### Иммунологический сахарный диабет

Заболеваемость сахарным диабетом составляет от 1 до 3 показывают эпидемиологические исследования, проведенные в России и различных зарубежных странах. Несмотря на успехи, достигнутые в области диабетологии, вопросы этиологии и патогенеза сахарного диабета требуют дальнейшего изучения и рассмотрения.

Виды

1. Клинические виды

I. Сахарный диабет

1) у лиц с ожирением

2) у лиц с нормальной массой тела

II. Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания

III. Другие типы диабета, связанные с определ "енными состояниями и

синдромами

1) болезни гормональной этиологии

2) состояния, вызванные лекарственными средствами или

воздействием химических веществ

3) заболевания поджелудочной железы

4) аномалиями инсулина и его рецепторов

5) смешанными состояниями

6) определ "енными генетическими синдромами

IV. Нарушенная толерантность к глюкозе

1) у лиц с ожирением

2) у лиц с нормальной массой тела

V. Сахарный диабет беременных

2. Классы статистического риска.

1) лица, у которых транзиторная гипергликемия была выявлена в период острого метаболического стресса ( травмы и т.д.)

2) женщины у которых был выявлен сахарный диабет во время беременности, но у которых толерантность к глюкозе нормализовалась после родов

3 больные диабетом с ожирением, у которых толерантность к глюкозе нормализовалась после потери избытка массы тела

Потенциальные нарушения толерантности к глюкозе:

1) сибсы больных диабетом I типа, особенно с идентичными HLA гаплотипами и их потомки

2)монозиготные близнецы больных диабетом I типа

3) лица с антителами к клеткам островков Лангерганса

Лица с повышенным риском развития ИНСД:

1) монозиготные близнецы больных сахарным диабетом I типа

2) лица 1-й степени родства с больными ИНЗД (сибсы, родители, потомки)

3) матери, родившие детей с массой тела более 4,5 кг

4) ожиревшие больные

5) представители рас и этнических групп с высокой распространенностью сахарного диабета

Генетика сахарного диабета

Наличие одних гаплотипов способствуетразвитию сахарного диабета I типа (HLA-B8), наличие других препятствует.

Более выражена связь с DR-сублокусом. У 95 больных сахарным диабетом I типа определяются DR3 и/или DR4 (относительно 40 в контрольной группе). Редко встречается диабет у DR2-положительных лиц.

Полагают, что система HLA является генетической детерминантой, определяющей чувствительность beta -клеток к вирусным антигенам, или отражает степень выраженности противовирусного иммунитета.

Позднее осложнение диабета, как ретинопатия, чаще развивается у B8- и B15-положительных больных.

Выявлена несомненная связь между генами гистосовместимости HLA (human leucosyte antigen), локализованными на коротком плече 6-й хромосомы, и ИЗСД

Самый высокий титр антител к инсулину выявляется при B15-генотипе, предотвращает их накопление - B7.

Лимфоцитарную инфильтрацию обнаруживают преимущественно в тех островках, которые содержат beta -клетки и никогда не наблюдают в островках, состоящих, например, из РР-клеток, что является доказательством целенаправленной иммунной реакции против антигенов инсулинпродуцирующих клеток.

Убедительные доказательства компонентов аутоиммунитет/аутоагрессия у больных ИЗСД представлены в работах, демонстрирующих наличие антител к антигенам островковых клеток поджелудочной железы.

Антитела к островковым клеткам обнаруживают у 85--90 вновь выявленных больных ИЗСД (при 0,5 у остального населения), если с момента обнаружения диабета прошло не более недели. Через 4 недели число пациентов с этими антителами уменьшается до 50.

У больных с давностью сахарного диабета около года антитела к beta -клеткам выявляются лишь в 10--20 случаев.

Антитела, взаимодействующие с компонентами цитоплазмы всех клеток островков.

Преобладание определенных гаплотипов HLA найдено при некоторых аутоиммунных заболеваниях, нередко сочетающихся с сахарным диабетом.

Следовательно, можно полагать, что при ИЗСД наследуется либо предрасположенность к аутоиммунному поражению инсулярного аппарата pancreas, либо повышенная чувствительность beta -клеток к вирусным антигенам, либо ослабленный противовирусный иммунитет.

Возможно появление функциональной аномалии одного из генов, ответственных за иммунологический ответ , вследствие чего он способствует образованию патологических антител.

Они не только не содействуют удалению инфекционных агентов, а, наоборот, благоприятствуют их внедрению. Допускается, что молекулы HLA сами становятся своеобразными рецепторами некоторых вирусов.

