

В. В. Потемкин, Т. В. Никонова, С. В. Брыкова

ДИНАМИКА РЯДА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Кафедра эндокринологии (зав.— проф. В. В. Потемкин) Российского государственного медицинского университета, Москва

Исследования последних лет, безусловно, доказывают участие иммунной системы в развитии сахарного диабета (СД) I типа [1, 3, 4, 10, 11, 14, 15, 17]. В литературе достаточно подробно представлены исследования, показывающие, что началу диабета предшествует длительный продромальный период. Установлено, что одним из проявлений этого продромального периода может быть инсулит (лимфатическая инфильтрация панкреатических островков), который тем не менее не у всех лиц приводит к развитию СД [2, 22, 23]. Инсулит сопровождается появлением в крови аутоантител, направленных против островковых клеток поджелудочной железы. Выявление ICA (антител к островкам) и ICSA (антител к поверхностному антигену островковых клеток) может свидетельствовать о доклинической или начальной стадиях СД I типа [7—9, 12, 13]. При этом ICSA являются более информативными, так как реагируют преимущественно с β -клетками, но и наименее изучены в клиническом отношении.

Развитие СД сопровождается нарастающей деструкцией β -клеток поджелудочной железы, которая может происходить и за счет увеличения активности НК-клеток (естественных киллеров) [5]. По данным некоторых авторов, количество НК-клеток при СД I типа достоверно ниже, чем у здоровых и больных сахарным диабетом II типа.

Ряд исследователей считают, что в патогенезе инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) клеточные иммуноположительные реакции играют более важную роль, чем гуморальные [6, 18]. Для характеристики состояния клеточного иммунитета большинство исследователей определяют количество Т- и В-лимфоцитов, а также регуляторные Т-лимфоциты и их соотношения. В литературе имеются неоднозначные данные об изменении соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров на разных стадиях заболевания [16, 19–21].

Целью настоящего исследования явилось изучение изменения ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных СД I типа в зависимости от длительности заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 52 больных СД I типа: 14 больных в возрасте 15–38 лет с впервые выявленным СД (1-я группа), 13 больных в возрасте 16–45 лет с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет (2-я группа), 13 больных с длительностью СД от 6 до 10 лет (3-я группа), 12 — с длительностью СД более 10 лет (4-я группа). Средняя тяжесть заболевания выявлена у 32 больных, тяжелая форма — у 20. Больные получали инсулинотерапию пре-

паратами “актрапид” и “ленте”. Все больные были обследованы в состоянии субкомпенсации СД, вне обострения хронических очагов инфекции и интеркуррентных заболеваний. Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров.

Методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител серии Leu определяли абсолютное и относительное содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, количество Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических клеток и их соотношения, количество НК-клеток, DR(+)-клеток, уровень IgG(+) — клеток в периферической крови, наличие ICSA.

С помощью радиоиммунологического метода (с использованием стандартного набора для определения человеческого С-пептида “Ria-gnost-hC-Peptide” фирмы “Behringwerke AG” (ФРГ) определяли базальный уровень С-пептида.

Результаты и их обсуждение

У всех больных 1-й группы обнаруживались ICSA. У половины больных отмечалось увеличение содержания DR(+)-клеток в периферической крови. У этих же больных было повышено содержание В-лимфоцитов (рис. 1, а). При индивидуальном анализе оказалось, что в состав этой группы вошли боль-

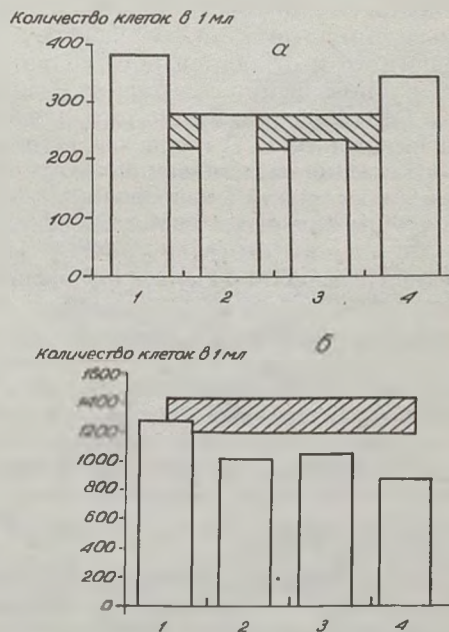


Рис. 1. Абсолютное количество В- (а) и Т-лимфоцитов (б) в периферической крови.

