КЛИНИЦИСТ № 2'2014

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Н.А. Кравчун, И.В. Чернявская

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Украина, 61002, Харьков, ул. Артема, 10

Контакты: *Нонна Александровна Кравчун kravchunna@mail.ru*

Цель исследования *– изучение характера изменений в иммунной системе у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и без него; сравнительный анализ с аналогичными показателями у пациентов с СД 1-го типа в сочетании с АИТ и без него.*

Материалы и методы. *В исследование включены 104 пациента в возрасте 22–62 лет (57 женщин и 47 мужчин), которые были распределены на 4 группы (СД 2-го типа, СД 2-го типа и АИТ, СД 1-го типа, СД 1-го типа и АИТ). Группы пациентов, у которых было исследовано состояние углеводного, липидного обменов, показатели Т-клеточного звена иммунной системы, концентрации интерлейкина 4 (ИЛ-4), ИЛ-6, интерферона-гамма и уровень лептина, сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания.*

Результаты. *Установлена однонаправленная взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ), количеством CD4+-, CD8+-лимфоцитов и уровнем лептина, концентрациями ИЛ-4, ИЛ-6 с ИМТ и иммунорегуляторным индексом у пациентов с СД 2-го типа с АИТ и без него. У больных СД 2-го типа, независимо от наличия сопутствующего АИТ, выявлено снижение активности Т-клеточного звена иммунной системы, повышение концентрации провоспалительных цитокинов, свидетельствующие о начальном развитии аутоиммунных процессов. Одновременно выявлена положительная коррелирующая связь между уровнем лептина с ИМТ и иммунорегуляторным индексом у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него ($r = 0,83$; $p < 0,005$; $r = 0,77$; $p < 0,01$; $r = 0,9$; $p < 0,001$ и $r = 0,53$; $p < 0,05$ соответственно), что демонстрирует аутоиммунную направленность нарушений иммунной системы в сочетании с метаболическими сдвигами.*

Заключение. *У пациентов с СД 2-го типа в целях осуществления одновременной коррекции иммунологических и метаболических нарушений необходимо определение иммунологических показателей (спектра CD+-лимфоцитов). Последнее обусловлено большей частотой встречаемости АИТ у больных СД 2-го типа по сравнению с общей популяцией.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, аутоиммунный тиреоидит, индекс массы тела, лептин, интерлейкин, интерферон, ожирение, иммуносупрессия, цитокины, иммунорегуляторный индекс*

PECULIARITIES OF THE CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

N.A. Kravchun, I.V. Chernyavskaya

V.Ya. Danilevskiy Institute of Problems of Endocrine Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 10 Artyoma St., Kharkov, 61002, Ukraine

Study objective: *study of the nature of changes in the immune system of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in combination with autoimmune thyroiditis (AIT) and without it; comparative analysis of similar indicators of patients with type 1 DM in combination with AIT and without it.*

Materials and methods. *104 patients at the age of 22 to 62 y.o. (57 women and 47 men) took part in the study. They were divided into 4 groups (type 2 DM, type 2 DM and AIT, type 1 DM, type 1 DM and AIT). Groups of patients who were examined regarding the state of carbohydrate and lipid metabolism, indicators of the T-cell link of the immune system, concentration of interleukin 4 (IL-4), IL-6, interferon-gamma, and leptin level, were comparable regarding their sex, age, duration of disease.*

Results. *Unidirectional relationship between body mass index (BMI), amount of CD4 +-, CD8+- lymphocytes, level of leptin, IL-4, IL-6 concentrations and BMI and immunoregulatory index of patients with type 2 DM both with AIT and without it was determined. Patients with type 2 DM displayed decreasing activity of the T-cell link of the immune system and increasing of the concentration of pro-inflammatory cytokines irrespectively of the availability of accompanying AIT, which evidenced primary development of autoimmune processes. At the same time, positive correlating relationship between the level of leptin and BMI and immunoregulatory index of patients with type 2 DM both with AIT and without it was revealed ($r = 0.83$; $p < 0.005$; $r = 0.77$; $p < 0.01$; $r = 0.9$; $p < 0.001$, and $r = 0.53$; $p < 0.05$ respectively), which demonstrates autoimmune directivity of immune system disorders in combination with metabolic shifts.*

