© Е. А. ЖУК, В. А. ГАЛЕНКО, 1995

УДК 616.379-008.64]-07:616.155.32

Е. А. Жук, В. А. Галенок

ПРЕКУРСОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра внутренних болезней (зав. — проф. В. А. Галенок) педиатрического факультета Новосибирского медицинского института

В современной литературе широко представлены работы, посвященные оценке иммунологических нарушений при сахарном диабете (СД) [1, 2, 5]. При этом проводимые исследования количества и функциональных свойств клеток касаются зрелых лимфоцитов, образование которых происходит из прекурсорных лимфоцитов. В условиях патологии компенсация иммунологических нарушений может быть достигнута за счет прекурсорных клеток, обладающих в большей или меньшей степени функциональной плюрипотентностью [10]. Существует точка зрения, согласно которой изменения клеточного иммунитета при СД имеют большее значение, чем нарушения гуморального иммунитета [11]. Показано, что при СД I типа (инсулинзависимый) снижено общее количество Т-лимфоцитов [4], снижена активность Т-супрессоров [9, 12], увеличено содержание активированных Т-лимфоцитов [8] и Т-хелперов [6], нарушена продукция Т-лимфоцитами интерлейкина-2 [13]. Следует отметить, что выявляемые изменения зависят от фазы компенсации СД, длительности его течения, возраста возникновения заболевания и других факторов [15]. Установлено, что аутологичная смешанная реакция лимфоцитов характеризует процессы дифференцировки Т-лимфоцитов, а у больных с впервые выявленным СД I типа эта реакция значительно нарушена [14]. Изменения клеточного иммунитета при СД II типа (инсулиннезависимый) или отсутствуют или незначительны [1].

С учетом выявляемых при СД изменений клеточного звена иммунной системы становится актуальной проблема особенностей дифференцировки Т-лимфоцитов. Для ее решения проведена количественная оценка Т-прекурсорных клеток при разных формах СД в сравнении со здоровыми людьми с использованием методики Е-розеткообразования в присутствии активатора дифференцировки Т-лимфоцитов Т-активина [3].

Материалы и методы

Использована периферическая кровь 35 больных СД I типа в возрасте 17-36 лет с давностью заболевания от 3 до 15 лет без сопутствующих заболеваний, получающих инъекции инсулинов короткого и пролонгированного действия; 17 больных СД II типа в возрасте 54-60 лет с давностью заболевания от 8 до 26 лет с сопутствующими СД гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, хроническим холециститом, из которых 10 человек принимают сахаропонижающие препараты из группы сульфаниламидов, а 7 человек в течение последних 7-10 лет получают инъекции инсулина; 6 больных в возрасте 58-64 лет с панкреатогенным СД и 20 доноров в возрасте от 22 до 45 лет. Больные поступали в клинику в свя-

зи с декомпенсацией СД. Кровь на исследование брали натощак при поступлении и у части больных перед выпиской. С целью уточнения диагноза и фазы компенсации СД изучали суточный гликемический профиль, биохимические показатели, проводили анализ мочи на сахар и ацетон, запись ЭКГ, реовазографию, абдоминальное ультразвуковое исследование, оценку функции почек (общий анализ мочи, анализы по Нечипоренко и Зимницкому, проба Реберга), осмотр окулистом и невропатологом. Разделение больных СД на группы проводили на основе классификации, предложенной Комитетом экспертов ВОЗ по СД (1981).

У всех больных СД и у доноров определяли количество разных предшественников Т-лимфоцитов: ауторозеткообразующих клеток (ауто-РОК), преауто-РОК, пре-Т-лимфоцитов. Ауто-РОК характеризуют посттимические прекурсорные Т-лимфоциты, образующие розетки с собственными эритроцитами, преауто-РОК сосредоточены среди Т-клеток и в присутствии Т-активина способны через 1,5 ч экспрессировать рецепторы к аутоэритроцитам. Пре-Т-клетки содержатся среди нулевых лимфоцитов, их дифференцировка в ауто-РОК происходит в результате контакта с Т-клетками и под влиянием Т-активина в течение более продолжительного срока (6 ч) [3]. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли центрифугированием гепаринизированной венозной периферической крови в градиенте плотности фиколла-верографина. Определение ауто-РОК проводили стандартным методом [3]. Количество преауто-РОК определяли по приросту ауто-РОК за 1,5 ч инкубации МНК с Т-активином (1 мкг/мл, предприятие "Биомед"). Прирост ауто-РОК рассчитывали как разность между процентным содержанием ауто-РОК в 1,5-часовых и свежeweделенных культурах. Количество пре-Т-лимфоцитов определяли как разность между количеством ауто-РОК в 6-часовых и свежeweделенных культурах МНК.

