

# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## № 1

## ТОМ 8

## 2008

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Ткаченко Б. И. — академик РАМН, главный редактор,  
 Дуданов И. П. — член-корреспондент РАМН, заместитель главного редактора,  
 Нагорнев В. А. — академик РАМН, заместитель главного редактора,  
 Шабанов П. Д. — профессор, ответственный секретарь,  
 Артамонова В. Г. — академик РАМН,  
 Айламазян Э. К. — академик РАМН,  
 Ерюхин И. А. — член-корреспондент РАМН,  
 Иванова В. В. — член-корреспондент РАМН,  
 Игнатов Ю. Д. — академик РАМН,  
 Кетлинский С. А. — член-корреспондент РАМН,  
 Лобзин Ю. В. — академик РАМН,  
 Мазуров В. И. — член-корреспондент РАМН,  
 Скоромец А. А. — академик РАМН,  
 Семиглазов В. Ф. — член-корреспондент РАМН,  
 Селиванов Е. А. — член-корреспондент РАМН,  
 Щербо А. П. — член-корреспондент РАМН.

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Беляков Н. А. — академик РАМН,  
 Гайдар Б. В. — академик РАМН,  
 Гриненко А. Я. — академик РАМН,  
 Киселев О. И. — академик РАМН,  
 Корнева Е. А. — академик РАМН,  
 Корнилов Н. В. — член-корреспондент РАМН,  
 Климов А. Н. — академик РАМН,  
 Медик В. А. — член-корреспондент РАМН,  
 Напалков Н. П. — академик РАМН,  
 Симбирцев С. А. — член-корреспондент РАМН,  
 Сидоров П. И. — академик РАМН,  
 Софронов Г. А. — академик РАМН,  
 Тотолян А. А. — академик РАМН,  
 Шабров А. В. — академик РАМН,  
 Шлякто Е. В. — член-корреспондент РАМН,  
 Хавинсон В. Х. — член-корреспондент РАМН,  
 Яицкий Н. А. — академик РАМН,  
 Borland R. — профессор (Австралия),  
 Ferreti J. — профессор (США).



*Журнал издается при финансовой поддержке ОАО «Кондопога»*

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ РАН.  
 Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе  
 по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., 69/71, Северо-Западное отделение Российской  
 академии медицинских наук, Редакция журнала «Медицинский академический журнал».  
 Тел.: (812) 542-4397; Факс: (812)234-9487; E-mail: shabanov@mail.rcom.ru

Журнал зарегистрирован Территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области  
 Министерства РФ по делам печати, телевидения и средств массовых коммуникаций.  
 Свидетельство о-регистрации ПИ № 2-4952 от 17.01.2001-г.

© Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук

Научная сессия общего собрания СЗО РАМН  
прошла при поддержке фирм:

АВЕНТИС ФАРМА

БЕРЛИН-ХЕМИ группа МЕНАРИНИ

НОВО НОРДИКС А О

ЭЛИ ЛИЛЛИ ВОСТОК С. А.

Президиум Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук



# ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Материалы Научной сессии общего собрания  
Северо-Западного отделения РАМН

## **Организационный комитет**

Председатель – академик РАМН *Ткаченко Б. И.*

Заместитель председателя – академик РАМН *Беляков Н. А.*

Члены организационного комитета:

академик РАМН *Тотоян А. А.*,

академик РАМН *Яицкий Н. А.*,

академик РАМН *Нагорнев В. А.*,

член-корреспондент РАМН *Мазуров В. И.*,

член-корреспондент РАМН *Майстренко Н. А.*

Ответственный секретарь – профессор *Столос С. В.*

Место проведения:

Санкт-Петербургская

медицинская академия последипломного образования

## СОДЕРЖАНИЕ

Яницкий Н. А., Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Гринева Е. Н., Бреговский В. Б., Бабенко А. Ю. Актуальные вопросы кардиоваскулярной эндокринологии .....	6
Сапронов Н. С., Федотова Ю. О., Масалова О. О. Взаимодействие нервных и гормональных факторов в реализации высших функций мозга.....	12
Айламазян Э. К., Потин В. В., Крихели И. О., Логинов А. Б., Мусаева Т. Т., Ткаченко Н. Н., Шелаева Е. В. Щитовидная железа и репродукция .....	22
Мазуров В. И., Шустов С. Б. Гормональные механизмы регуляции процессов адаптации человека к экстремальным воздействиям внешней среды .....	29
Лобзин Ю. В., Халимов Ю. Ш. Роль инфекции в развитии эндокринных нарушений у человека .....	39
Кетлинский С. А. Взаимосвязь между гормонами и цитокинами в регуляции гипоталамус-гипофизарной- адреналовой оси .....	51
Гранов А. М., Виноградов В. М., Шалек Р. А., Ялынич Н. Н., Карлин Д. Л., Пушкарева Т. В., Копанева М. В. Стереотактическое протонное облучение аденом гипофиза – опыт ФГУ РНЦРХТ Росмедтехнологий .....	60
Майстренко Н. А., Басос С. Ф., Курьгин Ал. А., Гуревич Л. Е. Хирургические аспекты нейроэндо- кринных опухолей поджелудочной железы .....	69
Симбирцев С. А., Бубнов А. Н., Федотов Ю. Н. Проб- лемы клинической тиреологической и пути их решения ..	80
Фрейдлин И. С., Тотолян Арег А., Акимова Т. А., Лапин С. В. Новые подходы к иммунологической диагностике полиэндокринопатий .....	88
Тотолян А. А., Гупалова Т. В., Палагнюк В. Г. Диагностика микроальбуминурии как критерия риска развития диабетической нефропатии .....	101
Трофимова Т. Н., Смоленцева Н. В. Оценка эффективности лучевых методов исследования в диагностике новообразований надпочечников .....	108
Беляков Н. А., Чубриева С. Ю. Сахарный диабет как основной компонент патогенеза метаболического синдрома .....	116
Зайчик А. М. Молекулярно-биологические основы нарушений гуморальной регуляции при сахарном диабете .....	127
Семиглазов В. Ф., Берштейн Л. М., Семенова Н. В., Карпова И. А., Мерабишвили В. М. Новые доказательства связи онкопатологии с сахарным диабетом .....	139
Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Влияние тетрапептида на течение экспериментального сахарного диабета .....	145
Мазуров В. И., Ворохобина Н. В., Кузнецова А. В., Семенова Н. В. Инновационные технологии в лечении сахарного диабета .....	152
Нагорнев В. А., Денисенко А. Д. Сахарный диабет и атеросклероз .....	159
Шабров А. В., Котова С. М. Сахарный диабет и сердечно-сосудистая система .....	167