Conclusion. *For the purpose of performance of simultaneous correction of metabolic and immunological disorders of patients with type 2 DM, it is necessary to determine immunological indicators (of the CD+- range of lymphocytes). The latter is caused with higher occurrence of AIT with patients with type 2 DM as compared to the general population.*

Key words: *type 2 diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, body mass index, leptin, interleukin, interferon, obesity, immune suppression, cytokines, immunoregulatory index*

Введение

В последнее время отмечается увеличение заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2-го типа, это связано с социально-экономическими и демографическими изменениями. Неясность отдельных аспектов патогенеза СД в целом и развития его осложнений требуют постоянного внимания к данной проблеме. В последние годы активно изучаются изменения в иммунной системе при СД 2-го типа [1, 2]. Известно, что СД 2-го типа не является аутоиммунным заболеванием, вместе с тем выявляющиеся метаболические и иммунные нарушения при СД 2-го типа способствуют развитию и прогрессированию сопутствующей аутоиммунной патологии. Установлено, что другие эндокринные заболевания у больных СД встречаются в 4–5 раз чаще по сравнению с лицами, не страдающими диабетом. Первое место по частоте встречаемости среди сопутствующих СД эндокринных заболеваний занимает патология щитовидной железы (ЩЖ), в частности аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [3, 4].

Одними из факторов, повышающих риск развития и прогрессирования сопутствующей аутоиммунной патологии, в том числе и АИТ, у пациентов с СД 2-го типа являются сопутствующее ожирение и метаболические изменения. Жировая ткань является эндокринным органом, который синтезирует регуляторные протеины, получившие общее название «адипоцитокины» [5, 6]. Адипоцитокинам принадлежит центральная роль в ауторегуляции иммунного ответа и его интеграции с функциями всех систем организма (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.) [7]. Как известно, иммунитет состоит из двух основных типов специфического иммунного ответа – клеточного и гуморального. Клеточный ответ опосредуется Т-хелперами (T-helper (Th)) – лимфоцитами, имеющими на своей поверхности антигены CD4+, а также цитотоксическими Т-лимфоцитами, имеющими антигены CD8+. Гуморальный ответ представлен В-клетками. Баланс между клеточным и гуморальным ответами регулируется CD4+ Т-лимфоцитами. Еще в 1986 г. было установлено, что CD4+ Т-лимфоциты подразделяются на две большие популяции – Th1 и Th2. Указанные популяции клеток могут спонтанно продуцировать практически весь спектр цитокинов, однако эффективного ответа – клеточного или гуморального – можно достичь лишь при активации Th1- или Th2-клеток [8]. Функции этих Th-подтипов противоположны. Таким образом, Th1-цитокины стимулируют развитие Th1- и ингибируют Th2-клоны, а Th2-цитокины стимулируют Th2- и соответственно блокируют Th1-клоны. В связи с этим разделением цитокины, продуцируемые соответствующими Th-подтипами, получили название цитокинов 1-го и 2-го типа. Интерферон-гамма (ИФН-γ) относится к Th1-цитокинам, интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) – к Th2-цитокинам [9, 10]. Так, например, ИФН-γ подавляет развитие Th2-клонов, а ИЛ-4 – функцию Th1.

В последние годы появляются новые доказательства, что в патогенез СД 2-го типа вовлечен дисбаланс Thl/Th2, вызванный повышенной активностью не только Th1-, но и Th2-подтипа лимфоцитов. В результате дисбаланса Thl/Th2 при СД 2-го типа происходит нарушение активности Th1- и Th2-продуцируемых цитокинов [7, 11].

