

чений при злокачественной трансформации ($0,230 \pm 0,027$; 88,9%) плоского эпителия шейки матки, что является отражением повышенного уровня нуклеопротеидного обмена.

4. Выявлено значительное преимущество процентного содержания крупных АГ в ядрышках нуклеолономного типа при ПРШМ (36%) в сравнении с проявлениями слабой (4,7%) и умеренной (9,5%) дисплазии плоского эпителия шейки матки.

5. Проведенное исследование МФТЯ позволило разработать алгоритм дифференциальной цитологической диагностики степени дисплазии и ПРШМ, различные уровни которого отражают качественное типирование и количественное содержание ядрышек, степень их структурно-функциональных изменений.

6. Приведенный метод оценки МФТЯ при дисплазии и ПРШМ расширяет возможности цитологической диагностики, позволяет принять более точное диагностическое решение, способствует проведению соответствующей терапии и не требует больших материальных затрат.

ЛИТЕРАТУРА

- Бойко И. И., Стаховский Э. А. Математическая обработка данных медицинских исследований. – Киев, 2008.
- Болгова Л. С., Туганова Т. Н., Кузина И. С. // № Д-26735. Рукопись депонирована в ГЦНМБ (Россия). – 20.04.01.
- Болгова Л. С. // Репрод. здоровье женщин. – 2007. – № 3 (32), ч. 1. – С. 221–224.
- Воробьева Л. И., Лигурда Н. Ф., Болгова Л. С. // Репрод. здоровье женщин. – 2007. – № 3 (32), ч. 2. – С. 33–35.
- Воробьева Л. И., Лигурда Н. Ф., Федоренко З. П. и др. // Сучасні принципи діагностики та лікування візуальних форм геніального раку у жінок. – Киев, 2002. – С. 11–13.
- Воробьева Л. И. // Репрод. здоровье женщин. – 2007. – № 3 (32), ч. 2. – С. 19–23.
- Дубенская Л. И., Баженов С. М. // Арх. пат. – 1992. – Т. 54, № 4. – С. 40–43.
- Залуцкий И. В., Вишневецкая Е. Е., Курьян Л. М. // Вопр. онкол. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 74–77.
- Клюкина Л. Б., Ерохина О. А. // Репрод. здоровье женщин. – 2007. – № 3 (32), ч. 1. – С. 245–246.
- Миллер А. Б. Программа скрининга на рак шейки матки: организационные мероприятия. – Женева: ВОЗ, 1994.
- Поліщук Л. З., Собко Н. В. // Репрод. здоровье женщин. – 2007. – № 3 (32), ч. 2. – С. 29–32.
- Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Пробатова Н. А., Смирнова Е. А. // Арх. пат. – 2006. – № 3. – С. 47–51.
- Туганова Т. Н., Болгова Л. С., Махортова М. Г., Алексеенко О. И. // Новости клин. цитол. России. – 2004. – Т. 8, № 1–2. – С. 27–30.
- Туганова Т. Н., Болгова Л. С., Алексеенко О. И. и др. // Репрод. здоровье женщин. – 2007. – № 3 (32), ч. 1. – С. 234–235.
- Туганова Т. Н., Болгова Л. С., Алексеенко О. И. и др. // Новости клин. цитол. России. – 2008. – Т. 12, № 3–4. – С. 11–12.
- Туганова Т. Н., Болгова Л. С., Алексеенко О. И., Лигурда Н. Ф. // Клин. лаб. диагн. – 2009. – № 2. – С. 46–50.
- Федоренко З. П., Гайсенко А. В., Гулак Л. О. та ін. // Бюл. Національного канцер-реєстру України № 10. – Киев, 2009.
- Цитологический скрининг рака шейки матки: Пособие для врачей / Болгова Л. С., Туганова Т. Н., Воробьева Л. И. и др. – Киев, 2007.
- Челідзе П. В., Зацепина О. В. // Успехи соврем. биол. – 1988. – Т. 105, № 2. – С. 252–268.
- Шабалова И. П. Критерии диагностики заболеваний шейки матки. Цитологический атлас. – М., 2001.
- Alarcon-Romero C., Illades-Aguiar B., Flores-Alfaro E. et al. // Salud Publ. Mex. – 2009. – Vol. 51, N 2. – P. 134–140.
- Derenzi M., Treter D. // Pathologica. – 2001. – Vol. 93, N 2. – P. 99–105.
- Howell W. M., Black D. A. // Experientia. – 1980. – Vol. 36. – P. 1014.
- Marquardt K., Broschweitz U., Büttner H. H., Barten M. // Cyto-Info. – 2006. – Vol. 25, N 2. – P. 46–51.
- Misra J. S., Das V., Srivastava A. et al. // Anal. Quant. Cytol. Histol. – 2005. – Vol. 27, N 6. – P. 337–340.
- Singh M., Prasad S., Karla N. et al. // Oncology. – 2006. – Vol. 71, N 5–6. – P. 411–416.

