
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© 2018 г. Н. С. Асфандиярова*

*E-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru

ФГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Рязань, Российская Федерация

Поступила: 16.10.2016. Принята: 25.12.2017

Цель: изучить иммунологические факторы риска смерти при сахарном диабете (СД). **Материал и методы:** в проспективное когортное исследование включено 337 больных с нарушением углеводного обмена (36 – с СД 1 типа, 194 – с СД 2 типа, 27 – с СД вследствие хронического панкреатита). Средний период наблюдения составил $11,2 \pm 4,8$ лет. Исследовали уровень иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, наличие антител к островковым клеткам; определяли количество $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ лимфоцитов, а также пролиферативную активность лимфоцитов в ответ на ФГА, инсулин. **Результаты:** За период наблюдения скончалось 115 пациентов. Наиболее частой причиной смерти больных диабетом были сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Уровни иммуноглобулинов и циркулирующих комплексов не информативны для определения прогноза. Отсутствие аутоиммунных реакций и снижение пролиферации лимфоцитов в ответ на ФГА являются факторами риска смерти при СД 1 типа. При СД 2 типа протективный эффект оказывает наличие аутоиммунной реакции на инсулин, супрессированной простагландин синтезирующими клетками. **Заключение:** сенсибилизация лимфоцитов к инсулину, наличие антител к островковым клеткам и снижение пролиферативной активности в ответ на ФГА являются неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов с нарушением углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, смертность, факторы риска, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет

DOI: 10.7868/S1028722118010082

Адрес: 390044, г. Рязань, ул. Костычева, д.7, кв. 148, Асфандиярова Наиля Сайфуллаевна. Тел./факс: 7-4912-44-08-08 (раб) 8-910-624-82-14 (моб.)

E-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru

Автор

Асфандиярова Н.С., д.м.н., старший научный сотрудник, доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии РязГМУ, врач аллерголог-иммунолог, ФГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Рязань, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Основной задачей современной медицины, при невозможности полного излечения пациента, является улучшение качества и продолжительности его жизни, а также снижения смертности. Поиск прогностических критериев, позволяющих уже на ранних стадиях заболевания выявлять пациентов, у которых

в последующем прогрессирует патологический процесс, может привести к преждевременному летальному исходу является весьма актуальным разделом вторичной профилактики. Информация о прогностических критериях позволит разработать не только тактику борьбы с основными причинами смерти, но и использовать эффективные целевые превентивные меры для снижения смертности.

Последние годы отмечается широкое распространение ряда заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые (ССЗ) и онкологические заболевания. По сообщениям ВОЗ, именно они составляют причину 2/3 смертей в мире [1, 2, 3, 4]. Многочисленные исследования, посвященные поиску прогностических критериев этих заболеваний, практически не включают иммунологических критериев. И это, несмотря на общеизвестные

факты участия системы иммунитета, как в патогенезе, так и в развитии ряда осложнений онкологических заболеваний, СД 1 типа, метаболического синдрома, лежащего в основе ССЗ и СД 2 типа [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Широкое распространение сахарного диабета, высокая смертность (6 место в общей структуре причин смерти), отсутствие работ по изучению иммунологических прогностических критериев смерти определили основную цель настоящего исследования: изучить иммунологические факторы риска смерти при сахарном диабете.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проведено проспективное когортное исследование. Исследуемая группа включала 337 пациентов с нарушением углеводного обмена, находившихся под наблюдением врачей-эндокринологов ГБУ РО «Сасовская центральная районная больница» с 1 января 1995 г. по 31 декабря 2014 г. Средний период наблюдения составил $11,2 \pm 4,8$ лет. Наблюдение за больными вели от 1 года до 20 лет, контрольной точкой прекращения наблюдения был декабрь 2014 г., а также смерть пациента. Диагноз заболевания устанавливался на основании результатов клинико-лабораторных, иммунологических и инструментальных методов исследования в соответствии с критериями ВОЗ (2006). Причины смерти анализировались по «Медицинскому свидетельству о смерти» (форма 106/У-08), записям в амбулаторной карте пациента, истории болезни.

