

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ЛЕНИНГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА И
ОРДЕНА ОКТЯБРЬСКОЙ РЕВОЛЮЦИИ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

8958

имени С. М. Кирова

На правах рукописи

НИКОНОВА ЛОЛА ВАСИЛЬЕВНА

УДК 616.379.64-092:612.017.1.

ПУТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

14.00.03 - эндокринология

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ленинград

Работа выполнена в Гродненском государственном медицинском институте.

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор В.Г. Тишковский

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор Я.В. Благосклонная
доктор медицинских наук, профессор В.Н. Софронов

Ведущее учреждение: Минский государственный институт усовершенствования врачей.

Защита диссертации состоится _____ 1990 года
в _____ часов на заседании специализированного совета
в Ленинградском государственном ордена Ленина и ордена Октябрьской
Революции институте усовершенствования врачей им. С. М.
Кирова (193015, Ленинград, ул. Салтыкова-Щедрина, 41).

Автореферат разослан " _____ 1990 года.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке института.

Ученый секретарь
специализированного совета
д.м.н., профессор

С. Г. ГАСПАРИН

Актуальность исследования. В настоящее время в большинстве стран мира сахарный диабет является одной из важнейших проблем здравоохранения. у больных сахарным диабетом выявлены нарушения иммунологической и неспецифической резистентности организма и сформировавшаяся в силу тех или иных причин иммунологическая недостаточность. Об этом свидетельствуют ряд исследований, показывающих, что у больных сахарным диабетом имеются нарушения клеточных и гуморальных иммунных реакций (В.В. Потемкин и соавт., 1986; D. W. Drell et al. , 1987). При сахарном диабете выявлены изменения в содержании Т- и В-лимфоцитов периферической крови, угнетение реакции бласттрансформации Т-лимфоцитов на фитогематоглотинины, нарушение глобулинсинтетической функции В-лимфоцитов, снижение титра комплемента и активности катионных белков нейтрофилов (А.А.Афсин и соавт., 1981; K. C. Herdd et al. * 1984).

Однако в настоящее время нет единого мнения о характере иммунных нарушений при сахарном диабете в зависимости от клинического варианта течения и давности заболевания, уровня компенсации углеводного обмена и наличия осложнений. Так, ряд исследователей (А. Galusso et al., 1984; й. С. Quinlon-Debric et al., 1985) сходятся во мнении о том, что наиболее выраженные изменения в содержании общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров характерны для больных с впервые выявленным диабетом и в первые 5 лет болезни. В то же время М. Rodier et al. , (1984), исследовавшие с помощью моноклональных антител субпопуляции Т-лимфоцитов периферической крови у больных сахарным диабетом в разные периоды болезни не выявили различия в содержании общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и В-лимфоцитов в зависимости от давности заболевания.

Некоторые авторы (Ed. O, Verue et al. 1985 ; D. Lohmann et al., 1987) считают, что снижение Т-хелперов и Т-супрессоров наиболее характерно для ИЗСД. Этому противоречит мнение К. Negishi et al., (1986), которые указывают на выраженный дефект клеточного звена иммунитета не зависимо от вида диабета.

До настоящего времени остается неясным влияние степени компенсации углеводного обмена на иммунную систему. М.И. Балаболкин и соавт. (1982) обнаружили изменение показателей клеточного и гуморального иммунитета только у больных с плохой компенсацией диабета, в то время, как другие авторы описывают стойкие нарушения

ция в Т- и В-системах, независимо от компенсации углеводного обмена (О.С. Дехтярева и соавт., 1988). Таким образом до настоящего времени данные о состоянии иммунной системы при сахарном диабете носят разрозненный характер и не дают полного представления об иммунологическом статусе больных, знание которого необходимо при разработке новых методов лечения этого заболевания и повышения эффективности противодиабетической терапии.

В современной отечественной и зарубежной литературе широко обсуждается вопрос о целесообразности включения в лечебный комплекс больных сахарным диабетом иммунокорректирующих средств (М. М. Lederman et al., 1984; М.М. Гвасалия, 1986; А.С. Ефимов и соавт., 1987). Однако эта проблема имеет еще целый ряд недостаточно изученных сторон. В частности не разработаны принципы дифференцированного применения иммуномодуляторов в соответствии с характером нарушений систем иммунитета и неспецифической резистентности организма, не изучены возможности сочетанного применения препаратов с иммуностимулирующим действием, а также комбинаций иммуностимуляторов и иммунодепрессантов.

Целью настоящего исследования является изучение иммунологических нарушений у больных сахарным диабетом с применением комплекса наиболее информативных методик для обоснования иммунокорректирующей терапии и повышения эффективности лечения заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние систем иммунитета и неспецифической резистентности организма у больных сахарным диабетом с помощью методов первичного иммунологического обследования: определения популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови, концентрации сывороточных А, М, G, активности лизоцима сыворотки крови, бета-лизинов, катионных белков и миелопероксидазы нейтрофилов.