Поступила 19.07.11

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.379-008.64-092:612.017.11-078:33

Г. Г. Байбурина, Л. М. Фархутдинова, Д. У. Аллабердина, Г. Х. Мустафина, Р. Т. Зиганшина, Г. А. Гвоздева

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИТЕЛ К ТКАНЯМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ТИПАХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Исследованы иммунологические маркеры сахарного диабета, их взаимосвязь с клиническими проявлениями в дебюте заболевания. Обследованы больные с впервые выявленным сахарным диабетом. Иммунологические маркеры в зависимости от клинического типа и возраста пациентов играют различную роль в характере манифестации заболевания и в сохранности функции β-клеток.

Ключевые слова: сахарный диабет, иммунологические маркеры, антитела, аутоиммунный латентный диабет взрослых

G.G. Bayburina, L.M. Farkhutdinova, D.U. Allaberdina, G.Kh. Mustafina, R.T. Zyganishyna, G.A. Gvozdeva

THE STUDY OF ANTIBODIES TO TISSUES OF PANCREAS UNDER DIFFERENT CLINICAL TYPES OF DIABETES MELLITUS

The immunologic markers of diabetes mellitus are studied including their relationship with clinical manifestations at debut of disease. The patients with primarily diagnosed diabetes mellitus are examined. The immunologic markers, depending the clinical type and age of patients, play different role in the mode of manifestation of disease and in preservation of β-cells.

Key words: diabetes mellitus, immunologic marker, antibody, autoimmune latent diabetes mellitus

Введение. Иммунологические исследования последних десятилетий позволили определить аутоиммунную природу сахарного диабета (СД) 1-го типа, что легло в основу современной классификации заболевания по патогенетическому принципу, предложенной экспертами Всемирной Организации здравоохранения в 1999 г. [1, 4]. В соответствии с этой классификацией СД подразделяют на четыре клинических типа: СД 1-го типа, СД 2-го типа, другие типы (при генетических дефектах β -клеток, эндокринопатиях, инфекциях, болезнях поджелудочной железы и др.) и гестационный диабет (диабет беременных). Дальнейшие исследования иммунологических маркеров показали, что СД 2-го типа также является патогенетически гетерогенным [5–7]. У части больных с нормальной массой тела с клиникой дебюта СД 2-го типа определяются антитела (АТ) к ткани поджелудочной железы, и через 1–2 года такие больные нуждаются в инсулинотерапии [2, 3, 12]. Эти данные позволили выделить латентный аутоиммунный диабет взрослых (latent autoimmune diabetes in adults – LADA). При СД 2-го типа с ожирением частота обнаружения АТ к различным структурным компонентам панкреатической ткани составляет до 56%. Однако, если при латентном аутоиммунном диабете взрослых, как и при СД 1-го типа у молодых, выявление АТ ассоциируется с деструкцией и снижением секреторной функции β -клеток, то при СД 2-го типа с ожирением роль антителообразования мало изучена и требует уточнения [1, 9–11].

Цель работы – исследование иммунологических маркеров при различных клинических типах СД. С этой целью проанализированы иммунологические маркеры и их взаимосвязь с клиническими проявлениями СД и показателями функциональной активности β -клеток поджелудочной железы.