## CONTENTS

Yaitskii N. A., Blagosklonnaja Y. V., Shlakhto E. V., Grineva E. N., Bregovskii V. B., Babenko A. Y. Actual issues in cardiovascular endocrinology .....	6
Sapronov N. S., Fedotova Y. O., Masalova O. O. Interaction of neural and hormonal factors in realization of cognitive functions of the brain.....	12
Ailamazyan E. K., Potin V. V., Krikheli I. O., Loginov A. B., Musayeva T. T., Tkachenko N. N., Shelayeva E. V. Thyroid gland and reproduction .....	22
Masurov V. I., Shustov S. B. Hormonal mechanisms of the regulation human's processes adaptation to extreme influences of the environment .....	29
Lobzin Yu. V., Khalimov Yu. Sh. The role of infection in formation of human endocrine disorders .....	39
Ketlinskiy S. A. Interrelations between hormones and cytokines in regulation of hypothalamus-pituitary- adrenal axis .....	51
Granov A. M., Vinogradov V. M., Shalek R. A., Yalynich N. N., Karlin D. L., Pushkareva T. V., Kopaneva M. V. Stereotactic proton beam irradiation of the pituitary gland adenomas – experience of the federal center for radiology and surgical technologies .....	60
Maystrenko N. A., Basos S. F., Kurygin Al. A., Gurevich L. E. The surgical aspects neuroendocrine tumors of pancreas .....	69
Simbirtsev S. A., Bubnov A. N., Fedotov Y. N. Problems of clinical thyroidology and ways to solve them .....	80
Freidlin I. S., Totolian Areg A., Akimova T. A., Lapin S. V. New approaches to immunological diagnostics of polyendocrinopathies .....	88
Totolian A. A., Gupalova T. V., Palagnuk V. G. Microalbuminuria as a risk criterion for diabetic nephropathy development .....	101
Trofimova T. N., Smolentseva N. V. Diagnostical efficacy of radiological investigations of adrenal neoplasmas .....	108
Belyakov N. A., Tchoubrieva S. Yu. Relationship of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus .....	116
Zaichik A. M. Molecular and biological basis of humoral regulation disturbances in diabetes mellitus .....	127
Semiglazov V. F., Bershtein L. M., Semionova N. V., Karpova I. A., Merabishvili V. M. New evidence of connection between oncopathology and diabetes mellitus .....	139
Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Tetrapeptide effect on experimental diabetes mellitus .....	145
Mazurov V. I., Vorokhobina N. V., Kuznetsova A. V., Semenova N. V. Innovates technology in treatment of diabetes mellitus .....	152
Nagornev V. A., Denisenko A. D. Diabetes mellitus and atherosclerosis .....	159
Shabrov A. V., Kotova S. M. Diabetes mellitus and cardiovascular system .....	167

<b>Одинак М. М., Живолупов С. А., Токарева Д. В.</b> Современные представления об этиопатогенезе и лечении дисметаболических полиневропатий (спорные вопросы диагностики и терапии) .....	173	<b>Odinak M. M., Zhivolupov S. A., Tokareva D. V.</b> Contemporary notions about the aetiopathogenesis and treatment of dismetabolic polyneuropathies (vexed questions of diagnostics and treatment) .....	173
<b>Баранов В. С., Баранова Е. В.</b> Нутригеномика и генетическое тестирование в профилактике и лечении сахарного диабета .....	181	<b>Baranov V. S., Baranova E. V.</b> Nutrigenomics, gene testing in prevention and treatment of diabetes mellitus type 1 and 2 .....	181
<b>Балашевич Л. И.</b> Диабетическая ретинопатия и макулопатия (патогенез, классификация и методы лечения) .....	189	<b>Balashевич L. I.</b> Diabetic pethinopathy and maculopathy (pathogenesis, classification and treatment) .....	189
<b>Поташов Л. В., Семенов Д. Ю., Фигурина Т. Д., Борискова М. Е., Панкова П. А., Сечкарева В. Н., Фещенко Н. С.</b> Современные проблемы диагностики и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы .....	197	<b>Potashov L. V., Semyonov D. Yu., Figurina T. D., Boriskova M. E., Pankova P. A., Sechkaryova V. N., Feshchenko N. S.</b> Modern problems of diagnostics and surgical treatment of thyroid gland diseases .....	197
<b>Багненко С. Ф., Гольцов В. Р., Алексеенко О. В.</b> Сахарный диабет у больных острым панкреатитом: клиническая картина и принципы лечения .....	204	<b>Bagenko S. F., Goltsov V. R., Aleksenko O. V.</b> Diabetes mellitus in patients with acute pancreatitis. Clinical picture and principles of treatment .....	204
<b>Шнейдер Ю. А., Кузнецов К. В., Красиков А. В.</b> Коронарное шунтирование у больных сахарным диабетом .....	211	<b>Shneyder Yu., Kuznetsov K., Krasikov A.</b> Coronary artery bypass surgery in patients diabetes mellitus .....	211
<b>Левашев Ю. Н., Елькин А. В., Репин Ю. М.</b> Хирургическое лечение туберкулеза легких в сочетании с сахарным диабетом .....	217	<b>Levashev Yu., Elkin A., Repin Yu.</b> Surgical treatment of pulmonary tuberculosis combined with diabetes .....	217
<b>Ерьюхин И. А., Шляпников С. А.</b> Сепсис и диабет: патогенетические параллели и перекрестки .....	223	<b>Eryukhin I. A., Shlyapnikov S. A.</b> Sepsis and diabetes mellitus. Pathogenetic parallels and crossroads .....	223
<b>Вебер В. Р., Копина М. Н.</b> Метаболический синдром в перименопаузальном периоде .....	229	<b>Veber V. R., Kopina M. N.</b> Metabolic syndrome in perimenopausal period .....	229
<b>Селиванов Е. А., Глазанова Т. В., Бубнова Л. Н., Мазуров В. И.</b> Иммунологические особенности органоспецифических аутоиммунных эндокринных заболеваний .....	237	<b>Selivanov E. A., Glazanova T. V., Bubnova L. N., Mazurov V. I.</b> Immune characteristics of organospecific autoimmune endocrine diseases.....	237
<b>Козлов В. А.</b> Особенности течения воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии у больных сахарным диабетом .....	242	<b>Kozlov V. A.</b> Peculiarities of inflammatory diseases of odontogenic etiology in diabetes mellitus patients .....	242
<b>ЮБИЛЕЙ</b> <b>Отеллин Владимир Александрович</b> к 70-летию со дня рождения .....	248	<b>JUBILEY</b> <b>Otellin Vladimir Alexandrovich</b> on the 70 <sup>th</sup> anniversary .....	248