В исследование было включено 36 больных с нарушенной гипергликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе (НГН, НТГ) (11 муж, средний возраст 48 лет); 80 больных СД 1 типа (36 мужчин, средний возраст 46 лет); 194 больных СД 2 типа (54 мужчин, средний возраст 58 лет); 27 больных СД вследствие хронического панкреатита (СД ХП) (13 мужчин, средний возраст 51 год).

О состоянии гуморального иммунитета свидетельствовали уровень иммуноглобулинов М, А, G (IgM, IgA, IgG), определяемых в сыворотке крови методом радиальной диффузии в геле по Mancini; циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), выявляемых с помощью полиэтиленгликоля. Антитела к островковым клеткам (ICA — Islet cell autoantibodies) определялись в сыворотке крови с помощью метода непрямой

иммунофлуоресценции с использованием IsletCellAntibodySystem (IMMCOdiagnostics, Inc., USA).

Состояние системы клеточного иммунитета характеризовали уровень Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, определяемых с помощью моноклональных антител ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$). Также проводилось исследование пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин (ФГА), инсулин. Пролиферативную активность лимфоцитов на ФГА и инсулин определяли с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов периферической крови (морфологический метод оценки реакции). Определялась прямая реакция на инсулин, и реакция на инсулин, супрессированная простагландин синтезирующими клетками (ПГСК) и клетками с рецепторами к гистамину (КРГ). В качестве антигенов использовали человеческий инсулин (HumulinRegular, «Lilly», Франция).

Для определения пролиферативной активности лимфоцитов к культуре клеток добавляли ФГА (PHAP, «Difco», USA) в пороговой дозе 5 мкг на культуру клеток. Для выявления сенсibilизации лимфоцитов к инсулину его добавляли к культуре клеток в дозе 0,08 ЕД. Наличие пролиферативной активности лимфоцитов на инсулин расценивалась как аутоиммунная реакция. Контролем служила культура, с добавлением физиологического раствора. Значение индекса стимуляции более 1,5 свидетельствовало о наличии сенсibilизации лимфоцитов к антигену. При добавлении к клеткам одного инсулина, реакция расценивалась как прямая.

ПГСК и КРГ обладают супрессорной активностью [13, 14]. Goodwin J.S. и соавт. [13], добавляя к культуре индометацин (ингибитор циклооксигеназы) и ФГА, получали увеличенные пролиферативной активности лимфоцитов, что интерпретировалось как наличие супрессорной активности ПГСК. Нами было решено изучить пролиферацию лимфоцитов и на инсулин, при супрессии клеток индометацином. Увеличение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на инсулин при ингибции ПГСК по сравнению с культурой клеток, куда добавлялся один инсулин, расценивалось как наличие не прямой реакции лимфоцитов на инсулин, супрессированной в организме пациента специфическими ПГСК, контролирующими эту реакцию лимфоцитов. Контролем служила культура с добавлением одного инсулина. Аналогичное объяснение и при определении

активности супрессорных клеток, с рецепторами к гистамину, контролирующими ответ лимфоцитов на инсулин: в этом случае, наряду с инсулином, в культуру клеток добавляли блокатор H_2 -рецепторов гистамина — циметидин [14].

Для проведения этих реакций в культуру клеток, помимо инсулина добавляли ингибитор циклооксигеназы — индометацин (SOPHARMAAD, Болгария) 0,0025 мг на культуру клеток или блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов — циметидин (Гедеон Рихтер, Венгрия) 0,02 мг на культуру клеток. Для исключения стимулирующего влияния индометацина и циметидина для контроля их также вносили в культуру в тех же дозах и объеме, но без инсулина.

Для выявления прямой и непрямой реакции лимфоцитов на инсулин и ФГА клетки культивировались при температуре 37° в течение 72 час (с ФГА) и 96 час (с инсулином). После культивирования, из осадка готовили мазки и вели подсчет клеток, трансформированных в бластные формы.