Материалы и методы. Нами обследовано 112 больных с впервые выявленным диабетом в возрасте от 25 до 50 лет (52 мужчины и 60 женщин), из них больных СД 1-го типа – 51 человек, СД 2-го типа – 61 человек. Обследуемые разделены на группы: 1-я группа – пациенты СД 1-го типа в возрасте до 30 лет ($n = 16$); 2-я группа – больные СД 1-го типа в возрасте от 31 до 50 лет ($n = 35$); 3-я группа – пациенты СД 2-го типа в возрасте от 31 до 50 лет ($n = 61$). Определены иммунологические маркеры СД: АТ-ICA (антитела к островковым клеткам (ICA-islet-cell antibodies) до 0,26 Ед/мл, здесь и далее в скобках указан референсный интервал), АТ-IAA (антитела к инсулину и проинсулину (IAA-insulin autoantibodies) до 10 Ед/мл) и АТ-GAD [антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD-glutaminacid decarboxylase autoantibodies) до 1,05 Ед/мл] с использованием иммуноферментного анализа. Исследовался уровень базального С-пептида (0,3–3,7 нг/мл) и инсулина натощак (5–20 МЕ/л) при помощи радиоиммунологического метода, проведены расчеты индекса массы тела (ИМТ, $18,5–25 \text{ кг/м}^2$). Определены основные показатели липидного спектра: общий холестерин, α -холестерин, триглицериды на биохимическом анализаторе, проведены расчеты коэффициента атерогенности.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows V. 6.0. Нормальность распределения показателей проверялась методом Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий при нормальном распределении признаков оценивалась по критерию Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметриче-

ским методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для сравнения относительных частот использовался χ^2 . Результаты исследования представлены в виде относительных величин (%) медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей или среднего \pm стандартное отклонение ($\bar{X} \pm S$). Взаимосвязь двух количественных признаков анализировали непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе больных (СД 1-го типа в возрасте до 30 лет, средний возраст дебюта заболевания – $24,9 \pm 4,8$ года, С-пептид – 0,2 нг/мл [0,2; 0,3] иммунологические маркеры выявлены в 93,8% наблюдений, среди них антитела к GAD – 62,5%, антитела к ICA – 56,3%, антитела к IAA – 56,3%. Сочетание иммунологических маркеров (2 и более) отмечалось в 49,3% наблюдений.

Уровень антител к ICA характеризовался наибольшим превышением диапазона нормальных значений: титр этих АТ в 2 раза и более выше нормы выявлен в 55,6% случаев, в то время АТ-GAD – в 20,0% и АТ-IAA – в 32,3%, что согласуется со сведениями О. М. Смирновой и И. В. Кононенко (2008), по которым антитела к ICA свидетельствуют о деструкции β -клеток, обуславливающей клиническую манифестацию заболевания [8]. Обнаружена обратная связь между титром АТ к GAD и ИМТ ($p < 0,05$), свидетельствующая о патогенетической значимости данного вида АТ в снижении инсулинпродуцирующей функции β -клеток.

Во 2-й группе больных (СД 1-го типа в возрасте от 31 до 50 лет, средний возраст манифестации заболевания $39,2 \pm 2,3$ года) иммунологические маркеры обнаружены в меньшем числе случаев (68,6% против 93,8%; $p < 0,05$). АТ к ICA выявлялись у 79,2% пациентов, АТ к GAD – у 70,8%. Обращала на себя внимание меньшая частота выявления АТ к IAA по сравнению с таковой в группе: 16,7% против 56,3% ($p < 0,05$), с чем, по-видимому, связан более высокий ИМТ в этой группе больных – $24,5 \pm 5,4$ и $20,8 \pm 2,9 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$). Сочетание иммунологических маркеров наблюдалось в 66,7% наблюдений. Уровень АТ к GAD характеризовался наибольшим превышением диапазона нормальных значений: титр этих АТ в 2 раза и более выше нормы выявлен в 58,8% случаев, в то время АТ-ICA – в 21,1% наблюдений ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в 1-й группе. Показатели липидного профиля у больных СД 1-й и 2-й групп были в пределах диапазона нормальных значений. Вместе с тем у больных 2-й группы выявлена прямая связь между титром АТ-IAA и коэффициентом атерогенности ($p < 0,05$), что указывает на взаимосвязь этого типа антител с метаболизмом липидов.