Статистическую обработку проводили, используя методы вариационной статистики. Сравнение вариационных рядов осуществляли с помощью непараметрического Т-парного критерия Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

Кривые динамики процентного содержания ауто-РОК в процессе инкубации МНК больных СД и доноров в присутствии Т-активина представлены на рисунке. Как видно, инкубация

Кривые процентного содержания ауто-РОК у больных СД I и II типов (1) и доноров (2).

По оси ординат — количество ауто-РОК (%); по оси абсцисс — продолжительность культивирования МНК с Т-активином (в ч).

Количество Т-прекурсоров у больных СД и доноров

Источник клеток крови	Количество Т-прекурсоров, %		
	ауто-РОК	преауто-РОК	пре-Т-клетки
Доноры ($n = 20$)	$5,87 \pm 0,56$	$3,75 \pm 0,47$	$1,85 \pm 0,20$
Больные СД I типа ($n = 36$)	$6,55 \pm 0,43$	$3,87 \pm 0,39$	$0,58 \pm 0,14^*$
Больные СД II типа ($n = 10$)	$5,94 \pm 0,71$	$3,50 \pm 0,43$	$1,54 \pm 0,27$
Больные инсулино-потребным СД II типа ($n = 7$)	$6,42 \pm 0,47$	$3,47 \pm 0,14$	$1,52 \pm 0,17$
Больные панкреато-генным СД ($n = 6$)	$6,04 \pm 0,42$	$3,61 \pm 0,12$	$1,94 \pm 0,16$

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочкой отмечены показатели, достоверно ($p < 0,01$) отличающиеся от показателей у доноров.

Таблица 2

Количество пре-Т-клеток у больных СД I типа в разные фазы компенсации

Источник клеток крови	Количество пре-Т-клеток, %
Доноры ($n = 20$)	$1,85 \pm 0,20$
Больные СД I типа: в фазе декомпенсации ($n = 10$)	$0,46 \pm 0,18^*$
в фазе компенсации ($n = 10$)	$1,09 \pm 0,35^*$

МНК с Т-активином сопровождается у больных СД и у доноров двумя выраженными подъемами количества ауто-РОК через 1,5 и 6 ч культивирования. При этом количество ауто-РОК, определяемых у больных СД и у доноров через разное время, за исключением 6 ч инкубации с Т-активином, не имеет различий. Иными словами, посттимическая дифференцировка Т-лимфоцитов у больных СД отличается от дифференцировки у доноров только на этапе пре-Т-лимфоцитов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наибольшее значение в развитии нарушений клеточного звена иммунной системы при СД имеют пре-Т-лимфоциты.

Далее было проанализировано количество Т-прекурсорных лимфоцитов у больных с разными клиническими формами СД. Необходимость этого обусловлена различием иммунологических нарушений, описанных в литературе у больных СД I и II типов [1]. Результаты представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, количество ауто-РОК и преауто-РОК при разных формах СД не отличается от показателей у доноров, а количество пре-Т-лимфоцитов достоверно снижено только у больных СД I типа. Следует отметить, что в литературе только СД I типа рассматривается как аутоиммунное заболевание [1, 5], в патогенезе которого большое место принадлежит иммунологическим нарушениям, преимущественно системы Т-лимфоцитов и моноцитов. Иммунологические нарушения при СД II типа рассматриваются как второстепенные [1]. Нами показано, что независимо от генеза и особенностей течения СД II типа (неинсулинопотребный, инсулинопотребный, панкреатогенный) количество пре-Т-лимфоцитов не отличается от такового у здоровых людей.

Известно, что изменения иммунологических показателей более выражены у больных в состоянии кетоацидоза [7].

Возможно, причиной этого является нарушение дифференцировки Т-лимфоцитов. В наших экспериментах установлено, что количество пре-Т-лимфоцитов наиболее снижено у больных в состоянии кетоацидоза (табл. 2).

На фоне традиционного лечения кетоацидоза (диетотерапия, щелочное питье, дробное введение инсулина короткого действия, инфузионная терапия) количество пре-Т-лимфоцитов увеличивается, но не достигает значений у здоровых людей. Это может являться одним из обоснований необходимости дополнения терапии больных СД в состоянии кетоацидоза иммуномодулирующими препаратами. Поскольку выявленные иммунологические нарушения наблюдаются и у больных СД I типа в фазе компенсации, вероятно, иммуномодулирующая терапия показана для лечения СД не только в фазе декомпенсации, но и в фазе компенсации.