Ожирение, которое часто встречается при СД 2-го типа, сопровождается гиперлептинемией, являющейся следствием резистентности к действию лептина. Установлено, что лептин нарушает баланс между Th1- и Th2-клетками, тем самым способствуя развитию аутоиммунных процессов [12].

Также необходимо отметить, что при условии длительной глюкозо- и липотоксичности возникает метаболическая иммуносупрессия, которая определяется изменениями в Т-клеточном звене иммунитета, что также способствует возникновению аутоиммунной агрессии [1]. Снижение активности Т-клеточного звена иммунной системы, наблюдаемое на фоне гиперлипидемии, и возможность восстановления иммунных сдвигов при нормализации липидного обмена позволили сформулировать понятие «метаболическая иммуносупрессия». Влияние глюкотоксичного эффекта на иммунный статус выражается в активации процессов свободнорадикального окисления. Хроническая гипергликемия является причиной начала биохимических нарушений, лежащих в основе изменений, опосредованных свободными радикалами [13]. Следует подчеркнуть, что и ожирение, и метаболические изменения при СД 2-го типа сопровождаются повышением окислительного стресса в жировой ткани и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты, что также влияет на иммунные реакции.

Фактор возраста является одним из значимых в риске развития аутоиммунной патологии, особенно при СД 2-го типа [14, 15]. Обобщение данных по возрастной патологии иммунитета свидетельствует о том, что при старении изменения иммунной системы характеризуются двумя основными группами явлений: снижением реактивности на чужеродные антигены, что регистрируется

в виде иммунной супрессии, и увеличением титров аутоантител против антигенов собственного организма – явление аутоиммунной агрессии.

Возрастные изменения гормональной экспрессии и иммунного статуса, дисрегуляция уровня цитокинов, в результате которой развиваются сдвиги в иммунной системе, а также метаболические изменения способствуют развитию иммуносупрессии у больных СД 2-го типа, обуславливающей развитие аутоиммунной патологии у данных пациентов.

Цель исследования – изучение характера изменений в иммунной системе у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него; сравнительный анализ полученных данных с аналогичными показателями у больных СД 1-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ; установление взаимосвязей между показателями Т-клеточного звена иммунной системы, уровнем лептина, концентрациями ИЛ-4, ИЛ-6 и ИФН-γ.

Материалы и методы

После одобрения этическим комитетом и подписания информированного согласия в исследование были включены 104 пациента в возрасте 22–62 лет, находившихся на лечении в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». Исследование включало оценку антропометрических показателей, определение состояния углеводного и липидного обменов, концентрации цитокинов. Среди обследованных было 57 женщин и 47 мужчин. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: 1) с СД 2-го типа в сочетании с АИТ; 2) с СД 2-го типа; 3) с СД 1-го типа в сочетании с АИТ; 4) с СД 1-го типа. Диагноз АИТ устанавливали на основании результатов ультразвукового исследования ЩЖ, определения показателей тиреоидного статуса.

Углеводный обмен оценивался по показателям гликозилированного гемоглобина (калориметрическим методом), среднесуточной гликемии (глюкозооксидантным методом) и амплитуды колебаний в течение суток. Состояние липидного обмена оценивалось по концентрации холестерина и триглицеридов крови ферментативным методом, а также β-липопротеидов турбидиметрическим методом.

Для определения иммунологического статуса исследовали субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови иммунопероксидазным методом с использованием моноклональных антител, а также концентрации ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН-γ и лептина иммуноферментным методом. У всех пациентов проводился расчет иммунорегуляторного индекса, увеличение которого обусловлено снижением количества CD8+ и свидетельствует об аутоиммунной активации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10 for Windows 7.0. Данные, имеющие нормальное распределение, представляли в виде среднеарифметических значений и стандартного отклонения (M ± m). Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты были представлены в виде Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25 и Q75 – первый (25 %) и третий (75 %) квартили соответственно. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления степени взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Анализ возраста больных показал, что больные СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ относились к более старшей возрастной группе, чем больные СД 1-го типа в сочетании с АИТ и без не-

