

ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНАЯ АДГЕЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ КЕТОАЦИДОЗОМ

Наталья Вячеславовна Муха, Анатолий Васильевич Говорин, Евгения Борисовна Перевалова
(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин,
кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Говорин).

Резюме. Изучение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) проведено у 42 пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД-1), осложненным кетоацидозом, а также у 29 больных СД-1 без кетоацидоза. При СД-1, осложненном кетоацидозом, установлены разнонаправленные изменения лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в динамике наблюдения: при впервые выявленном заболевании отмечалось угнетение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в течение всего периода наблюдения; тогда как у больных с ранее установленным диагнозом при кетоацидозе в 1-е сутки госпитализации количество лимфоцитарно-тромбоцитарных комплексов было повышено.

Ключевые слова: лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия; сахарный диабет 1 тип; кетоацидоз.

LYMPHOCYTE-PLATELET ADHESION IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 1 DIABETES COMPLICATED BY KETOACIDOSIS

N.V. Muha, A.V. Govorin, E.B. Perevalova
(Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. The study of lymphocyte-platelet adhesion (LTA) was performed in 42 patients with diabetes mellitus type 1 (type 1 diabetes) complicated by ketoacidosis, as well as in 29 patients with type 1 diabetes without ketoacidosis. In type 1 diabetes complicated by ketoacidosis, differently directed changes in lymphocytic-thrombocytic adhesion in the dynamics of observation were revealed: while newly diagnosed disease was observed, inhibition of lymphocyte-platelet adhesion during the observation period was noted; whereas in patients with previously established diagnosis of ketoacidosis in the 1-th day of hospitalization, the number of lymphocyte-platelet complexes was increased.

Key words: lymphocyte-platelet adhesion; diabetes 1 type; ketoacidosis.

Динамику распространенности сахарного диабета 1 типа (СД-1) в Российской Федерации можно расценить как умеренно растущее плато: +46 тыс. пациентов за последний 5-летний период во всех возрастных группах. Ежегодный прирост распространенности СД-1 у детей составил 2,58%, существенно больше у подростков 5,22% и несколько меньше у взрослых – 2,72% [4]. Интересен тот факт, что, несмотря на достигнутый в последние десятилетия значительный прогресс в средствах лечения и контроля сахарного диабета, частота случаев кетоацидоза при сахарном диабете 1 типа (СД-1) значительна и составляет в России 0,2-0,26 на 1 больного в год [4,5].

Учитывая существенные метаболические нарушения при кетоацидозе у пациентов с СД-1, исследование эндотелиальной дисфункции, у данной категории пациентов представляет научный и практический интерес. В свою очередь эндотелиальная дисфункция сопровождается изменением функционального состояния тромбоцитов и лейкоцитов [11,12]. К настоящему времени в клинике активно изучаются межклеточные взаимодействия и их роль в функциональной активности иммунокомпетентных клеток в норме и при патологии [9]. Так, механизмы формирования в крови эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов до сегодняшнего дня окончательно не изучены; имеются лишь единичные работы о количественном содержании эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов в крови больных ишемической болезнью сердца, анемией, травмами, ожогами, злокачественными новообразованиями, а также по изучению экспериментальной модели «тромбоциты-эритроциты» [2,3,6,7,8,9]. Тогда как феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) со времени его открытия в 1999 году профессором Ю.А. Витковским [1] за 10-летний срок исследования изучен достаточно подробно и активно применяется для оценки состояния гемостаза и иммунитета [9]. В крови здоровых людей обнаружено, в среднем, $14 \pm 1\%$ лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, причем с возрастом число образуемых коагрегатов тромбоцитов с лимфоцитами имеет слабую тенденцию к уменьшению, при наличии широкого размаха колебаний у лиц старше 50 лет [9].

В связи с вышеперечисленными данными представляется интересным изучить, как изменяется характер лимфоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, в динамическом наблюдении.

Материалы и методы

Изучение ЛТА проведено у 42 пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом (1-я группа), а также у 29 – СД-1 без кетоацидоза (2-я группа). Контрольная группа была представлена 15 здоровыми лицами. Диагноз СД-1 выставлялся на основании национальных рекомендаций при диагностике и лечению СД, базирующихся на терапевтических стандартах, принятых ВОЗ и используемых в Российской Федерации [10]. Средний возраст больных составил $29,2 \pm 8,9$ лет.

Критериями исключения из исследования явились наличие у пациентов тяжелой сопутствующей патологии; пролиферативной стадии ретинопатии и хронической болезни почек на стадии терминальной почечной недостаточности; возраст старше 50 лет.

Определение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии проводилось по методу Ю.А. Витковского и соавт. (1999 г.) [1].

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6.0. Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи метода оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Результаты представлены как M (среднее значение) $\pm SD$ (стандартное отклонение), либо Me (25;75 перцентиль). Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, количество лимфоцитарно-

тромбоцитарных агрегатов на протяжении всего периода наблюдения не отличалось от показателей здоровых лиц, но было выше, чем в группе больных СД-1 без кетоацидоза. При этом обращало на себя внимание, что среди пациентов 1-й группы значения ЛТА значительно варьировали (табл. 1).

