

## Коррекция иммунных нарушений при остеопеническом синдроме, протекающем на фоне сахарного диабета I типа

А.А.Сулейманлы

Азербайджанский медицинский университет  
Баку, Азербайджан

В статье рассмотрены вопросы коррекции иммунных нарушений при остеопеническом синдроме, протекающем на фоне сахарного диабета I типа. Установлено, что у больных с диабетической остеопатией отмечалось снижение количества иммунокомпетентных клеток, ведущее к развитию иммуносупрессии. Включение «Имунофана» в комплексное лечение заболевания демонстрирует выраженный клинико-иммунологический эффект.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, лечение.

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет у детей и подростков занимает чрезвычайно важное место как в структуре эндокринной патологии, так и в современной педиатрической практике [2, 4]. Социальная значимость сахарного диабета обусловлена развитием диабетических осложнений, затрагивающих повреждение различных органов и систем. Потеря костных минеральных компонентов и дальнейшие изменения костной ткани признаны хроническими осложнениями сахарного диабета [3], ведущими к ограничению объема движений в суставах, ранней инвалидизации больных, а также повышенному риску переломов в молодом возрасте, что многократно повышает экономические затраты на наблюдение и лечение этой категории пациентов. Наиболее ранним признаком поражения костной системы является остеопения. Тем не менее полный спектр изменений со стороны опорно-двигательного аппарата, встречающийся у детей при сахарном диабете I типа, остается открытым вопросом.

В настоящее время данные, характеризующие изменения иммунных показателей при сахарном диабете и его осложнениях, в том числе костных, достаточно противоречивы [1, 5, 6].

Целью исследования было определить клинико-иммунологические особенности остеопенических осложнений при сахарном диабете I типа и оценить иммунокорректирующие эффекты комплексной терапии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 77 детей и подростков, больных сахарным диабетом I типа. У 46 из них основное заболевание было осложнено различными формами диабетической остеопатии. Все обследованные находились в возрасте от 7 до 18 лет. Пациенты с сахарным диабетом I типа имели различную давность заболевания, находились в стадии субкомпенсации и декомпенсации и не имели сопутствующей инфекционной патологии, что могло затруднить интерпретацию полученных результатов. Больные, принимавшие участие в исследовании, находились на лечении в эндокринологическом отделении детской клинической больницы №6 г. Баку. Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей и подростков.

Денситометрическое измерение минеральной плотности костной ткани в области дистального отдела лучевой кости было проведено методом двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии на денситометре американской фирмы «HOLOGIC» (модель QDR 4500A).

В иммунологический блок исследований было включено определение основных субпопуляций лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16/56<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD72<sup>+</sup>) методом проточной цитометрии. Дополнительно вычислялся иммунорегуляторный индекс (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>). Исследование факто-

ТАБЛИЦА 1

## Влияние показателей иммунного и цитокинового статуса на развитие диабетической остеопатии у больных сахарным диабетом I типа

Регистрируемые показатели	Больные с сахарным диабетом I типа		Контроль (n=15)	Достоверность различий (p)
	Диабетическая остеопатия (n=44)	Нормальная минеральная плотность костной ткани (n=14)		
CD3 <sup>+</sup> , %	41,1±1,0	56,8±1,1	64,6 ±1,6	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-k</sub> <0,001 P <sub>2-k</sub> <0,05
CD4 <sup>+</sup> , %	21,0±0,7	35,4±0,7	39,2 ±0,9	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-k</sub> <0,001 P <sub>2-k</sub> >0,05
CD8 <sup>+</sup> , %	20,1±0,7	21,4 ±0,5	23,2 ±0,8	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-k</sub> >0,05 P <sub>2-k</sub> >0,05
Иммунорегуляторный индекс (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> )	1,07±0,06	1,67 ±0,03	1,71 ±0,04	P <sub>1-2</sub> <0,001 P <sub>1-k</sub> <0,001 P <sub>2-k</sub> >0,05
CD16/56 <sup>+</sup> , %	16,9±0,8	13,6 ±0,4	12,0 ±0,9	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-k</sub> <0,05 P <sub>2-k</sub> >0,05
CD19 <sup>+</sup> , %	23,3±1,2	16,6 ±0,5	19,7 ±0,4	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-k</sub> <0,05 P <sub>2-k</sub> >0,05
CD72 <sup>+</sup> , %	26,9±1,1	20,6 ±0,4	15,8 ±0,6	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-k</sub> <0,001 P <sub>2-k</sub> <0,05
IL-1, pg/ml	27,51 ±4,42	14,85 ±1,00	2,87 ±0,28	P <sub>1-2</sub> <0,001 P <sub>1-k</sub> <0,001 P <sub>2-k</sub> <0,001
IL-6, pg/ml	85,02 ±11,12	35,81±4,30	2,81 ±0,25	P <sub>1-2</sub> <0,001 P <sub>1-k</sub> <0,001 P <sub>2-k</sub> <0,001
IFN $\gamma$ , pg/ml	39,10 ±5,54	19,83 ±1,84	2,81 ±0,29	P <sub>1-2</sub> <0,001 P <sub>1-k</sub> <0,001 P <sub>2-k</sub> <0,001
TNF- $\alpha$ , pg/ml	127,53 ±9,52	26,25 ±3,32	3,31 ±0,22	P <sub>1-2</sub> <0,001 P <sub>1-k</sub> <0,001 P <sub>2-k</sub> <0,001