На настоящем этапе исследования в связи с малочисленностью групп больных СД затруднительно оценить полученные изменения в иммунном статусе в зависимости от длительности СД, особенностей клинической картины, частоты кетоацидоза в анамнезе, особенностей традицион-

ной сахаропонижающей терапии и некоторых других факторов. Актуальным является и вопрос прогнозирования развития заболевания. В настоящее время идентифицированы различные ауто-антитела, значительно чаще встречающиеся при наследственной предрасположенности к СД I типа и позволяющие предсказать возникновение заболевания. Наиболее информативными считают антитела к цитоплазме островковых клеток, а также белку с мол. м. 64 килодальтона (глутаматдекарбоксилазе). Иммунологические нарушения при СД I типа возникают задолго до клинических проявлений, и не исключено, что прекурсорные Т-лимфоциты подвергаются изменениям раньше, чем зрелые лимфоциты. Разработка этих положений, как и перспектив иммуномодулирующего лечения, является задачей дальнейших исследований.

Выводы

1. Нарушения клеточного звена иммунного ответа при СД I типа сопровождаются истощением прекурсорных Т-лимфоцитов (пре-Т-лимфоцитов).
2. Эти изменения наиболее выражены у больных СД I типа в фазе декомпенсации (состояние кетоацидоза).
3. В ходе традиционной терапии кетоацидоза количество пре-Т-лимфоцитов значительно увеличивается, но не достигает уровня у здоровых людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е. В., Сура В. В., Смирнова О. И. // Тер. арх. — 1986. — № 11. — С. 145-150.
2. Кураева Т. Л. // Пробл. эндокринол. — 1991. — № 1. — С. 63-67.

3. Леплина О. Ю., Некипелова В. И., Черных Е. Р. и др. // Оценка и коррекция состояния иммунной системы в клинике и эксперименте. — Новосибирск, 1987. — С. 37-45.
4. Халилова И. С., Гельфгат Е. Б., Джохаридзе Т. З., Джавадов С. А. // Иммунология. — 1993. — № 1. — С. 46-48.
5. Шишко П. И. // Тер. арх. — 1991. — № 6. — С. 146-151.
6. Al-Kassab A. S., Raziuddin S. // Clin. exp. Immunol. — 1990. — Vol. 81, N 2. — P. 267-271.
7. Blasetti A., Verrotti A., Chiarelli F., Morgese G. // Minerva paediat. — 1992. — Vol. 44, N 5. — P. 181-184.
8. Horvath M., Varsanyi M., Jovanovich N. et al. // Exp. clin. Endocr. — 1987. — Vol. 89, N 3. — P. 354-362.
9. Lohmann D., Lampeter E., Krug J. et al. // Ibid. — P. 340-344.
10. Lolach D. F., Hensley L. L., Ho W., Haynes B. F. // J. Immunol. — 1985. — Vol. 135, N 3. — P. 1752-1759.
11. Michael L. M. // Diabetes. — 1988. — Vol. 27, N 6. — P. 1311-1315.
12. Secchi A., Grosti F., Bonissolli L. et al. // Acta diabetol. lat. — 1989. — Vol. 26, N 3. — P. 257-263.
13. Testa I., Cavarape A., Bottaccio A. et al. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33. — Suppl. — P. 25.

14. Itze K., Knospe S., Kohler E., Rjasanowski I. / Exp. clin. Endocr. — 1990. — Vol 95, N 1. — P. 148-156.

15. Zivic S., Dimitrijevic II., Vojinovic J., Kamenov B. // Acta. med. medianae. — 1991. — Vol. 30, N 5. — P. 15-20.

Поступила 22.11.93

Ye. A. Zhuk and V. A. Galenok — T LYMPHOCYTE PRECURSORS IN DIABETICS

Summary. Patients with types I, II, and pancreatogenic diabetes mellitus were examined for the counts of T precursor cells using autorosette formation test in the presence of tactivin, an activator of T lymphocyte differentiation. The counts of T lymphocyte precursors in patients with type II and pancreatogenic diabetes were virtually the same as in normal subjects. Disorders of cellular immunity in type I diabetes mellitus were found to be associated with depletion of pre-T-lymphocytes. These changes were the most manifest in the decompensation phase (ketoacidosis state). The results may be useful in development of immunomodulating therapy for type I diabetes and in prediction of the disease development in subjects predisposed to it.