Таблица 1. *Некоторые клинические данные обследованных больных (M ± m)*

Показатель	Группы больных			
	СД 2-го типа с АИТ (n = 30)	СД 2-го типа (n = 35)	СД 1-го типа с АИТ (n = 30)	СД 1-го типа (n = 25)
Возраст, годы	48,7 ± 0,7*	49,9 ± 0,9*	36,8 ± 0,9	34,3 ± 0,8**
Продолжительность СД, годы	12,1 ± 0,6	11,6 ± 0,6	12,3 ± 0,5	9,8 ± 0,6**
ИМТ, кг/м^2	33,6 ± 0,9*	32,8 ± 0,8*	22,8 ± 0,5	23,2 ± 0,4**
Холестерин, ммоль/л	7,8 ± 0,3*	7,1 ± 0,3*	4,5 ± 0,2	4,5 ± 0,2**
β-липопротеиды, Ед	93,0 ± 3,5*	98,9 ± 2,7*	54,7 ± 2,1	50,1 ± 2,4**
Гликированный гемоглобин, %	7,8 ± 0,1	7,9 ± 0,1	8,1 ± 0,1	7,8 ± 0,2*
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	9,7 ± 0,2	9,2 ± 0,3	10,0 ± 0,3	9,4 ± 0,4*
Колебания гликемии, ммоль/л	3,8 ± 0,1	3,5 ± 0,2**	6,7 ± 0,3*	7,1 ± 0,4*

Примечание. ** – статистическая значимость различий между группами больных СД 2-го типа с АИТ и СД 1-го типа с АИТ ($p < 0,001$); ** – статистическая значимость различий между группами больных СД 2-го типа и СД 1-го типа ($p < 0,001$).*

го; продолжительность заболевания была сопоставима у всех обследованных. Индекс массы тела (ИМТ) у всех больных СД 2-го типа был выше, чем у пациентов с СД 1-го типа, и соответствовал ожирению по абдоминальному типу (диагноз устанавливался в соответствии с рекомендациями международной группы по изучению ожирения, ВОЗ, 1997). Углеводный обмен у всех пациентов был в состоянии декомпенсации, о чем свидетельствовало повышение уровня гликозилированного гемоглобина. Исследование показателей холестерина и β-липопротеидов показало их увеличение у всех больных СД 2-го типа по сравнению с пациентами с СД 1-го типа (табл. 1).

Проведенное исследование иммунологического статуса показало, что у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него показатели ИЛ-6, CD4+-, CD8+-лимфоцитов и соответственно значения иммунорегуляторного индекса отличались от аналогичных данных в группе больных СД 1-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ (рис. 1–3).

Уровни лептина и ИЛ-6 у обследованных нами больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него были более чем в 2 раза выше верхней границы референтных значений нормы (верхняя граница нормы 11,09 и 10,0 пг/мл соответственно), что подтверждает именно роль ожирения и метаболических нарушений в развитии цитокинового дисбаланса, а не сопутствующего АИТ. В то же время отмечалось статистически значимое различие данных показателей у больных СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ и пациентов с СД 1-го типа в сочетании с АИТ и без него ($p < 0,001$), что также свидетельствует о роли ожирения в развитии цитокинового дисбаланса при сопутствующем СД 2-го типа (см. рис. 1).

При оценке иммунологических параметров выявлено, что у больных СД 2-го типа независимо от наличия АИТ медиана иммунорегуляторного индекса была значительно выше по сравнению с пацинтами с СД 1-го типа в сочетании с АИТ и без него (см. рис. 3). Повышение иммунорегуляторного индекса у этих больных обусловлено увеличением числа CD4+- и снижением числа CD8+-лимфоцитов. Необходимо отметить однонаправленные изменения иммунологических показателей (иммунорегуляторного индекса, CD4+- и CD8+-лимфоцитов) у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него, которые свидетельствуют об имеющейся иммунной супрессии, способствующей прогрессированию и развитию аутоиммунных процессов в условиях хронического воспаления низкой интенсивности при СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ (см. рис. 1, 2).