2. Выявить возможные особенности нарушений иммунологического статуса у больных с различными клиническими формами и степенью тяжести сахарного диабета.

3. Изучить клиническую эффективность нуклеината натрия, ретаболила, тактивина, а также влияние этих препаратов на показатели систем иммунитета и неспецифической резистентности организма

у больных сахарным диабетом.

4. Разработать рекомендации дифференцированного назначения препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием и их комбинацией с учетом полученных результатов исследования.

Научная новизна. Установлено, что у больных сахарным диабетом не зависимо от клинического варианта течения, степени тяжести и длительности заболевания, уровня компенсации углеводного обмена и наличия осложнений имели место выраженные нарушения клеточного (снижение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, "полных" розеткообразующих клеток, активных Т-лимфоцитов) и гуморального (уменьшение содержания В-лимфоцитов, концентраций иммуноглобулинов А, М, G) иммунного ответа, а также снижение активности миелопероксидазы и катионных белков нейтрофилов, сывороточного лизоцима и гиперпродукция β -лизинов.

Выявленные нарушения показателей систем иммунитета и неспецифической резистентности организма не устранялись при применении традиционной противодиабетической терапии, что способствовало увеличению длительности пребывания больных в стационаре и удлиняло период наступления компенсации заболевания.

На основании комплексного изучения особенностей количественного и функционального состояния Т- и В-систем иммунитета и неспецифической резистентности организма разработана научно обоснованная методика повышения эффективности противодиабетической терапии с укорочением периода наступления компенсации заболевания, длительности пребывания больных в стационаре и повышением количества больных с компенсацией обменных нарушений к окончанию курсового лечения, а также с нормализацией показателей систем иммунитета и неспецифической защиты организма.

• Практическое значение работы.

На основании изучения особенностей нарушений иммунного ответа у больных ИЗСД тяжелой формы, ИЗСД среднетяжелой формы, ИНЗСД среднетяжелой формы разработаны показания к дифференцированному применению иммунокорректирующей терапии в зависимости от клинического варианта течения и степени тяжести заболевания.

Применение иммуномодулирующих средств в комплексном лечении сахарного диабета позволяет полностью или частично устранить нарушения иммунной системы и неспецифической резистентности

ти организма, повысить эффективность противодиабетической терапии и резистентность больных сахарным диабетом к инфекции.

Разработанные схемы лечения больных сахарным диабетом общедоступны и не вызывают побочных эффектов, что позволяет использовать их как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. у больных ИЗСД и ИНЗСД тяжелой и среднетяжелой формы выявлены существенные нарушения клеточного (снижение количественного и функционального состояния Т-лимфоцитов) и гуморального (снижение общего количества В-лимфоцитов с нарушением их глобулинсинтетической функции) иммунитета, а также факторов неспецифической защиты организма (снижение активности миелопероксидазы и катионных белков нейтрофилов, уменьшение концентрации лизоцима сыворотки крови и повышение содержания β -лизинов сыворотки крови).

2. Применение традиционной противодиабетической терапии не устраняет выявленные изменения иммунологических показателей у больных сахарным диабетом.

3. Включение в комплексное лечение больных сахарным диабетом нуклеината натрия, ретаболила, тактивина обеспечивает нормализацию или улучшение показателей Т- и В-систем иммунитета и улучшает состояние неспецифической защиты организма. Наиболее выраженное положительное влияние на изученные показатели характерно для нуклеината натрия, действие ретаболила и тактивина было более избирательным.

4. у больных сахарным диабетом положительное влияние нуклеината натрия, ретаболила, тактивина на состояние иммунной системы сопровождается повышением эффективности противодиабетической терапии (сокращением длительности пребывания больных в стационаре, уменьшением времени нормализации уровня гликемии, увеличением количества больных с компенсацией заболевания к окончанию

Реализация результатов исследования.

Разработан способ лечения сахарного диабета, включающий применение иммуноактивных веществ (нуклеината натрия, ретаболила, тактивина) с целью иммунологической коррекции нарушений Т- и В-систем иммунитета и неспецифической резистентности у больных сахарным диабетом, а также повышения эффективности лечения данного

Указанный способ лечения и комплекс наиболее информативных методик для определения иммунологического статуса больных сахарным диабетом внедрены в ряде лечебных учреждений города и области, в том числе: в эндокринологическом отделении Гродненской центральной районной клинической больницы, областном институте повышения квалификации и переподготовки специалистов и центральных районных больницах области.

Апробация работы.

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на научно-практических конференциях врачей-эндокринологов г. Гродно (1988, 1989, 1990 гг.); на конференции молодых ученых Гродненского государственного медицинского института (1988); на республиканской конференции молодых ученых и специалистов (1989); на областной научно-практической конференции, посвященной 40-летию областной клинической больницы (1989 г.).

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов и практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 211 работ отечественных и 74 - иностранных авторов. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 11 рисунками.

