

Н. Г. ХУМАРЯН

## ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ НА ИЗМЕНЕНИЯ АБСОЛЮТНОГО КОЛИЧЕСТВА ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В настоящее время большое количество исследований как клинических, так и экспериментальных свидетельствует о связи между изменениями числа эозинофильных клеток в периферической крови и нарушениями функций некоторых эндокринных желез, в частности гипофизарно-адреналовой системы. Считается установленным эозинопеническое действие некоторых гормонов указанной системы. Наиболее отчетливая эозинопения вызывается в ответ на введение специфического стимулятора коры надпочечников АКТГ (2,6,16,18). С другой стороны известно, что длительное введение АКТГ вызывает диабетическую толерантность к глюкозе и глюкозурию у здоровых животных и людей и увеличение тяжести диабета у больных (5).

Эозинопения в периферической крови наблюдается и при введении адреналина [3, 7, 11, 14]. Определенные данные говорят об активировании функции инсулярного аппарата при гиперсекреции адреналина, что в дальнейшем может повести к его истощению. Ряд авторов [22, 23] отмечает, что эозинопенический эффект, характерный для гипофизарно-надпочечниковой реакции, не вызывается при повреждении заднего подбугорья. На возникновение реакции эозинопении оказывают влияние изменения функционального состояния центральной нервной системы [21], напряженные состояния организма, вызванные действием различных психических [8], физических и других раздражителей.

Заслуживает внимания тот факт, что некоторые звенья, системы ответственной в вызывании эозинопенической реакции, являются одновременно «диабетогенными». Указанное может свидетельствовать о наличии какой-то функциональной связи между диабетическим нарушением обмена веществ и изменениями числа эозинофилов в крови.

Так как сахарная болезнь в конечном счете возникает в результате абсолютного или относительного недостатка в организме инсулина, нам представлялось интересным изучить влияние инсулинотерапии на изменения числа эозинофилов в крови при указанном заболевании и выяснить состояние эозинограммы в периферической крови до начала лечения инсулином в свежих случаях заболевания и при длительном страдании.

Интересно отметить, что введение инсулина в определенных условиях вызывает эозинопенический эффект [15, 20] подобно гормонам контринсулярной системы. Изучение механизма указанного эффекта показало, что эозинопения, вызванная инсулиновой гипогликемией, обуславливается

усилением выделения АКГГ и глюко-кортикоидов [24,25]. Инсулиновая эозинопения может быть вызвана и выделением адреналина в ответ на инсулиновую гипогликемию [4,17,19]. Однако инсулиновая эозинопения тормозится при одновременном внутривенном введении его с раствором глюкозы с целью подавления колебаний уровня гликемии. Эозинопеническая реакция после введения инсулина отсутствует и у больных сахарным диабетом с высоким уровнем сахара в крови.

Таким образом, действие инсулина на эозинофильную кривую находится в зависимости от уровня сахара в крови.

Можно думать, что степень нарушенных гормональных корреляций при сахарном диабете соответственно отразится на картине эозинофильной кривой.

В литературе по этому вопросу имеются очень ограниченные данные и в основном экспериментального характера. Исследования Фальта и сотрудников показали, что в крови у животных с удаленной поджелудочной железой обнаруживается уменьшение числа эозинофилов. У животных с аллоксановым диабетом эозинофилы не обнаруживаются [1].

Исходя из изложенного, мы задались целью изучить изменения количества циркулирующих в крови эозинофилов при диабете разной тяжести под влиянием инсулинотерапии. О степени тяжести диабета судили по уровню гликемии, суточной гликозурии, ацетонурии, количеству инсулина, необходимого для восстановления обменных процессов в организме, питанию больного, степени его трудоспособности и другим известным клинико-лабораторным показателям.

**Методика.** Из числа исследованных 86 больных сахарным диабетом 53—не леченные инсулином, 33—с различной давностью заболевания. Из 86 больных 48 человек страдали тяжелой формой сахарной болезни, 29—средней тяжести и 9—легкой формой сахарного диабета. Исследования проводились до начала лечения инсулином и на его разных этапах обычно в 8 ч. 30 мин. утра через 12 ч. после приема пищи и введения медикаментов при строгом соблюдении одинаковых условий. Подсчет абсолютного количества эозинофилов производился по видоизмененной методике Дунгера в камере Фухе-Розенталя.