ра некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), интерлейкинов (IL-1 и IL-6) проводили методом иммуноферментного анализа.

В качестве базисной терапии для лечения остеопенических осложнений всем детям были назначены оптимальные дозы витамина Д и кальция в виде наиболее адекватного комплексного препарата «Кальций-Д3 Никомед» (Норвегия). В качестве иммунокорректирующего лекарственного средства был применен препарат «Имунофан» (Россия).

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0 для Windows».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного нами обследования у 44 (57,1%) больных с сахарным диабетом I типа из первоначально обследованных 77 детей и подростков была диагностирована диабетическая остеопатия. Из них у 19 (43,2%) пациентов выявлен остеопороз, у 25 (56,8%) — остеопения.

С учетом длительности заболевания и по результатам денситометрического исследования все больные были разделены на две группы: 1 группа — с длительностью сахарного диабета до 5 лет (n=25); 2 группа — с длительностью сахарного диабета более 5 лет (n=21). В группе боль-

ТАБЛИЦА 2

**Динамика показателей иммунного и цитокинового статуса больных на фоне различных методов лечения**

Регистрируемые показатели	До лечения (n=44)	«Кальций-Д3 Никомед» (n=20)	«Кальций-Д3 Никомед» + «Имунофан» (n=24)	Контрольная группа (n=15)
CD3 <sup>+</sup> , %	41,1±1,0 <sup>#</sup>	47,2±1,8 <sup>#</sup>	61,6±1,6 <sup>*^</sup>	64,6 ±1,6
CD4 <sup>+</sup> , %	21,0±0,7 <sup>#</sup>	25,3±1,0 <sup>#</sup>	38,8±1,1 <sup>*^</sup>	39,2 ±0,9
CD8 <sup>+</sup> , %	20,1±0,7	21,9±1,1	22,8±0,7	23,2 ±0,8
Иммунорегуляторный индекс (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> )	1,07±0,06 <sup>#</sup>	1,15±0,09 <sup>#</sup>	1,69±0,05 <sup>*^</sup>	1,71 ±0,04
CD16/56 <sup>+</sup> , %	16,9±0,8 <sup>#</sup>	13,2±0,7	11,6±0,6 <sup>*</sup>	12,0 ±0,9
CD19 <sup>+</sup> , %	23,3±1,2 <sup>#</sup>	19,4±1,0 <sup>^</sup>	15,3±0,7 <sup>**</sup>	19,7 ±0,4
CD72 <sup>+</sup> , %	26,9±1,1 <sup>#</sup>	24,3±0,9 <sup>#</sup>	18,5±0,6 <sup>*^</sup>	15,8 ±0,6
IL-1, pg/ml	27,51 ±4,42 <sup>#</sup>	14,32 ±1,34 <sup>**</sup>	8,27±1,17 <sup>**^</sup>	2,87 ±0,28
IL-6, pg/ml	85,02 ±11,12 <sup>#</sup>	27,38 ±5,64 <sup>**</sup>	14,61 ±3,01 <sup>**^</sup>	2,81 ±0,25
IFNγ, pg/ml	39,10 ±5,54 <sup>#</sup>	18,49 ±3,17 <sup>**</sup>	7,91 ±1,49 <sup>**^</sup>	2,81 ±0,29
TNF-α, pg/ml	127,53 ±9,52 <sup>#</sup>	30,62 ±6,62 <sup>**</sup>	12,88 ±2,12 <sup>**^</sup>	3,31 ±0,22

**Примечания:** \* – p<0,05 по отношению к показателям до начала лечения; # – p<0,05 по сравнению с контрольной группой; ^ – p<0,05 между группами больных.