Материал и методы исследования. Состояние иммунной системы и неспецифической резистентности организма изучалось у 140 больных сахарным диабетом, лечившихся в эндокринологическом отделении Гродненской центральной районной клинической больницы в 1987 - 1989 гг., и 25 здоровых доноров. В обследованной группе больных были 81 мужчина и 59 женщин в возрасте от 18 до 55 лет. ИЗСД тяжелой формы страдало 72 больных (I группа); ИЗСД среднетяжелой формы - 31 больной (II группа); ИНЗСД среднетяжелой формы - 37 больных (III группа). Давность заболевания была различной - от нескольких месяцев до 15 лет и более.

У всех больных при поступлении в стационар и на протяжении стационарного лечения оценивались: уровень гликемии натощак, уровень гликемии в течение суток, содержание сахара в моче, осуществлялся контроль за биохимическими показателями и массой тела. Наряду с этим при поступлении в стационар и после курса им-

мунокорректирующей терапии проводились специальные иммунологические исследования: определение общих Т-лимфоцитов (Е-РОК), теофилинустойчивых Т-лимфоцитов (Ту-РОК), теофилинчувствительных Т-лимфоцитов (Тч-РОК) и В-лимфоцитов (М-РОК) - по методу И.Д. Понякиной и соавт. (1963), "активных" Т-лимфоцитов (Еа-РОК) и ауторозеткообразующих Т-лимфоцитов (ауто-РОК) - по методу Д.К. Новикова и В.Н. Новиковой (1979), "высокоаффинных" (Ва-РОК) и "низкоаффинных" (На-РОК) Т-лимфоцитов - по методу W. n. West et al. (1977). При подсчете Е-РОК розеткообразующие лимфоциты разделяли на "полные" и "неполные". Полными считали те Т-лимфоциты, которые присоединяли к себе 5 и более эритроцитов, "неполные" - 3-4 эритроцита (Р.В. Петров и соавт. 1976); определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, М, G - по методу G. Mancini et al (1965), активности лизоцима сыворотки крови - по методу В.Г. Дорсфейчука (1968), активности β -лизинов сыворотки крови - по методу о.в. Бухарина и соавт (1972), активности пероксидазы нейтрофилов крови - по методу W. Loel (1929) (цит. по з.А. Бутенко и соавт., 1974), активности катионных белков нейтрофилов - по методу М.Г. Шубица (1974). Цитохимический индекс миелопероксидазы (ЦИМП) и катионных белков (ЦКБ) определяли по формуле G. Astaldi, L. Verga (1958). Кроме того оценивалось качество традиционной противодиабетической терапии (время нормализации уровня гликемии, длительность пребывания больных в стационаре, количество больных с компенсацией углеводного обмена к окончанию курсового лечения, наличие и степень выраженности осложнений).

Тяжесть течения диабета оценивалась следующими критериями: среднетяжелое течение - компенсация сахарного диабета достигается приемом пероральных сахароснижающих препаратов или инсулина в дозах не более 60 Ед/сутки; тяжелое течение - доза вводимого инсулина более 60 Ед/сутки, лабильность течения, инсулинорезистентность.

В качестве основных критериев компенсации сахарного диабета использовали: уровень гликемии натощак - 5,55 ммоль/л; уровень гликемии в течении суток не выше 7,7 ммоль/л; аглюкозурия.

Под субкомпенсацией сахарного диабета понимали: уровень

гликемии натощак - 6,6 ммоль/л; уровень гликемии в течении суток 8,8 ммоль/л; наличие глюкозы в моче до 0,5%.

115 больным сахарным диабетом назначался курс иммуномодулирующей терапии. Из них нуклеинат натрия - 37 больным (ИЗСД тяжелой формы - 15; ИЗСД среднетяжелой формы - 12; ИНЗСД среднетяжелой формы - 10 человек); ретаболил - 62 больным (ИЗСД тяжелой формы - 32; ИЗСД среднетяжелой формы - 13; ИНЗСД среднетяжелой формы - 17); тактивин - 16 больным ИЗСД тяжелой формы. 25 больным сахарным диабетом не получали иммуномодуляторов в комплексном лечении, а находились на традиционной противодиабетической терапии.

Результаты исследования я их обсуждение.

Проведенное клинико-лабораторное обследование показало, что у всех больных, находившихся под нашим наблюдением, при поступлении в стационар углеводный обмен был декомпенсирован, уровень глюкозы в крови значительно превышал допустимые границы нормы (табл. 1).

Таблица 1.
Показатели гликемического профиля у больных сахарным диабетом при поступлении в стационар.