Ввиду того, что по литературным данным диапазон колебаний эозинофилов у здоровых людей и животных очень велик, нами был произведен подсчет эозинофилов у 100 практически здоровых лиц. Полученные результаты служили в качестве контрольных величин.

Несмотря на это, основным критерием для суждения об изменениях, циркулирующих в крови эозинофилов под влиянием инсулинотерапии, служила динамика их числа у того же больного.

**Результаты исследований.** При исследовании здоровых людей в возрасте от 17 до 50 лет было установлено, что количество эозинофилов варьирует в широких пределах: у 83 из числа 100 исследованных оно колебалось в пределах 90—500 элементов в  $1 \text{ мм}^3$  (в среднем  $253 \pm 12$ ), у остальных 17—от 500 до 1220 элементов в  $1 \text{ мм}^3$ .

В результате проведенных наблюдений на больных сахарным диабетом прежде всего было установлено, что количество эозинофилов при тяжелом диабете снижено. В более отчетливой форме это наблюдалось у больных, не леченных инсулином (рис. 1). У 5 больных эозинофилы отсутствовали, у 13 количество их было ниже 90\* элементов в  $1 \text{ мм}^3$ , у остальных 6 не превышало 600 (в среднем  $133 \pm 29^{**}$  элементов в  $1 \text{ мм}^3$ ).

В результате лечения необходимой дозой инсулина (в среднем за 25 дней) картина эозинограммы у данной группы больных резко изменилась. Из 18 больных с резко сниженным количеством эозинофилов у 17 наступило отчетливое увеличение и только у 1 осталось без изменений. Указанный эффект в отдельных случаях оказался разительным. Среднее количество эозинофилов после лечения равнялось  $313 \pm 31$  (парастание на 137%). Наши наблюдения показали, что динамика числа эозинофилов в полной мере гармонирует с течением диабета. При значительном улучшении течения болезни в результате примененной инсулинотерапии сильно парастает и количество эозинофилов; в случае отсутствия эффекта лечения оно заметно не изменяется. Наблюдения показали, что примененная впервые сравнительно непродолжительная инсулинотерапия оказывает мощное влияние на кривую эозинофилов при тяжелом диабете.

О влиянии лечения инсулином на количество эозинофилов в крови свидетельствует более высокий первоначальный уровень последних у больных с тяжелой формой диабета, долгие годы подвергавшихся инсулинотерапии (рис. 2). Только у 2 больных из 24 эозинофилы отсутствовали, во всех остальных случаях отмечался их высокий уровень (в среднем  $300 \pm 60$  в  $1 \text{ мм}^3$ ). В отдельных случаях цифры превышали верхнюю границу у исследованных здоровых людей.

Как и следовало ожидать, лечение инсулином в стационаре у данной группы больных (в среднем за 24 дня) оказало значительно меньший эффект на изменения числа эозинофилов, чем у больных, не леченных инсулином. Количество эозинофилов равнялось в среднем  $371 \pm 63$  в  $1 \text{ мм}^3$  (увеличение всего на 24%).

Наиболее яркой иллюстрацией связи тяжести диабета с вариациями числа эозинофилов в периферической крови является диабетическая ко-

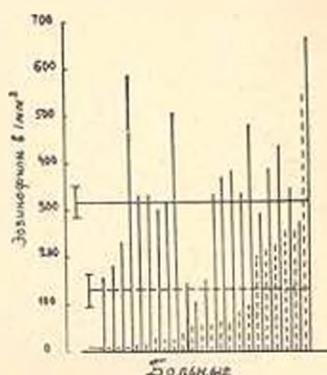


Рис. 1. Абсолютное количество эозинофилов у больных не леченных инсулином, страдающих тяжелой формой сахарного диабета до (—) и после (---) лечения инсулином.

\* Нижняя граница при исследовании 100 практически здоровых людей.

\*\* Средняя квадратическая ошибка результата  $(m = \pm \sqrt{\frac{s}{n}})$ .

