

поксии в сочетании с интранатальной патологией и реализацией в развитие церебральной ишемии различной степени выраженности.

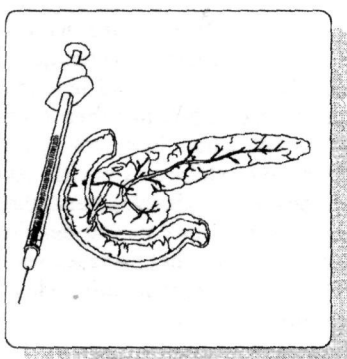
Л и т е р а т у р а

1. Прахин Е.И., Гридинская В.Л. // Педиатрия. 2004. №2. С. 60-62.
2. Дементьева Г.М. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного: Лекция для врачей. М., 2003. 89 с.
3. Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного: Пос. для врачей. М., 2003. С. 94-115.

4. Вельтищев Ю.Е., Ветров В.П. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка (нормативы детского возраста). М., 2000.

5. Евсеева Г.П., Супрун С.В., Козлов В.К. // Амур-2000. Перспективы развития мед. науки и здравоохранения: Сб. VIII Российско-японского симпозиума медицинского обмена.

6. Козлов А.В., Козлов В.К., Учакина Р.В. и др. // Пути повышения эффективности медицинской помощи детям: Сб. мат. X Съезда педиатров России. Москва, 8-10 февраля 2005 г. С. 235.



УДК 618.974 : 616.379 - 008.64 - 097 - 053.3/6

Т.М. Вишнякова

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ К ОСНОВНОМУ БЕЛКУ МИЕЛИНА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из наиболее частых и трудно поддающихся лечению осложнений сахарного диабета. Частота ее, по разным данным, колеблется от 15 [5] до 85% [2] и коррелирует с давностью болезни. Среди пациентов, страдающих СД типа 1 от 0 до 4 лет, ДПН выявляется у 31% детей, при давности заболевания от 5 до 9 лет — у 61% [4]. В исследовании DCST (1998) [1], где диагностика ДПН проводилась с использованием клинических и инструментальных методов обследования, распространенность дистальной нейропатии составила 62,5% при длительности диабета 8 ± 4 года.

Распространенность ДПН у детей и подростков, по данным разных авторов, колеблется от 40 до 54,8% [3]. Патогенез ДПН сложен. Поздние осложнения сахарного диабета являются результатом взаимодействия многочисленных генетических и внешних (средовых) факторов, таких как метаболические и сосудистые.

В настоящее время считается, что ДПН является следствием, прежде всего, метаболических нарушений в периферических нервах [1, 7].

В последние годы появились работы, посвященные участию аутоиммунных механизмов в патогенезе диабетической нейропатии. У больных ДПН были

выявлены аутоантитела (аАТ) к структурам двигательных и чувствительных нервов, к глутаминовой кислоте, к фосфолипидам [9]. Подтверждено наличие у больных ДПН органоспецифических аАТ к антигенам мозгового слоя надпочечников и ганглиям симпатической нервной системы [8]. Показано снижение синтеза фактора роста нервов вследствие перекрестной реактивности к нему антиинсулиновых аАТ, присутствующих в кровотоке больных СД типа 1 [6]. В то же время известно, что одним из основных иммунологических показателей демиелинизирующего процесса служит повышенный уровень аАТ к основному белку миелина (ОБМ), поскольку именно белковые структуры миелина являются основным местом приложения аутоиммунных реакций в нервной системе.

Материалы и методы

Нами обследовано 42 ребенка, больных СД типа 1, в возрасте от 6 до 17 лет с различной давностью заболевания: впервые заболевшие и болеющие первый год — 13 чел., болеющие от 2 до 3 лет — 12 чел., дети с давностью заболевания 3-5 лет — 7 чел., более 5 лет — 10 чел. Всем детям проводилось клиническое обследование с оценкой степени компенсации заболевания

согласно критериям ВОЗ (1995). Неврологическое обследование включало выявление характерных жалоб (боли в конечностях, парестезии, гиперестезии, снижение чувствительности), эмоционального тонуса поведенческих реакций; мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, исследование функции черепно-мозговых нервов. У пациентов оценивалась тактильная чувствительность при помощи волокон хлопковой ваты, порог болевой чувствительности определяли тупой иглой, температурная чувствительность - с помощью неврологического молоточка. Были выделены 2 группы больных: с начальными проявлениями ДНП - 11 чел., с клинически выраженными симптомами - 13 чел. Всем больным проводилась оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета и определялся уровень аАТ к основному белку миелина. Контрольную группу составили 15 здоровых детей в возрасте от 6 до 16 лет.

