

Т. И. Северина, В. Е. Колпакова, Н. Я. Венедиктова, О. Н. Илясова, Л. Г. Ахмедьянова, М. И. Балаболкин

О РОЛИ ВИРУСА ПАРОТИТА В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кафедра внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии (зав. — проф. Т. Н. Постникова), кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. А. И. Кортев) Медицинского института, НИИ вирусных инфекций (дир. — проф. Н. П. Глинских), областная станция переливания крови (главный врач А. Ф. Соловьев), Екатеринбург

Согласно современным представлениям, вирусная инфекция может провоцировать развитие инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) у лиц с генетической предрасположенностью.

Панкреотропное действие оказывают вирусы Коксаки В, кори, коревой краснухи, ветряной оспы, эпидемического паротита (ЭП).

Под влиянием вирусов в поджелудочной железе развивается инсулит с последующей деструкцией островков Лангерганса.

Возможно, что вирусы оказывают повреждающее действие лишь на мембрану β -клеток, изменяя ее антигенные свойства. Вследствие этого запускается аутоиммунный процесс, результатом которого также являются деструкция и уменьшение количества функционирующих β -клеток [1, 14]. Клиническая симптоматика проявляется при вовлечении в процесс более 90 % β -клеток [7].

Генетические факторы, приводящие к развитию ИЗСД, связаны с системой HLA. Это подтверждается не только высокой частотой ассоциации ИЗСД с такими антигенами гистосовместимости, как В8, В15, В18 [2, 5, 7], но и патологической экспрессией антигенов II класса на β -клетках поджелудочной железы больных ИЗСД [9]. Доказано участие HLA-детерминант в инициации, развертывании и разрешении иммунных реакций. В тесной связи с HLA-комплексом находится ген иммунного ответа, наличие которого определяет состояние иммунной системы человека [4].

ЭП чаще других вирусных инфекций связывают с манифестацией ИЗСД. Первые сообщения о развитии сахарного диабета после перенесенной свинки появились еще в конце прошлого столетия (Stang, 1864). К настоящему времени описано около 30 случаев развития сахарного диабета после ЭП или вакцинации против ЭП. Временные связи между ЭП и ИЗСД составляли от нескольких дней до нескольких месяцев. У 50—60 % больных, перенесших ЭП, обнаруживали антитела к островковым клеткам [12]. На модели культивируемых человеческих β -клеток доказана репликация вируса ЭП с изменением биосинтеза и секреции инсулина [11]. Но все же описанные наблюдения развития ИЗСД после ЭП являются казуистическими. В эпидемиологических исследованиях полученные данные, как подтверждающие связь паротитной инфекции или вакцинации с возрастанием заболеваемости сахарным диабетом [6], так и отвергающие ее [13]. Большинство работ посвящено обследованию лиц, перенесших ЭП. В отдельных исследованиях, проведенных у больных с впервые выявленным ИЗСД, получены отрицательные или неубедительные данные [10, 15]. В собственных наблюдениях не установлено связи с паротитом ни в одном из 200 случаев манифе-

станции ИЗСД. Однако нельзя было исключить наличие латентной инфекции, а, как известно, персистирующая инфекция может провоцировать развитие аутоиммунных реакций, приводить к нарушению процессов регенерации β -клеток островкового аппарата, биосинтеза и секреции инсулина [14].

Целью настоящей работы явилось определение содержания антител к вирусу ЭП у лиц с впервые выявленным ИЗСД и сопоставление с результатами HLA-типирования.

Материалы и методы

Обследован 61 больной с впервые выявленным ИЗСД (31 женщина, 30 мужчин). Средний возраст больных 28,5 года. Диагноз ИЗСД основывался на особенностях клинического течения (острое начало, склонность к развитию кетоацидоза), низком базальном уровне инсулина и С-пептида в крови, наличии характерных антигенов гистосовместимости.

4 больных болели ЭП в детстве, 1 больная перенесла в детстве менингит. Анамнестических сведений о паротитной инфекции в последние месяцы, 3—4 года не были ни у одного больного. В качестве контрольной группы обследовано 25 больных с железистой формой ЭП с поражением поджелудочной железы (боли, метеоризм, повышенная диастазурия) и 10 здоровых лиц.

Серологическую диагностику проводили с помощью реакции торможения гемагглютинации по методике Г. А. Васильевой и В. В. Зотина [3]. В качестве антигена использовали паротитный гемагглютинирующий антиген Ленинградского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Доза антигена равнялась 2 агглютинирующим единицам, положительными считали сыворотки, давшие задержку гемагглютинации в разведении 1:5. Парные сыворотки собирали с интервалом 2—3 нед. В динамике обследовано 54 больных ИЗСД.

HLA-типирование проводили стандартным двухступенчатым методом комплементзависимой цитотоксичности.

Статистическую обработку проводили общепринятыми методами.

Результаты и их обсуждение

У большинства больных ИЗСД (у 83,3 %) обнаружены низкие титры антител к вирусу ЭП (не более 1:40) без прироста в повторных исследованиях (табл. 1). В эту группу вошли все больные, перенесшие в детстве ЭП или менингит. У 4 (7,4 %) больных обнаружены стационарно

Таблица 1
Содержание антител к вирусу ЭП в сыворотках больных ИЗСД

Сыворотка	Число обследованных	Титры антител		
		1:5—1:40	1:80	1:160—1:320
		частота, %		
I	61	91,8	6,7	1,6
II	54	83,3	13,7	3,7

Серологическая диагностика заболеваний поджелудочной железы

Диагноз	Число обследованных	$\bar{X} \log_2$		Диагностический прирост или снижение титров		Стационарно высокие титры		% серологического подтверждения
		I сыворотка	II сыворотка	абс.	%	абс.	%	
ИЗСД	54	4,7	4,8	4	7,4	4	7,4	14,8
ЭП	25	7,0	8,0	10	40,0	12	48,0	88,0
Здоровые	10	6,7						

высокие титры антител (табл. 2). У 7,4 % больных отмечалось четырехкратное нарастание (у 3 больных) или восьмикратное снижение (у 1 больной) титров антител. Клинических признаков паротитной инфекции у этих больных не отмечалось. В сравнении с группой больных ЭП и даже здоровыми лицами получены значительно более низкие титры антител к вирусу ЭП. Средняя геометрическая титров антител ($\bar{X} \log_2$) у больных ЭП 8,0, у здоровых 6,7 и у больных ИЗСД 4,8. Процент серологического подтверждения у больных ЭП 88, у больных ИЗСД лишь 14,8.

Полученные данные свидетельствуют о том, что вирус ЭП значительно чаще вызывает поражение экзокринной части поджелудочной железы, чем эндокринной. В процессе динамического наблюдения за 268 больными, перенесшими ЭП, на протяжении 5 лет не установлено ни одного случая развития ИЗСД. Малое число диагностического прироста титра антител к вирусу ЭП у больных ИЗСД можно объяснить тем, что в противоположность паротитной инфекции — острому инфекционному заболеванию с высоким иммунным ответом — ИЗСД — хроническое заболевание с генетически обусловленным низким иммунным ответом к вирусам, в том числе и к вирусу ЭП. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие об уменьшении количества Т-лимфоцитов, способных отвечать на антиген вируса ЭП, когда эти вирусы представлялись HLA-молекулам. На основании этого сделано предположение, что носители HLA-антигенов уязвимы к воздействиям вируса ЭП [8]. Учитывая эти данные, мы провели анализ распределения антигенов гистосовместимости у обследованных больных ИЗСД. Поскольку мы имели возможность исследовать только антигены I класса, то взяли за основу данные о наличии неравновесного скопления генов внутри HLA-системы, а именно DR3—B8 [4].

Установлено наличие антигена B8 у 23 % больных с низкими титрами антител к вирусу ЭП и лишь у 12,5 % больных со стационарно высокими титрами антител, приростом или снижением их.

Полученные результаты не позволяют с уверенностью судить о связи манифестации ИЗСД с паротитной инфекцией. Возможно, для уточнения причинной связи между этими заболеваниями нужны проспективные наблюдения с исследованием глюкозотолерантности и секреции инсулина в нагрузочных тестах, исследование иммунных феноменов, включая определение антител к островковым клеткам и иммуногенетической основы.

Выводы

1. Не получено убедительных данных о связи манифестации ИЗСД с паротитной инфекцией.
2. Вирус ЭП значительно чаще вызывает поражение экзокринной части поджелудочной железы, чем эндокринной.
3. У 83,3 % больных ИЗСД обнаруживаются низкие титры антител к вирусу ЭП без прироста в повторных исследованиях.
4. Антиген HLA-B8 встречается в 2 раза чаще у больных ИЗСД с низкими титрами антител, чем у больных со стационарно высокими титрами антител, приростом или снижением их.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Дурнева Т. С., Яздовский В. В. и др. // Иммунология. — 1981. — № 3. — С. 58—60.
2. Балаболкин М. И. // Сахарный диабет: (Новое в патогенезе, диагностике, лечении). — Горький, 1987. — С. 9—14.
3. Васильева Г. А., Зотин В. В. // Острые вирусные инфекции у детей. — Л., 1981. — С. 119—123.
4. Зарецкая Ю. М., Абрамов В. Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека. — М., 1986.
5. Северина Т. И., Одинцова О. Н., Ахмедьянова Л. Г., Минина В. М. // Вопросы эндокринологии. — М., 1989. — С. 119—121.
6. Смирнов В. В., Лозовская Л. С., Мельникова Г. Ф., Мазурина Н. А. // Педиатрия. — 1983. — № 10. — С. 12—14.
7. Bertrams J. // Klin. Wschr. — 1983. — Bd 61. — S. 255—263.
8. Bruserud O., Jervell J., Thorsby E. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 420—426.
9. Foulis A. K., Farquharson M. A. // Diabetes. — 1986. — Vol. 35, N 11. — P. 1215—1224.
10. Ratzlaine J., Knip M., Hyöty H. et al. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31, N 3. — P. 146—152.
11. Prince G. A., Jenson A. B., Billups L. C., Notkins A. L. // Nature. — 1978. — Vol. 271. — P. 158—161.
12. Ratzlaine K. P., Strese J., Rjasanowski I. et al. // Exp. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 83, N 2. — P. 199—202.
13. Ratzlaine K. R. // Med. Interne. — 1986. — Vol. 24, N 4. — P. 245—252.
14. Rayfield E. J., Yoon J. W. // Biochemistry, Physiology and Pathology of the Islets of Langerhans. — New York, 1982. — P. 427—451.
15. West R. et al. // Diabetes. — 1981. — Vol. 30, N 7. — P. 584—589.

Поступила 05.12.91

T. I. Severina, V. Ye. Kolpakova, N. Ya. Venediktova, O. N. Ilyasova, L. G. Akhmedyanova, M. I. Balabolkin — CONTRIBUTION OF PAROTITIS VIRUS TO THE DEVELOPMENT OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Viral infection is one of the factors provoking the development of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Epidemic parotitis more frequently than other infections is connected with IDDM manifestations, but the results of examinations of convalescents after epidemic parotitis and of patients with

newly diagnosed IDDM are contradictory. Parotitis viruses are believed to injure pancreatic β -cells and trigger on the autoimmune process in carriers of certain antigens. In none of the 200 cases of IDDM manifestation a relationship with epidemic parotitis was established and none of the 268 convalescents after epidemic parotitis developed IDDM. Screening for antibodies to epidemic parotitis virus carried out in 61 patients

with newly detected IDDM revealed low antibody titers in the majority (83.3 %); HLA-B₈ antigen was detected in 23 % of these examinees. In the group of subjects with persistent high antibody titers and their diagnostic increment or reduction HLA-B₈ antigen was found in only 12.5 %. These results do not permit a conclusion on the relationship between IDDM manifestation and parotitis infection.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-021.3-092:612.017.1]-085

М. Ш. Шамхалова, И. А. Абугова, П. И. Шишко, И. И. Дедов, Л. В. Козлов, В. А. Алешкин, М. Н. Розина

ВЛИЯНИЕ АЗАТИОПРИНА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского (дир. — проф. Б. А. Шендеров), Москва

Гипотеза аутоиммунной природы разрушения β -клеток поджелудочной железы при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД) предполагает возможность проведения иммуносупрессивной терапии [7, 10]. Нельзя исключить также вероятность того, что развитие поздних осложнений, приводящих к снижению качества и продолжительности жизни больных, в определенной степени обусловлено аутоиммунными процессами. В этой связи необходимо изучение вопроса о целесообразности включения в комплексную терапию больных ИЗСД различных иммуносупрессивных препаратов.

Наш интерес к азатиоприну обусловлен его воздействием на ранних стадиях заболевания на инсулиновую секрецию, улучшение метаболического контроля, повышение секреции С-пептида, что создает предпосылки для дальнейшего клинического изучения этого препарата при ИЗСД. Привлекает внимание сообщение об успешном применении азатиоприна в комбинации с тимическим экстрактом (соответственно 2 мг/кг в сутки и 100 мг 1 раз в неделю) при лечении больных ИЗСД в течение 6—16 мес [11]. Полная ремиссия развилась у 6 из 7 больных при проведении иммунотерапии через 25 ± 9 дней после начала инсулинотерапии и только у 1 из 9 больных при начале иммунотерапии через 20 ± 13 мес после постановки диагноза. Ремиссия сопровождалась повышением секреции С-пептида в ответ на оральную нагрузку глюкозой. У 3 больных из второй группы наблюдалась частичная ремиссия с небольшим повышением содержания С-пептида в сыворотке крови. Результаты показывают, что патологический процесс разрушения β -клеток может быть остановлен применением азатиоприна, только если лечение назначено в самый ранний период после начала заболевания.

При лечении азатиоприном детей с впервые выявленным ИЗСД [8] уровень С-пептида в плазме натощак был существенно выше через 3 и 6 мес, а частичная ремиссия наблюдалась более длительный период по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо.

Иммуносупрессивная терапия азатиоприном в комбинации с преднизолоном в течение 1 года дала хорошие результаты метаболического контроля

(снижение уровня гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} , повышение содержания стимулированного С-пептида, снижение дозы инсулина) у 50 % получавших эту терапию по сравнению с 15 % в контрольной группе. Иммуносупрессивный эффект зависел от исходного метаболического статуса (при лучших начальных показателях эффект выше) [13]. Кроме того, азатиоприн в представленных исследованиях не вызвал существенное изменение гематологических и биохимических показателей.

Мы изучали влияние терапии азатиоприном больных с впервые выявленным ИЗСД на показатели клеточного и гуморального иммунитета, состояние углеводного обмена, секрецию С-пептида, частоту клинической ремиссии. Кроме того, ставилась задача проследить возможную связь ремиссии с полом, возрастом, длительностью диабета, исходным метаболическим и иммунным статусом.

Материалы и методы

У 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 16 до 32 лет с клиническим диагнозом впервые выявленного ИЗСД была проведена терапия азатиоприном через $15,6 \pm 4,2$ нед после установления диагноза и $18,2 \pm 4,9$ нед после начала классических симптомов. Исключающими фак-

Таблица 1

Показатели гематологического и биохимического контроля на фоне терапии азатиоприном у больных ИЗСД ($M \pm m$)

Показатель	Срок после начала лечения азатиоприном		
	0—3 мес	3 мес	6 мес
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$6,4 \pm 1,1$	$6,51 \pm 0,74$	$6,38 \pm 0,83$
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$230,8 \pm 12,7$	$253 \pm 18,4$	$250 \pm 17,0$
Гемоглобин, г/л	$162,0 \pm 5,6$	$159,5 \pm 6,00$	$160,0 \pm 5,9$
Креатинин, мкмоль/л	$73,1 \pm 4,5$	$74,1 \pm 4,27$	$74,0 \pm 3,9$
Билирубин (общий), ммоль/л	$14,5 \pm 1,03$	$17,8 \pm 0,85$	$17,9 \pm 0,93$
Аспартатамино-трансфераза, МЕ	$15,3 \pm 0,95$	$16,8 \pm 1,16$	$17,0 \pm 1,02$
Аланинамино-трансфераза, МЕ	$15,6 \pm 1,80$	$17,0 \pm 2,38$	$17,2 \pm 1,3$