ма. Всего под нашим наблюдением находилось 5 больных в состоянии комы. 3 из них в возрасте свыше 40 лет впали в коматозное состояние,

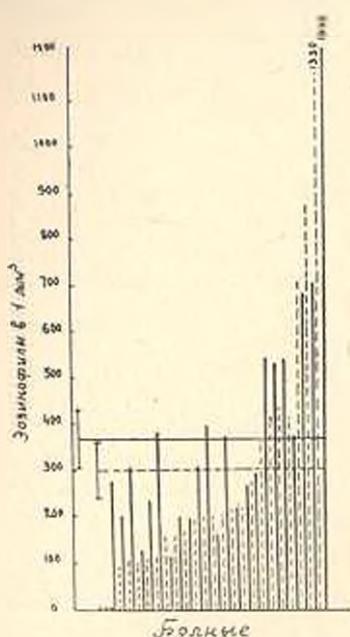


Рис. 2. Абсолютное количество эозинофилов у больных с тяжелой формой сахарного диабета, подвергавшихся инсулинотерапии от 2 до 12 лет (— — —) при поступлении и стационар (—) к концу наблюдения и стационаре.

подъемом абсолютного количества эозинофилов в крови (рис 3).

Наряду с приведенными данными, несомненный интерес с точки зрения изучаемого вопроса представляет нижеприводимая история болезни.

Больной С. С. 30 лет. Болен 4 недели. Во время заболевания ангиной появилась полидипсия, полиурия, адинамия. Симптомы болезни быстро нарастали. Исследование мочи обнаружило 6% сахара, в крови 318 мг% сахара. Направлен на стационарное лечение.

Объективно: питание резко понижено. Сердце—систолический шум на верхушке; печень прощупывается на 2 пальца, болезненна. Сахар в крови 292 мг%, в моче 1,4%. Ацетон —. Эозинофильные лейкоциты в крови отсутствуют. Назначено соответствующее лечение. На 3-й неделе после начала инсулинотерапии неприятные ощущения в области сердца, тахикардия, частая гипогликемия, что сильно затрудняло введение необходимой дозы инсулина. От введения 10 единиц инсулина в виде 2 или 3 инъекций на протяжении полутора месяца в состоянии больного не наступило заметного улучшения. После выписки из стационара наблюдение продолжалось в диспансерных условиях. Несмотря на то, что больной постоянно пользовался инсулинотерапией и другими вспомогательными средствами, довольно точно соблюдал диету, симптомы болезни прогрессивно ухудшались. Гипергликемия держалась на высоких цифрах 376—429 мг%, с мочой постоянно выделялось большое количество сахара 200—300 г в сутки.

ввиду нерегулярной инсулинотерапии. У 2 других в возрасте 18 лет сахарная болезнь была диагностирована в состоянии комы. Из них у 4 больных эозинофилы в крови не были обнаружены, у 1 наблюдалось значительное уменьшение их числа. Один больной был доставлен в клинику *in extremis* и погиб от диабетической комы. В остальных случаях удалось вывести больных из состояния комы. Тяжелому течению болезни с глубокими нарушениями обмена веществ соответствовала картина эозинограммы. У впоследствии погибшего больного, доставленного в состоянии глубокой диабетической комы, многократными исследованиями не удалось обнаружить эозинофильных клеток в периферической крови.

Иная картина наблюдалась при благоприятном исходе болезни. Понижение уровня гипергликемии, гликозурии, прекращение ацетонурии, прибавка в весе, а также улучшение субъективного состояния сопровождалось мощным

Из-за выраженной анимии был вынужден бросить работу. Вес больного дошел до 36 кг. На протяжении года наблюдений эозинофильные клетки в периферической крови не появлялись (рис. 4).

Это наблюдение наглядно показывает, что эозинофилы являются одним из критериев тяжести диабета. О том же свидетельствуют исследования больных с легкой формой сахарного диабета. У них наблюдается умеренное снижение количества эозинофилов по сравнению с нормой\* (в среднем  $200 \pm 18$  элементов в  $1 \text{ мм}^3$ ) и незначительное увеличение в среднем  $250 \pm 31$  в  $1 \text{ мм}^3$  в период наблюдения. Степень тяжести диабета у этих больных в полной мере соответствует кривой эозинофилов (рис. 5).