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Академик РАМН ЯИЦКИЙ Н. А.\*; БЛАГОСКЛОННАЯ Я. В.\*;  
 член-корреспондент РАМН ШЛЯХТО Е. В.\*\*; ГРИНЕВА Е. Н.,  
 БРЕГОВСКИЙ В. Б., БАБЕНКО А. Ю.

\*ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
 им. акад. И. П. Павлова»,

\*\*Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии, Санкт-Петербург

Яицкий Н. А., Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Гринева Е. Н., Бреговский В. Б., Бабенко А. Ю. Актуальные вопросы кардиоваскулярной эндокринологии // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 6–12. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, 197022, ул. Л. Толстого, 6/8; Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии, Санкт-Петербург, 197022.

Статья посвящена актуальным вопросам кардиоваскулярной эндокринологии. Сердечно-сосудистая и эндокринная системы тесно связаны между собой. Сердце и сосуды, являясь мишенью действия гормонов, одними из первых страдают при заболевании эндокринных органов. Сердечно-сосудистые заболевания – не только ранний симптом патологии эндокринной системы, но часто и основная причина смерти таких больных. Фундаментальные исследования в эндокринологии уже широко используются в кардиологии. Дальнейшее изучение эндокринных заболеваний, безусловно, будет способствовать более успешному лечению и профилактике болезней сердца.

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистые болезни, эндокринология, сахарный диабет, болезни щитовидной железы, акромегалия, синдром поликистозных яичников, гормональная заместительная терапия, профилактика, лечение.

Yaitskii N. A., Blagosklonnaja Y. V., Shlakhto E. V., Grineva E. N., Bregovskii V. B., Babenko A. Y. Actual issues in cardiovascular endocrinology // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 6–12. I. P. Pavlov State Medical University, 197022, St. Petersburg; Cardiovascular diseases, endocrinology, treatment, prevention, St. Petersburg.

Article deals with the problems of cardiovascular endocrinology. Throughout medical science, there are very few areas where basic science investigation links as closely to clinical observations and therapy as in the field of cardiovascular endocrinology. Cardiovascular abnormalities are not only early symptoms of endocrine diseases, but they are the leading cause of patients' death. Results of fundamental investigations in endocrinology are being widely used in cardiology. Further study of endocrine disease will favour successful treatment and prevention of cardiovascular diseases.

*Key words:* Cardiovascular diseases, endocrinology, diabetes mellitus, thyroid pathology, treatment, prevention.

Как известно, гормоны принимают участие в регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) в норме и играют существенную роль в развитии многих патологических состояний. Более того, изменения в деятельности ССС часто являются ведущими клиническими признаками нарушения функции того или иного эндокринного органа, которые, в свою очередь, могут определять прогноз не только для здоровья, но и жизни пациента.