В свою очередь, следует подчеркнуть, что уровень ИЛ-4 у пациентов с сочетанной патологией был статистически значимо выше ($p < 0,001$), что доказывает активацию гуморального звена иммунной системы и свидетельствует о более выраженных компенсаторно-защитных механизмах в условиях сопутствующего аутоиммунного процесса при наличии метаболических изменений (см. рис. 1). Следует также отметить, что при СД 2-го типа в сочетании с АИТ повышение

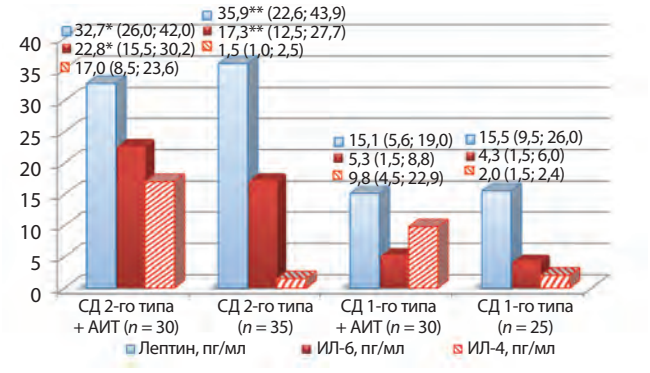

Рис. 1. *Уровни цитокинов в обследуемых группах (Me (Q25; Q75)). * — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа с АИТ и СД 1-го типа с АИТ по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$); ** — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа и СД 1-го типа по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$)*

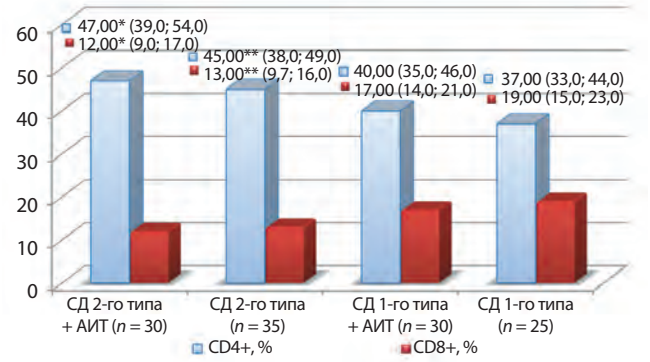

Рис. 2. *Число CD4+ и CD8+ в обследуемых группах (Me (Q25; Q75)). * — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа с АИТ и СД 1-го типа с АИТ по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$); ** — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа и СД 1-го типа по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$)*

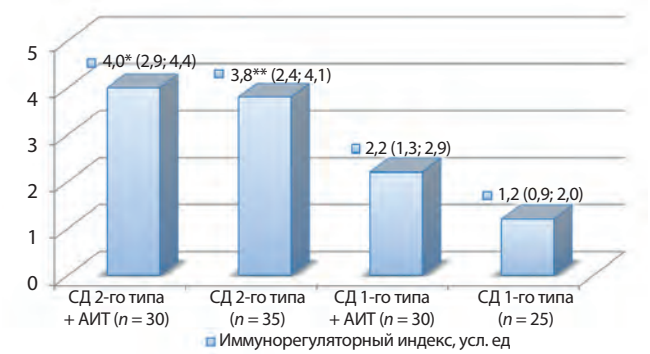

Рис. 3. *Значения иммунорегуляторного индекса в обследуемых группах (Me (Q25; Q75)). * — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа с АИТ и СД 1-го типа с АИТ по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$); ** — статистическая значимость различий показателей между группами больных СД 2-го типа и СД 1-го типа по t-критерию Стьюдента ($p < 0,001$)*

