

Свінціцький А.С.,
Гурін В.В.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ, НОВІ ВИКЛИКИ ТА ЗАГРОЗИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

Резюме. За наявності аутоагресії вірусами Коксакі В у хворих на ЦД перебіг захворювання ускладнюється тим, що самі віруси володіють цитотоксичністю по відношенню до бета-клітин і стимулюють синтез прозапальних цитокінів і Т-цитотоксичних лімфоцитів.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, вірусна інфекція Коксакі В, імунні механізми, субпопуляційний спектр лімфоцитів, цитотоксичність.

Основні докази участі імунних механізмів у розвитку цукрового діабету 1-го типу було одержано, в основному, на експериментальних моделях та при вивченні показників аутоімунізації у хворих людей. До останніх відносяться циркулюючі специфічні аутоантитіла до низки антигенів β-клітин, які розглядаються лише як маркери перебігу аутоагресії, оскільки вони не приймають безпосередньої участі в механізмах руйнування β-клітин. Як свідчать останні дані, основними чинниками деструкції інсуліносекретуючих клітин острівців Лангерганса за даної патології є Т-цитотоксичні лімфоцити та прозапальні цитокіни. Саме вони здійснюють як антигенспецифічне, так і антигеннеспецифічне знищення β-клітин. Найбільш вагомий вклад при цьому вносять такі цитокіни, як ІЛ-1, ТНФ та ІФНγ. Слід також враховувати, що аутоагресія, яка направлена проти β-клітин, характеризується превалюючим розвитком клітинних реакцій імунітету, які запускаються антигенспецифічною активованою Тх1 популяцією лімфоцитів. Ці положення стверджуються даними, що були одержані при вивченні клітинних інфільтратів та вмісту цитокінів в осередках запалення острівців Лангерганса. У разі запуску аутоагресії вірусами, зокрема Коксакі В, ситуація ускладнюється, оскільки самі віруси володіють цитотоксичністю по відношенню до бета-клітин і стимулюють синтез прозапальних цитокінів. Проте, практично не відомо, як локальні патологічні процеси, що відбуваються за цукрового діабету 1-го типу в підшлунковій залозі, індукованих вірусами, можуть віддзеркалюватися системними змінами вродженої і адаптивної ланок імунної системи, включаючи також вміст прозапальних цитокінів в організмі хворої людини. Вирішення цього питання, на нашу думку, є актуальним, як для пошуку нових маркерів можливого розвитку цукрового діабету, так і для моніторингу перебігу імунного запалення.

Певний інтерес представляло вивчення вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів в периферичній крові хворих на фазі С-пептидопозитивного діабету, тобто за наявності імунного

запалення. Тим більше, що в науковій літературі це питання остаточно не визначено і характеризується протиріччями. За даними багатьох авторів загальний вміст Т-лімфоцитів в периферичній крові дітей з вперше виявленим ЦД1 суттєво не змінено [1, 2]. У той же час є дослідження, в яких повідомляється про зниження вмісту цих клітин у дітей з первинним ЦД1 [1, 3].

Відомості про вміст Т-хелперів в периферичній крові дітей з вперше виявленим ЦД1 також суперечні. За даними більшості дослідників суттєвих змін відносної і абсолютної кількості цих клітин у хворих не відбувається, або вона знижується чи навіть підвищується [1, 4]. Це ж стосується й Т-цитотоксичних лімфоцитів та натуральних кілерів [4, 5]. Така суперечність у визначенні стану окремих ланок імунної системи за ЦД1 обумовлена, на наш погляд, тим, що дослідники не враховували природу тригера захворювання. Метою роботи є охарактеризувати можливі відмінності імунних зсувів у хворих на діабет з наявністю і без вірусної інфекції Коксакі В.

Матеріали і методи

Усі пацієнти були розподілені на 3 групи в залежності від величини титру антитіл, тобто від активності вірусного процесу. В першу групу увійшло 52 хворих, у яких відмічено значне підвищення титрів антитіл до вірусів Коксакі В, у другу - 34 пацієнтів з помірним підвищенням титрів антитіл, у третю групу - хворі (26 осіб), у котрих проби були негативні.

Контрольну групу склали 30 чоловік - практично здорові діти аналогічного віку.

Встановлено, що хворі 1-ої групи відзначалися гострим початком захворювання з різко вираженими клінічними ознаками: поліурія, полідипсія, схуднення, кетоз з кетонурією, спрага, головна біль, втрата апетиту, свербіння, погіршення зору, м'язеві судоми, болі в животі, виражені болі в області серця, тахікардія чи брадиаритмія, зниження артеріального тиску, підвищення глюкози в плазмі крові - $18,6 \pm 2,0$ ммоль/л.

У хворих 2-ї групи початок захворювання не був таким раптовим, а симптоми хвороби - роз-

битість, слабкість, спрага, поліурія, втрата апетиту не були на стільки виражені, як у хворих 1-ї групи. Мали місце м'язеві судоми, порушення чутливості, в меншій мірі відмічався кетоз і кетоацидоз, ураження серцево-судинної системи. Середній рівень глікемії натще досягав $14,2 \pm 1,21$ ммоль/л.