Обследование больных СД 2-го типа (3-я группа, средний возраст манифестации заболевания $42,7 \pm 4,7$ года) обнаружило иммунологические маркеры СД в 47,5% случаев. АТ-GAD выявлены в 72,4% наблюдений, АТ-ICA – в 60,7%, АТ-IAA – в 31% случаев. Сочетание иммунологических маркеров отмечалось в 55,2% наблюдений. Уровень С-пептида составил 0,4 нг/мл [0,2; 0,7], ИМТ – $29,3 \pm 6,3$. В отличие от СД 1-го типа было выявлено преимущественное превышение титра АТ к GAD и IAA: уровень этих антител оказался в 2 раза и более выше нормы в 55,9% наблюдений, в то время как двукратное повышение титра АТ-ICA наблюдалось в 35,3% случаев ($p < 0,05$). Меньшая частота выявления повышенного титра АТ-ICA, с которыми связывают деструкцию β -клеток, можно полагать, является причиной сохранной инсулинпродуцирующей функции поджелудочной железы, о чем свидетельствует уровень С-пептида и инсулина в пределах референсных значений и повышенный ИМТ. На первый взгляд парадоксальным оказался результат корреляционного анализа, обнаружившего статистически значимую прямую связь между АТ-GAD и уровнем С-пептида ($p < 0,05$), а также значениями АТ-IAA, АТ-GAD и АТ-ICA и индексом атерогенности ($p < 0,05$). Кроме того, имеет место более высокий уровень инсулина у иммунопозитивных больных СД 2-го

Для корреспонденции:

Байбурина Гульгена Галемзяновна, аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики, врач-эндокринолог клин. б-цы
Адрес: 450052, Уфа, ул. Красина, 13/1-6
Телефон: 8(347)250-29-06
E-mail: gulgena69@mail.ru

типа – 22,3 [17,2; 31,65] против 16,15 [13,15; 18,55] у серонегативных пациентов, что свидетельствует о взаимосвязи иммунологических нарушений с состоянием жирового обмена при данном типе СД. Полученные данные позволяют предполагать, что АТ-GAD обладают способностью стимулировать функциональную активность β -клеток. Впервые способность антител усиливать функциональную активность эндокринного органа была обнаружена при изучении иммунопатогенеза диффузного токсического зоба, который, как выяснилось, является результатом активизирующего влияния на тиреоциты антител к тиреотропному гормону [10]. Можно думать, что нарушения в иммунной системе предшествуют клинике СД 2-го типа за счет стимулирующего эффекта АТ-GAD, что приводит к увеличению продукции С-пептида и инсулина, провоцирующих развитие ожирения и инсулинорезистентности.

Такое предположение согласуется с результатами исследования Е. В. Титович (2011). По данным этого автора, применение синтетического пептидного аналога р277 на основе белка теплового шока – одного из аутоантигенов, участвующих в аутоиммунном воспалении поджелудочной железы, в педиатрической практике не дало эффекта [8, 13]. В то время как у взрослых пациентов с впервые выявленным СД 1-го типа в течение 6 мес отмечалось сохранение секреции С-пептида, снижение дозы инсулина, снижение уровня гликированного гемоглобина в группе лечения, получавшей его подкожные инъекции в дозе 1 мг по сравнению с группой плацебо [8, 13]. Выяснение роли иммунной системы в патогенезе СД 2-го типа открывает перспективы иммунокоррекции в оптимизации профилактики и лечения этого заболевания.