ных с давностью заболевания до 5 лет остеопения отмечалась у 14 (56,0%) больных, остеопороз – у 9 (36,0%) больных, у 2 (8,0%) детей показатели минеральной плотности костной ткани были в пределах возрастной нормы. В группе больных с давностью заболевания более 5 лет остеопения была диагностирована у 11 (52,4%), остеопороз – у 10 (47,6%) детей и подростков. В этой группе больных с нормальными остеоденситометрическими показателями не наблюдалось.

При исследовании состояния клеточного звена иммунитета у больных с диабетической остеопатией было отмечено снижение процентного содержания CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, а также повышение количества CD16/56<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> и CD72<sup>+</sup>-лимфоцитов относительно сравниваемых показателей в группе детей с нормальной плотностью костной ткани (p<0,05) (табл. 1). Также было зарегистрировано снижение уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (21,0±0,7%) и CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> соотношения (1,07±0,06 ед.), сопровождающееся активацией гуморального звена иммунитета (увеличение количества CD19<sup>+</sup> и CD72<sup>+</sup>-лимфоцитов) в сравнении со здоровыми сверстниками. Кроме того, было установлено, что у больных со сниженной минеральной плотностью костной ткани содержание NK-клеток (CD16/56<sup>+</sup>) было достоверно выше, чем в контрольной группе (p<0,05).

У больных с сахарным диабетом I типа, но без признаков диабетической остеопатии повышались показатели CD72-позитивных лимфоцитарных клеток, а также снижались процентные уровни CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов относительно контрольных параметров (p<0,05).

Проведенные исследования показали достоверно более высокое содержание цитокинов (IL-1, IL-6, IFNγ, TNF-α) в сыворотке крови больных с сахарным диабетом I типа в сравнении с контролем (p<0,001). Определение концентрации исследуемых цитокинов у больных с различной минеральной плотностью костной ткани показало, что при диабетической остеопении и остеопорозе уровень IL-1 (27,51±4,42 pg/ml) в 1,8 раза (p<0,001) был выше в сравнении с величиной у больных без костных нарушений. При этом важно подчеркнуть, что у больных с диабетической остеопатией содержание IL-6 (85,02±11,12 pg/ml) в 2,4 раза (p<0,001), IFNγ (39,10 ±5,54 pg/ml) в 1,9 раза (p<0,001), TNF-α (127,53±9,52 pg/ml) в 4,8 раза (p<0,001) превосходило концентрацию данных цитокинов в сыворотке крови больных без остеопении и остеопороза.

Из большого числа иммунокорректирующих лекарственных средств нами был выбран препарат «Имунофан». Данный выбор был обусловлен тем, что как представитель регуляторных пептидов «Имунофан» оказывает влияние только на клетки с резко измененными показателями метаболической и функциональной активности. Поэтому препарат практически не вызывает побочных эффектов в том числе и при длительном применении.

Мониторинг изучения иммунного статуса в процессе лечения больных свидетельствовал о том, что показатели иммунитета у детей разных групп изменялись в разной степени. Так, показатели клеточного звена иммунитета у больных, не получавших иммунокорректирующую тера-

пию и получавших ее, имели значительные различия (табл.а 2). На фоне комплексной терапии с включением «Имунофана», у 96,7% больных повышалось количество зрелых Т-лимфоцитов. К концу лечения относительное число CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных основной группы, получавших в составе комплексной терапии «Имунофан», было достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных группы сравнения. У всех больных, пролеченных «Имунофаном», относительное содержание Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>-лимфоциты) возрастало, и концу лечения их среднее значение приблизилось к показателю здоровых лиц.