Здесь и на рис. 2 столбцы 1–4 — группы больных ИЗСД, заштрихованная часть — норма.

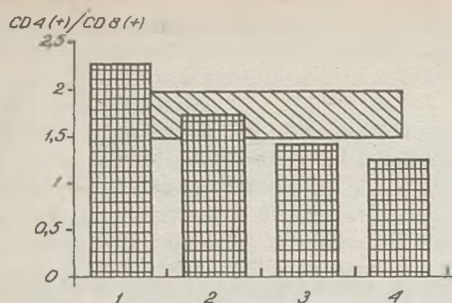


Рис. 2. Соотношение регуляторных субпопуляций.

ные с впервые выявленным СД I типа, поступившие в клинику в состоянии кетоацидоза. При определении абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов в периферической крови выявилась тенденция к их снижению (рис. 1, б). Достоверное снижение этих показателей имело место у 8 больных, поступивших в клинику в состоянии кетоацидоза. Наряду с этим у них же выявилось значительное увеличение соотношения СД4/СД8 (рис. 2), при этом у 6 больных увеличение индекса произошло за счет повышения содержания Т-хелперов в периферической крови и у 2 — за счет снижения уровня Т-супрессоров. Содержание НК-клеток было повышено только у 4 больных с давностью манифестации заболевания, не превышающей 3 нед, а из них 3 поступили в отделение в состоянии кетоацидоза. Содержание DR(+)-клеток оказалось достоверно повышенным у 4 из 14 больных, у остальных 10 больных оно было нормальным или имело тенденцию к повышению.

У больных с впервые выявленным СД I типа, поступивших в клинику в состоянии кетоацидоза, в отличие от больных этой группы без кетоацидоза при поступлении и обследованных при одинаковых клинико-лабораторных показателях компенсации болезни были выявлены достоверно более выраженные изменения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета, заключавшиеся в снижении абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов и повышении содержания В-лимфоцитов, НК- и DR(+)-клеток. Кроме того, для больных с впервые выявленным СД I типа характерно изменение соотношения субпопуляций иммунорегуляторных клеток в сторону Т-хелперов.

Во 2-й группе больных при исследовании показателей гуморального иммунитета ICSA выявлены у 80%. Уровень п.IgG(+)-клеток периферической крови был повышен у 9 из 13 больных, у остальных отмечались нормальные значения этого показателя.

Абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов у 5 из 13 больных было достоверно снижено, у остальных отмечалась тенденция к снижению. Повышение В-лимфоцитов в крови имело место у 10 из 13 больных и коррелировало ($r=0,6$) с наличием аутоантител. У 8 из 13 больных было увеличено число НК-клеток.

DR(+)-клетки определялись в повышенном количестве у большинства больных (у 9) 2-й группы, и только у 4 больных их уровень приближался к норме. Индекс СД4/СД8 в данной группе достоверно не отличался от контрольного.

Из 13 больных 3-й группы 9 поступили в отделение в состоянии кетоацидоза. Только у 3 больных этой группы были выявлены ICSA. У этих же боль-

ных оказался повышенным уровень DR(+)-клеток и увеличено содержание В-лимфоцитов. Эти данные свидетельствуют о сохраняющейся активности гуморального звена иммунной системы у некоторых больных рассматриваемой группы. Для большинства больных с длительностью заболевания от 6 до 10 лет более характерными становятся изменения в клеточном звене иммунитета. Абсолютное и относительное содержание Т-лимфоцитов имеет дальнейшую тенденцию к снижению. У 8 из 13 больных был снижен индекс СД4/СД8, причем у 6 больных за счет увеличения количества Т-супрессоров, а у 2 — за счет снижения числа Т-хелперов. Уровень НК-клеток в основном (у 10 больных) достоверно не отличался от нормы.

Таким образом, для рассматриваемой группы характерны значительное уменьшение числа больных с наличием ICSA и инверсия соотношения субпопуляций иммунорегуляторных клеток в сторону Т-супрессоров/цитотоксических.