Проводился сравнительный анализ изучаемых показателей в зависимости от исхода.

Исследование было двойным, слепым, рандомизированным. Полученные результаты обработаны с помощью методов вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и χ^2 . Результаты исследования представлены в виде их средних значений $\pm$ среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). Различия между группами считали статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения из 337 больных умерло 115. Смертность среди больных СД различного типа примерно одинакова, и достигает трети от числа обследуемых пациентов; смертность у пациентов с НТГ/НГН значительно ниже, чем при СД 1 и 2 типа (НТГ/НГН — 6/36, СД 1 типа — 29/80, СД 2 типа — 70/194, $p < 0,05$; при СД ХП — 9/27, $p < 0,05$).

Наиболее частыми причинами смерти больных СД 1 и 2 типа были сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. При НТГ, НГН и при СД ХП основная причина смерти — онкологические заболевания.

Показатели гуморального иммунитета, такие как уровень Ig и ЦИК мало зависели от исхода заболевания и обычно ассоциировались

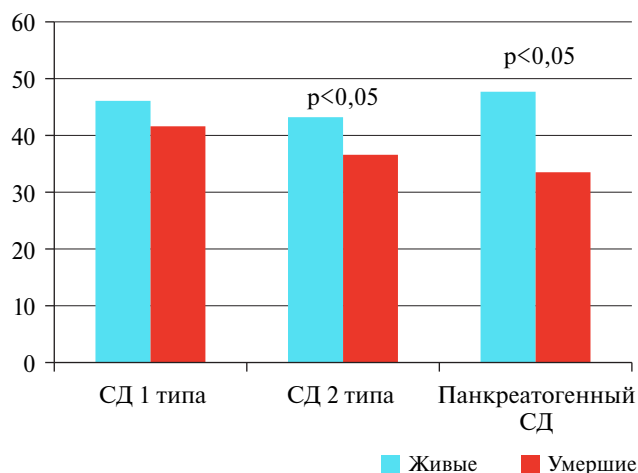


Рис. Пролиферативная активность лимфоцитов периферической крови в ответ на ФГА при сахарном диабете в зависимости от исхода (%)

с наличием воспалительных изменений: ($p > 0,05$). Наиболее информативным для определения прогноза явилось наличие антител к островковым клеткам, характеризующим наличие аутоиммунных реакций. Эти пациенты погибали значительно раньше, чем пациенты без аутоиммунных реакций: больные с наличием ICA умирали в возрасте 59 ± 11 лет, тогда как пациенты без ICA жили в среднем на 13 лет дольше (73 ± 8 лет, $p < 0,05$).

Количество $CD3^+$ лимфоцитов при СД 1 и 2 типа, по сравнению с аналогичными показателями больных с НГН, НТГ и СД ХП снижено: СД 1 типа $55 \pm 3\%$, СД 2 типа $53 \pm 5\%$, НГН, НТГ $70 \pm 7\%$, СД ХП $68 \pm 6\%$. Однако пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА снижена при всех формах нарушения углеводного обмена: при НТГ, НГН она составила $46,2 \pm 12,2\%$, СД 1 типа $43,8 \pm 12,5\%$, СД 2 типа $40,4 \pm 12,3\%$, СД ХП $40,3 \pm 15,7\%$. Соотношение $CD4^+$: $CD8^+$ находилось в пределах 1,88–2,05 во всех исследуемых группах и не зависела от исхода. Сравнительный анализ показателей функциональной активности лимфоцитов в ответ на ФГА у живых и умерших, свидетельствует о снижении активности клеток у умерших. Однако статистической значимости это различие достигает лишь у больных СД 2 типа и у больных СД вследствие панкреатита (рис.). У больных с НГН, НТГ уровень пролиферации лимфоцитов в ответ на ФГА также ниже у погибших пациентов, особенно у тех, кто умер от онкологических заболеваний, но из-за малочисленности наблюдений статистический анализ не проводился (4 пациента).