Даже беглый взгляд на гормоны позволяет сделать некоторые важные выводы об их ключевой роли в обеспечении нормальной работы ССС. Так, в поддержании системного артериального давления принимают непосредственное участие, как минимум, система ренин-ангиотензин-альдостерон, кортизол, адреналин. Адекватный сердечный выброс обеспечивают тиреоидные гормоны и гормон роста, в регуляции водно-электролитного баланса принимает участие аргинин-вазопрессин. Условия для возникновения нормального возбуждения и проведения импульса в сердце создают, наряду с другими

участниками, паратиреоидный гормон и гормоны щитовидной железы (ЩЖ).

Нарушения со стороны ССС, ассоциированные с патологическими изменениями в эндокринных органах, были замечены задолго до открытия большинства гормонов и понимания их специфического действия на органы и ткани. Более 200 лет назад Галлеб Пари впервые обнаружил связь между ССС и эндокринным органом. Он описал женщину с зобом и сердцебиениями, у которой «каждая систола сотрясала всю грудную клетку» [23].

На сегодняшний день в медицинской литературе представлен широкий спектр патологических синдромов со стороны ССС, возникающих в результате заболеваний эндокринных органов. Тщательное и внимательное изучение эндокринных болезней может способствовать не только раннему их выявлению и правильному лечению, но также профилактике и лечению сердечно-сосудистых болезней (ССБ).

Особое значение в развитии ССБ имеет нарушение углеводного обмена. Используемый в современ-

ной литературе термин «дисгликемия» включает в себя широкий спектр нарушений углеводного обмена, от повышенного уровня гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе до явного сахарного диабета (СД).

СД 2 типа – одно из самых распространенных заболеваний. Число больных этой серьезной патологией стремительно увеличивается. Так, ожидается, что к 2010 г. число больных СД 2 типа увеличится до 220 млн по сравнению со 150 млн в настоящее время [8]. Основная причина заболеваемости и смертности больных СД – патология сердечно-сосудистой системы. От болезней сердца взрослые больные СД умирают в 2–4 раза чаще, чем без него [10].

Существует несколько патогенетических механизмов, посредством которых СД приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из известных и доказанных является гипергликемия. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что введение 75 г глюкозы сопровождается развитием оксидативного стресса вследствие увеличения свободных радикалов (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) в лейкоцитах и мононуклеарах. Помимо индукции оксидативного стресса, глюкоза может оказывать провоспалительный эффект путем увеличения в крови таких провоспалительных транскрипционных факторов, как ядерный фактор κB (Nf-κB), активатор протеина-1 и индуцируемый гипоксией фактор – α [2, 14]. Кроме того, глюкоза способна увеличивать экспрессию генов, регулирующих продукцию фактора некроза опухоли – α, интерлейкина-6 [18]. Таким образом, внутривенно введенная глюкоза обладает явными провоспалительными свойствами, особенно в условиях супрессии продукции инсулина.

Связанная с СД гипергликемия является наиболее изученным фактором риска ССБ. В эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что риск инфаркта миокарда (ИМ) среди больных СД без ИМ в анамнезе был подобен таковому у перенесших ИМ, но не страдающих СД [21]. Результаты DCCT (исследование по контролю диабета и его осложнений) показали, что тщательный интенсивный контроль глюкозы крови с помощью 3 и более инъекций инсулина в день сопровождается редукцией ССБ [28]. По сравнению с традиционной инсулинотерапией (1 или 2 инъекции инсулина в день) интенсивный режим приводил к уменьшению риска ССБ на 42% и смерти от ССБ на 57%. Известно также, что гипергликемия значительно ухудшает прогноз больных, подвергшихся реваскуляризации коронарных сосудов.

По данным многих исследований, доклинические стадии СД (нарушенная гликемия натощак и, особенно, нарушенная толерантность к глюкозе)

также ухудшают прогноз больных с сердечно-сосудистой патологией [16, 19].