Группы обследованных	ИЗСД тяжелой формы	ИЗСД средней тяжести	ИНЗСД средней тяжести	Уровень глюкозы в крови ммоль/л.	
				с	±
08.00	12,71 ± 2,16	9,71 ± 1,9	8,86 ± 1,3		
12.00	15,4 ± 2,2	11,4 ± 2,1	9,71 ± 1,8		
16.00	16,71 ± 2,1	12,4 ± 1,7	11,3 ± 1,3		
20.00	13,91 ± 1,03	10,71 ± 1,4	9,71 ± 1,5		
24.00	12,81 ± 1,7	10,71 ± 1,4	8,53 ± 1,5		
08.00	12,04	8,53 ± 1,8	7,41 ± 1,4		

Кроме того, определялся сахар в моче от 1% до 2%, а у 13 больных ИЗСД тяжелой формы отмечалось наличие ацетона в моче.

Изучение иммунологического статуса у больных сахарным диабетом выявило ряд изменений в Т-системе иммунитета. Согласно

результатам наших исследований абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и функционально активных Т-лимфоцитов (полные Е-РОК к Еа-РОК) было достоверно снижено. Уменьшение количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций не зависело от типа диабета и степени тяжести заболевания (табл. 2). Кроме того, нами не выявлено зависимости снижения содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций от возраста и пола больных, длительности заболевания, длительности и степени выраженности осложнений. Указанное согласуется с данными других авторов (M. Rodier et al., 1984; O.C. Дехтярева и соавт., 1988).

При изучении В-системы иммунитета у всех обследованных пациентов было выявлено достоверное снижение процентного и абсолютного содержания В-лимфоцитов (М-РОК) периферической крови. Снижение количества В-лимфоцитов сопровождалось нарушением их глобулинсинтетической функции. Так, у больных ИЗСД тяжелой формы достоверно низким, в сравнении со здоровыми, было содержание иммуноглобулинов М ($0,50 \pm 0,01$; $P < 0,001$; здоровые $2,14 \pm 0,4$) и С ($5,87 \pm 0,33$; $P < 0,001$; здоровые $9,96 \pm 0,49$), у больных ИЗСД среднетяжелой формы были снижены показатели иммуноглобулинов А ($1,88 \pm 0,13$; $P < 0,001$; здоровые $2,29 \pm 0,15$), М ($0,46 \pm 0,01$; $P < 0,001$; здоровые $2,14 \pm 0,41$), С ($5,25 \pm 0,71$; $P < 0,001$; здоровые $9,96 \pm 0,49$) у больных ИЗСД среднетяжелой формы более низким, чем в норме, оказался уровень иммуноглобулина А ($1,06 \pm 0,27$; $P < 0,01$; здоровые $2,14 \pm 0,41$). Уменьшение продукции В-лимфоцитами иммуноглобулинов вероятно связано с изменениями регуляторных функций Т-системы иммунитета и нарушением Т-В-клеточной кооперации (P.B. Петров и соавт., 1975).

При изучении показателей гуморального иммунитета нами было установлено, что содержание В-лимфоцитов периферической крови и концентрации иммуноглобулинов А, М, С не имели существенной зависимости от пола, возраста больных, давности заболевания и были достоверно низкими при всех изучаемых вариантах течения сахарного диабета. Изучение характера изменений показателей неспецифической резистентности организма показало, что у всех обследованных достоверно более низкой, чем у здоровых, была концентрация сывороточного лизоцима, что объясняется снижением лизоцим-синтетической функции нейтрофилов. Помимо лизо-

Таблица 2.

Состояние клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом в зависимости от типа и степени тяжести заболевания при поступлении в стационар.

Показатели	I Здоровые	ИЗСД	ИЗСД	ИЗСД
		тяжелой формы	среднетяже- лой формы	среднетяже- лой формы
	M + m	M + m	M + m	M + m
E-РОК проц.	63,7±0,91	30,3±2,6	31,9±2,6	37,7±0,71
аб. 10 ⁹ /л	1,05±0,12	0,44±0,02	0,47±0,11	0,50±0,12
P		< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₂		< 0,05	< 0,05	< 0,02
Tu-РОК проц.	33,9±1,08	20,3±1,4	15,6±0,7	21,4±1,17
аб. 10 ⁹ /л	0,53±0,05	0,30±0,02	0,23±0,08	0,41±0,02
I		< 0,001	< 0,001	< 0,001
		< 0,01	< 0,05	< 0,05
Tc-РОК проц.	29,2±1,49	17,0±1,3	27,3±1,7	18,1±1,88
аб. 10 ⁹ /л	0,47±0,06	0,15±0,01	0,40±0,05	0,34±0,04
P ₁		< 0,001	< 0,05	< 0,05
P ₂		< 0,05	< 0,05	< 0,05
Полные проц.		11	10,2±0,02	10,2±0,7
E-РОК аб. 10 ⁹ /л	0,62±0,06	0,14±0,03	0,16±0,06	0,18±0,01
P ₁		< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₂		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Ea-РОК проц.	15	1,0±1,84		16,3±1,1
аб. 10 ⁹ /л	0,45±0,04	0,29±0,05	0,23±0,02	0,49±0,03
P ₁			< 0,001	< 0,01
		< 0,05	< 0,001	< 0,001

Примечание: P₁, P₂ - достоверность различия со здоровыми.

