

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-092:612.017.1]-07

И. И. ДЕДОВ, И. А. АБУГОВА, П. И. ШИШКО, М. Ш. ШАМХАЛОВА

**ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА РАННИХ ЭТАПАХ ЕГО РАЗВИТИЯ;
ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССАНТОМ АЗАТИОПРИНОМ**

Эндокринологический научный центр (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Общезвестна концепция аутоиммунного механизма развития сахарного диабета I типа (ИЗСД), а также конкретная роль различных звеньев иммунной системы в процессе агрессии против β -клеток поджелудочной железы и как следствие их гибели — дефицит инсулина — мощный шлейф гормонально-метаболических нарушений [4, 5], которые со временем приводят к нарушению практически всех функциональных систем организма. Аутоиммунные процессы носят генерализованный характер, что подтверждено высокой частотой определяемости аутоантител не только к β -клеткам, но и к антигенам многих органов больного ИЗСД. Поэтому совершенно реальным представляется допущение инициальной роли аутоиммунной агрессии в формировании поздних диабетических осложнений и прежде всего микро- и макроангиопатии, особенно поражения микроциркуляторного русла — основного поля действия иммунокомпетентных клеток, места перехода лимфоидных клеток и гранулоцитов в интерстиций сосудов [6]. В основе развития микроангиопатии лежат не только метаболические нарушения, но и глубокие изменения со стороны иммунологического «надзора» организма, в частности установлены прямая связь с системой гистосовместимости, дефект Т-супрессоров, появление клонов Т-киллеров и Т-хелперов, включение цитолитических процессов через комплемент и т. д. [7, 12, 14]. Определяющую роль преимущественного поражения тех или иных органов и тканей, возможно, играют генетические структуры, в частности антигены главного комплекса гистосовместимости человека, локализованного на коротком плече 6-й хромосомы. Вероятно, высокая степень поражения сосудов сетчатки и почек у больных сахарным диабетом I типа обусловлена и интенсивностью кровотока в этих органах. Поэтому в последнее время наряду с обычной лечебной тактикой ведения больных ИЗСД — оптимальная компенсация дефицита инсулина и коррекция гормонально-метаболических нарушений — ведется поиск средств, направленных на подавление аутоиммунной агрессии, на нормализацию ключевых звеньев иммунной системы [8, 10, 13, 15].

При использовании иммуносупрессоров в комплексной терапии ИЗСД получены обнадеживающие результаты: снижение титра антител к антигенам β -клеток (в острую фазу распада), повышение функциональных резервов оставшегося

пула β -клеток, снижение дозы инсулина вплоть до полной его отмены и др.

В настоящей статье обобщен наш первый опыт лечения больных ИЗСД иммуносупрессантом азатиоприном. В качестве органа-мишени для изучения была взята почка.

Материалы и методы

Обследовано 40 больных сахарным диабетом I типа с длительностью диагностированного заболевания от 1 до 12 мес, в том числе 22 женщины и 18 мужчин в возрасте от 16 до 32 лет. Исследование проводилось в условиях компенсации заболевания. Критериями компенсации служили уровень гликемии натощак до 8 ммоль/л, через 2 ч после приема пищи до 11 ммоль/л, средняя амплитуда гликемических колебаний не превышала 5,5 ммоль/л, суточная глюкозурия, не превышающая 5 % сахарной ценности пищи, отсутствие кетоновых тел в моче, нормолипидемия. Всем больным проводилась интенсифицированная инсулинотерапия посредством применения инъекторов типа «Новопен» и «Пливапен» препаратами инсулина человека. Адекватность дозы получаемой больным инсулинотерапии определялась с помощью расчета требуемой дозы с учетом остаточной функции поджелудочной железы (С-пептид) [1]. Таким образом, больные были обследованы в условиях, исключающих передозировку инсулина. Все обследованные больные не имели клинических признаков осложнений диабета. Контрольную группу составили 50 здоровых лиц, проживающих в Москве, сходных по возрасту и полу с обследованными больными ИЗСД.