Следовательно , выявление и изучение принадлежности людей к антигенно-тканевой группе HLA представляет большой интерес ввиду возможности индивидуальных или семейных прогнозирований ряда заболеваний, в данном случае сахарного диабета, дифференциального диагноза в сложных клинических случаях, а также организации и проведения активных профилактических мероприятий.

ИЗСД - результат длительного деструктивного процесса в инсулинпродуцирующих beta -клетках поджелудочной железы, заканчивающийся гибелью последних. При достижении критического уровня beta -клеток, когда их оста "ется не более 10 , появляются клинические симптомы диабета.

Механизм повреждения связан с иммунологическими нарушениями в организме больного. Прогрессирование болезни и ее регресс определяются балансом между продолжающимся повреждением инсулинпродуцирующих клеток и их способностью восстанавливаться.

У больных с впервые диагностированным сахарным диабетом активирована клеточная иммунная реакция, что проявляется значительным повышением процента активированных Т-лимфоцитов. Такого же рода результаты получены в экспериментах на мышах с аллоксановым диабетом.

Так, у больных сахарным диабетом обнаружена патология как клеточного, так и гуморального иммунитета. У трети больных сахарным диабетом выявлена клеточная антипанкреатическая гиперсенсибилизация.

Нарушена фагоцитарная функция лимфоцитов, у свежевыявленных больных ИЗСД снижено число Т-супрессоров и Т-хелперов, повышено по сравнению со здоровыми отношение числа Т-хелперов к Т-супрессорам. В пораженных панкреатических островках происходит прогрессирующее разрушение beta -клеток, и их последующий фиброз и атрофия, образование псевдоатрофических островков без beta - является морфологическим субстратом поражения инсулинпродуцирующего аппарата pancreas.

С помощью моноклональных антисывороток удалось доказать, что инфильтрирующие клетки представляют собой в основном супрессорные цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры и Т-киллеры. При этом 90 аутореактивных Т-лимфоцитов представлены активированными формами.

Инсулиты чаще повреждают лишь отдельные островки и имеют преходящий характер. Их находят в поджелудочных железах умерших в течение 2 мес от начала сахарного диабета и редко обнаруживают при длительности заболевания более года.

Антитела, взаимодействующие с инсулином, в том числе они есть практически у всех больных, получающих инъекции инсулина, у многих больных они присутствуют ещ "е до начала лечения. Группа антител обычно представлена IgG, реже встречаются IgM-варианты, еще реже IgE обычно его находят в сыворотке больных, с проявлениями общих и местных аллергических реакций.

У больных сахарным диабетом, получающих инсулин, лечебный эффект последнего постепенно снижается в результате образования антиинсулиновых антител, особенно при продолжительной инсулинотерапии или при необходимости употребления массивных суточных доз гормона. Молекулы инсулина не являются носителями индивидуально-специфических структурных конфигураций, поэтому алло- и аутосенсибилизация организма представляет единое понятие.

Кроме того, у подобных больных обнаружено статистически достоверное повышение концентрации gamma -интерферона в сыворотке по сравнению с контрольной группой. Интерферон синтезируется активированными Т-лимфоцитами и косвенно свидетельствует в пользу аутоиммунной природы заболевания.

Подтипы ИЗСД:

[Ia]

- при этой форме ведущими патогенетическими факторами может быть генетически детерминированный диатез против аутоиммунитета островковых клеток,

[Ib]

- повреждение островковых клеток вирусной инфекцией или другим агентом в отсутствии аутоиммунитета к островковым клеткам,

[Ic]

- комбинация обоих названных патогенетических механизмов.

У больных сахарным диабетом II типа антитела к островковым клеткам выявляются лишь в 5--6 случаев. Примечателен тот факт, что большинство из этих больных в последующем нуждаются в лечении инсулином.

К доказательствам иммунных нарушений при сахарном диабете относится также инфильтрация островков поджелудочной железы лимфоцитами, гистиоцитами и по -ли -мор -фно-ядер -ны -ми лейкоцитами, обнаруженная при патологоанатомическом исследовании у большинства больных ИЗСД, умерших вскоре после установления диагноза.

Существует точка зрения, что у лиц, имеющих в крови все три формы антител, быстрее развивается полный инсулиновый дефицит, отсутствует возможность даже преходящей ремиссии. При начальных стадиях развития ИЗСД часто обнаруживаются комплексы антиген-антитело. Иммунные комплексы имеют прямую корреляцию с титром антител к островкам поджелудочной железы.