Определение параметров клеточного и гуморального иммунитета проводилось методом проточной цитофлуориметрии. Уровень аАТ к ОБМ определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа, в качестве антигена использовался Myelin Basic Protein фирмы "Sigma". Уровни иммуноглобулинов определялись с помощью набора реагентов "Протеиновый контур". Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Biostat с определением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У больных СД-1, с проявлениями ДНП и без таковых, были выявлены нарушения со стороны клеточного иммунитета (табл. 1).

В группах больных детей абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов (CD3+) незначительно повышалось. Отмечена тенденция к повышению абсолютного количества Т-хелперов (CD3+, CD4+). Незначительно повышенным этот показатель оставался у детей с проявлениями ДНП и практически не отличался от нормы - без ДНП. Наблюдалось увеличение иммунорегуляторного индекса во всех группах больных, особенно СД-1.

Отчетливые изменения наблюдались при исследовании количества Т-независимых естественных киллеров - NK-клеток (CD3-, CD 16+, CD56+), в частности, относительное число этих клеток было ниже во всех группах больных детей ($7,48 \pm 1,3\%$ против $15,1 \pm 0,7\%$ у здоровых детей, $p < 0,001$). В то же время отмечалось повышение абсолютного количества Т-NK (CD3+, CD 16+, CD56+), содержание которых у больных СД-1 практически в два раза превышало показатели контрольной группы. Особенно высоким этот показатель был в группе больных СД-1 без проявлений диабетической нейропатии. Возможно, эта особенность связана со сроками заболевания, а именно в эту группу преимущественно вошли больные с небольшим сроком болезни, а также дети с заболеванием, выявленным впервые. Практически у всех детей отмечалось повышение абсолютного количества Т-активированных лимфоцитов (CD3+, HLA-DR+).

Нами было исследовано состояние иммунитета в зависимости от тяжести ДНП. Больные СД-1 с проявлениями ДНП 1 ст. имели повышенный уровень

Резюме

Исследовали состояние клеточного и гуморального иммунитета и уровень аутоантител к основному белку миелина у детей, больных СД-1 различной давности, без проявлений и с проявлениями диабетической полинейропатии. Выявлены нарушения клеточного и гуморального иммунитета, а также повышение уровня аутоантител к основному белку миелина у детей, больных СД-1, с проявлениями ДНП. Имеется зависимость полученных результатов от длительности заболевания и тяжести нейропатии.

T.M. Vishnaykova

IMMUNE SYSTEM STATUS AND AUTOANTIBODIES LEVEL TO MYELIN BASIC PROTEIN IN CHILDREN WITH DIABETIC NEUROPATHY

Chyta State Medical Academy, Chita

Summary

Cellular and humoral immunity and autoantibody level to basic myelin protein in children with diabetic mellitus-1 of various duration with and without diabetic polyneuropathia were studied. Cellular and humoral immunity disturbances as well as autoantibody level elevation to basic myelin protein in children with diabetic mellitus-1 complicated with diabetic polyneuropathia were revealed. The dependence of the obtained data on disease duration and neuropathia severity was noted.

абсолютного и относительного количества Т-хелперов. В обеих группах больных с проявлениями нейропатии отмечено увеличение абсолютного количества Т-киллеров (CD3+, CD8+) по сравнению как со здоровыми детьми, так и с больными СД без проявлений ДНП.

Повышение иммунорегуляторного индекса имело место у всех больных, но с ДНП 1 ст. этот показатель был наиболее высок, в том числе и по отношению к больным без проявлений нейропатии.

Нами отмечено снижение относительного количества Т-независимых естественных киллеров. Абсолютные цифры, отражающие содержание этих клеток, не отличались от показателей здоровых детей у больных с ДНП 1 ст., а у детей без ДНП и с клинически выраженной ДНП эти показатели были снижены.

У всех больных отмечалось повышение абсолютного количества Т-зависимых NK-клеток (CD3+, CD16+, CD56+), наиболее выраженное у детей без проявлений ДНП. Процентное содержание этих клеток у больных СД-1 не было однозначным: этот показатель был повышен у больных без ДНП, снижен - у детей с ДНП 1 ст. и практически не отличался от нормы у больных с ДНП 2 ст.