Всем больным было проведено общеклиническое обследование. Субпопуляции лимфоцитов (LT1, LT4, LT8, DR, CD21) определяли методом проточной цитометрии. В основе метода лежит выявление на поверхности иммунокомпетентных клеток специфических рецепторов (кластеров дифференцировки) с помощью моноклональных антител. Фагоцитарное звено иммунитета (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) определяли с помощью St 883. Иммуноглобулины классов М, G, А определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле с использованием моноспецифических сывороток.

HLA-типирование проводили стандартным методом комплементзависимой цитотоксичности с использованием набора гистотипирующих сывороток производства «Behring Institute» и Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови.

Уровень пяти первых компонентов комплемента и общую активность классического пути определяли на микропанелях методом половинного лизиса эритроцитов барана, используя реагенты производства «Реком» Вятского НИИ гематологии и переливания крови.

Уровень С-пептида изучали радиоиммунологическим методом с использованием стандартных тест наборов Минского завода эндокринных препаратов.

Для морфологического исследования ткань почек была получена с помощью прижизненной чрескожной пункционной биопсии органа. Для световой микроскопии ткань почки окрашивали гематоксилином и эозином, азаном, толуидиновым синим, конго красным и по Ван Гизону. Для проведения электронной микроскопии ткани почек материал фиксировали в жидкости Карновского. Полутолстые срезы окра-

Таблица 1

Распределение антигенов HLA-системы у больных ИЗСД длительностью до 1 года с разными показателями клеточного иммунитета

Антиген HLA	Частота антигена, %		
	группа больных		контроль (n=50)
	1-я (n=30)	2-я (n=10)	
A1	30,7	31,4	21,3
A9	43,6****	30,2	30,9
A10	19,1	16,7	14,7
B5	17,1	17,2	16,3
B8	29,7*	20,7	11,4
B12	12,0	12,1	7,1
B15	21,7*	17,4	10,2
B16	12,7	9,9	5,3
B18	21,4*	14,2	7,1
B27	15,1	14,0	8,1
DR3	89,7****	71,2	25,4
DR4	87,7****	64,2	17,7

Примечание. Достоверность показателя в сравнении с контролем одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три звездочки — достоверность различий между 1-й и 2-й группами $p < 0,05$.

шивали метиленовым синим — азуром II-фуксином, ультратонкие срезы окрашивали уранилацетатом и нитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали в электронном микроскопе EM-410 фирмы «Филипс» (Голландия). Для проведения электронно-микроскопической иммуногистохимии ткани почки материал замораживали в жидком азоте при -156°C , готовили криостатные срезы толщиной 14 мкм, обрабатывали антисыворотками к иммуноглобулинам А, М, G, компонентам С3 и С9 комплемента, антигенам DR, инсулину; далее срезы фиксировали в тетраоксиде осмия и готовили биоптаты для электронной микроскопии по обычной методике, просматривали в электронном микроскопе ЕС-410 фирмы «Филипс» (Голландия).

Статистическую обработку материала проводили на копьютере IBM с использованием программ «Microstat» и «Statgraph».