У хворих 3 групи загальний стан був задовільний. Звертали на себе увагу слабкість, зниження працездатності та апетиту. Інколи виникали болі в животі. Відсутніми був дефіцит маси тіла, кетоз і кетоацидоз. Глікемія натще досягала $10,12 \pm 1,24$ ммоль/л.

Проведені нами дослідження клітинних показників імунітету виявили, що у хворих на цукровий діабет 1 типу без очевидних ознак вірусної інфекції на кінцевій фазі аутоімунного руйнування β -клітин вміст основних популяцій лімфоїдних клітин у периферичній крові характеризується зниженням відносної кількості В-лімфоцитів ($P < 0,001$), натуральних кілерів ($P < 0,05$) та дисбалансом субпопуляцій Т-лімфоцитів. Останнє зумовлено в основному суттєвим зменшенням відносного вмісту Т-хелперів – з $38,5 \pm 1,45\%$ у контролі до $28,6 \pm 1,14\%$ у дослідній групі ($P < 0,001$). Як наслідок, імунорегуляторний індекс СД4/СД8, який відбиває співвідношення Т-хелперів і Т-цитотоксичних лімфоцитів знижувався, досягаючи значення $1,29 \pm 0,14$, що було на 17,8% нижче від норми ($P < 0,05$).

За помірних титрів антитіл до вірусів Коксакі В у хворих на ЦД1 зазначені імунні зсуви принципово зберігаються, але стають більш виразнішими. Це стосується суттєвим зменшенням відсотку загальної популяції Т-лімфоцитів

($P < 0,01$), Т-хелперів ($P < 0,001$) та натуральних кілерів. Відповідно зменшується і імунорегуляторний індекс – на 28,6% від контролю ($P < 0,01$). Така ж ситуація зареєстрована нами і відносно даних показників у хворих з високими титрами антивірусних антитіл. Відрізнялися ці дві групи лише за кількістю у крові лейкоцитів: у хворих на ЦД1 з високими титрами антитіл до вірусів Коксакі В зареєстровано високий лейкоцитоз ($P < 0,001$).

Підрахунок абсолютних значень кількості лімфоцитів і їх субпопуляцій у периферичній крові обстежених пацієнтів повністю відображають ситуацію, яка встановлена при аналізі результатів визначення відносних значень показників, що вивчалися.

Висновки

Отже, проведені дослідження показали, що на фазі клінічно явного ЦД 1 типу відбуваються певні зміни, які, насамперед, свідчать про наявність дисрегуляції імунної відповіді. У відсутності вірусного навантаження вони не несуть виразного характеру і проявляються помірним зменшенням абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів переважно за рахунок Т-хелперів. Внаслідок цього закономірно знижується і значення регуляторного індексу. За вірусної інфекції Коксакі В дані ознаки дисрегуляції поглиблюються, причому вони не залежать від величини титру антивірусних антитіл. У всіх випадках зменшення регуляторного індексу на 31% від норми вказують на можливе переважання розвитку клітинних імунних реакцій у хворих на діабет, включаючи і відповідь на антигени бета-клітин та антигени вірусів.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА, НОВЫЕ ВЫЗОВЫ И УГРОЗЫ

Свиницкий А.С., Гурин В.В.

Резюме. При наличии аутоагрессии вирусами Коксаки В у больных сахарным диабетом заболевание осложняется тем, что сами вирусы владеют цитотоксичностью по отношению к бета-клеткам и стимулируют синтез провоспалительных цитокинов и Т-цитотоксичных лимфоцитов.

DIABETES MELLITUS 1-TYPE, NEW CHALLENGES AND THREATS

Svintsitsky AS, Girin VV

Resume. By presence of the autoagressive viruses Koksaki B for patients on diabetes mellitus ran across a disease is complicated by viruses that own cytolytic action in relation to the beta-cells and stimulate the synthesis of proinflammatory cytokines and T-cytotoxic lymphocytes.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Greenbaum C. J., Palmer J. P. Autoantibodies and the Disease Process of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Diabetes Mellitus Ed. by D. LeRoith, S. I. Taylor, J. M. Olefsky. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. - 1996. - P. 307-314.
2. Martin S., Wolf-Eichbaum D., Duinkereken G. et al. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-lymphocyte deficiency // N. Engl. J. Med. - 2001. - № 345. - P. 1036-1040.
3. Jansen A., Drexhage H.A. Defective maturation and function of antigen-presenting cells in type 1 diabetes // Lancet. - 1995. - № 345. - P. 491-492.
4. Faustman D.L. Occult CD45 T cell developmental defect in type 1 diabetes // Diabete Metab. - 1993. - № 19. - P. 446-457.
5. Зак К.П., Малиновская Т.Н., Большова-Зубковская Е.В. Состояние иммунной системы у детей, больных сахарным диабетом 1 типа // Ендокринология. - 2001. - Т.6. - № 2. - с.191-203.