Таблица 1
Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у пациентов с сахарным диабетом 1 типа Ме (25; 75 перцентиль)

Клиническая группа	ЛТА, отн. %	
Контроль (n=15)	14 [13,3; 14]	
СД-1, без кетоацидоза (n=29)	10,5 [8,5; 13]*	
СД-1, кетоацидоза (n=42)	1 сутки	14 [9,5; 18]#
	5 сутки	14 [10,25; 17,25]#
	10 сутки	11 [7; 17,5]#

Примечания: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; # – статистически значимые различия по сравнению со 2-й группой; p<0,05.

В связи с полученными данными группа пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, была разделена на подгруппы в зависимости от количества лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, определенного при поступлении в стационар. В 1-ю и 2-ю подгруппы вошли 17 и 20 пациентов с исходно высоким и низким уровнем ЛТА, соответственно; в 3-ю – 5 пациентов с нормальным показателем ЛТА. Установлено, что у пациентов 1-й подгруппы при госпитализации количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов почти в 2 раза превышало контрольные значения. На 5-е и 10-е сутки лечения у 53% пациентов уровень ЛТА не менялся и оставался таким же высоким. Тогда как у 47% пациентов количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов значительно снижалось (в 2,3 и 3,4 раза, соответственно) по сравнению с исходными показателями (табл. 2).

Таблица 2
Динамика изменений лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе с исходно высокими значениями Ме (25; 75 перцентиль)

Клиническая группа	ЛТА, отн. %		
Контроль (n=15)	14 [13,3; 14]		
Кетоацидоз с исходно высоким показателем ЛТА (n=17)	1 сутки	Общая (n=17)	17 [17; 21] (p1 < 0,001)
		2 подгруппа (n=9)	18,5 [18; 25] (p1 < 0,001)
	5 сутки	Общая (n=17)	14 [11; 24] (p1 < 0,001)
		1 подгруппа (n=8)	10 [4,8; 13] (p2 < 0,05)
		2 подгруппа (n=9)	18,5 [18; 25] (p1 < 0,001)
	10 сутки	Общая (n=17)	17 [7; 21] (p1 < 0,001)
		1 подгруппа (n=8)	6 [5,3; 6,3] (p1 < 0,01) (p3 < 0,001) (p4 < 0,001)
		2 подгруппа (n=9)	20,5 [17; 23] (p1 < 0,001)

Примечания: p1 – статистически значимые различия с контролем; p2 – статистически значимые различия внутри основной группы между 1-ми и 5 сутками; p3 – статистически значимые различия внутри основной группы между 1-ми и 10 сутками; p4 – статистически значимые различия внутри основной группы между 5-ми и 10 сутками.

Необходимо отметить, что указанная подгруппа на 83% была представлена больными с ранее выявленным СД-1. В подгруппе пациентов с исходно низким количеством лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов на 5-е и 10-е сутки госпитализации не изменялось (табл. 3). У большинства данных пациентов (в 83% случаев) диагноз СД-1 был выставлен впервые. Среди пациентов, у которых при поступлении в стационар был нор-

Таблица 3
Динамика изменений лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе с исходно низкими значениями (M±SD)

Клиническая группа	ЛТА, отн. %	
Контроль (n=15)	14±1,1	
Кетоацидоз с исходно низким показателем ЛТА (n=20)	1 сутки	10,9±1,5*
	5 сутки	10,9±1,7*
	10 сутки	10,7±1,6*

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, p<0,05.

мальный уровень ЛТА, на 5-е сутки выявлено его понижение, которое сохранялось и к 10-м суткам лечения (табл. 4). При этом у всех больных 3-й подгруппы СД-1 был диагностирован впервые.

Таблица 4
Динамика изменений лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе с исходно нормальными значениями (M±SD)

Клиническая группа	ЛТА, отн. %	
Контроль (n=15)	14±1,1	
Кетоацидоз с исходно нормальным показателем ЛТА (n=5)	1 сутки	13,8±0,5 (p1 < 0,01)
	5 сутки	11,5±1,3 (p1 < 0,01) (p2 < ,01)
	10 сутки	11,3±1,2 (p1 < 0,01) (p3 < 0,01)

Примечания: p1 – статистически значимые различия с контролем; p2 – статистически значимые различия внутри основной группы между 1-ми и 5 сутками; p3 – статистически значимые различия внутри основной группы между 1-ми и 10 сутками.

Итак, у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, установлены выраженные разнонаправленные изменения в тесте ЛТА. У 21% пациентов высокое содержание лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов сохранялось в течение всего периода госпитализации; у 19% – при исходно высокой ЛТА на 5-е и, особенно, 10-е сутки лечения отмечалось ее снижение; у 48% пациентов выявлено низкое количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов без динамики в процессе наблюдения; у 12% больных при исходно нормальном тесте ЛТА на 5-е и 10-е сутки лечения уровень лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов снижался. Необходимо отметить, что установленные изменения зависели от стажа СД-1: при впервые выявленном заболевании отмечалось, преимущественно, угнетение теста ЛТА в течение всего периода наблюдения. Тогда как у пациентов с ранее установленным диагнозом количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов было повышенным при поступлении в стационар, а затем либо не менялось, либо значительно снижалось.