Таблица 1. Частота сенсibilизации лимфоцитов к инсулину у больных с нарушением углеводного обмена

Диагноз	Сенсibilизация лимфоцитов к инсулину			Сенсibilизации лимфоцитов к инсулину нет
	Прямая	Супрессированная КРГ	Супрессированная ПГСК	
НТГ, НГН	2/36	4/36	30/36*	0/36
СД 1 типа	53/80*	11/80	5/80	11/80
СД 2 типа	31/194	36/194	109/194*	18/194
СД ХП	0/27	2/27	2/27	23/27*

Примечание: в числителе — частота прямой или супрессированной реакции лимфоцитов на инсулин, в знаменателе — общее число обследованных (индекс стимуляции > 1,5).

*Преобладающий характер реакции лимфоцитов на инсулин в группе.

Таблица 2. Частота смерти среди пациентов сахарным диабетом в зависимости от характера реакции лимфоцитов на инсулин

Диагноз	Сенсibilизация лимфоцитов к инсулину			Сенсibilизация лимфоцитов к инсулину отсутствует
	Прямая	Супрессированная КРГ	Супрессированная ПГСК	
СД 1 типа	20/53 (64,3±12,4)	2/11 (54,5±2,5)	1/5 (50)	6/11* (47,3±11,1)
СД 2 типа	16/31 (63,1±19,0)	16/36 (64,7±18,0)	32/109# (72,0±10,2)	6/18 (69,1±5,2)

Примечание: в числителе — число умерших больных, в знаменателе — число больных, с соответствующей реакцией на инсулин. В скобках указан возраст наступления смерти * $p < 0,05$ при сравнении со смертностью при наличии прямой сенсibilизации лимфоцитов к инсулину при СД 1 типа; # $p < 0,05$ при сравнении со смертностью при наличии прямой сенсibilизации лимфоцитов к инсулину при СД 2 типа.

Лимфоциты пациентов с нарушением углеводного обмена по-разному реагируют на инсулин, при добавлении его *in vitro*. У больных СД 1 типа наиболее часто встречается явная реакция лимфоцитов на инсулин (табл. 1). Такой типа реакции характерен для больных СД 1 тип, классифицируемых (ВОЗ) как пациенты с аутоиммунной реакцией. Среди больных СД 1 типа встречаются и пациенты с отсутствием аутоиммунной реакции на инсулин (у них отсутствуют и ICA), эти больные классифицируются как пациенты с идиопатической формой СД, где причина развития заболевания остается невыясненной.

При СД 2 типа у большинства больных реакция на инсулин выявляется только при ингибции активности ПГСК (таб. 1). Однако встречаются пациенты с наличием аутоиммунной реакции на инсулин (их небольшое число), а также больные с аутоиммунной реакцией на инсулин, супрессированной *in vitro* КРГ (табл. 1). У этих больных выявляются ICA.

У большинства больных с нарушением эндокринной функции поджелудочной железы и гипергликемией аутоиммунная реакция на

инсулин как прямая, так и супрессированная, отсутствует (табл. 1).

Анализ смертности пациентов СД в зависимости от особенностей реакции лимфоцитов на инсулин показал, что среди больных СД 1 типа чаще умирали пациенты без аутоиммунной реакции на инсулин ($p < 0,05$), и они были значительно моложе (табл. 2). Среди больных СД 2 типа, чаще умирали пациенты с явной реакцией на инсулин. Реже умирали пациенты с наличием реакции на инсулин, супрессированной ПГСК и, при наступлении смерти, они были значительно старше (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели гуморального иммунитета, такие как Ig и ЦИК, возможно ввиду того, что они не являются определяющими в генезе заболевания, а отражают лишь последствия какого-либо процесса, в частности воспалительной реакции, нельзя отнести к прогностическим факторам. Возможно их уровень, отражая тяжесть состояния пациента, мог бы дать какую-либо информацию о прогнозе, но лишь при

краткосрочных исследованиях. При долгосрочном наблюдении их первоначальный уровень не информативен.