Результаты и их обсуждение

При анализе субпопуляций лимфоцитов в крови больных ИЗСД с длительностью заболевания до 1 года обнаружены сдвиги в сторону активации иммунной системы. Содержание Т-лимфоцитов у больных было значительно выше контрольного значения (84 ± 4 и 70 ± 5 % соответственно; $p < 0,05$); абсолютное количество Т-лимфоцитов составило $(3,6 \pm 0,18) \cdot 10^9/\text{л}$ и $(2,0 \pm 0,15) \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно ($p < 0,05$). Распределение субпопуляций Т-лимфоцитов было сдвинуто в сторону Т-хелперов-индукторов и соотношение Т-хелперы-индукторы/Т-супрессоры-цитотоксические равнялось $2,7 \pm 0,7$ у больных и $1,5 \pm 0,7$ в контрольной группе ($p < 0,05$). Содержание В-лимфоцитов несущественно превышало контрольные значения: $17,3 \pm 3$ % у больных и 12 ± 2 % в контроле, абсолютное количество $(0,67 \pm 0,7) \cdot 10^9/\text{л}$ и $(0,45 \pm 0,04) \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно ($p < 0,05$). Количество клеток, несущих HLA-DR-рецепторы (В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги), достоверно превышало таковое у здоровых людей (14 ± 4 и 7 ± 2 %, $(0,56 \pm 0,04) \cdot 10^9/\text{л}$ и $(0,30 \pm 0,02) \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p < 0,05$). Показатели фагоцитоза на ранней стадии заболевания не отличались от группы контроля: фагоцитарный индекс 92 ± 4 и 85 ± 10 соответственно ($p > 0,05$), фагоцитарное число 9 ± 3 и 10 ± 2 соответственно ($p > 0,05$).

Изучение гуморального иммунитета по трем основным классам иммуноглобулинов А, М, G выявило характерную динамику их изменений: на ранних сроках заболевания оказалась достоверно повышенной концентрация IgG (2500 ± 65 мг%, в контроле 1200 ± 37 мг%; $p < 0,01$) и IgM (775 ± 77 мг%, в контроле 482 ± 11 мг%; $p < 0,01$) при менее значимом повышении концентрации IgA (351 ± 17 мг%, в контроле 300 ± 17 мг%; $p < 0,05$).

Таким образом, на ранних этапах развития сахарного диабета (до 1 года) обнаружены дисбаланс между Т- и В-клеточными составляющими иммунитета и особо выраженные изменения в его гуморальном звене.

Общепризнанная концепция ассоциации антигенов системы HLA с развитием ИЗСД и его осложнений учитывает двойноеобразие ее функций, включая механизмы двойного распознавания, межклеточного взаимодействия и т. д. Широко известны корреляции антигенов различных классов HLA-системы со степенью риска заболевания диабетом, определена ведущая роль антигенов II класса в развитии ИЗСД и его осложнений. Полагают, что повышенная экспрессия HLA-антигенов I класса (B8, B15, B18) вторична к повышенной экспрессии HLA-DR3- и HLA-DR4-антигенов как неравновесное сцепление между ними [11].

Нами предпринята попытка выявить ассоциацию антигенов I и II классов HLA со степенью изменений клеточного звена иммунитета, что позволило бы определить зависимость активации иммунных реакций от генетических маркеров. Критерием степени выраженности изменений в иммунном статусе выбран процент отклонения от контрольных величин показателей клеточного иммунитета: значительные отклонения — более 10 %, малые изменения — 3—5 % в сторону как повышения, так и снижения. Таким образом, были сформированы две группы больных: 1-я группа — со значительными отклонениями ($n=30$), 2-я группа — с малыми изменениями ($n=10$), в том числе 4 больных с умеренно сниженными показателями клеточного иммунитета. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Кроме известной уже гиперэкспрессии антигенов HLA A9, B8, B15, B18, DR3, DR4, ассоциированной с сахарным диабетом I типа, наше исследование показало прямую зависимость степени иммунологических изменений от экспрессии антигенов HLA A9, наиболее выраженной для HLA DR3 и DR4. В группе больных со значительными иммунными отклонениями (1-я группа) частота экспрессии указанных антигенов достоверно выше, чем в группе больных с малыми иммунными изменениями (2-я группа). Таким образом, HLA-антигены DR3 и DR4 могут служить генетическими маркерами возможной активации иммунной системы.