Таблица 2. *Уровень ИФН-γ в обследованных группах*

Группы больных	ИФН-γ, пкг/мл		
	Me	Q25	Q75
СД 1-го типа (n = 25)	4	0,1	6
СД 1-го типа и АИТ (n = 30)	4	0,1	12
СД 2-го типа (n = 35)	4	0,1	12
СД 2-го типа и АИТ (n = 30)	10	0,1	14

Таблица 3. *Коэффициенты корреляции Спирмена ИЛ-6, ИЛ-4 с ИФН-γ, иммунорегуляторным индексом и ИМТ*

Показатель	ИМТ		ИФН-γ		Иммунорегуляторный индекс	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
СД 2-го типа в сочетании с АИТ						
ИЛ-4	0,63	< 0,005	–0,74	< 0,005	0,9	< 0,001
ИЛ-6	0,92	< 0,001	–0,78	< 0,005	0,91	< 0,001
СД 2-го типа						
ИЛ-4	0,70	< 0,01	–0,69	< 0,05	0,73	< 0,05
ИЛ-6	0,68	< 0,05	–0,54	< 0,05	0,64	< 0,05

уровня ИЛ-4 более выражено, что может быть объяснено снижением активности клеточного звена иммунной системы вследствие метаболической иммуносупрессии у данной категории больных. Статистически значимых различий между группами по уровню ИФН-γ у всех обследованных пациентов не установлено. Можно предположить, что локальное повышение содержания ИФН-γ в ткани поджелудочной железы не исключает одновременного снижения его концентрации в плазме крови. Повышение содержания ИФН-γ у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ может быть обусловлено прогрессированием сосудистых осложнений в условиях метаболических и аутоиммунных изменений (табл. 2).

Нами также были установлены корреляционные связи в группах больных СД 2-го типа и СД 2-го типа в сочетании с АИТ (табл. 3).

Необходимо отметить, что у пациентов с СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ имеет место положительная корреляция между концентрациями в плазме крови ИЛ-4, ИЛ-6 и ИМТ и иммунорегуляторным индексом, что подтверждает влияние ожирения на развитие хронического воспаления низкой интенсивности, а также на последующее повышение риска развития аутоиммунных заболеваний у пациентов с СД 2-го типа. При сочетанной патологии положительная корреляционная связь между ИЛ-6 и ИМТ более выражена, чем при монопатологии СД 2-го типа, что свидетельствует о более выраженных изменениях цитокинового дисбаланса при наличии сопутствующей аутоиммунной патологии. Отрицательная корреляционная связь между концентрациями ИЛ-4, ИЛ-6 и ИФН-γ отображает направленность активности иммунной системы по гуморальному звену. Более выраженная отрицательная корреляционная связь между концентрациями ИЛ-4, ИЛ-6 и ИФН-γ у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ свидетельствует о большей активности гуморального звена при сопутствующей аутоиммунной патологии.

Установленная положительная корреляционная связь между уровнем лептина, ИМТ и иммунорегуляторным индексом у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него подтверждает аутоиммунную направленность иммунологических нарушений в условиях метаболических изменений и цитокинового дисбаланса при СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ. Уровни лептина и ИЛ-6 у больных СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ отрицательно коррелировали с CD8+-цитотоксическими лимфоцитами/киллерами и положительно – с CD4+ Т-лимфоцитами, что свидетельствует об имеющейся иммуносупрессии в условиях цитокинового дисбаланса. Однако более выраженная отрицательная корреляционная связь имела место при сочетанной патологии, что свидетельствует о большем снижении активности клеточного звена иммунной системы у данной категории больных (табл. 4).

Таблица 4. *Коэффициенты корреляции Спирмена уровня лептина с показателями Т-клеточного звена иммунитета и ИМТ*

Показатель	ИМТ		CD4+, %		CD8+, %		Иммунорегуляторный индекс	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
СД 2-го типа в сочетании с АИТ								
Лептин	0,83	< 0,005	0,84	< 0,005	–0,89	< 0,005	0,9	< 0,001
СД 2-го типа								
Лептин	0,77	< 0,01	0,69	< 0,05	–0,51	< 0,05	0,53	< 0,05

Таким образом, при СД 2-го типа повышается риск развития аутоиммунных заболеваний, что подтверждается наличием цитокинового дисбаланса, изменениями в иммунной системе: повышением иммунорегуляторного индекса за счет снижения CD8+-цитотоксических лимфоцитов/киллеров.