Основными причинами смерти при всех вариантах нарушения углеводного обмена (НГН, НТГ, СД 1 и 2 типа, СД вследствие панкреатита) являются сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. При этом их частота в общей структуре смертности, выше, чем среди населения (неопубликованные данные).

Более высокая частота онкологических заболеваний как причина смерти при нарушении углеводного обмена является, видимо, следствием глубокого дефекта клеточного иммунитета, о чем свидетельствует низкая пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА (рис.), что позволяет инициированной злокачественной клетке избежать иммунологического надзора. Таким образом, дисфункция Т-лимфоцитов при нарушении углеводного обмена обуславливает увеличение частоты развития онкологических заболеваний и включение иммунокорректоров в схему лечения пациентов может оказать существенную помощь в снижении смертности.

Несколько сложнее интерпретировать результаты исследования адаптивного иммунитета и ассоциации их с ССЗ.

Участие врожденного иммунитета (провоспалительные цитокины, макрофаги) в генезе СД как 1, так и 2 типа доказана [5]. Последние годы активно обсуждается участие адаптивного иммунитета в генезе СД [15]. Ряд исследователей полагает, что дисрегуляция в системе Т-клеток является причиной развития СД 1 типа, а аналогичные изменения при СД 2 типа являются следствием хронического воспаления и нарушения углеводного обмена [6]. Остается неясным аутоантиген, запускающий каскад аутоиммунных реакций, приводящих к гибели β -клеток при СД 1 типа. Кандидатами на эту роль являются проинсулин/инсулин и глутаматдекарбоксилаза [7, 8, 9, 10, 11]. Мы полагаем, что триггером аутоагрессии является инсулин. Данное заключение основано на результатах ранее проведенных исследований, в которых доказано, что у лиц без нарушения углеводного обмена сенсibilизация лимфоцитов к инсулину обуславливает деструкцию β -клеток и приводит в последующем к развитию сахарного диабета [16]. Это заключение подтверждается также и выявлением сенсibilизации лимфоцитов к инсулину у пациентов с СД, не получавших инсулин [17]. Более того, мы полагаем, что сенсibilизация к инсулину,

супрессированная ПГСК или КРГ принимает участие в развитии инсулинорезистентности и, соответственно, СД 2 типа [12].

Лимфоциты больных с нарушением углеводного обмена по-разному реагируют на инсулин (таб. 1). Мы полагаем, что именно различие в реакции лимфоцитов на инсулин, имеющий патогенетическое значение, можно использовать как критерий дифференциации диабета как 1, так и 2 типа, тем более что поиск критериев для СД 2 типа зашел в тупик [12].

При СД 1 типа у большинства больных является прямая реакция на инсулин, у небольшой части больных аутоиммунные реакции (включая и ИСА) отсутствуют. При СД 2 типа у преобладающего числа пациентов реакция на инсулин подавлена. При классическом варианте СД 2 типа (развитие в пожилом возрасте, коррекция углеводного обмена диетой, пероральными сахар снижающими средствами) сенсibilизация к инсулину подавлена ПГСК. Особый интерес вызывает группа больных, у которых реакция на инсулин, подавлена КРГ. Как было установлено ранее [17], они занимают промежуточное положение между СД 1 и 2 типа, так как наряду с инсулинорезистентностью, у них выявляются аутоантитела к островковым клеткам. У небольшой части больных СД 2 типа сенсibilизация лимфоцитов к инсулину не подавлена, практически все они в течение 3–5 лет переходят на лечение инсулином, что предполагает наличия у них т.н. латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA). При СД вследствие хронического панкреатита аутоиммунная реакция на инсулин, как явная, так и скрытая, отсутствует, что вполне объяснимо, и причина гипергликемии объясняется нарушением функции поджелудочной железы, вызванной различными причинами (панкреатит, опухоли и пр.). Именно дифференцированная реакция лимфоцитов на инсулин позволила разработать гипотезу участия системы иммунитета в патогенезе как СД 1, так и СД 2 типа [12].