При исследовании титров C1—C5-компонентов и общей активности классического пути активации комплемента в сыворотке крови больных отмечено достоверное повышение титра C1-компонента комплемента в сравнении с группой контроля. По остальным компонентам достоверных различий в группах больных и здоровых

не было. Однако у 4 больных был отмечен исходно низкий их уровень, что в дальнейшем нами было использовано при решении вопроса о назначении иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, исследование показало, что при ИЗСД имеют место иммунологические факторы, которые могут способствовать повреждению компонентов сосудистой стенки в процессе адгезии и проникновения иммунореактивных клеток в интерстиций и мезангиум с последующим формированием характерных диабетических микрососудистых изменений. Это дисбаланс Т- и В-клеточного иммунитета, активация гуморального звена иммунитета, острая фаза активации комплемента, а также гиперэкспрессия HLA-антигенов I и II классов. Каково же значение этих факторов воздействия непосредственно на уровне стенки микрососудов?

С целью определения роли обнаруженных изменений в процессе формирования микроангиопатии на ранней стадии заболевания, в частности диабетической нефропатии, была произведена пункционная биопсия почки 6 больным с длительностью ИЗСД от 2 до 12 мес без микроальбуминурии. Данные световой и электронной микроскопии показали различную степень повреждения нефрона: от минимальных изменений, носящих неспецифический характер, до картины начинающегося диабетического гломерулосклероза [2]. Иммунный механизм поражения почек на доклинической стадии формирования диабетической нефропатии был подтвержден иммунофлюоресцентным свечением IgG, IgM, реже IgA, C3- и C9-компонентов комплемента вдоль базальной мембраны капилляров клубочка очагово-гранулярного и линейного характера при электронном иммуногистохимическом исследовании биоптатов. К. Ipa и соавт. [9] на экспериментальных животных показали, что гиалиноз афферентной артериолы является ранним проявлением диабетической нефропатии. В нашем исследовании гиалиноз афферентной артериолы был обнаружен у больных без микроальбуминурии. Электронно-микроскопическое исследование показало, что гиалиновые массы аккумулируются в веществе базальной мембраны, при электронной иммуногистохимии была обнаружена положительная реакция на IgM и IgG. Нами также отмечена корреляция высокого содержания IgM и IgG в сыворотке крови с отложением этих же классов иммуноглобулинов вдоль базальной мембраны на ранних стадиях заболевания. При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов почек на доклинической стадии были найдены макрофагальная и лейкоцитарная инфильтрация интерстиция, нейтрофилы, макрофаги и тромбоциты в просвете капилляров клубочка, субэндотелиальные и мезангиальные отложения иммунных комплексов. Эти находки свидетельствуют об активности местных иммунных реакций, перераспределении и переходе клеток иммунитета в интерстиций сосудов и мезангий и позволяют предположить их ведущую роль в развитии последующих структурных нарушений с исходом в диабетический узелковый гломерулосклероз. Уместно будет упомянуть об усилении влияния местной гипертензии на активацию миграции гранулоцитов и лимфоцитов в интер-

стиций и мезангий, что в условиях гиперфилтрации и повышения внутриклубочкового давления усугубляет этот процесс.

При электронной иммуногистохимии с инсулиновыми антисыворотками в субэндотелиальных и мезангиальных отложениях иммунных комплексов была выявлена положительная реакция. Не исключено, что этот инсулиноподобный эффект обусловлен иммунологически активными неферментативно гликозилированными структурами в условиях хронической гипергликемии, на реальность которого указывают ряд авторов [3]. Антигенная стимуляция, несомненно, усиливает переход клеток иммунной системы, в особенности в местах инвазии этого антигена [13]. На ранних стадиях заболевания условием дополнительной антигенной стимуляции может явиться хроническая гипергликемия, отсюда следует крайняя необходимость строгой коррекции углеводного обмена с самых первых дней клинической манифестации ИЗСД. Следующей волной дополнительной антигенной стимуляции становится инсулинотерапия, результатом которой может явиться отложение специфических инсулинсодержащих иммунных комплексов в стенках микрососудов. Эти данные позволяют сделать как минимум три практические рекомендации в тактике лечения ИЗСД: 1) применение инсулинов человека; 2) использование интенсифицированной инсулинотерапии с преимущественным применением инсулинов короткого действия; 3) оптимальная коррекция углеводного обмена, исключая передозировку инсулина.