У больных средней тяжести наблюдались промежуточные по сравнению с тяжелыми и легкими формами изменения числа эозинофилов.

Резюмируя результаты наших исследований, можно сделать заключение, что абсолютное количество циркулирующих в крови эозинофилов определяется тяжестью заболевания и изменяется в соответствии с течением сахарного диабета.

Введение инсулина, достаточное для восстановления нарушенного метаболизма, резко изменяет картину эозинограммы в периферической крови.

В литературе имеется много данных относительно связи между изменениями количества эозинофилов в периферической крови и функциональным состоянием корковой части надпочечников.

Рядом авторов установлен параллелизм между усилением выделения кортикостероидов с мочой и уменьшением эозинофильных лейкоцитов в крови [9]. Причем было установлено [13], что эозинопеническая реакция является более ранним признаком повышения активности коры по сравнению с выделением кортикостероидов с мочой. При исследовании больных сахарным диабетом с кетоацидозом [12] была обнаружена прямая зависимость между степенью кетоацидоза, эозинопенией в периферической крови и выделением кортикостероидов с мочой.

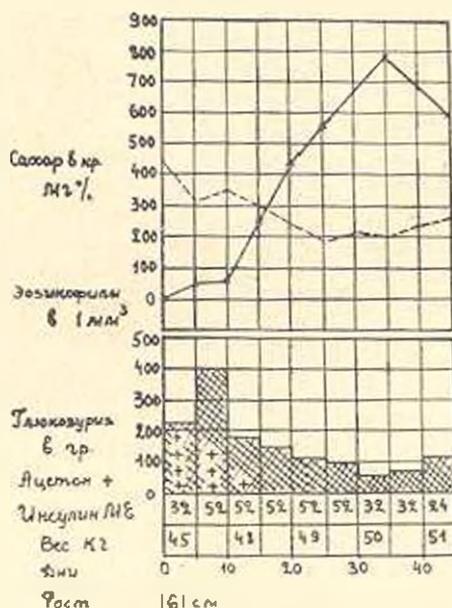


Рис. 3. Изменение эозинофильной кривой под влиянием инсулинотерапии, примененной впервые при тяжелой форме сахарного диабета.

\* За норму мы условно приняли среднюю цифру у 100 исследованных здоровых людей ( $253 \pm 12$ ).

При кетоацидозе количество эозинофилов резко снижено, а выделение кортикостероидов с мочой от 2 до 8 раз больше, чем после выздоровления, что связывается с гиперфункцией коры надпочечников при диабе-

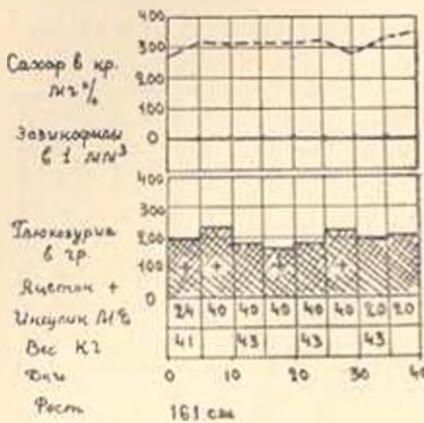


Рис. 4. Тяжелое течение сахарного диабета и отсутствие эозинофилов в периферической крови.

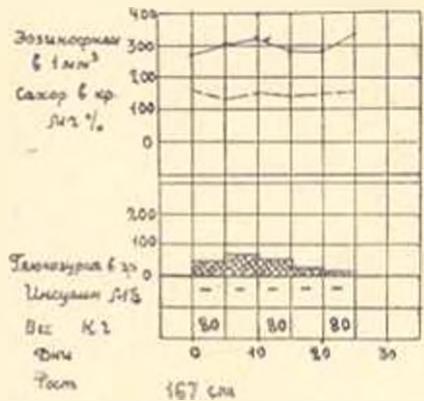


Рис. 5. Легкая форма сахарной болезни и соответствующая ей кривая эозинофилов.