Безусловность участия гуморального иммунитета (наличие аутоантител) в генезе СД не подлежит сомнению, однако общепризнанным фактом является то, что первопричиной СД 1 типа является именно участие реакций клеточного иммунитета. При СД 2 типа реакции клеточного иммунитета подавлены, однако, с нашей точки зрения, это способствует развитию инсулинорезистентности, так как блокада инсулиновых рецепторов иммунными клетками наблюдается и в инсулин чувствительных

тканях (печень, мышцы, жировая ткань). А инсулинорезистентность является основой для развития метаболического синдрома и ССЗ. Изучение сенсibilизации лимфоцитов к инсулину как фактора риска смерти является оригинальным, прототипов в мировой литературе не имеет, в связи с чем, сравнительный анализ полученных результатов с данными других исследователей не проводился.

Анализ иммунологических показателей как прогностических критериев при СД 1 типа показал следующее: аутоиммунная реакция на инсулин, а также наличие ИСА, несмотря на их патогенетическую значимость, не определяют смертность при этом типе диабета, так как процесс деструкции β -клеток уже завершен. Эти пациенты погибают раньше, чем пациенты с СД 2 типа, однако и манифестация заболевания у них, зачастую наблюдается значительно раньше, чем при СД 2 типа, т.е. длительность заболевания у пациентов примерно одинаковая.

У небольшой части больных СД 1 типа, аутоиммунная реакция лимфоцитов на инсулин и ИСА отсутствуют. Мы полагаем, что гибель β -клеток в этой группе пациентов обусловлена не аутоиммунными реакциями, а является результатом цитопатического действия каких-либо внешних (вирусы?) или внутренних факторов. В связи с этим, отсутствие аутоиммунных реакций при СД 1 типа является фактором риска, так как пациенты умирают чаще и они значительно моложе других пациентов (таб. 2). Больные этой группы более лабильны к действию инсулина, что, возможно и обуславливает более высокую смертность. Причина данного явления остается неясной и требует дальнейшего исследования.

При СД 2 типа реакция на инсулин, супрессированная в организме ПГСК, чаще встречается при классическом варианте течения СД 2 типа и, видимо, является протективным фактором. Смертность в этой группе, по сравнению с остальными группами ниже и возраст наступления смерти старше, чем у пациентов с наличием прямой аутоиммунной реакцией на инсулин (табл. 2). У части больных СД 2 типа (не более 10%) выявляется прямая аутоиммунная реакция на инсулин, у этих пациентов выявляются и ИСА, что позволяет предположить наличие у них латентный аутоиммунный диабет у взрослых. Им изначально был установлен неверный диагноз, не был назначен инсулин, что и обусловило более высокую частоту смерти и меньший возраст ее наступления (табл. 2).

Больные СД 2 типа с сенсibilизацией лимфоцитов к инсулину, которая подавлена КРГ, с наличием ИСА занимают промежуточное положение между больными СД 1 и 2 типов, умирают они раньше, чем больные с классическим вариантом СД 2 типа и высокой активностью ПГСК (табл. 2). Эта группа пациентов с признаками аутоагрессии и инсулинорезистентностью требует дальнейшего исследования.

Таким образом, отсутствие сенсibilизации лимфоцитов к инсулину и антител к островковым клеткам при СД 1 типа является фактором риска смерти, однако наличие таковой при СД 2 типа, свидетельствующая о возможности развития латентного аутоиммунного диабета взрослых и потребности в инсулине, который больные не получают, также является фактором риска смерти. Протективным эффектом обладает сенсibilизация лимфоцитов к инсулину, супрессированная простагландин синтезирующими клетками, так как больные с этим типом реакции лимфоцитов не нуждаются на начальных стадиях заболевания в лечении инсулином, умирают значительно реже, и живут дольше (таб. 2).