Как видно из проведенного исследования, иммунные механизмы являются мощным фактором и в развитии диабетических осложнений, в частности диабетической нефропатии. При этом становится очевидной необходимость корректировать тактику лечения больных ИЗСД начиная с дебюта болезни. Наряду с оптималь-

Таблица 2

Клиническая характеристика больных, леченных азатиоприном в суточной дозе 2 мг на 1 кг массы тела

№ больного	Возраст, годы	Длительность заболевания	Экспрессия антигенов HLA DR	Длительность клинической ремиссии, мес	С-пептид, нг/мл	
					до лечения	после лечения
1	32	5 мес	DR1, DR3	36*	0,4	1,2
2	19	3 мес	DR1, DR4	21*	0,5	1,4
3	25	2 мес	DR3, DR7	7	0,4	1,6
4	36	3 мес	DR3	4	0,3	0,9
5	23	4 мес	DR3, DR7	4	0,2	0,7
6	24	1 мес	DR4	4	0,3	1,1
7	21	2 мес	DR4, DR7	5*	0,7	1,3
8	27	1 мес	DR3, DR7	4*	0,8	1,6
9	24	1 год	DR4, DR7	—	0,2	0,6
10	25	2 года	DR1, DR4	—	0	0,2
11	27	1,5 года	DR3	—	0,2	0,5
12	18	3 года	DR3, DR4	—	0,1	0,4
13	19	1,5 года	DR4	—	0,2	0,4
14	19	2 мес	DR3, DR4	—	0,3	0,3
15	16	1 мес	DR3, DR4	—	0,03	0,1
16	17	6 мес	DR4	—	0,2	0,2

* Клиническая ремиссия продолжается до настоящего времени.

Влияние иммуносупрессивной терапии азатиоприном в дозе 2 мг/кг в сутки на показатели клеточного иммунитета у больных вновь выявленным сахарным диабетом I типа ($M \pm m$)

Показатель клеточного иммунитета	До лечения	На фоне иммуносупрессивной терапии азатиоприном				
		через 2 мес	через 3 мес	через 4 мес	через 5 мес	через 6 мес
LT1						
%	74,58 ± 1,83	71,08 ± 2,04	68,83 ± 1,85	68,50 ± 1,76	67,58 ± 1,66	65,83 ± 1,40
абс. · 10 ⁹ /л	2,8875 ± 0,1605*	2,6550 ± 0,1458*	2,4375 ± 0,1296**	2,1458 ± 0,1083**	1,9500 ± 0,0657**	1,7708 ± 0,0415
LT4						
%	47,00 ± 2,80	40,83 ± 2,71	39,17 ± 2,67	38,00 ± 2,74	35,58 ± 2,68	36,00 ± 2,75
абс. · 10 ⁹ /л	1,9408 ± 0,1347**	1,7608 ± 0,1302**	1,6008 ± 0,1164**	1,3683 ± 0,1100**	1,2308 ± 0,0770**	1,0608 ± 0,0634
LT8						
%	27,58 ± 1,03	29,58 ± 0,90	28,91 ± 0,81	28,33 ± 0,92	28,66 ± 1,19	29,17 ± 0,83
абс. · 10 ⁹ /л	0,7025 ± 0,338	0,9508 ± 0,0490	0,9125 ± 0,0452	0,8500 ± 0,0469	0,7675 ± 0,0356	0,7108 ± 0,0356
DR						
%	12,58 ± 1,31	10,41 ± 0,72	9,41 ± 0,65	8,33 ± 0,51	8,25 ± 0,60	7,76 ± 0,58
абс. · 10 ⁹ /л	0,4583 ± 0,0312*	0,4333 ± 0,0278*	0,4042 ± 0,0261**	0,3833 ± 0,0252**	0,3492 ± 0,0239**	0,3233 ± 0,0164
CD21						
%	15,92 ± 1,37	13,58 ± 0,75	12,75 ± 0,92	12,00 ± 0,86	11,08 ± 0,80	10,50 ± 0,69
абс. · 10 ⁹ /л	0,5750 ± 0,0273*	0,5433 ± 0,0244*	0,4983 ± 0,0205*	0,4633 ± 0,0204**	0,4475 ± 0,0172**	0,4392 ± 0,0149

