**ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА
У ПОДРОСТКОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА**

А.А. Воропай, Г.А. Галкина, М.А. Левкович, М.В. Комкова, Н.В. Морозова

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону*

Сахарный диабет 1 типа (СД1) считается заболеванием клеточного звена адаптивного иммунитета, но существуют доказательства того, что компоненты врожденной иммунной системы, такие как Toll-like-рецепторы, принимая участие в распознавании эндогенных патогенов, приводят к активации сигнальных путей, экспрессии провоспалительных медиаторов и индукции иммунных реакций, ассоциированных с микрососудистыми осложнениями у подростков с СД1.

ЦЕЛЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось определение роли факторов врожденного и адаптивного иммунитета в формировании микроангиопатии при СД1 у подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 140 пациентов 14–18 лет с длительностью СД1 более 6 мес, получающих инсулинотерапию, и 36 соматически здоровых подростков (контрольная группа). Пациенты с СД1 были распределены на две группы: I группа (n=65) — пациенты с декомпенсацией СД1 (гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) >9%); II группа (n=75) — удовлетворительным гликемическим контролем (HbA_{1c} ≤9%). В зависимости от наличия или отсутствия микроциркуляторных нарушений группы были подразделены на подгруппы: Ia (n=50) и IIa (n=38) — с наличием микроангиопатий (диабетическое поражение органа зрения, диабетическая нефропатия, нейропатия); Ib (n=15) и IIb (n=37) — с неосложненным течением заболевания. Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов и моноцитов периферической крови, уровня экспрессии Толл-рецепторов (TLR-2, TLR-4) проводили методом одно- и двухпараметрического фенотипирования, используя реагенты фирм Immunotex (Франция), Caltag (США), FITC (изотиоцианатфлуоресцеин) — меченые CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD282⁺, CD284⁺, HLADR⁺ и PE (фикоэритрин) — меченые CD14⁺.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В Ia подгруппе по сравнению с контрольной и Ib подгруппой отмечено увеличение относительного количества CD3⁺ лимфоцитов на 8,0% и 5,4% соответственно (p<0,05), преимущественно за счет субпопуляций CD4⁺. Содержание CD4⁺ в обеих подгруппах I группы было значительно выше аналогичных показателей контрольной группы (Ia подгруппа — 55,9 (54,2;59,6)%, Ib подгруппа — 51,1 (45,05;53,75)%, контроль — 40,2 (38,7;42,6)%, (p<0,05). Число CD4⁺ в подгруппах IIa и IIb также превышало показатели контрольной группы в 1,4 и 1,1 раза соответственно (p<0,05). При этом необходимо отметить, что содержание эффекторных CD8⁺ существенно не отличалось у пациентов изучаемых групп с осложненным и неосложненным течением, что привело к возрастанию регуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺ и свидетельствовало об усилении хелперной активности и поддержании иммунной агрессии у пациентов с продолжительностью СД1 более 6 мес.

Натуральные киллерные клетки (CD16⁺) представляют собой основной источник IFN-γ, действующего как главный регулятор иммунного ответа. Повышение уровня IFN-γ способствует сдвигу иммунного ответа в сторону Th1-типа, приводя к иммунологически опосредованному разрушению тканей поджелудочной железы. В Ia подгруппе уровень CD16⁺ превышал показатели Ib подгруппы и контрольной группы в 1,7 и 2,4 раза соответственно (p<0,05). Во IIa подгруппе содержание CD16⁺ возрастало над показателями IIb подгруппы и контрольной группы в 1,8 и 2,0 раза соответственно (p<0,05).

У пациентов Ia, Ib и IIa подгрупп имело место увеличение уровня В-лимфоцитов (CD20⁺) по сравнению с аналогичным параметром у здоровых лиц в 1,7, 1,5 и 1,5 раза соответственно (p<0,05). При этом у подростков с удовлетворительным гликемическим контролем без осложнений повышение CD20⁺ не достигало статистической значимости. Возможный рост количества этих клеток в крови у пациентов с СД1 обусловлен антигенной стимуляцией иммунокомпетентных клеток со стороны модифицированных липопропротеидов и конечных продуктов гликирования,

что подтверждает роль В-лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины против β -клеток поджелудочной железы, в патогенезе сосудистых осложнений при СД1.

В подгруппе Ia по сравнению с подгруппой Ib и контрольной группой выявлено достоверное увеличение экспрессии TLR-2 и TLR-4 рецепторов на моноцитах периферической крови ($p < 0,05$). В подгруппе IIa количество моноцитов, экспрессирующих TLR-2, превышало показатели в подгруппе IIb и контрольной группе в 1,9 раза ($p < 0,05$). Содержание TLR-4 в подгруппе IIa и IIb не отличалось от значений контрольной группы, однако было достоверно выше в 1,8 раза у пациентов IIa подгруппы при их сравнении между собой ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, рецепторы врожденного иммунитета TLR-2 и TLR-4 являются первичным звеном, воспринимающим гомеостатические отклонения, и играют критическую роль в инициации как самого заболевания, так и развития эндотелиальной дисфункции при СД1. Дисбаланс иммунорегуляторных субпопуляций в виде увеличения CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺ лимфоцитов, более выраженный у подростков с декомпенсацией СД1, может рассматриваться как ранний маркер формирования микрососудистых осложнений в данной когорте пациентов.