цим-синтетической, нарушенной оказалась и бактерицидная активность гранулоцитов крови, что свидетельствует уменьшение в этих клетках миелопероксидазы и катионных белков. При всех изу-

чаемых вариантах сахарного диабета превышала норму активность β -лизинов сыворотки крови.

Таким образом, у больных ИЗСД и ИНЗСД тяжелой и среднетяжелой формы имеется выраженный дефект клеточного и гуморального иммунитета и нарушения в системе неспецифической защиты организма.

Результаты наших исследований показали, что применение традиционной антидиабетической терапии не оказало существенного влияния на состояние иммунной системы и неспецифической резистентности организма при всех изучаемых вариантах течения сахарного диабета. Исходно сниженные (по сравнению со здоровыми) показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также неспецифической защиты организма не изменились, что обусловило более позднее наступление компенсации углеводного обмена (ИЗСД тяжелой формы - $12,64 \pm 0,22$; ИЗСД средней тяжести - $10,13 \pm 0,27$; ИНЗСД средней тяжести - $9,56 \pm 1,3$) и способствовало увеличению времени пребывания больных в стационаре (ИЗСД тяжелой формы - $22,3 \pm 0,3$; ИЗСД средней тяжести - $20,5 \pm 0,35$; ИНЗСД средней тяжести - $19,4 \pm 1,8$). Кроме того, нам не удалось снизить дозу сахароснижающих препаратов к окончанию лечения.

В связи с этим мы прибегли к иммунокорректирующей терапии нуклеинатом натрия, ретаболидом и тактивином. В настоящее время имеется значительный опыт применения данных препаратов с целью иммунологической коррекции при различных заболеваниях.

Нуклеинат натрия назначался по 0,8 г ежедневно утром натощак в течение 3-х дней с последующим трехдневным перерывом, на курс лечения 3 таких цикла (суммарная доза 7,2 г).

По нашим данным, изучение влияния нуклеината натрия на систему иммунитета и неспецифической резистентности у больных сахарным диабетом (табл. 3) свидетельствует о том, что нуклеинат натрия достоверно увеличивает количество общих Т-лимфоцитов, Т-келперов и Т-супрессоров. Одновременно наблюдается активация Т-клеток (количество "полных" Е-РОК достигло нормы), а также увеличение содержания М-РОК и усиление синтеза иммуноглобулинов М и G.

Стимулирующее влияние нуклеината на фагоцитирующие клетки проявлялось увеличением у больных сахарным диабетом активности катионных белков и миелопероксидазы нейтрофилов, концентрации

Таблица 3.

Динамика иммунологических показателей у больных сахарным диабетом под влиянием лечебного комплекса, включающего нуклеинат натрия.

показатели	Здоровые	ИЗСД тяжелой формы		ИЗСД среднетяжелой формы		ИНЗСД среднетяжелой формы	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
		3	4	5	6	7	8
Э-РОК проц. аб.10 ⁹ /л	63,7±0,91 1,05±0,12	32,7±1,69 0,52±0,14	50,4±1,69 0,80±0,13	34,08±1,22 0,47±0,09	48,25±1,85 0,07±0,10	36,4±1,7 0,52±0,11	52,7±2,2 0,95±0,12
		P < 0,001 P < 0,05		P < 0,001		P < 0,001 P < 0,05	
Тγ-РОК проц. аб.10 ⁹ /л	33,9±1,08 0,53±0,05	16,26±1,23 0,26±0,01	24,3±1,64 0,38±0,02	17,83±1,14 0,24±0,02	25,25±1,5 0,35±0,01	18,0±1,1 0,25±0,02	22,4±1,6 0,40±0,03
		P < 0,01 P < 0,05		P < 0,01 P < 0,05		P < 0,05	
Тч-РОК проц. аб.10 ⁹ /л	29,2±1,49 0,47±0,06	15,86±1,26 0,25±0,01	25,4±1,37 0,39±0,03	16,25±1,37 0,22±0,09	23,0±1,09 0,33±0,08	18,42±3,05 0,26±0,02	30,3±2,81 0,54±0,04
		P < 0,001 P < 0,05		P < 0,01 P < 0,01		P < 0,02 P < 0,05	
"Полные" проц. Б-РОК аб.10 ⁹ /л	37,1±0,91 0,62±0,06	10,1±0,92 0,16±0,01	35,6±0,13 0,59±0,06	10,31±0,93 0,14±0,08	32,7±0,87 0,46±0,02	11,0±0,7 0,15±0,01	37,1±0,5 0,67±0,06
		P < 0,001 P < 0,001		P < 0,001 P < 0,001		P < 0,001 P < 0,001	

Таблица 4.
Динамика иммунологических показателей у больных сахарным диабетом
под влиянием лечебного комплекса, включающего ретаболил.