Примечание. Достоверность различий между показателями до лечения и через 2, 3, 4, 5, 6 мес лечения: одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$.

ным режимом компенсации углеводного обмена (диета, физические нагрузки, интенсифицированная инсулинотерапия) целесообразно подключение средств воздействия на иммунную систему организма с самых ранних этапов развития заболевания.

Учитывая патогенетическое действие иммуносупрессантов на клеточные иммунные реакции, выработку антител, образование иммунных комплексов, подавление продукции интерферона, мы начали использовать их в лечении впервые выявленного ИЗСД с 1985 г. В качестве иммуносупрессанта использовали азатиоприн. На фоне интенсифицированной инсулинотерапии с помощью шприц-ручек «Новопен» (Дания) и «Пливапен» (СФРЮ) по достижении компенсации нарушений углеводного обмена 16 больными с вновь выявленным ИЗСД назначали азатиоприн в суточной дозе 2 мг на 1 кг массы тела в два приема, начиная с 25 мг в сутки, постепенно увеличивая дозу под строгим ежедневным контролем элементов периферической крови. По достижении указанной терапевтической дозы лечение проводилось при еженедельном контроле количества лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов в периферической крови. При появлении у больного интеркуррентного заболевания (ОРВИ, грипп в нашем исследовании) в условиях проведения иммуносупрессивной терапии дозу препарата временно снижали до 50 мг в сутки. При такой тактике назначения азатиоприна только у 1 больного был отмечен побочный эффект в виде снижения уровня лейкоцитов до $4,0 \cdot 10^9$ /л, нивелированный снижением дозы препарата с последующим введением больного на дозе 1,5 мг/кг в сутки. Длительность курса лечения 5—6 мес. Контрольную группу составили 13 больных вновь выявленным ИЗСД, получавших интенсифицированную инсулинотерапию посредством шприц-ручек «Новопен» и «Пливапен», сходных по полу, возрасту, длительности заболевания, показателям клеточного и гуморального иммунитета, комплементарному статусу с исследуемой группой больных. Из исследования были исключены больные с исходно сниженными показателями клеточного иммунитета и комплементарного статуса.

Клиническая характеристика и результаты им-

муносупрессивной терапии представлены в табл. 2.

Полная (отмена инсулинотерапии) клиническая ремиссия была достигнута у 8 больных с сохраненной остаточной функцией β -клеток на 2-м и 3-м месяце приема препарата. Длительность ремиссии составила 36, 21, 5 и 4 мес (у этих 4 больных продолжается до настоящего времени), 7 мес (через 4 мес после окончания курса лечения у больной наступила беременность и мы сочли необходимым назначение дробной инсулинотерапии в суточной дозе 10—12 ЕД) и у 3 больных — 4 мес (самостоятельно прекратили прием препарата через 3 мес лечения по достижении признаков клинической ремиссии и в среднем через 1 мес была отмечена декомпенсация заболевания). У больных с развившейся клинической ремиссией было отмечено повышение уровня С-пептида до нормальных цифр на 3—5-м месяце иммуносупрессивной терапии. У больных с исходным нулевым уровнем С-пептида клиническая ремиссия не была достигнута. Однако уровень С-пептида на фоне приема азатиоприна повысился в среднем до $0,2 \pm 0,04$ нг/мл, что позволило в ряде случаев уменьшить дозу вводимого инсулина. Необходимо отметить, что больные с развившейся ремиссией имели срок заболевания от 1 до 5 мес, а остальные — более 1 года, только 3 больных с длительностью ИЗСД до полугода не имели клинической ремиссии.