Информация о состоянии специфического иммунитета по отношению к инсулину может оказать существенную помощь в дифференциации диабета, и является фактором прогноза. Превентивные мероприятия, направленные на снижение инсулинорезистентности, а также иммунокоррекция должны оказать эффект в профилактике как развития СД, так и снижения смертности от ССЗ и онкологических заболеваний.

ВЫВОДЫ

Характер сенсibilизация лимфоцитов к инсулину может явиться не только фактором, позволяющим проводить дифференциацию больных с нарушением углеводного обмена и определяющим тип сахарного диабета, но и определять прогноз заболевания.

Иммунологическим предиктором смерти при сахарном диабете 1 типа является отсутствие сенсibilизации лимфоцитов к инсулину и аутоантител к островковым клеткам: больные умирали чаще и на 10–17 лет раньше, чем пациенты с аутоиммунной реакцией на инсулин.

При сахарном диабете 2 типа отсутствие аутоантител к островковым клеткам и сенсibilизация лимфоцитов к инсулину, супрессированная простагландин синтезирующими клетками

обладает протективным эффектом: больные с таким типом реакции живут дольше и умирают реже. Предикторами смерти являются снижение пролиферации лимфоцитов в ответ на неспецифический митоген, а также сенсibilизация лимфоцитов к инсулину.

Выраженная дисфункция лимфоцитов, проявляющаяся в снижении пролиферативной реакции в ответ на митоген при нарушении углеводного обмена ассоциируется с высокой смертностью от онкологических заболеваний.

Уровень иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов чаще отражают наличие текущей инфекции и мало информативны как прогностические факторы при длительном наблюдении за больными с нарушением углеводного обмена.

Информация о предикторах преждевременной смерти, позволит разработать тактику борьбы с основными причинами смерти, и включить в план лечения профилактические мероприятия для воздействия на факторы риска.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю искреннюю благодарность врачам-эндокринологам ГБУ РО “Сасовская ЦРБ”, Н.Г. Колчевой и И.В. Шатровой, а также врачам-лаборантам лаборатории клинической иммунологии ГБУ РО “Сасовская ЦРБ” Т.В. Дворцовой, Н.Г. Субботниковой, Л.В. Гончаренко, за помощь в проведении клинических и лабораторных методов исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. *Giovanucci E., Harlan D.V., Archer M.C., Bergental R.M., Gapstur S.M., Habel L.A., Pollak M., Regensteiner J.G., Yee D.* Diabetes and cancer: a consensus report // CA: Cancer J Clin., 2010, 60, 207–221.
2. *Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D.* Global cancer statistics. CA: Cancer J. Clin. 2011, 61, 69–90.
3. WHO: Diabetes mortality: age-standardized death rate per 100000 population. 2000–2012. Available from: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/mortality/diabetes/atlas.html
4. Сахарный диабет: диагностика, лечение профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Москва, ООО “Издательство “Медицинское информационное агентство”, 2011. [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow, ООО “Isdatel'stvo “Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo”, 2011.].
5. *McInerney M.F., Alexander L.A., Morran M.P., Pietropaolo M.* Innate immunity, Toll-like receptors, and diabetes. Curr Immunol Rev. 2009, 5, 111–121.
6. *Pedicino D., Liuzzo G., Trotta F., Giglio A.F., Giubilato S., Martini F., Zaccardi F., Scavone G., Previtero M., Massaro G., Cialdella P., Cardillo M.T., Pitocco D., Ghirlanda G., Crea F.* Adaptive immunity, inflammation, and cardiovascular complications in type 1 and type 2 diabetes mellitus. J Diab Res. 2013, 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/184258>.
7. *Van Belle T.L., Coppieters K.T., Von Herrath M.G.* Type 1 diabetes: etiology, immunology and therapeutic strategies. Physiol Rev. 2011, 91, 79–118.
8. *Klemetti P.* T-cell mediated immunity in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. [dissertation]. University of Helsinki; 1999. Available from: <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/22747/tcellmed.pdf?sequence=2>
9. *Tiittanen M.* Immune response to insulin and changes in the gut immune system in children with or at risk for type 1 diabetes. [dissertation]. University of Helsinki; 2006. Available from: <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/78555/2006a17.pdf?sequence=1>
10. *Keller R.J.* Cellular immunity to human insulin in individuals at high risk for the development of type 1 diabetes mellitus. J Autoimmun. 1990, 3, 321–327.
11. *Zhang L., Nakayama M., Eisenbarth G.S.* Insulin as an autoantigen in nod/human diabetes. Curropinimmunol. 2008, 20, 111–118.
12. *Asfandiyarova N.S.* Cell-mediated immunity to insulin: a new criterion for differentiation of diabetes mellitus? Med Hypoth. 2012, 78, 402–406.
13. *Goodwin J.S., Bankhurst A.D., Messner R.P.* Suppression of human T-cell mitogenesis by prostaglandin. J Exp Med 1977, 146, 1719–1734.
14. *Алехин Е.К., Лазарева Д.Н., Сибиряк С.В.* Иммунотропные свойства лекарственных средств. Уфа, 1993. [Alehin E.K., Lazareva D.N., Sibiryak S.V. Immunotropic properties of drugs. Ufa, 1993.].
15. *Ренина Е.А.* Механизмы адаптивного иммунитета (на модели сахарного диабета 1 типа). Сахарный диабет. 2010, (2), 21–27. [Repina E.A. The mechanisms of adaptive immunity (on the model of type 1 diabetes mellitus). Sacharnii diabet 2010, (2), 21–27.]
16. *Асфандиярова Н.С.* Сенсibilизация лимфоцитов к инсулину как фактор риска развития сахарного диабета. Тер. архив 2009, (11), 56–59. [Asfandiyarova N.S. Cell-mediated immunity to insulin as risk factor for the diabetes mellitus. Ter. arch. 2009, (11), 56–59.]
17. *Асфандиярова Н.С., Колчева Н.Г., Шатрова И.В.* О гетерогенности сахарного диабета. Терапх. 1999; (12):49–52. [Asfandiyarova N.S., Kolcheva N.G., Shatrova I.V. The heterogeneity of diabetes. Ter. arch. 1999, (12), 49–52.]