Таким образом, при сахарном диабете 1 типа, осложненном кетоацидозом, установлены разнонаправленные изменения лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии: при впервые выявленном заболевании отмечалось угнетение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в течение всего периода наблюдения; тогда как у пациентов с ранее установленным диагнозом при кетоацидозе в 1-е сутки госпитализации количество лимфоцитарно-тромбоцитарных комплексов было повышено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 29.11.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. – 1999. – №4. – С.35-37.
2. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. – Новосибирск: Наука, 2010. – 231 с.
3. Говорин А.В., Витковский Ю.А., Руцкина Е.А. и др. Агрегационная способность тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция у больных с острым отравлением уксусной кислотой // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – №3. – С.42-44.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2015 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. №3 – С.5-22.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. №2 – С.104-112.
6. Жеребцова С.В., Говорин А.В., Витковский Ю.А. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных стенокардией // Медицинская иммунология. – 2007. – №2-3. – С.330-331.
7. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Солпов А.В. и др. Лейкоцитано-тромбоцитарно-эритроцитарные взаимоотношения в различных бассейнах сосудистого русла у больных хронической формой ИБС // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – №2. – С.92-100. – URL: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2012/2/17.pdf> (дата обращения: 03.02.2016).
8. Любин А.В., Солпов А.В., Шаповалов К.Г. Агрегация тромбоцитов и лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия при электротравме в эксперименте // Дальневосточный медицинский журнал – 2012. – №1. – С.112-115.
9. Солпов А.В. Тромбоцитарно-лейкоцитарная адгезия в норме и патологии: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Чита, 2015. – 233 с.
10. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А., Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
11. Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G., et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P.191-196.
12. Wallace T.M., Matthews D.R. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis // Quat. J. Med. – 2004. – Vol. 97. №12. – P.780-773.

REFERENCES

1. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Phenomenon of lymphocyte-thrombocyte rosette formation // Immunologia. – 1999. – Vol. 20. №4. – P.35-37. (in Russian)
2. Govorin A.V. Non-coronary myocardial damage. – Novosibirsk: Nauka, 2010. – 231 p. (in Russian)
3. Govorin A.V., Vitkovsky Yu.A., Rutschina E.A., et al. Platelet aggregation and endothelial dysfunction in patients with acute acetic acid poisoning // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. – 2007. – №3. – P.42-44. (in Russian)
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation // Sakharniy diabet. – 2015. – Vol. 18. №3. – P.5-22. (in Russian)
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study) // Sakharniy diabet. – 2016. – Vol. 19. №2. – P.104-112. (in Russian)
6. Zhrebtsova S.V., Govorin A.V., Vitkovsky Yu.A. Lymphocytic-platelet adhesion in patients with angina pectoris // Meditsinskaya immunologiya. – 2007. – №2-3. – P.330-331. (in Russian)
7. Kuznik B.I., Vitkovsky Yu.A., Solpov A.V., et al. Leukocyte-platelet-erythrocyte interaction in different vessel in patient with chronic IHD // Zabajkalskij meditsinskij vestnik. – 2012. – №2. – P.92-100. – URL: <http://chitgma.ru/zmv2/journal/2012/2/17.pdf> (in Russian)
8. Lyubin A.V., Solpov A.V., Shapovalov K.G. Aggregation of thrombocytes and lymphocyte-platelet adhesion at the electrotrauma in an experiment // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. – 2012. – №1. – P.112-115. (in Russian)
9. Solpov A.V. Thrombocyte-leukocyte adhesion in norm and pathology: Thesis DSc (Medicine). – Chita, 2015. – 233 p. (in Russian)
10. Endocrinology: national leadership / Ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. – Moscow: GEOTAR-Media, 2008. – 1072 p. (in Russian)
11. Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G., et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P.191-196.
12. Wallace T.M., Matthews D.R. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis // Quat. J. Med. – 2004. – Vol. 97. №12. – P.780-773.

Информация об авторах:

Муха Наталья Вячеславовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, 672039, г. Чита, ул. Горького, 39, Читинская государственная медицинская академия, кафедра факультетской терапии, тел. (3022) 411132, e-mail: mushanatasha@inbox.ru; Говорин Анатолий Васильевич – д.м.н., профессор, ректор и заведующий кафедрой факультетской терапии Читинской государственной медицинской академии; Перевалова Евгения Борисовна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии.

Information About the Authors:

Mukha Natalia Vyacheslavovna – MD, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, 672039, Russia, Chita, Gorkogo str., 39, Chita State Medical Academy, Department of Faculty Therapy, tel. (3022) 411132, e-mail: mushanatasha@inbox.ru; Govorin Anatoly Vasilievich – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, rector and head of the Department of Faculty Therapy of the Chita State Medical Academy; Perevalova Eugenia Borisovna – MD, PhD (Medicine), assistant Department of Faculty Therapy.