В контрольной группе из 13 больных спонтанная клиническая ремиссия развилась только у 1 больного с длительностью заболевания 2 мес, продолжительность ремиссии составила 3 мес (продолжается до настоящего времени), уровень С-пептида повысился с 0,5 до 1,1 нг/мл. У остальных больных контрольной группы выраженной динамики уровня С-пептида обнаружено не было.

Мы изучали влияние иммуносупрессивной терапии на показатели клеточного и гуморального иммунитета, комплементарного статуса. Результаты исследования представлены в табл. 3, которая демонстрирует достоверное снижение в процессе лечения исходно повышенных в сравнении с нормой показателей клеточного иммунитета (общего числа Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов-индукторов, а также DR-несущих клеток). В группе контроля такая динамика не

отмечена. Кроме того, на фоне лечения азатиоприном выявлена тенденция к снижению активности всех компонентов и общей активности классического пути активации комплемента преимущественно за счет C1- и C5-компонентов. В группе контроля эти показатели не изменялись при некотором повышении активности C4-компонента. При исследовании содержания в периферической крови иммуноглобулинов выявлено достоверное снижение содержания IgG и IgA.

Таким образом, наше исследование подтвердило эффективность применения иммуносупрессанта азатиоприна в лечении вновь выявленного ИЗСД, причем показана неоспоримая зависимость эффективности иммуносупрессии в достижении клинической ремиссии от длительности заболевания: чем короче период клинических симптомов и длительность заболевания, тем более вероятно развитие клинической ремиссии. Тактика кратковременного перевода на интенсифицированную инсулинотерапию в суточной дозе 10—16 ЕД в периоды психоэмоционального напряжения (например, экзаменационной сессии и т. п.) и при интеркуррентных заболеваниях (ОРВИ, грипп и т. п.) во время клинической ремиссии способствует пролонгированию последней. При назначении больным иммуносупрессивной терапии необходимо предварительное исследование ряда иммунологических показателей: общего числа Т- и В-лимфоцитов, количества Т-хелперов-индукторов, Т-супрессоров-цитотоксических, DR-несущих клеток, статуса комплемента, а также содержания иммуноглобулинов классов А, М, G в периферической крови. Противопоказанием к иммуносупрессии являются исходно сниженные их уровни. Проведенное мониторирование показателей клеточного, гуморального иммунитета, активности классического пути активации комплемента позволило нам косвенно судить и о пользе иммуносупрессии в коррекции иммунологических нарушений как факторов развития микрососудистых осложнений ИЗСД.

Выводы

1. Зависимость степени иммунологических изменений от экспрессии антигенов HLA-Ag наиболее выражена для HLA DR3 и DR4: в группе больных со значительными иммунными отклонениями частота экспрессии указанных антигенов достоверно выше, чем в группе больных с малыми иммунными изменениями.

2. На ранних этапах развития сахарного диабета обнаружены дисбаланс между Т- и В-клеточными составляющими иммунитета, достоверное повышение титра C1-компонента комплемента в сравнении с группой контроля.

3. Эффективность иммуносупрессивной терапии неоспоримо зависит от длительности заболевания: чем короче период клинических симптомов и длительность заболевания, тем вероятнее развитие клинической ремиссии.

4. В процессе лечения иммуносупрессантом азатиоприном отмечено достоверное снижение исходно повышенных в сравнении с нормой показателей клеточного иммунитета (общего числа Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов-индукторов, а также DR-несущих клеток), выявлена тенденция к снижению активности всех компонентов и общей

активности классического пути активации комплемента преимущественно за счет C1 и C5 компонентов.