В 4-й группе больных было выявлено достоверное снижение относительного количества Т-лимфоцитов в периферической крови. Индекс СД4/СД8 оказался достоверно сниженным за счет увеличения количества Т-супрессоров/цитотоксических клеток (см. рис. 3). В этой группе больных обнаружено также значительное увеличение относительного количества НК-клеток. У 7 из 12 человек повышено относительное количество зрелых В-лимфоцитов. У 9 из 12 больных найдены ICSA.

Выводы

1. В развитии СД I типа играют роль изменения в системе как гуморального, так и клеточного иммунитета. По мере нарастания длительности заболевания изменения клеточного звена иммунитета становятся более выраженными.

2. Наличие ICSA положительно коррелирует с содержанием В-лимфоцитов в периферической крови.

3. Соотношение регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов меняется в зависимости от длительности СД I типа — происходит его инверсия. На ранних этапах болезни выявляется повышение индекса хелперы/супрессоры — цитотоксические клетки, а с увеличением длительности — его уменьшение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е. В., Сура В. В., Смирнова О. И. // Тер. арх. — 1986. — № 11. — С. 145—150.
2. Ефимов А. С., Полторан В. В. // Пробл. эндокринол. — 1987. — № 6. — С. 80—88.
3. Потемкин В. В., Кадагидзе З. Г., Вескова Т. К. и др. // Там же. — 1986. — № 1. — С. 3—5.
4. Роуз Н. Р. // Механизмы иммунопатологии / Под ред. С. Коена, П. А. Уерда, Р. Т. Ман-Класии: Пер. с англ. — М., 1983. — С. 165—180.
5. Саложин К. В. // Тер. арх. — 1989. — № 10. — С. 104—106.
6. Саложин К. В., Насонов Е. Л., Сура В. В. и др. // Клини. мед. — 1989. — С. 118—121.
7. Arquilla E., Stenger D. Immunology of Islet Cells in Diabetic Pancreas. — New York, 1985. — P. 493—512.
8. Armitage M., Wilkin J., Wood P., Casey C. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, № 10. — P. 1392—1396.
9. Arslanian S. A., Becher D. G., Nabin B. et al. // Ibid. — 1985. — Vol. 34, № 9. — P. 926—930.
10. Back G. F. // Clin. exp. Immunol. — 1988. — Vol. 72, № 1. — P. 1—8.

11. Barbosa J. et al. // Acta med. post. — 1989. — Suppl. 1. — P. 515—555.
12. Becker F., Helmke K., Seggewiss K. et al. // Aktuel. Endocr. — 1989. — Bd 10, N 2. — S. 37—41.
13. Betterle C., Pressotto F., Pedini B. et al. // Diabetologia. — 1987. — Vol. 30, № 5. — P. 292—297.
14. Bhafia E., Eisenbath G. // Ann. Immunol. — 1986. — Vol. 136-D, № 3. — p. 452—455.
15. Bottazzo L.F. et al. // Brit. med. Bull. — 1989. — Vol. 45, № 1. — P. 37—57.
16. Cautor H., Boyse E.A. // Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. — 1977. — Vol. 41. — P. 23—32.
17. Eisenbarth L.S. // New Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314, № 17. — 1360—1368.
18. Faustman D. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, № 11. — 1462—1468.
19. Lalluzzo A., Ziordano C., Kubino L., Bompiani Z.D. // Diabetologia. — 1984. — Vol. 26, — 6. — P. 426—430.
20. Horvath M., Varsanyi M., Jovanovich N. et al. // Allergol. Immunopathol. — 1986. — Vol. 14, № 5. — P. 399—405.
21. Johnston C., Aloiggi Z., Millward B., Leslie R. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, № 11. — P. 1484—1488.
22. Lernmark A. // Diabet. Med. — 1987. — Vol. 4. — P. 285—297.