© С. Б. ЖУПЛАТОВ, В. В. ТРУСОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-07:616.1-008.1

С. Б. Жуплатов, В. В. Трусов

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Кафедра терапии № 1 (зав. — проф. В. В. Трусов) Ижевского медицинского института

В доступной литературе большое внимание уделяется состоянию сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Работы некоторых авторов посвящены изучению нарушения диастолической функции у больных сахарным диабетом [6, 8, 12].

Как вероятные причины диастолической дисфункции указываются следующие: нарушенный метаболизм пластических процессов, уменьшение количества Са-зависимой АТФазы, миозина, актомиозина, приводящие к замедлению процесса расслабления сердечной мышцы в эксперименте [9, 11]. В настоящее время не определены достаточно полно критерии диастолической дисфункции и способы диагностики повышенной "жесткости миокарда" [4]. Остается открытым вопрос о соотношении признаков коронарной дисфункции и диабетической кардиопатии у больных с инсулиннезависимым типом сахарного диабета в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. При этом нет достаточной информации о состоянии легочного кровотока, кислородного обеспечения эндокарда, величине коронарной перфузии у данной категории больных. Это определило цели и задачи настоящего исследования.

Материалы и методы

Обследовано 96 больных сахарным диабетом, в том числе 82 мужчины и 14 женщины. 37 больных имели сахарный диабет I типа (инсулинзависимый) в стадии субкомпенсации без сочетания с ИБС. Эти больные составили 1-ю клиническую группу. Средний возраст больных в группе составлял $45,2 \pm 1,7$ года, продолжительность заболевания сахарным

диабетом — $4,3 \pm 0,7$ года, среднесуточная гликемия — $7,6 \pm 1,2$ ммоль/л, содержание HbA_{1c} — $6,1 \pm 0,6\%$. Больные получали комбинированную инсулинотерапию. Остальные 59 больных вошли во 2-ю группу, при этом 8 из них имели сахарный диабет I типа (инсулинзависимый) и 51- сахарный диабет II типа (инсулиннезависимый). Средний возраст больных составлял $46,7 \pm 1,2$ года, средняя продолжительность заболевания — $4,8 \pm 1,2$ года, среднесуточная гликемия — $7,1 \pm 1,0$ ммоль/л, содержание HbA_{1c} — $6,8 \pm 0,5\%$. Больные с I типом диабета находились на комбинированной терапии инсулином, пациенты со II типом диабета получали предиагн в средних терапевтических дозировках. Все больные 2-й группы находились на лечении в специализированном кардиологическом отделении по поводу нестабильной стенокардии (ВОЗ, 1979), при этом у 12 из них имелась впервые возникшая стенокардия напряжения, остальные пациенты имели прогрессирующую форму стенокардии напряжения (ВОЗ, 1979; ВКНЦ, 1982). У всех больных имелись признаки гиперхолестеринемии, при этом уровень общего холестерина составлял $325,6 \pm 8,7$ мг%, липопротеидов низкой плотности — $266,8 \pm 6,3$ мг%, триглицеридов — $143,5 \pm 3,6$ мг%.

У всех обследованных обеих групп при поступлении в стационар регистрировалась вторая степень недостаточности кровообращения периода А (по классификации Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко). Артериальная гипертензия имелась у 18 больных. Из диабетических осложнений диагностировалась простая диабетическая ретинопатия у 19 больных, признаки диабетической нефропатии имели 17 больных.

Исследование сердечно-сосудистой системы проводили с помощью ультразвукового сканера "AlokaSSD-650" (Япония). Кроме рутинных показателей эхокардиографии: ударный объем (УО, мл), минутный объем кровообращения (МОК, мл/мин), фракция выброса (ФВ, %), степень процентного укорочения поперечного размера левого желудочка — ЛЖ (dS%) — определяли скорость расслабления (V_p , см/с) задней стенки ЛЖ, скорость сокращения (V_c , см/с) задней стенки ЛЖ, индекс жизнеспособности эндокарда (EVR; J. Hoffman и соавт., 1975), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) [10], коронарное перфузионное давление (СРР; S. Sarnoff, 1958). С помощью двухиндикаторной пультосцинтиграфии [5, 7] на гамма-камере ГКС-1 (Россия) определяли величину внесосу-