У больных СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ диагностировано ожирение, выявлены гиперлептинемия, повышение значения иммунорегуляторного индекса за счет снижения количества CD8+-цитотоксических лимфоцитов/киллеров.

Заключение

Выявленные у больных СД 2-го типа в сочетании с АИТ и без него выраженные метаболические нарушения и цитокиновый дисбаланс в дальнейшем могут способствовать сдвигам в иммунном статусе, а именно метаболической иммуносупрессии, активации гуморального звена иммунной системы, которые являются одними из факторов, приводящих к развитию и прогрессированию аутоиммунных процессов.

При обследовании больных СД 2-го типа независимо от наличия сопутствующего АИТ необходимо обращать внимание на состояние иммунной системы. Наряду с оценкой метаболических изменений необходимо рекомендовать проводить анализ иммунологических сдвигов, особенно это касается людей пожилого возраста. В рутинное обследование следует рекомендовать включить определение показателей Т-клеточного звена иммунитета (определение субпопуляционного состава лимфоцитов) и последующий расчет иммунорегуляторного индекса. При выявлении изменений иммунного статуса необходимо оценить их и назначить прием иммунокорригирующих препаратов. Корректировать изменения в иммунной системе необходимо параллельно с нормализацией показателей углеводного и липидного обменов, так как существует прямая взаимосвязь между выраженностью иммунологических сдвигов и степенью метаболических изменений [16].

По современным представлениям СД 2-го типа не является аутоиммунным заболеванием, в его патогенезе лежит нарушение чувствительности к инсулину [17]. Но известно, что метаболические нарушения способствуют изменениям в иммунной системе, в частности у больных СД 2-го типа имеет место метаболическая иммуносупрессия [18–21]. При СД 2-го типа часто встречаются сопутствующие тиреопатии, которые потенциально могут быть ассоциированы с субклиническими нарушениями функции ЩЖ [22, 23]. На сегодняшний день опубликованы результаты многочисленных когортных исследований, все они отличаются по дизайну и проведены в различных этнических группах. В эти работы были включены как репрезентативные выборки, так и клинические группы. Все исследователи пришли к одному общему выводу: частота распространенности АИТ у больных СД 2-го типа достоверно выше, чем в общей популяции [24–28]. Вместе с тем рекомендации ведущих эндокринологических и диабетических ассоциаций относительно обследования функции ЩЖ у больных СД являются противоречивыми: одни рекомендуют исследовать тиреоидный статус у больных СД, другие об этом не упоминают [29, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Donath M.Y., Ehses J.A., Maedler K. et al. Mechanism of β-cell death in type 2 diabetes. Diabetes 2005;54 Suppl 2:S108–13.
2. Kohn L.D., Wallace B., Schwartz F., McCall K. Is type 2 diabetes an auto-immune-inflammatory disorder of the innate immune system? Endocrinology 2005;146(10):4189–91.
3. Gambelunghe G., Forini F., Laureti S. et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52(5):565–73.
4. Radaideh A.R., Nusier M.K., Amari F.L. et al. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. Saudi Med J 2004;25(8):1046–50.
5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. Лечащий врач 2010;(11):27–33. [Balabolkin M.I., Klebanova E.M. Adipose tissue hormones and