Изменения числа Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD3+ HLA-DR, также были различны у больных сахарным диабетом в зависимости от наличия или отсутствия осложнения, как-то: абсолютное количество этих клеток было низким у больных без ДНП, повышенным у детей с ДНП 1 ст., существенно не отличалось от уровня здоровых детей у больных с более тяжелыми проявлениями ДНП. Относительное

Таблица 1

Состояние клеточного иммунитета у больных СД-1 с ДПН и без ДПН

Исследуемые параметры	Контрольная группа (n=15)	Больные СД-1 (n=30)	Больные ДПН (n=20)	Больные без ДПН (n=10)	Больные с ДПН 1 ст. (n=10)	Больные с ДПН 2 ст. (n=10)
Лейкоциты, мкл	6,7±0,39	7,23±0,39	6,85±0,45	7,1±0,37	-	-
Лимфоциты, мкл	2077,5±195,1	2503,1±232,7*	2520,61±259,5*	2085±145,67	2876±249,4*	2092,1±125,6
Лимфоциты, %	97,25±0,59	98,52±0,75	98,47±0,84	99,4±0,12	97,8±1	99,36±0,04
Т-лимфоциты (CD3+), мкл	1526,875±163,9	2009,7±198,4*	2012,3±221,7*	1612,8±120,6	2298,6±233,7*	1669,7±64,4
Т-лимфоциты (CD3+), %	72,12±2,79	79,08±1,7***	78,56±1,82	76,9±1,58	77,1±1,15*	80,3±1,9*,**
Т-хелперы (CD 3+, CD4+), мкл	858,29±103	1208,9±129,06	1196,4±143,6	981,3±103,01	1409±145,96*,**	927,7±30,38
Т-хелперы (CD 3+, CD4+), %	44,38±2,4	47,53±1,9	46,63±1,9	46,94±2,06	47,3±1,3***	45,18±2,14
Т-киллеры (CD 3+, CD8+), мкл	607,62±82,6	677,9±65,1	692,2±71,03	545,1±45,5	761,2±77,04*,**	616,9±38,7 ^В
Т-киллеры (CD 3+, CD8+), %	27,25±1,96	26,77±0,83	27,18±0,8	25,95±0,9	25,6±0,43	29,41±0,51***,**
Иммунорегуляторный индекс	1,4±0,08	1,91±0,14*	1,85±0,13*	1,82±0,13*	2,08±0,14*,**	1,54±0,07*,**
NK (CD3-, CD16+, CD56+), мкл	248,63±30,7	192±38,4*	208±39	170,8±43,4*	252,4±28,9**	167,9±38,7*
NK (CD3-, CD16+, CD56+), %	15,1±0,7	7,48±1,3*	8,08±1,33*	7,75±1,7*	9,06±1,03*	7,51±1,43*
Т-NK (CD3+, CD16+, CD56+), мкл	38,7±5,8	76,2±12,7*	78,55±13,9*	100,4±17,7*	79,4±15,6*	77,7±9,64*, ^А
Т-NK (CD3+, CD16+, CD56+), %	3,21±0,69	3,08±0,52	3,16±0,57	4,7±0,83*	2,62±0,48**	3,77±0,5
Та (CD3+, HLA-DR+), мкл	86,9±8,3	106,8±28,3***	1123±31,05*	55±3,7*	143,4±34,02*,**	75,9±14,1**
Та (CD3+, HLA-DR+), %	3,23±0,7	3,92±0,69	4,08±0,75***	2,74±0,29	4,46±0,68*,**	3,76±0,76**

Примечания. * — достоверность результатов в сравнении с контролем — $p < 0,001$; ** — достоверность в сравнении больных с ДПН и без ДПН — $p < 0,001$; *** — $p < 0,005$; ^А — $p < 0,05$; ^В — $p = 0,001$; достоверность в сравнении больных с ДПН и без ДПН.

Таблица 2

Состояние гуморального иммунитета у больных СД-1 без ДПН и с ДПН

Исследуемые параметры	Контроль (n=15)	Состояние гуморального иммунитета				
		СД-1 (n=30)	ДПН (n=20)	без ДПН (n=10)	с ДПН 1 ст. (n=10)	с ДПН 2 ст. (n=10)
В-лимфоциты, %	12±1,5	13,48±1,42***	13,47±1,59**	14,64±1,1*	13,78±0,74	12,75±1,95
В-лимфоциты, мкл	243,5±132,5	351±48,8***	354,3±54,5***	299,8±21,8	401,6±35,99***, ^В	287,6±56,5
IgA, г/л	2,05±0,05	2,15±0,36*	1,95±0,05*	2,35±0,04*	2,25±0,02*	1,98±0,05
IgM, г/л	1,0±0,06	1,38±0,034*	0,98±0,05*	1,5±0,03*	1,1±0,02*	0,98±0,05
IgG, г/л	11,1±0,6	8,67±0,5*	7,14±0,17*	10,2±0,8	9,2±0,5*	7,03±0,2*

Примечания. * — достоверность результатов в сравнении с контролем — $p < 0,001$; ** — достоверность в сравнении больных с ДПН и без ДПН — $p < 0,001$; *** — $p < 0,005$; ^В — $p = 0,001$; достоверность в сравнении больных с ДПН и без ДПН.