Показатели	Здоровые	ЙЗСД тяжелой формы		ЙЗСД средней тяжести		ЙЗСД тяжелой формы	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
-РСК проц.	63,7±0,91	32,1±2,30	40,3±1,90	35,7±2,02	47,61±2,34	33,53±2,82	46,1±2,4
аб. 10 ⁹ /л	1,05±0,12	0,45±0,08	0,69±0,12	0,53±0,17	0,71±0,13	0,43±0,09	0,58±0,10
		P 0,05		P 0,05		P < 0,01	
		P 0,02		P < 0,05		P < 0,05	
Ty-РСК проц.	33,9±1,08	15,8±0,78	24,1±0,85	16,07±1,28	20,84±1,27	20,46±1,28	23,87±1,26
аб. 10 ⁹ /л	0,53±0,05	0,22±0,03	0,41±0,02	0,24±0,04	0,31±0,04	0,26±0,01	0,30±0,03
		P < 0,001		P < 0,05			
		P < 0,001		P < 0,05			
Tc-РСК проц.	29,2±1,49	16,5±1,20	20,5±1,42	19,69±1,82	26,76±1,98	13,33±1,85	24,18±1,56
аб. 10 ⁹ /л	0,15±0,06	0,23±0,02	0,34±0,05	0,29±0,03	0,40±0,02	0,17±0,02	0,31±0,03
		P < 0,001		P < 0,02		P < 0,001	
		P		P < 0,01		P < 0,001	
"Нольные" проц.	37,1±0,91	11,6±1,09	30,2±0,87	11,4±1,03	32,5±1,2	11,3±0,41	32,8±0,71
E-РСК аб. 10 ⁹ /л	0,62±0,08	0,16±0,04	0,51±0,02	0,17±0,035	0,48±0,02	0,14±0,02	0,42±0,05
		P 0,001		P < 0,001		P < 0,001	
				P < 0,001		P < 0,001	

Продолжение таблицы 4.

Ca-РСК проц.	27,3±1,5	17,4±0,82	22,0±0,80	14,84±0,68	19,53±0,75	16,26±1,07	19,27±1,29
аб. 10 ⁹ /л	0,45±0,04	0,24±0,03	0,37±0,01	0,22±0,03	0,29±0,02	0,01±0,01	0,25±0,02
		P 0,001		P < 0,05		P < 0,001	
		P 0,05		P < 0,05			
M-РСК проц.	13,5±0,83	8,88±0,65	10,1±0,55	~	~	0,26±0,70	10,41±0,57
аб. 10 ⁹ /л	0,22±0,027	0,12±0,01	0,15±0,01	~	~	0,12±0,02	0,13±0,01
		P < 0,05	P < 0,05				
лига	2,29±0,15	2,58±0,19	2,73±0,19	~	~	2,50±0,23	2,44±0,18
				P < 0,001			
Иммуноглобулин М	0,56±0,03	1,94±0,25	~	0,74±0,01	1,68±0,03	1,39±0,39	1,35±0,24
		P < 0,02		P < 0,001			
Иммуноглобулин G	6,07±0,9	9,7±0,65	~	~	~	9,36±0,65	9,63±0,49
		P < 0,05					
лига	5,01±0,54	8,13±0,59	~	6,56±0,69	7,95±0,40	6,45±0,7	6,66±0,4
		P < 0,001				P < 0,05	
γ-лизины проц.	32,0±2,22	41,41±4,13	32,08±1,71	42,7±2,3	30,5±1,82	43,3±1,5	27,2±2,16
		P < 0,02		P < 0,01		P < 0,01	
ЦИМЛ	ед. 2,44±0,04	1,9±0,12	1,82±0,12	1,95±0,07	2,29±0,06	1,83±0,08	2,15±0,08
						P < 0,05	
ЦИКБ	ед. 2,41±0,04	1,51±0,15	1,98±0,14	1,27±0,07	1,65±0,08	1,25±0,08	1,57±0,08
		P < 0,05		P < 0,001		P < 0,02	

Примечание: P - достоверность различия до и после лечения.

влияние. Под действием этого препарата увеличилось исходно сниженное содержание М-РОК, возрос уровень иммуноглобулинов А, М, G. у больных ИЗСД среднетяжелой формы уровень иммуноглобулинов нормализовался, а у больных ИЗСД тяжелой формы показатели нормы достигли концентрации иммуноглобулинов м и G. В то же время у больных ИЗСД среднетяжелой формы ретаболил не оказал существенного влияния (исходно низкие показатели м-РОК имели тенденцию к увеличению). Положительное воздействие ретаболила на В-систему иммунитета при сахарном диабете, очевидно, можно объяснить возрастанием под его влиянием количества Т-лимфоцитов супрессоров, стимулирующих функцию В-клеток. Такого же мнения придерживается Е.А. Капитанов (1976, 1982).

По нашим наблюдениям, ретаболил оказал стимулирующее воздействие на внутриклеточный метаболизм, что объясняет активацию фагоцитарной системы у больных сахарным диабетом при всех изучаемых клинических вариантах течения заболевания. Под влиянием ретаболила увеличилось содержание лизоцима сыворотки крови, повысилась активность пероксидазы и катионных белков, достоверно снизилась концентрация β -лизинов.