После проведенной иммунокоррекции «Имунофаном» у 93,3% детей наблюдалась нормализация иммунорегуляторного индекса. У этих больных к концу лечения он был достоверно выше, чем в группе больных, не получавших «Имунофан» ( $p < 0,05$ ). Количество В-лимфоцитов у больных после лечения «Имунофаном» снизилось в 1,5 раза и составило  $15,3 \pm 0,7\%$  (до лечения —  $23,3 \pm 1,2\%$ , в контроле —  $19,7 \pm 0,4$ ;  $p < 0,05$ ).

Анализ полученных результатов показал, что комплексная терапия с включением «Имунофана» приводила к восстановлению ранее сниженных показателей Т-системы иммунитета: число общих Т-лимфоцитов повысилось на 49,8% и приблизилось к показателю здоровых лиц, уровень Т-хелперов увеличился на 84,7% и достиг показателя здоровых лиц с параллельным увеличением иммунорегуляторного индекса на 57,9%, содержание В-лимфоцитов понизилось на 34,3%.

На фоне нормализации показателей иммунитета течение остеопенического синдрома при сахарном диабете I типа в результате применения иммунокорректирующей терапии также сопровождалось тенденцией к восстановлению баланса цитокинов. Исследование концентрации цитокинов в сыворотке крови после проведенного лечения выявило достоверное снижение продукции: IL-1 — в 3,3 раза, IL-6 — в 5,8 раза, IFN $\gamma$  — в 4,9 раза и TNF- $\alpha$  — в 9,9 раза, что связано с эффективностью применяемой иммунокорректирующей терапии. Вместе с тем содержание цитокинов в сыворотке крови, несмотря на проводимую коррекцию, не достигало аналогичных значений клинически здоровых детей ( $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, исходя из клинического состояния наших больных и данных иммунологического обследования, мы пришли к выводу, что лечение сахарного диабета у детей и подростков, осложненного нарушениями костно-

го метаболизма, должно быть комплексным и включать в себя применение иммунокорректоров. Включение «Имунофана» в комплексное лечение заболевания демонстрирует выраженный клинико-иммунологический эффект.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альбрант Е.В. Особенности иммунного статуса и метаболизма лимфоцитов у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа / Е.В.Альбрант, А.А.Савченко, В.Т.Манчук // Педиатрия. — 2004. — №3. — С. 19-23.
2. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И.Балаболкин. — М., 2000. — 672 с.
3. Гирш Я.В. Костные изменения у подростков с сахарным диабетом I типа / Я.В. Гирш // Мат. XI конгресса педиатров России. — М., 2007. — С. 163.
4. Дедов И.И. Сахарный диабет у детей и подростков / И.И.Дедов, Т.Л.Кураева, В.А.Петеркова. — М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2007. — 160 с.
5. Крюкова Е.В. Особенности иммунитета у детей и подростков с разной продолжительностью сахарного диабета типа I / Е.В.Крюкова, А.А.Савченко, В.Т.Манчук, И.В.Осокина // Проблемы эндокринологии. — 2000. — №3. — С. 7-10.
6. Светлакова И.А. Клинико-иммунологические аспекты синдрома диабетической стопы / И.А.Светлакова // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии. — Челябинск, 2001. — С. 75-76.

**А.А.Сулейманли. Корекція імунних порушень при остеопенічному синдромі, що протікає на тлі цукрового діабету I типу. Баку, Азербайджан.**

**Ключові слова:** цукровий діабет, лікування.

У статті розглянуті питання корекції імунних порушень при остеопенічному синдромі, що протікає на тлі цукрового діабету I типу. Встановлено, що у хворих з діабетичною остеопенією відзначалося зниження кількості імунокомпетентних клітин, що веде до розвитку імуносупресії. Включення «Имунофану» в комплексне лікування захворювання демонструє виражений клініко-імунологічний ефект.

**A.A.Suleymanli. Correction of the immune disorders in osteopenic syndrome, occurring in diabetes mellitus type I. Baku, Azerbaijan.**

**Key words:** diabetes mellitus, treatment.

The paper deals with the correction of immune disorders in osteopenic syndrome occurring against the backdrop of type I diabetes. Found that patients with diabetic osteopathy, decrease of immune cells, leading to the development of immune suppression. Imunofan inclusion in the comprehensive treatment of the disease shows a distinct clinical-immunological effects.

Надійшла до редакції 01.10.2012 р.