышение конъюнктивальных индексов в этой группе по сравнению с группой ИБС без ожирения и нарушений липидного спектра. Обнаружены статистически значимые корреляционные связи между маркером CD95⁺ и индексом массы тела, показателями липидного обмена атерогенной направленности и креатинфосфокиназой. Предполагается, что аномальная активация Fas-системы может участвовать в патогенезе ишемических повреждений различных органов или в опосредованных цитотоксическими лимфоцитами аутоиммунных процессах.

Immunity parameters (T lymphocytes with CD4⁺, CD8⁺, CD95⁺ markers and circulating immune complexes (CIC) with IgM) and the eyeball conjunctival vessels were studied in patients with angiographically documented coronary atherosclerosis with and without metabolic syndrome (MS) with the aim of detecting a relationship between immunological and metabolic parameters. T lymphocyte subpopulations were evaluated by indirect immunoperoxidase test with monoclonal antibodies. High levels of cytotoxic lymphocytes (CD8⁺) and T cells with Fas molecule were detected in coronary patients with MS, but not in coronary patients without MS. The concentration of CIC with IgM was the highest in patients with MS, which may be conducive to capillary damage. Biomicroscopy of conjunctival vessels detected more pronounced disorders in microcirculation in coronary patients with MS, presenting as a significant increase in the conjunctival indexes in this group in comparison with coronary patients without MS. Statistically significant correlations were detected between CD95⁺ marker and body weight index, atherogenic lipid metabolism parameters, and creatine phosphokinase levels. Abnormal activation of Fas system may be involved in the pathogenesis of ischemic injuries to various organs or in autoimmune processes mediated by cytotoxic lymphocytes.