Использование ретаболила в лечении сахарного диабета позволило уменьшить показатель среднего койко-дня до 18,0 при ИЗСД тяжелой формы и 17,0 дней при ИЗСД средней тяжести и ИЗСД, уменьшить продолжительность периода, необходимого для компенсации при ИЗСД тяжелой формы 8,24, ИЗСД средней тяжести до 7,9 дня; ИЗСД - 6,95 дня, увеличить количество больных с компенсацией к окончанию курсового лечения ИЗСД тяжелой формы - 53,1%; ИЗСД средней тяжести 76,9%; ИЗСД - 88,2%.

Следовательно, использование ретаболила при сахарном диабете способствует улучшению показателей клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности организма и повышает качество противодиабетической терапии.

Для выяснения иммунологической активности тактивина нами проведено комплексное обследование 16 больных ИЗСД тяжелой формы.

Тактивин назначали ежедневно по 40 мкг/м² на ночь в течение 5 дней с последующим двукратным введением с интервалом в 7 дней.

Установлено, что у этой категории больных тактивин обладал выраженным иммуностимулирующим действием. Под влиянием данного препарата возросли относительные и абсолютные величины обших Т-лимфоцитов ($56,7 \pm 1,03$; $0,79 \pm 0,12$), Т-хелперов ($54,2 \pm 1,03$; $0,76 \pm$

0,09), Т-супрессоров ($22,1 \pm 1,27$; $0,30 \pm 0,03$), "полных" Е-РОК ($36,9 \pm 0,71$; $0,50 \pm 0,03$). При этом следует отметить тот факт, что содержание Т-хелперов значительно превысило нормальную величину ($54,2 \pm 1,03$). Представленные данные позволяют считать, что иммуностимулирующее действие тактивина у больных ИЗСД тяжелой формы состоит в устранении количественного дефицита Т-лимфоцитов, их хелперных и супрессорных субпопуляций. Это подтверждается работами ряда авторов (В.Я. Арион, 1983; Гергет и соавт., 1986), изучавших действие тактивина при других заболеваниях. Учитывая то обстоятельство, что под влиянием тактивина увеличивается количество Т-хелперов, Т-супрессоров и функционально активных Т-лимфоцитов, логично было ожидать увеличения под воздействием тактивина концентраций гааувоглобулинов сыворотки (Е.А. Сакало и соавт., 1988). Действительно, такого рода эффект нами был получен и заключался в увеличении уровня иммуноглобулинов М и С. При этом уровень иммуноглобулина С достиг показателя нормы. Кроме того под влиянием тактивина возросло процентное и абсолютное содержание В-лимфоцитов.

Влияние тактивина на неспецифическую резистентность проявлялось увеличением после лечения у больных ИЗСД тяжелой формы активности катионных белков нейтрофилов ($1,69 \pm 0,07$) и нормализацией уровня β -лизинов ($30,4 \pm 1,52$).

Стимулирующее воздействие тактивина на состояние иммуно-гомеостаза приводит к улучшению клинических показателей, снижая средний койко-день до 18,6 дня; время компенсации до 8,39 дня; увеличивая количество больных с компенсацией до 75%.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что у больных сахарным диабетом имеются глубокие нарушения клеточного и гуморального иммунитета, а также факторов неспецифической резистентности организма, что утяжеляет течение заболевания, увеличивает время, необходимое для компенсации углеводного обмена и сроки пребывания больных в стационаре.

Применение традиционной противодиабетической терапии не приводит к улучшению иммунологических показателей, что неблагоприятно сказывается на клиническом течении заболевания. Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении больных сахарным диабетом способствует повышению эффективности традиционной терапии с укорочением периода наступления компенсации углеводно-

го обмена, сокращением сроков пребывания больных в стационаре, снижением дозы сахароснижающих препаратов, повышением резистентности больных сахарным диабетом к инфекции, что имеет важное социальное значение.

В ы в о д ы .

1. У больных сахарным диабетом не зависимо от типа и тяжести течения заболевания в период декомпенсации выявлены нарушения клеточного и гуморального иммунитета, и факторов неспецифической резистентности организма:

- а) снижение общего количества Т-лимфоцитов, их хелперной и супрессорной субпопуляций, а также уменьшение функциональной активности Т-клеток;
- б) уменьшение содержания В-лимфоцитов с нарушением их глобулинсинтетической функции;
- в) угнетение лизоцим-синтетической функции нейтрофилов, бактерицидной активности гранулоцитов крови и активация сывороточных β -лизинов.

2. Выявленные изменения иммунологических показателей у больных ИЗСД и ИНЗСД тяжелой и среднетяжелой формы не устраняются при использовании традиционной антидиабетической терапии, что неблагоприятно сказывается на показателях клинической эффективности лечения данного заболевания.