При избытке антителназванные комплексы проявляют антителозависимую клеточную цитотоксичность, что приводит к повреждению beta -клеток. Комплексы антиген-антитело ухудшают функцию Т-супрессоров, так как вызывают рефрактерность Т-супрессоров к стимуляции.

По данным некоторых авторов, у всех наблюдавшихся ими на протяжении нескольких лет больных, не получавших инсулина, были различной выраженности гипогликемические состояния, обнаруживались антиинсулиновые антитела, гиперинсулинизм, снижение толерантности к глюкозе и диффузная гипертрофия островков Лангерганса.

Гиперинсулинизм, который находится в основе гипогликемических состояний, объясняется авторами гиперпродукцией эндогенного инсулина, стимулированной периферической его недостаточностью, так как он блокирован антителами; периодическое высвобождение инсулина из комплекса антиген-антитело, происходящее в результате определенных причин, создает состояние гипогликемии. Появляется парадоксальное снижение толерантности к глюкозе, развитие которого зависит от циркулирующего на периферии неактивного инсулина. Эти изменения приобретают иногда характер истинного сахарного диабета.

Роль патологии иммунитета у больных сахарным диабетом I типа подтверждает наличие у ряда больных аутоиммунной полиэндокринопатии. У ближайших родственников больных ИЗСД аутоиммунные поражения встречаются чаще, чем у остальной группы населения. Нередко наблюдается ассоциация диабета с такими тяжелыми аутоиммунными заболеваниями, как диффузно-токсический зоб, гипотиреоз, тиреоидит Хашимото, диопатический гипокортицизм, идиопатический гипопаратиреоз, синдром Шмидта. Антитела в сыворотке крови, направленные против щитовидной железы, обнаруживаются в 2--4 раза чаще у детей, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом, чем у остальных детей. При этом в подавляющем большинстве случаев повышение количества противоорганных антител наблюдается у лиц женского пола с инсулинзависимым ювенильным сахарным диабетом. Получены обнадеживающие результаты лечения ИЗСД циклоспорином, достоверно увеличивающим число ремиссий.

Роль вирусной инфекции в развитии сахарного диабета

В последние годы большое внимание уделяется роли вирусной инфекции в этиологии сахарного диабета у детей. Впервые предположения о роли вирусов в возникновении сахарного диабета высказывалось в 1964 году когда были описаны случаи возникновения диабета у четыр "ех детей после перенесенного эпидемического паротита спустя соответственно 1, 3, 8 и 9 мес с момента появления у них паротита. В 1971 году появилось сообщение о сахарном диабете у страдающих врожд "енной корью детей в возрасте после первого года жизни. Эти данные показывают, что возможен какой-то латентный период, который был необходим для развития аутоиммунной ответной реакции. Затем выявили связь сахарного диабета также с вирусом энцефаломиокардита, цитомегаловирусом.

У больных сахарным диабетом изучали активность естественных киллеров, Т-киллеров, специфических антиостровковых киллеров.

Антиостровковые киллерные клетки органоспецифичны, лизируют островковые клетки поджелудочной железы и составляют основу клеточного аутоиммунитета при ИЗСД.

Активность естественных киллеров при сахарном диабете I типа снижена. У этих же больных значительно повышена активность антиостровковых киллерных клеток, т.е. ослаблена противовирусная защита и повышена способность к разрушению beta -клеток поджелудочной железы.

Роль вирусной инфекции в развитии сахарного диабета можно представить следующим образом. Инфекционные агенты повреждают beta -клетки поджелудочной железы у лиц, имеющих генетически обусловленную ослабленность противовирусной защиты, связанную с наличием определенного генотипа. В ответ на вирусное повреждение развивается аутоиммунная реакция против поврежденных клеток, что усиливает деструкцию инсулярного аппарата поджелудочной железы.

Повреждение Т-супрессоров способствует расширению специфической восприимчивости клона Т-клеток. Аутоиммунный процесс генерализуется, продуцируются различные типы антител к различным островковым клеткам.

Выделяют 6 стадий развития сахарного диабета:

[I стадия ]

наличие генетической предрасположенности

[II стадия]

повреждающее действие различных факторов внешней среды на beta -клетки

[III стадия]

активный аутоиммунный процесс, характеризующийся образованием антител к островковым клеткам и инсулину, деструкцией beta -клеток активированными Т-клетками

[IV стадия]

прогрессирующее снижение первой фазы секреции инсулина, индуцированной глюкозой, что постепенно приводит к развитию явного сахарного диабета

[V стадия ]

разгар сахарного диабета с частично сохран "енной инсулин-продуцирующей функцией pancreas

[VI стадия]

полная деструкция beta -клеток.