23. Lernmark A. // Clin. J. Med. — 1988. — Vol. 37, № 1. — P.98.

Поступила 03.02.94

V.V.Potyomkin, T.V.Nikonova, S.V.Brykova — TIME COURSE OF THE CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

S u m m a r y . Fifty-two patients with type I diabetes mellitus were examined. The patients were divided into 4 groups with various duration of the disease: group 1 unclued patients with the newly diagnosed disease, group 2 those with disease standing of 1 to 5 years, group 3 were patients suffering from diabetes for 6 to 10 years, and group 4 were diabetics hor 10 years and more. The parameters examined were antibodies to surface antigens of islet cells, absolute and relative counts of T and B lymphocytes in the peripheral blood, counts of T- hellpers and T-suppressors and cytotoxic cells and their ratios, counts of natural killers, DR (+) and JgG (+) cells, and basal C-peptide level. The results showed a correlation between autoantibodies to surface antigens of islet cells and the count of B lymphocytes, an inversion of T lymphocyte subpopulations, with the helper/suppressor index increased at the initial stages of the disease and decreasing with the disease progress.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-055.52-07:616.37-018.1-008.6-053.2

Э. Г. Гаспарян, С. А. Нерсисян, Е. А. Волкова, З. В. Крючкова, Л. И. Великанова

ПРОБА С МИНИДИАБОМ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ β -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОТОМКОВ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра эндокринологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Для организации эффективных лечебных и профилактических мероприятий важное значение имеет выяснение механизмов развития сахарного диабета (СД) разных типов. В связи с этим большую ценность приобретают работы по изучению функционального состояния инсулярного аппарата у лиц с отягощенной наследственностью. В этих целях исследуют секрецию инсулина (ИРИ) и С-пептида (С-п) натощак и в ответ на введение препаратов, стимулирующих их выделение [1, 2, 4, 5].

Установлено, что при развитии относительной инсулиновой недостаточности, наблюдаемой на ранних стадиях СД, меняется характер секреции инсулина в ответ на пероральную или внутривенную нагрузку глюкозой в виде снижения или отсутствия первой фазы секреции и более поздней и высокой второй фазы [1, 8].

Следует указать, что исследования по изучению функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы у лиц с отягощенной наследственностью касаются в основном родственников больных инсулиннезависимым СД (ИНСД) [8, 9] и реже инсулинзависимым СД (ИЗСД) [4, 6, 7]. Работ, посвященных определению особенностей функционального состояния инсулярного аппарата у потомков родителей, страдающих только ИЗСД или ИНСД, в доступной литературе мы не встретили. Более того, с этой целью сульфаниламидные препараты не применялись.

Настоящая работа посвящена изучению секреции ИРИ и С-п натощак и в ответ на прием минидиаба у потомства больных ИНСД и ИЗСД.

Материалы и методы

Обследовано 50 человек с нормальной массой тела в возрасте 18—46 лет: 12 практически здоровых лиц и 38 лиц, родители которых страдали ИЗСД или ИНСД.

У всех обследованных определяли уровень глюкозы в крови натощак, в динамике пробы на толерантность к глюкозе (ПТГ), с использованием глюкозооксидазного метода и последующей оценкой результатов по критериям, предложенным экспертами ВОЗ (1987).

Для изучения функционального состояния инсулярного аппарата поджелудочной железы исследовали содержание глюкозы, ИРИ и С-п в сыворотке крови натощак и через 1, 2, 3, 4 ч после приема 5 мг минидиаба. Уровень ИРИ определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов рино-ИИС-ПТГ-1²⁵ I (Милск). Критерии нормы натощак при используемой методике от 3 до 20 мкЕД/мл.

Уровень С-п определим радиоиммунологическим методом с использованием наборов "CIS Biointernational" (France). Критерии нормы натощак при используемой методике от 0,17 до 0,99 нмоль/л. Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики по Стьюденту.

Все обследованные были разделены на 5 групп в зависимости от степени нарушений углеводного обмена и типа СД у родителей.

1-ю, контрольную, группу составили 12 практически здоровых лиц. Во 2-ю и 3-ю группы вошли лица с нормальной ПТГ, у которых оба родителя болели или ИНСД, или ИЗСД (т.е. лица с так называемым "предиабетом"), в 4-ю и 5-ю — лица с нарушениями толерантности к глюкозе, родители которых страдали только ИНСД или ИЗСД.

Результаты и их обсуждение

Результаты определения уровня глюкозы, ИРИ и С-п в крови натощак и в динамике пробы с минидиа