5. Мониторирование показателей клеточного, гуморального иммунитета, активности классического пути активации комплемента позволило косвенно судить и о пользе иммуносупрессии в коррекции иммунологических нарушений как факторов развития микрососудистых осложнений ИЗСД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова И. Ю. Синдром хронической передозировки инсулина у детей с сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1984.
2. Мухин Н. А., Дедов И. И., Шестакова М. В. и др. // Тер. арх.— 1990.— № 2.— С. 107—110.
3. Почечная эндокринология / Под ред. М. Дж. Данна.— М., 1987.
4. Bayer A. G. // Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Therapy.— Edinburgh, 1988.— P. 39—49.
5. Drash A. L. // Diabetes in the Young.— Edinburgh, 1991.— N 25.— P. 14—25.
6. Harlan J. M. // Blood.— 1985.— Vol. 65.— P. 512—525.
7. Ilonen J., Surcel H.-M., Mustonen A. et al. // Diabetologia.— 1984.— Vol. 27, Suppl. 7.— P. 106—108.
8. Immunotherapy of Type I Diabetes / Eds D. Andreani et al.— Chichester, 1989.
9. Ina M. // Diabetologia.— 1989.— Vol. 32.— P. 114—118.
10. Moncada E., Subira M. L., Goni M. J. // Ibid.— P. 518—519.
11. Nerup J., Platz P., Andersen O. O. et al. // Lancet.— 1984.— Vol. 2.— P. 864—866.
12. Neumen O., Brandt R., Zühlke H. // Exp. clin. Endocr.— 1987.— Vol. 89.— P. 112—125.
13. Osmond D. G. // J. invest. Derm.— 1985.— Vol. 85, Suppl. 1.— P. 2—9.
14. Pozzilli P., Sensi M., Al L. et al. // Diabetologia.— 1984.— Vol. 27, Suppl. 7.— P. 132—135.
15. Rabinovitch A., Shylar J. S. // Mediographia.— 1990.— Vol. 12, N 2.— P. 423.

Поступила 23.01.92

I. I. Dedov, I. A. Abugova, P. I. Shishko, M. Sh. Shamkhalova —
CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY OF DIABETICS
AT THE EARLY STAGES OF THE DISEASE DEVELOPMENT:
EXPERIENCE GAINED IN THE TREATMENT WITH
AZATHIOPRIN, AN IMMUNOSUPPRESSANT

Summary. A total of 40 patients with type I diabetes mellitus, in whom the disease was diagnosed 1 to 12 months previously, were examined. An imbalance between the T and B cellular components of the immunity was found in the patients with the early stages of the disease, as was an elevated titer of the complement C1 component as against the reference group. The degree of the immunologic shifts was in direct correlation with the HLA A9 antigen expression, this relationship being the most marked in cases with the HLA DR3 and DR4. The incidence of these antigens expression was significantly higher in the patients with marked immunity shifts, than in those with negligible immunity changes. Therapy with an immunosuppressant azathioprin was associated with a noticeable reduction of the initially elevated cellular immunity parameters (total T and B lymphocyte counts, T helpers-inductors, DR carriers) and a trend towards a reduction of all the components and total activity of the classical route of the complement activation predominantly at the expense of the C1 and C5 components. The efficacy of this drug in therapy of new cases of insulin-dependent diabetes mellitus was confirmed, and the undisputable relationship between the efficacy of immunity suppression, that helped achieve a clinical remission, and the disease duration, was demonstrated. Monitoring of the cellular and humoral immunity parameters, of the activity of the classical route of the complement activation permitted an indirect judgement on the usefulness of immunity suppression for the correction of immunity disorders as factors contributing to the development of microvascular disturbances in insulin-dependent diabetes mellitus.