В результате определения уровня инсулинсвязывающих антител в сыворотке крови 10 детей, больных сахарным диабетом, было обнаружено, что концентрация антипанкреатических антител значительно увеличилась после перенесенных детьми вирусных и вирусно-бактериальных инфекций, а также после лечения поливакциной.

Обычно от начала инфицирования до появления первых симптомов сахарного диабета проходит от 2 нед до полугода, иногда больше, что связано с разной степенью сопротивляемости организма инфекции и активностью репаративных процессов.

При повреждении более 90 beta -клеток поджелудочной железы появляются признаки нарушения углеводного обмена клинические симптомы болезни.

Имея двойственность иммунопатогенеза сахарного диабета I типа (ИЗСД) <вирусный > вариант и генетически детерминированный иммунологи выделяют два типа диабета: тип А (антитела определяются только временно, возможно вследствие вирусной инфекции) и тип В (длительно персистирующие антитела в сочетании с HLA-B8)

Этиология Вирус Органоспецифическое аутоиммунное заболевание

Зависимость от инсулина + +

Возраст До 30 лет Разный

Другие аутоиммунные расстройства - Надпочечники, желудок, щитовидная железа (в 40 ) Титр антител 1:40 1:320

В некоторых работах описаны случаи улучшения состояния больных и лабораторных данных при терапии циклофосфамидом (циклофосфан, алкилирующий цитостатик) и антитимоцитарной сывороткой.

Отчетливо прослежено благоприятное течение сахарного диабета при лечении Gramixon.Направления коррекции иммунологических нарушений при сахарном диабете полностью не отработаны.

Во многих исследованиях применялся циклоспорин А (мощная иммунодепрессивная активность, подавляет дифференцировку и пролиферацию Т-клеток), непосредственно после установления диагноза, это приводило к нормализации углеводного обмена в 50 случаев без введения инсулина, но после отмена препарата состояние быстро ухудшалось.

Контроль за этой группой больных показал, что спустя 3 мес возможны спонтанные ремиссии в 24,1 случаев, а частичные ремиссии наблюдаются в 46 (до 65 ), относительно 22,8 в группе лиц, получавших плацебо.

Другие иммунологические проблемы сахарного диабета

Гиперочувствительность возникает не ранее, чем через 2 недели после начала терапии инсулином. Нередко сначала наблюдаются местные аллергические реакции ГЗТ, на фоне которых могут развиться реакции немедленного типа, а также возможен переход к общим реакциям.

Но, такая последовательность не является обязательной. Аллергия к инсулину. Встречаются такие трагические ситуации, когда у больных сахарным диабетом, которым жизненно необходимо проводить инъекции инсулина, развивается аллергия к этому препарату.

Аллергия может проявляться в виде общих и местных реакций как немедленного типа, так и замедленного. Очень часто клинические признаки аллергии исчезают самопроизвольно, несмотря на продолжающуюся терапию инсулином, и, как правило, в таких ситуациях нарастают симптомы резистентности к препарату (6--30 ).

Лечение подобных явлений заключается в назначении антигистаминных средств, замене препарата инсулина более очищенным вариантом, десенсибилизация начиная с 1/100 ЕД.

Резистентность к инсулину. Поджелудочная железа здорового человека вырабатывает в сутки около 30--50 ЕД эндогенного инсулина.

В начальный период болезни потребность в инсулине может составлять 7--20 ЕД. Однако , иногда нормализацию гликемии у больных <со стажем > удается получить лишь при назначении до 200 ЕД экзогенного инсулина в сутки. В таких случаях говорят об истинной резистентности к инсулину.

Когда потребность колеблется в пределах 40--200 ЕД. В литературе описаны случаи, когда суточная потребность возрастала до 10.000 ЕД.

За развитие резистентности отвечают циркулирующие антитела к инсулину, представленные обычно IgG. Для определения количества этих антител используют метод радиоиммуноэлектрофореза.

Иммунологическая коррекция при данном процессе преследует цель стабилизировать дозу инсулина и включает в себя назначение кортикостероидов (с учетом их побочных действий при СД, 2 недели по 50 мг ежедневно),иммуносупрессоров.

Список литературы

1. Казанский медицинский журнал, 1981, No 5. М.И. Балаболкин,

Л.И. Гаврилюк Этиология и патогенез сахарного диабета.

2. Касаткина. Сахарный диабет у детей. М.: Медицина.

3. Клиническая иммунология и аллергология. В 3 томах. Под ред.

Л. Йегера. М.: Медицина, 1990.