гическом ацидозе. В дальнейшем это было подтверждено на тотально депакретизированных животных.

На основании имеющихся литературных данных о многократном усилении выделения кортикостероидов с мочой при диабетической коме, что объясняется повышением функции корковой части надпочечников, а также данных, свидетельствующих о параллелизме усиления выделения глюкокортикоидов с мочой и уменьшением числа эозинофильных лейкоцитов в периферической крови, мы считаем, что резкое снижение количества эозинофилов, которое наблюдалось нами в свежих случаях диабета, не леченного инсулином, и при диабетической коме, также обусловлено усилением функции коры надпочечника.

Введение инсулина, по-видимому, подавляет ее активность, о чем свидетельствует нарастание количества эозинофилов.

### Выводы

1. При диабетической коме и при тяжелой форме диабета абсолютное количество эозинофилов резко снижено.
2. Инсулинотерапия отчетливо изменяет картину эозинограммы. Изменения эозинофильной кривой совершаются в соответствии с течением болезни. При благоприятном исходе число эозинофилов значительно нарастает, при отсутствии положительного действия инсулинотерапии оно не изменяется или колеблется в незначительных пределах.
3. У больных, не леченных инсулином, в отличие от больных, длительное время подвергавшихся инсулинотерапии, снижение числа эозинофи-

лов при первоначальном исследовании, а также нарастание их числа под влиянием лечения инсулином, выражено в более отчетливой форме.

4. Полученные данные позволяют заключить, что подсчет абсолютно количества эозинофилов в крови при сахарном диабете наряду с другими показателями может служить дополнительным критерием в отношении суждения о течении сахарной болезни и особенно в состоянии комы.

Сектор биохимии Академии наук  
Армянской ССР

Поступило 22. II 1960 г.

Кафедра факультетской терапевтической  
клиники Ереванского медицинского  
института

Ե. Հ. ԿՈՒՄՐԱՅԱՆ

ԻՆՍՈՒԼԻՆԱՅԻՆ ԲՈՒԻՄԱՆ ԱԶԻՆՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐՅԱՆ ԷՈՉԻՆՈՑԻՍԿԱՅԻՆ  
ԼԵՅԿՈՑԻՏՆԵՐԻ ԲԱՑԱՐՉԱԿ ԲԱՆԱԿԻ ՏԱՏԱՆՈՒՄՆԵՐԻ ՎՐԱ  
ՇԱՔՍԱՐԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ս. մ փ ո փ ու լ մ

Հեղինակը հետազոտակ է շաքարախտով տառապող 86 հիվանդների, որոնցից 53-ը ինսուլինալին բուժում ստացած չեն եղել, իսկ 33-ը ենթարկված են եղել ինսուլինալին բուժման: Հետազոտված հիվանդներից 48-ը տառապել են ծանր տևակի շաքարախտով, այդ թվում 5-ը դանդաղ են կամատող վիճակում, իսկ մնացածները եղել են միջին և թեթև ծանրաթվյալ:

Հետազոտությունները ցույց են ափել, որ արյան էոզինոֆիլների քանակը խիստ ցածր է լինում այն ծանր հիվանդների մոտ, որոնք զեռևս ինսուլինալին բուժում չեն ստացել:

Ինսուլինալին բուժման զգալիորեն փոխում է էոզինոֆիլաման: Այն զեռաքերում, երբ բուժման արդյունքը դրական է եղել, նկատվել է էոզինոֆիլների քանակի բարձրացում, մինչդեռ այն զեռաքերում, երբ բուժումից առանձին արդյունք չի ստացվել, նրանց քանակը արյան մեջ մնացել է սնդիտիսի, կամ ենթադրվել սննդան տատանումների:

Գրականությունից հարանի է, որ արյան մեջ էոզինոֆիլների քանակի իջեցումը խոսում է մակերիվանների կեղևի ֆունկցիայի բարձրացման մասին: Այսպիսով, էոզինոֆիլների քանակի իջեցումը շաքարախտի ծանր զեռաքերի մասանակ, որ նկատվել է մեր հետազոտությունների ընթացքում, կարելի է ընդունել որպես կեղևի ֆունկցիայի ավելացման ապացույց:

Ատաղյալ արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնելու, որ շաքարախտի ժամանակ, արյան մեջ էոզինոֆիլների բացարձակ քանակի հաշվումը, այլ ցուցանիշների հետ միասին, կարող է շաքարախտի ծանրության արևելիով չափանիշ հանդիսանալ, հատկապես կամատող վիճակում դանդաղ հիվանդների մոտ:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Азбукина И. М. Бюлл. эксперим. биол. и мед., т. 26, 8, стр. 81, 1948.
2. Appel S. B., Gluck J. L., Schlecker A. A., Miller A., Reichman S., Springer Ch., Goldman A., Rosenbluth M. and Kupperman H. S. *Acta Endocrinologica*, v. 14, F-2, p. 99, 1953.
3. Bader R. A., Stein H. J., Elliot J. W. and Bass D. E. *Amer. J. Physiol.*, v. 155, 3, p. 425, 1948.
4. Belloiu D., Holban R. si Sahleanu V. *Studii si cercetari de endocrinologie (Bucuresti)*, v. 5, No 3-4, p. 413, 1954.
5. Brown E. M., Lukens F. D. W., Elkington J. R. and Demoor P. J. *Clin. Endocrinology*, v. 10, No 11, p. 1363, 1950.
6. Генчерман Е. З. Пробл. эндокринол. и гормонотер., т. 3, 4, стр. 87, 1957.
7. Henry Jr., Ollner I. and Ramey E. R. *Amer. J. Physiol.*, v. 174, 3, p. 455, 1953.
8. Humphreys R. J. and Raab W. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, v. 74, No 2, p. 302, 1950.
9. Коган В. Б. *Клин. мел.*, т. 33, 8, стр. 49, 1955.
10. Кьрге К. X. Пробл. эндокринол. и гормонотер., т. 2, 4, стр. 110, 1956.
11. Luft R., Sjögerm B., Cassmer and Issen E. *Acta Endocrinologica*, v. 4, F-2, p. 153, 1950.
12. McArthur J. W., Sprague R. G. and Mason H. L. J. *Clin. Endocrinol.*, v. 10, p. 307, 1950.
13. McArthur J. M., Smart G. A., MacLachlan E. A., Terry M. L., Harting D., Gantier E., Godley A., Swallow K. A., Simeone F. A., Zygmuntowicz A., Christo E., Crepeaux J., Point W. W., and Benson J. A. *J. Clin. Invest.*, v. 33, 3, p. 420, 1954.
14. Pellegrino P. C., Morris G. M., and Izuhowitz S. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, v. 74, No 2, p. 330, 1950.
15. Petrea J. si Holban R. *Studii cercetari Endocrinol. (Bucuresti)*, v. 3, Nrul 7, 311, 1956.
16. Rausch-Strooemann J. G., Witthoft R. *Klin. Wochenschr.*, Bd. 34, 5-6, S. 140, 1956.
17. Sterescu N., Vaisler L. si Costiner E. *Probleme de Terapeutica (Bucuresti)*, v. 3, p. 253, 1956.
18. Uhrbrand H. *Acta haematologica*, v. 9, 2 p. 121, 1953.
19. Vaisler L., Costiner E. si Sterescu N. *Studii si cercetari de endocrinologie (Bucuresti)*, v. 5, 3-4, p. 451, 1954.
20. Zarrom M. E., Denison B., Rosenberg, D. E., Mann Jr. and Seher G. M. *Amer. J. Physiol.*, v. 171, 3, p. 636, 1952.
21. Эскин Н. А. VII Всес. съезде физиол., биохим. и фармакол. (Тез. докл.), стр. 704, 1955.
22. Porter R. W. *Rec. Progr. In Hormone Research*, v. 10, p. 1, 1951.
23. Klobuchl E. *Endocrinol. japon.*, v. 5, 2, p. 89, 1958.
24. Froesch R. *Schweiz. med. Wochenschr.*, v. 21, 1955.
25. Laragh J. H. and Almy T. P. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, v. 69, 3, p. 99, 1948.