Выводы. 1. При сахарном диабете 1-го типа в возрасте до 30 лет в дебюте заболевания иммунологические маркеры выявлены в 93,8% случаев. Наибольшим превышением по сравнению с диапазоном нормы характеризовался уровень АТ-ICA, что согласуется с ролью этих антител в деструкции β -клеток, обуславливающей клиническую манифестацию заболевания. Обнаружена обратная связь между титром АТ к GAD и ИМТ ($p < 0,05$), свидетельствующая о патогенетической значимости данного вида АТ в снижении инсулинпродуцирующей функции β -клеток.

2. У больных СД 1-го типа с манифестацией заболевания в возрасте от 31 до 50 лет иммунологические маркеры обна-

ружены в меньшем числе случаев по сравнению с больными 1-й группы (68,6% против 93,8%; $p < 0,05$). Меньшая частота выявления АТ к IAA по сравнению таковой в 1-й группе: 16,7% против 56,3% ($p < 0,05$) – ассоциировалась с более высоким ИМТ в этой группе больных – $24,5 \pm 5,4$ и $20,8 \pm 2,9$ кг/м² соответственно ($p < 0,05$).

3. При СД 2-го типа (3-я группа) иммунологические маркеры обнаружены в 47,5% случаев. При данном типе диабета отмечалось преимущественное повышение титра антител к GAD и IAA в отличие от СД 1-го типа. Обнаружена статистически значимая прямая связь между АТ-GAD и уровнем С-пептида ($p < 0,05$), что наряду с повышенным ИМТ и тенденцией к повышению инсулина у иммунопозитивных больных свидетельствует о возможной способности данного вида АТ стимулировать функциональную активность β -клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Креминская В. М., Клебанова Е. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М.; 2002.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. – М., 2003.
3. Иванов А. А., Сунцов Ю. И. // Сахарный диабет. – 2000. – № 1. – С. 54–59.
4. Кононенко И. В., Смирнова О. М. // Сахарный диабет. – 2003. – № 2. – С. 42–48.
5. Кураева Т. Л., Титович Е. В. // Сахарный диабет. – 2002. – № 2. – С. 2–5.
6. Поздняк А. О. // Мед. альманах. – 2008. – № 4. – С. 170–172.
7. Скворцов В. В., Зайцев В. Г., Скворцов К. Ю., Тумаренко А. В. // Поликлиника. – 2009. – № 3. – С. 68–72.
8. Смирнова О. М. // Пробл. эндокринологии. – 2008. – Т. 54, № 2. – С. 3–7.
9. Соловьева О. Е., Смирнова О. М. // Сахарный диабет. – 1999. – № 2. – С. 27–30.
10. Хаитов Р. М. Иммунология: Учебник. – М., 2009.
11. Groop L. S., Bottazzo G. F., Doniach G. // Diabetes. – 1986. – Vol. 35. – P. 237–241.
12. Palmer J. P., Helqvist S., Spinas G. A. et al. // Diabetes. – 1989. – Vol. 38. – P. 1211–1261.
13. Tuomi T., Groop L. S., Zimmet P. Z. et al. // Diabetes. – 1993. – Vol. 42. – P. 359–362.

Поступила 06.06.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.831-002-022-092:612.017.1

Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко, Л. А. Алексеева

ИММУННЫЕ ФАКТОРЫ В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ, ГРИБКОВЫХ ИЛИ ПАЗИТАРНЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

Изучали прогноз течения и исхода инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы, показатели воспалительной реакции и иммунного ответа в цереброспинальной жидкости пациентов.

Ключевые слова: иммунитет, цереброспинальная жидкость, нейроинфекции

G.F. Zheleznikova, N.V. Skriptchenko, A.A. Alekseyeva

THE IMMUNOLOGIC FACTORS IN CEREBROSPINAL LIQUOR UNDER BACTERIAL, FUNGUS OR PARASITIC NEURO-INFECTIONS: A LITERATURE REVIEW

he prognosis of course and outcome of infectious inflammatory diseases of central nervous system, indicators of inflammatory reaction and immune response in cerebrospinal liquor in patients has been investigated.

Key words: immunity, cerebrospinal liquor, neuro-infection