количество этих клеток повышалось у детей с легкими проявлениями осложнения, как в сравнении с показателями здоровых детей, так и с больными без нейропатии.

Состояние гуморального иммунитета характеризовалось тенденцией к повышению относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов, причем относительное содержание этих клеток было повышено у больных без проявлений нейропатии. Повышение уровня IgA и IgM отмечалось у больных СД, в том числе в группе больных без проявлений ДПН. У больных с проявлениями нейропатии было отмечено

снижение этих показателей. Содержание IgG было сниженным во всех группах больных (табл. 2).

Содержание аАТ к основному белку миеллина у больных СД-1, без проявлений ДПН и с проявлениями этого осложнения различной степени тяжести, представлено в табл. 3.

У больных СД-1 имеется повышение аАТ к основному белку миеллина класса IgM по сравнению со здоровыми детьми. Все классы иммуноглобулинов к основному белку миеллина повышены у пациентов с проявлениями ДПН. Независимо от степени тяжести осложнения повышены иммуноглобулины класса М,

Таблица 3

Уровень аАТ к основному белку миелина
у больных СД-1 с ДПН и без ДПН

Состояние больных	IgA	IgG	IgM
Контроль (n=15)	0,026±0,002	0,533±0,033	0,011±0,004
Больные СД-1 (n=42)	0,029±0,001	0,631±0,026	0,128±0,016*
Больные СД-1 без ДПН (n=18)	0,243±0,001	0,559±0,034	0,094±0,018
Больные СД-1 с ДПН (n=24)	0,031±0,001*	0,696±0,023*	0,152±0,013***
Больные СД-1 с ДПН 1 ст. (n=11)	0,03±0,001	0,608±0,042	0,061±0,009***
Больные СД-1 с ДПН 2 ст. (n=13)	0,031±0,002	0,625±0,058	0,097±0,016*

Примечания. * — достоверность результатов в сравнении с контролем — $p < 0,001$; ** — достоверность в сравнении больных с ДПН и без ДПН — $p < 0,001$; достоверность в сравнении больных с ДПН и без ДПН.

причем уровень его выше у больных с более тяжелыми проявлениями ДПН.

Таким образом, у детей с СД-1, осложненным полинейропатией, имеется ряд иммунологических нарушений, свидетельствующих о течении аутоиммунного процесса в нервной системе. Причем уже на ранних стадиях развития этого осложнения у больных с ДПН 1 ст. наблюдаются выраженная активация клеточного и гуморального иммунитета, нарастание уровня аАТ к ОБМ класса IgM, что говорит о раннем вовлечении в аутоиммунный процесс нервной системы. Очевидно, в качестве аутоантигена в данном случае выступает основной белок миелина, претерпевший посттрансляционные изменения на фоне метаболических нарушений, свойственных СД-1. В связи с этим повышение содержания аАТ классов IgG и IgM

к ОБМ у больных СД-1 можно считать маркером аутоиммунного воспаления в нервной ткани, началом развития диабетической нейропатии.

Процесс может носить волнообразный характер, о чем свидетельствуют изменения со стороны клеточного и гуморального иммунитета у детей с более тяжелыми проявлениями ДПН: снижение активности Т-хелперного звена со снижением иммунорегуляторного индекса, уменьшение содержания Т-активированных лимфоцитов практически вдвое, повышение уровня иммуноглобулинов класса М к основному белку миелина. Волнообразность течения аутоиммунного воспаления может поддерживаться супрессорным взаимодействием NK и Т-NK-клеток, а также стимуляцией процессов ремиелинизации через синтез противовоспалительных цитокинов.

Л и т е р а т у р а

1. Балаболкин М.И., Кремская В.М. // Журн. неврологии и психиатр. 2000. №10. С. 59-62.
2. Галстян Г.Р., Удовиченко О.В., Токмакова А.Ю. и др. // Сахарный диабет. 2000. №1(6). С. 19-21.
3. Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сивоус Г.И. и др. // Сахарный диабет. 1999. №2. С. 16-20.
4. Касаткина Э.П., Сивоус Г.И., Очирова Э.А. и др. // Сахарный диабет. 2003. №4. С. 9-12.
5. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина, 1981. 28 с.
6. Полетаев А.Б., Будыкина Т.С., Морозов С.Г. // Сахарный диабет. 2000. №4. С. 23-25.
7. De Los Rios M.G. // Диабетогрфия. 1999. С.129-133.
8. Zanone M., Peakman M., Purewal T. et al. // Diabetologia. 1993. Jim 36(6), P. 564-569.
9. Vinik A.I., Leichter S.B., Pittenger G.L. et al. // Diabetes Care. 1995. Vol. 18, P. 1225-1232.