3. Включение в комплексное лечение больных сахарным диабетом нуклеината натрия, ретаболила, тактивина способствует устранению иммунного дефицита:

- а) нуклеинат натрия обладает иммуномодулирующим действием у больных ИЗСД и ИНЗСД тяжелой и среднетяжелой формы при исходно сниженных показателях Т-лимфоцитов с хелперными и супрессорными свойствами, а также в случае исходно низких концентраций иммуноглобулинов и при недостаточности функции нейтрофильных гранулоцитов;
- б) иммуномодулирующее действие ретаболила наиболее выражено при ИЗСД и ИНЗСД, осложненном кетоацидозом, сопровождающимся снижением количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, при нарушении глобулинсинтетической функции В-лимфоцитов и повреждении в системе неспецифической защиты организма;

в) тактивину присуще иммуностимулирующее действие, проявляющееся при ИЗСД тяжелой формы, протекающем на фоне выраженного дефекта хелперного звена Т-лимфоцитов и уменьшении концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов М и G.

4. Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении сахарного диабета повышает эффективность традиционной противодиабетической терапии с укорочением периода наступления компенсации углеводного обмена, снижением сроков пребывания больных в стационаре и увеличением количества больных с компенсацией заболевания к моменту окончания курсового лечения.

5. Включение нуклеината натрия, ретаболила и тактивина в лечебный комплекс больных сахарным диабетом повышает резистентность пациентов к инфекции и способствует улучшению результатов лечения сахарного диабета в сочетании с воспалительными заболеваниями.

6. Разработанные схемы иммунокорректирующей терапии просты в исполнении, общедоступны и не вызывают побочных явлений, что обуславливает возможность их применения как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Практические рекомендации.

1. В комплексном лечении сахарного диабета рекомендуется использовать иммуномодуляторы: нуклеинат натрия, ретаболил, тактивин для повышения эффективности противодиабетической терапии и улучшения иммунологических и клинических показателей (времени компенсации углеводного обмена, длительности пребывания больных в стационаре, количества больных с компенсацией заболевания к окончанию курсового лечения), что дает большой экономический эффект государству.

2. Учитывая особенности иммуномодулирующего действия нуклеината натрия, данный препарат целесообразно применять в лечении больных ИЗСД и ИНЗСД тяжелой и среднетяжелой формы при исходно сниженных количествах Т-лимфоцитов с хелперными и супрессорными свойствами, при недостаточном количестве функционально активных Т-клеток, а также в случае исходно низких концентраций иммуноглобулинов и при недостаточности функции нейтрофильных гранулоцитов.

3. Назначение ретаболила в комплексном лечении сахарного диабета наиболее показано лицам, страдающим ИЗСД, сопровождаю-

щимся снижением количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, а также при нарушении глобулинсинтетической функции В-лимфоцитов и повреждением в системе неспецифической защиты организма.

4. Применение тактивина с целью иммуностимуляции наиболее показано больным ИЗД тяжелой формы в тех случаях, когда имеется выраженный дефект хелперного звена Т-лимфоцитов и уменьшение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов м и G.

5. у больных сахарным диабетом с сопутствующими воспалительными заболеваниями целесообразно назначение иммуномодуляторов для повышения резистентности к инфекции.

6. Лечение больных сахарным диабетом предложенными схемами иммуномодулирующей терапии возможно проводить как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, поскольку они не вызывают побочных эффектов.

Список работ, опубликованных по материалам диссертации.

1. Иммунные нарушения при сахарном диабете и возможность их коррекции ретаболилом: Тезисы 3-го Всесоюзного съезда эндокринологов. - Ташкент, 1989. - С. 289 (соавт. В.Г. Тишковский, А.Л. Мартинчик).

2. Нарушения неспецифической резистентности организма при сахарном диабете и возможность их коррекции нуклеинатом натрия // Медико-биологические аспекты повреждения и компенсации. Проблемы алкоголизма и здоровый образ жизни: Тез. докл. - Гродно, 1989. - С. 94 (соавт. Л.И. Рудницкая).

3. Нарушения клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом и возможность их коррекции нуклеинатом натрия // Медико-биологические аспекты повреждения и компенсации. Проблемы алкоголизма и здоровый образ жизни: Тез. докл. - Гродно, 1989. - С. 89. (соавт. Н.Н. Когалевская).

4. Нарушения неспецифической резистентности организма у больных сахарным диабетом и возможность их коррекции ретаболилом // Материалы 5-й Гродненской областной конференции молодых ученых и специалистов "Молодежь в ускорении научно-технического прогресса": Тез. докл. - Гродно, 1989. - с. 109.

5. Характеристика показателей центральной гемодинамики у больных сахарным диабетом // Организационно-методические и медицинские проблемы в охране здоровья населения: Тез. докл. науч.-практ. конф., посв. 40-летию обл. клин. б-цы. - Гродно, 1989. - С. 63 (соавт. В.Г. Тишковский, А.В. Гладкевич, Р.М. Авер).