their role in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Lechashchiy Vrach = Attending Physician 2010;(11):27–33. (In Russ.)].
6. Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. Proc Nutr Soc 2001;60(3): 349–56.
7. Анастасій Л.В., Малижев В.О., Карабун П.М. и др. Зв'язок цитокінів з метаболічними проявами цукрового діабету типу 2. Імунологія та алергологія 2002;(1):3–9. [Anastasiy L.V., Malizhev V.O., Karabun P.M. et al. Relationship between cytokines and metabolic effects of type 2 diabetes mellitus. Immunology and Allergology 2002;(1):3–9. (In Russ.)].
8. Быковская С.Н., Насонов Е.Л. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. Научно-практическая ревматология 2005;(4):81–4. [Bykovskaya S.N., Nasonov E.L. The role of immunosuppression defects in development of autoimmune diseases. Nauchno-practicheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2005;(4):81–4. (In Russ.)].
9. Bastard J.P., Maachi M., Van Nhieu J.T. et al. Adipose tissue Il-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(5):2084–9.
10. Durinovic-Bello I. Autoimmune diabetes: the role of T cells, MHC molecules and autoantigens. Autoimmunity 1998;27(3): 159–77.
11. Herder C., Peltonen M., Koenig W. et al. Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: results from the Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetes 2006;55(8):2340–6.
12. Wang Z.W., Pan W.T., Lee Y. et al. The role of leptin resistance in the lipid abnormalities of ageing. FASEB J 2001;15(1):108–14.
13. Ceriello A., Quagliaro L., Piconi L. et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. Diabetes 2004;53(3):701–10.
14. Ляшенко А.А. Цитокины и молекулярные основы заболеваний старческого возраста. Клиническая геронтология 2003;9(3):45–54. [Lyashenko A.A. Cytokines and molecular basis of diseases of senior age. Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology 2003;9(3):45–54. (In Russ.)].
15. Терешина Е.В. Возрастная дисфункция жировой ткани. Геронтология и гериатрия 2005;(5):98–101. [Tereshina E.V. Age-related dysfunction of adipose tissue. Gerontology and Geriatrics 2005;(5):98–101. (In Russ.)].
16. Poitout V., Robertson R.P. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxity and lipotoxity. Endocrinology 2002;143(2):339–42.
17. Bloomgarden Z.T. Developments in diabetes and insulin resistance. Diabetes Care 2006;29(1):161–7.
18. Дедов И.И., Абутова И.А., Шишко П.И. и др. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом на ранних этапах его развития. Проблемы эндокринологии 1993;39(1):3–7. [Dedov I.I., Abutova I.A., Shishko P.I. et al. Indicators of cellular and humoral immunity of patients with diabetes in the early stages of its development. Problems of Endocrinology 1993;39(1):3–7. (In Russ.)].
19. Kohn L.D., Wallace B., Schwartz F., McCall K. Is type 2 diabetes an autoimmune-inflammatory disorder of the innate immune system? Endocrinology 2005;146(10):4189–91.
20. Kolb H., Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? Diabetologia 2005;48(6):1038–50.
21. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature 1998;394(6696):897–901.
22. Johnson J.L. Diabetes Control in Thyroid Disease. Diabetes Spectrum 2006;19(3): 148–53.
23. Kasim S., Bessman A. Thyroid autoimmunity in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients of Caucasoid, black and Mexican origin. Diabetologia 2004;27(1):59–61.
24. Akbar D.H., Ahmed M.M., Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. Acta Diabetol 2006;43(1):14–8.
25. Smithson M.J. Screening for thyroid dysfunction in a community population of diabetic patients. Diabet Med 1998;15(2):148–50.
26. Kasuga A., Maruyama T., Ozawa Y. et al. Antibody to the M(r) 65,000 isoform of glutamic acid decarboxylase are detected in non-insulin-dependent diabetes in Japanese. J Autoimmun 1996;9(1):105–11.
27. Rezzonico J., Rezzonico M., Pusiol E. et al. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. Thyroid 2008;18(4):461–4.
28. Gambelunghe G., Forini F., Laureti S. et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52(5):565–73.
29. Celani M.F., Bonati M.E., Stucci N. Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res 1994;27(1):15–25.
30. Badman M.K., Chowdhury T.A. Should thyroid function tests be done annually in all patients with diabetes? Diabetic Med 2002;19 Suppl 3:7–9.