IMMUNOLOGICAL RISK FACTORS OF DEATH IN DIABETES

N. S. Asfandiyarova*

**E-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia*

Received: 16.10.2016. **Accepted:** 25.12.2017

Objective: we investigated immunological risk factors for death in patients with diabetes mellitus (DM). **Material and Methods:** In a prospective cohort study included 337 patients with impaired glucose metabolism (36 – with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance, 80 – with type 1 diabetes, 194 – with type 2 diabetes, 27 – with diabetes due to chronic pancreatitis). Average follow-up was $11,2 \pm 4,8$ years. The level of antibodies, circulating immune complexes, the presence of antibodies to islet cells; number of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ lymphocytes and the proliferation activity of the lymphocytes in response to PHA, insulin. **Results:** During the follow-up period 115 patients died. The most common cause of death in patients with diabetes was cardiovascular diseases and cancer. The levels of immunoglobulins and circulating complexes are not informative for prognosis. Lack of autoimmune reactions and decreased lymphocyte proliferation in response to PHA are the risk factors for death in type 1 diabetes. Autoimmune response to insulin, suppressed by prostaglandin synthesizing cells has a protective effect in type 2 diabetes. **Conclusion:** Cell-mediated immunity to insulin, islet cell antibodies, reduction of proliferative activity in response to the PHA are unfavorable prognostic factors in patients with impaired carbohydrate metabolism.

Key words: diabetes mellitus, mortality, risk factors, cell-mediated immunity, humoral immunity

Author:

Asfandiyarova N.S.,  MD (Medicine), Senior Researcher, assistant professor, allergist-immunologist doctor of higher category, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia
390044, Ryazan, ul. Kosticheva, 7–148. Tel./fax: 7-4912-44-08-08 (off.) 89106248214 (mob.).
E-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru