

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	$15,6 \pm 1,80$	$17,0 \pm 2,38$	$17,2 \pm 1,3$

торами для проведения этой терапии были заболевания печени, почек, наличие инфекции, неудовлетворительные показатели картины периферической крови, выраженное снижение функциональной активности компонентов комплемента, снижение общего числа Т- и В-лимфоцитов и любые другие условия, при которых это могло бы нанести какой-либо вред (беременность, отсутствие возможности контроля и т. д.). Контрольную группу составили 18 больных, сходных по возрасту, полу, длительности заболевания. Все пациенты получали инсулинотерапию в среднесуточной дозе $0,47 \pm 0,05$ и $0,53 \pm 0,14$ ЕД/кг в сутки (соответственно обследуемая и контрольная группы). После предварительного обследования, включавшего оценку показателей углеводного обмена, С-пептида, антител к инсулину, системы комплемента, параметров клеточного иммунитета, назначался азатиоприн в дозе 2 мг/кг в сутки в течение 6 мес. В 3-месячные интервалы секретиция инсулина контролировалась по уровню С-пептида. Содержание С-пептида определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартного тест-набора фирмы «Ново» (Дания). Гемолитическую активность компонентов классического пути С1, С1q, С2, С3, С4, С5 и СН50 в сыворотке крови измеряли по стандартной методике [3] с использованием микропанелей для титрования и реагентов для определения индивидуальных компонентов комплемента по их гемолитической активности производства «Реаком» Кировского НИИ гематологии и переливания крови. Определяемый титр (Т) каждого компонента комплемента численно соответствует номеру лунки половинного лизиса сенсibilизированных эритроцитов барана и соотносится с разбавлением сыворотки и с числом эффективных молекул на 1 мл исходной сыворотки соответственно как $1:2^{T+1}$ и $3:10^{T+2}$. Дробные значения титров получались при определении средних арифметических значений. Активность С1-ингибитора определяли методом иммуноферментного анализа, основанного на способности С1-ингибитора специфически взаимодействовать с С1s-субкомпонентом С1-компонента системы комплемента. Уровень С1-ингибитора определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием моноспецифической антисыворотки к С1-ингибитору, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — методом иммуноферментного С1q-связывающего анализа, основанного на способности С1q-субкомпонента С1-компонента комплемента неспецифически связывать ЦИК, содержащиеся в сыворотке крови. Антитела к инсулину выявляли иммуноферментным методом. Субпопуляции лимфоцитов (LT1, LT4, LT8, DR, CD21) определяли методом проточной цитометрии (FCM), в основе которого лежит выявление на поверхности иммунокомпетентных клеток специфических рецепторов (классов дифференцировки) с помощью моноклональных антител, меченных флюорохромом, FCM-анализ проводили на проточном цитометре EPICS-C (фирма «Coulter» Франция).

Результаты и их обсуждение

Лечение азатиоприном проводили наряду с инсулинотерапией 20 больным с впервые выявленным ИЗСД. Контрольная группа состояла из 18 больных с тем же диагнозом, получавших лишь терапию инсулином.

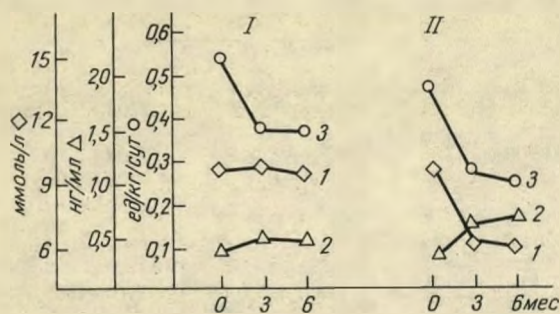


Рис. 1. Среднесуточная гликемия (1), уровень С-пептида (2) и потребность в инсулине (3) на фоне комбинации иммуносупрессивной терапии и лечения инсулином и монотерапии инсулином у больных с впервые выявленным ИЗСД.

Здесь и на рис. 2: I — контроль, II — лечение азатиоприном.

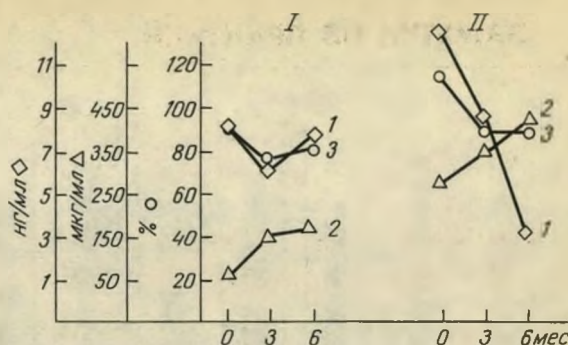


Рис. 2. Титр антител к инсулину (1), уровень ЦИК (2), активность С1-ингибитора (3) на фоне комбинации иммуносупрессивной терапии и лечения инсулином и монотерапии инсулином у больных с впервые выявленным ИЗСД.

Никаких существенных различий до лечения между пациентами двух групп не было. Введение азатиоприна в экспериментальной группе прерывалось эпизодически при инфекции, которая не была более частой, чем в группе контроля. У всех обследуемых пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата. Гематологический контроль проводился не реже 1 раза в 10 дней; он выявил лишь однократно снижение количества лейкоцитов до $3,0 \cdot 10^9$ /л у 2 пациентов, нивелированное уменьшение дозы азатиоприна. Наблюдения относительно других потенциально неблагоприятных действий азатиоприна показаны в табл. 1.

При проведении терапии азатиоприном среднесуточная гликемия через 3 мес достоверно ($p < 0,05$) снижалась и продолжала снижаться к 6 мес. В контрольной группе за этот период изменения среднесуточной гликемии не происходило (рис. 1). В экспериментальной группе несколько больше снижалась потребность в инсулине к 3—6 мес по сравнению с контрольной группой.

Клиническое определение ремиссии предусматривало проведение контроля гликемии только на фоне диетотерапии или при назначении минимальных доз инсулина (0,1—0,2 ЕД/кг в сутки). Через 3 мес частота клинической ремиссии в экспериментальной (лечение азатиоприном) группе статистически не отличалась от таковой в контрольной группе ($p < 0,2$) и сохранялась на том же уровне и через 6 мес. В контрольной группе этот показатель снизился с 33 до 25 % и стал достоверно ниже, чем в экспериментальной группе, через 6 мес. Различия в содержании С-пептида (3 мес $p < 0,01$, 6 мес $p < 0,01$), потребности в инсулине в обеих группах в эти же сроки были достоверными и соответствовали критериям ремиссии (6 мес $p < 0,01$).

Таким образом, спонтанная ремиссия у больных, получавших монотерапию инсулином, имела кратковременный характер и не сопровождалась стимуляцией секреции С-пептида, тогда как у пациентов, получавших, кроме инсулина, иммуносупрессивную терапию азатиоприном, она была более продолжительной и стабильной.

До начала лечения антитела к инсулину присутствовали со сходной частотой во всех группах обследуемых. У больных, получавших преимущественно полусинтетические человеческие инсулины, обнаружено снижение в сыворотке титра

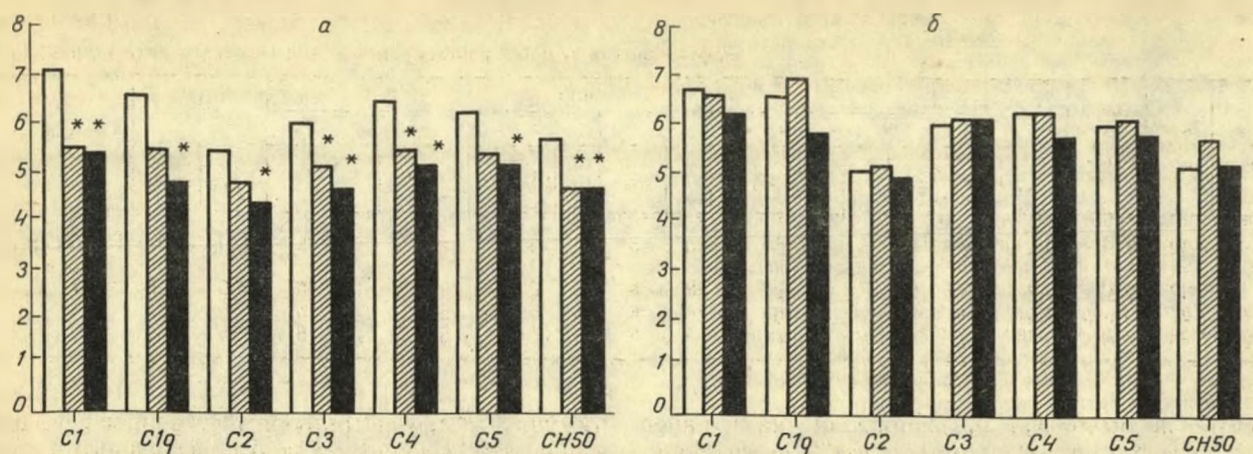


Рис. 3. Изменение средних значений активности компонентов комплемента на фоне комбинации иммуносупрессивной терапии и лечения инсулином (а) и монотерапии инсулином (б) у больных с впервые выявленным ИЗСД.

Светлые столбики — до лечения, заштрихованные — через 3 мес лечения, темные — через 6 мес лечения. Звездочка — $p < 0,05$.

антител к инсулину. В экспериментальной группе это снижение носило четкий и направленный во времени характер. В контрольной же группе намечившееся снижение титра антител через 3 мес сменилось его повышением, хотя он и не превысил исходные значения. К сожалению, действие азатиоприна на образование антител к инсулину не могло быть изучено у больных, не получавших инъекций инсулина до момента госпитализации. Однако не следует думать, что снижение титра антител к инсулину в экспериментальной группе происходит более выражено из-за снижения суточной дозы инсулина по следующим соображениям: 1) разница в продукции антител к инсулину была уже установлена в 3 мес, хотя больные, которым назначали азатиоприн, получали довольно большие дозы инсулина; 2) 3 пациента из экспериментальной группы получали инсулин в дозе более 0,5 ЕД/кг массы тела в сутки в течение всего периода лечения; средний уровень антител к инсулину у них составлял только $9,00 \pm 0,39$ нг/мл в 3 мес и $5,00 \pm 0,39$ нг/мл в 6 мес (рис. 2).

В ходе исследования выявлено, что азатиоприн подавляет продукцию инсулиновых антител, выяв-

ляемых до терапии и возникающих в ответ на инсулинотерапию. Блокада продукции антител к инсулину не была неожиданной, так как известно, что азатиоприн тормозит продукцию антител вследствие нарушения передачи информации иммунокомпетентным клеткам путем образования антисмысловой мРНК [5].

Система комплемента чувствительнейшим образом реагирует на введение иммуносупрессоров, что позволяет осуществлять строго дозированное индивидуальное назначение препаратов. Следует подчеркнуть, что отсутствие выраженного дефицита компонентов комплемента и снижение общей активности было принято в качестве необходимого критерия для проведения терапии азатиоприном. Пациенты контрольной группы имели близкие с пациентами экспериментальной группы значения активности компонентов комплемента. В экспериментальной группе к снижению активности C1, C3, CH50 через 3 мес присоединилось снижение активности и остальных компонентов через 6 мес наблюдения (рис. 3). В контрольной группе никаких достоверных различий ни по одному из компонентов комплемента в эти сроки от-

Таблица 2

Влияние иммуносупрессивной терапии азатиоприном в дозе 2 мг/кг в сутки на показатели клеточного иммунитета у больных с впервые выявленным ИЗСД ($M \pm m$)

Показатель клеточного иммунитета	До лечения	Срок после начала лечения азатиоприном				
		2 мес	3 мес	4 мес	5 мес	6 мес
LT1:						
%	$74,58 \pm 1,83$	$71,08 \pm 2,04$	$68,83 \pm 1,85$	$68,50 \pm 1,76$	$67,58 \pm 1,66$	$65,83 \pm 1,40$
$\times 10^9/\text{л}$	$2,8875 \pm 0,1605^*$	$2,6750 \pm 0,1458^*$	$2,4375 \pm 0,1296^{**}$	$2,1458 \pm 0,1083^{**}$	$1,9500 \pm 0,0657^{**}$	$1,7708 \pm 0,0415$
LT4:						
%	$47,00 \pm 2,80$	$40,83 \pm 2,71$	$39,17 \pm 2,67$	$38,00 \pm 2,74$	$35,58 \pm 2,68$	$36,00 \pm 2,75$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$1,9408 \pm 0,1347^{**}$	$1,7608 \pm 0,1302^{**}$	$1,6008 \pm 0,1164^{**}$	$1,3683 \pm 0,1100^{**}$	$1,2308 \pm 0,0770^{**}$	$1,0608 \pm 0,0634$
LT8:						
%	$27,58 \pm 1,03$	$29,58 \pm 0,90$	$28,91 \pm 0,81$	$28,33 \pm 0,92$	$28,66 \pm 1,19$	$29,17 \pm 0,83$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,7025 \pm 0,0338$	$0,9508 \pm 0,0490$	$0,9125 \pm 0,0452$	$0,8500 \pm 0,0469$	$0,7675 \pm 0,0356$	$0,7108 \pm 0,0356$
DR:						
%	$12,58 \pm 1,31$	$10,41 \pm 0,72$	$9,41 \pm 0,65$	$8,33 \pm 0,51$	$8,25 \pm 0,60$	$7,76 \pm 0,58$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,4583 \pm 0,0312^*$	$0,4333 \pm 0,0278^*$	$0,4042 \pm 0,0261^{**}$	$0,3833 \pm 0,0252^{**}$	$0,3492 \pm 0,0252^{**}$	$0,3293 \pm 0,0264$
CD21:						
%	$15,92 \pm 1,37$	$13,58 \pm 0,75$	$12,75 \pm 0,92$	$12,00 \pm 0,86$	$11,08 \pm 0,80$	$10,50 \pm 0,69$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,5750 \pm 0,0273^*$	$0,5433 \pm 0,0205^*$	$0,4983 \pm 0,0205^*$	$0,4633 \pm 0,0204^{**}$	$0,4475 \pm 0,0172^{**}$	$0,4392 \pm 0,0149$

Примечание. Звездочками отмечена достоверность в сравнении с показателями до лечения: одна — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$.

Эффективность терапии азатиоприном у лиц мужского пола старше 25 лет

№ боль- ного	Воз- раст, годы	Дли- тель- ность заболе- вания	С-пептид, нг/мл		Комплемент														ЦИК, мкг/мл		Длительность ремиссии
					до лечения							после лечения									
			до ле- чения	после лече- ния	C1	C1q	C2	C3	C4	C5	CH50	C1	C1q	C2	C3	C4	C5	CH50	до ле- чения	после лече- ния	
1	32	3 мес	0,4	1,2	8	6	7	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	130	1000	По настоящее время
2	32	2 мес	0,2	0,89	10	9	8	8	8	8	8	6	6	5	5	5	5	5	200	1500	То же
3	27	3 нед	0,3	0,83	9	6	5	6	7	7	6	5	5	5	5	5	5	5	25	100	» »
4	28	1 мес	0,28	1,59	8	6	5	5	5	5	6	6	5	4	5	5	5	5	175	400	» »

мечено не было. Как было показано нами ранее [4], высокий уровень комплемента в крови больных ИЗСД является фактором риска развития ангиопатии.

Характерно, что подавление продукции и активности С1-ингибитора на фоне иммуносупрессивной терапии не зафиксировано, хотя особенности метаболических процессов при ИЗСД способствуют инактивации некоторых протеинов, в том числе и С1-ингибитора [1]. Это существенно влияет на состояние системы комплемента и свертывающей системы крови, фибринолиза и кининогенеза и является одним из звеньев в патогенезе диабетической микроангиопатии ввиду того, что сосудистые поражения в значительной степени обусловлены нарушением в кининогеназной системе, активность которой также регулируется преимущественно С1-ингибитором (см. рис. 2).

При изучении динамики содержания ЦИК было обнаружено его нарастание в ходе лечения в обеих группах, в особенности у больных, получавших иммуносупрессивную терапию (см. рис. 2). Любая иммуносупрессия, неантигенспецифическая или антигенспецифическая, уменьшает продукцию антител и ведет к формированию малых иммунных комплексов при избытке антигена. Патологический потенциал таких иммунных комплексов мал по сравнению с таковым иммунных комплексов среднего и большого размеров [12]. Ряд авторов [6, 9] считают лечение, имеющее целью образование малых иммунных комплексов с избытком антигена, причиной регрессии болезней иммунных комплексов.

Определенное значение имеет аффинность: с высокоаффинными антителами формируются большие комплексы. Более мелкие комплексы образуются с антителами меньшей аффинности [2].

Под влиянием иммуносупрессивной терапии возможен сдвиг в биосинтезе антител в сторону выработки антител с низкой аффинностью, формирование незавершенных иммунных комплексов, элиминируемых иммунокомпетентными клетками. В этой связи следует упомянуть незначительное прямое воздействие азатиоприна на макрофаги, моноциты, гранулоцитопоз, что не влияет на элиминацию ЦИК этими клетками [5]. С учетом этого представляется не случайным нарастание уровня ЦИК на фоне иммуносупрессивной терапии через 3 и 6 мес у больных с впервые выявленным ИЗСД. Это может быть обусловлено увеличением продолжительности периода циркуляции образующихся малых комплексов с избытком антигена.

Результаты исследования влияния иммуносупрессивной терапии на показатели клеточного

иммунитета демонстрируют достоверное снижение в процессе лечения исходно повышенного в сравнении с нормой общего числа Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, а также DR-несущих клеток (табл. 2).

При изучении эффективности лечения азатиоприном в зависимости от пола и возраста пациентов выявлена группа больных мужского пола в возрасте старше 25 лет, у которых на фоне минимальной суточной дозы инсулина (не более 12 ЕД) отмечались нормальные метаболические показатели в течение всего периода наблюдения. Обнаружены значительная стимуляция секреции С-пептида на фоне приема азатиоприна и более низкие исходные значения показателя у этих пациентов. Следует отметить, что активность компонентов комплемента классического пути и СН50 у них была существенно выше даже в сравнении с остальными пациентами экспериментальной группы. Можно предполагать, что быстрая нормализация исходно повышенного уровня компонентов комплемента на фоне иммуносупрессивной терапии сыграла определенную роль в коррекции иммунопатологических нарушений. У этих же больных наблюдалась наиболее выраженная динамика уровня ЦИК (табл. 3). Ремиссия сохранялась и после отмены препарата.

По всей видимости, лица мужского пола с дебютом ИЗСД в возрасте старше 25 лет являются наиболее восприимчивыми к иммуносупрессивной терапии азатиоприном.

Выводы

1. Иммуносупрессивная терапия азатиоприном пролонгирует ремиссию и стимулирует остаточную функцию β-клеток, подавляет продукцию инсулиновых антител, снижает активность компонентов комплемента и СН50, снижает исходно повышенные показатели клеточного иммунитета (общее число Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, а также DR-несущих клеток) при впервые выявленном ИЗСД.

2. При отборе больных для проведения иммуносупрессивной терапии целесообразно предварительное исследование ряда иммунологических показателей: статуса комплемента, общего числа Т- и В-лимфоцитов, индекса иммунорегуляции Т-хелперы-индукторы/Т-супрессоры-цитотоксические, DR-несущих клеток. Противопоказанием к иммуносупрессии является снижение их уровня.

3. Лица мужского пола с дебютом ИЗСД в возрасте старше 25 лет наиболее восприимчивы к иммуносупрессивной терапии азатиоприном.

1. Александровский Я. А. // *Вопр. мед. химии.*— 1988.— № 3.— С. 7—15.
2. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Йегера: Пер. с нем.— М., 1990.
3. Козлов Л. В., Вавилова Л. М., Голосова Т. В. // *Иммунология.*— 1985.— № 3.— С. 66—68.
4. Козлов Л. В., Агеев В. П., Сизой М. Н. и др. // *Клин. мед.*— 1991.— № 3.— С. 194—197.
5. Немуис Д. Иммуносупрессивная химиотерапия: Пер. с нем.— М., 1984.
6. Butler W. T., Rosen R. D. // *J. clin. Invest.*— 1973.— Vol. 52, N 10.— P. 2629.
7. Ciclosporin in Autoimmune Diseases / Ed. R. Schindler.— Berlin, 1985.
8. Cook J. J., Hudson J., Harrison L. C. et al. // *Diabetes.*— 1989.— Vol. 38, N 6.— P. 779—783.
9. Hurd E. R., Ziff M. // *Clin. exp. Immunol.*— 1977.— Vol. 29, N 1.— P. 132.
10. Immunology in Diabetes / Eds D. Andreani et al.— London, 1984.
11. Moncada E., Subira M. L., Cano I., Ibarrola A. S. // *Diabetologia.*— 1986.— Vol. 29, N 8.— P. 572A—573A.
12. Sedlacek H. H., Bengelsdorf H. J., Seiler F. R. // *Behring Ints. Mitt.*— 1979.— Bd 64.— S. 78—95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-06:616.36-003.826-085

Л. И. Геллер, Л. Н. Гладких, М. В. Грязнова

ЛЕЧЕНИЕ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. Л. И. Геллер) Хабаровского медицинского института

Жировой гепатоз при сахарном диабете оказывает влияние на клиническое течение заболевания, приводит к различным нарушениям функции печени, в том числе поглотительной и анти-токсической [5, 6]. Адекватную и эффективную терапию жирового гепатоза можно рассматривать как одну из задач комплексного лечения больных сахарным диабетом. В этой связи могут быть полезными результаты наших исследований, обобщаемые в настоящей статье.

Материалы и методы

Обследованы 109 больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (II тип) в возрасте 26—55 лет с длительностью заболевания более 3 лет в стадии компенсации. Не включались в число обследуемых лица, перенесшие острый вирусный гепатит, и злоупотреблявшие алкоголем. Помимо увеличения печени и нарушений интегральных показателей поглотительной и антитоксической функций гепатоцитов, в распознавании жирового гепатоза ориентировались на данные ультразвуковых исследований печени, которые по материалам биопсийно-сонографических сопоставлений тесно коррелируют со степенью жирового гепатоза [2, 13, 16]. Это относится не только к критериям неровностей контуров печени, гомогенному усилению эхо-сигналов от ее паренхимы, но и к величинам пиков амплитудной ультразвуковой гистотопографии печени [1, 15]. О поглотительной способности гепатоцитов судили по уверидиновой пробе. Краситель вводили из расчета 0,5 мг на 1 кг массы тела, спектрофотометрически определяли концентрацию уверидина в крови, взятой из локтевой вены другой руки через 3 и 7 мин, вычисляли полупериод поглощения красителя гепатоцитами [3]. Оптимально адекватным в изучении окислительно-антиоксической функции гепатоцитов сейчас признается тест с антипирином [5, 9, 14]. Мы использовали вариант с пероральным приемом 10 мг/кг антипирина, анализом его концентрации в крови спектрофотометрическим методом через 4 и 24 ч и расчетом клиренса антипирина [14].

С лечебной целью использовали 2 препарата из растения *Silybum marianum*, применяемые в клинической практике с гепатопротекторной целью — карсил и силибор. Первый из них

13. Silverstein J., Maclaren N., Reley W. et al. // *New Engl. J. Med.*— 1988.— Vol. 319, N 10.— P. 599—604.

Поступила 01.02.93

M. Sh. Shamkhalova, I. A. Abugova, P. I. Shishko, I. I. Dedov, L. V. Kozlov, V. A. Alyoshkin, M. N. Rozina — AZATHIOPRIN EFFECT ON IMMUNOLOGIC PARAMETERS OF PATIENTS WITH NEWLY DETECTED INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Azathioprin immunosuppressive therapy prolongs remissions and stimulates residual β -cell function, suppresses insulin antibody production, reduces the activity of the complement and CH50 components, reduces initially increased cellular immunity parameters (total T and B cell counts, T helper to T inducer ratio, and the count of DR carrier cells) in patients with newly detected insulin-dependent diabetes mellitus; this makes this drug effective at the first stages of the disease. When selecting patients for immunosuppressive therapy the following immunity parameters should be examined: complement status, total counts of T and B lymphocytes, T-helper-inducer/T-suppressor-cytotoxic immunoregulation index, DR carrier cell counts. Reduced levels thereof are a contraindication against immunosuppressant therapy. Male patients with insulin-dependent diabetes mellitus debut at the age of over 25 are particularly susceptible to immunosuppressive therapy with azathioprin.

содержит в 1 драже 35 мг очищенного силимарина и по составу аналогичен легалону. Силибор содержит сумму разных флавоноидов из *Silybum marianum*. Литература о клиническом применении обоих гепатопротекторов из этого растения и экспериментальном обосновании такого применения обширна. Обследованные нами больные сахарным диабетом получали по 2 драже карсила 3 раза в день либо по 2 таблетки силибора 3 раза в день — обычно рекомендуемые дозы препаратов [10]. Кроме того, мы изучили по тем же критериям состояния печени у больных диабетом действие препарата Лив-52, изготовляемого из соков и отваров ряда растений (Индия) и применяемого в клинической практике в качестве гепатопротектора. Назначали больным по 2 таблетки 3 раза в день [10].

Еще одна серия была нами проведена с использованием в целях гепатопротекции индуктотермии на область селезенки. Предпосылками были многочисленные сведения о физиологических гепатолиенальных корреляциях и гуморальных влияниях селезенки на процессы метаболизма в печени [4, 7], положительные результаты применения диатермии селезенки при токсических поражениях печени [4]. Индуктотермией на область селезенки проводили ежедневно в течение 5 дней по 20 мин аппаратом ИКВ-4 с дозировкой по третьей ступени (слаботепловая доза). Кроме испытывавшихся воздействий (лекарственных или индуктотермии селезенки), больные получали ту же поддерживающую дозу перорального антидиабетического препарата, что и до начала изучавшегося гепатопротекторного курса. Каких-либо побочных негативных реакций на прием лекарственных средств или индуктотермию селезенки у больных не было. Помимо 18 здоровых лиц, у которых определяли те же показатели, что у больных, еще одну контрольную группу в наших исследованиях составили 12 больных сахарным диабетом, не получавших, кроме поддерживающей терапии одним из пероральных антидиабетических препаратов, никакого иного лечения в течение 10 дней (между исходным и повторным анализом изучавшихся показателей состояния печени).

Результаты и их обсуждение

Из таблицы видно, что 10-дневный курс приема карсила или силибора закономерно улучшал у больных сахарным диабетом исходно нарушенные