Гипергликемия – частый спутник больных, находящихся в тяжелом состоянии (ранний период после кардиохирургической операции, ранние стадии ИМ), причем у части больных в анамнезе отсутствуют указания на СД. Так, клинические исследования показали, что до 50% больных инфарктом миокарда (ИМ) и кардиохирургических больных имеют гипергликемию (в том числе, лица без СД в анамнезе) [17].

Гипергликемия, выявленная впервые у такого больного, может быть проявлением недиагностированного ранее СД, доклинических стадий СД или так называемой «стрессорной» гипергликемией. «Стрессорная» гипергликемия, обнаруживаемая у тяжелых больных, долгое время расценивалась как адаптивный механизм, позволяющий обеспечить достаточным количеством энергии инсулиннезависимые ткани (эритроциты, центральную нервную систему, в частности). Однако в последние годы появляется все больше и больше данных об ассоциации гипергликемии любого генеза с неблагоприятным исходом у кардиохирургических больных, больных ИМ и острым коронарным синдромом [12, 17]. В недавнем исследовании Gustafsson I. и соавт. показано, что уровень гликированного гемоглобина (Hb A<sub>1c</sub>) может служить потенциальным предиктором смертности больных с высоким риском ИМ, не имевших в анамнезе СД [20].

Таким образом, уровень глюкозы в крови является независимым предиктором смертности больных с сердечно-сосудистой патологией, независимо от наличия или отсутствия СД в анамнезе.

Сегодняшние стандарты лечения больных СД включают протоколы ведения как больных острым коронарным синдромом (ОКС) и ИМ, так и больных во время кардиохирургического вмешательства и в ранний послеоперационный период. Интенсивная инсулинотерапия, предлагаемая практически всеми протоколами, существенно снизила послеоперационные осложнения и летальность больных СД, перенесших аорто-коронарное шунтирование (АКШ) [17]. Сегодня, однако, не существует «идеального» протокола ведения больных СД, переносящих ИМ или АКШ. По мнению исследователей, «идеальный» протокол должен привести к достижению целевого уровня глюкозы в течение определенного промежутка времени, без риска развития опасной для жизни больного гипогликемии, быть легким в исполнении, т. е. требующим участия, в основном, медицинской сестры и минимального участия врача [35].

Таким образом, на сегодняшний день среди исследователей, занимающихся этой проблемой, сфор-

мировалось мнение о необходимости проведения клинических исследований по разработке протокола ведения больных ИМ и во время АКШ, который бы существенно уменьшил послеоперационные осложнения и летальность, а также улучшил качество жизни таких больных [33].

В недавнем Консенсусе Американской Диабетической Ассоциации (АДА) и Американской Ассоциации Сердца (ААС) представлены рекомендации по снижению частоты болезней сердца, инсульта и СД [15]. Авторы указали, что 1) рост заболеваемости СД связан с увеличением числа больных ожирением, 2) ожирение вносит вклад в развитие артериальной гипертензии, дислипидемии, а также других факторов риска ССБ и 3) центральное, или туловищное, ожирение ассоциировано с высоким риском ССБ, даже в отсутствие нарушений углеводного обмена. И АДА и ААС настойчиво рекомендовали оценку глобального риска ССБ и СД в общей популяции (здоровых людей), обращая особое внимание на идентификацию и лечение гипертензии, ожирения, дислипидемии и предиабета (нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к углеводам). Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции мало изучена. Между тем оценка вклада этих факторов в развитие болезней сердца и их модификация могут способствовать снижению заболеваемости и смертности от ССБ [19].

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН), являясь серьезным осложнением СД, не только существенно снижает качество жизни у больных СД, но и значительно влияет на их выживаемость. При этом механизмы развития и подходы к диагностике и лечению этого состояния, прежде всего со стороны КВС, во многом остаются невыясненными и спорными. К классическим кардиоваскулярным симптомам ДАН относят тахикардию покоя, ортостатическую недостаточность, безболевою ишемию миокарда, а также снижение толерантности к физической нагрузке. Если явные клинические проявления ДАН, как правило, появляются через несколько лет после начала СД, то признаки субклинической автономной дисфункции могут выявляться достаточно рано, уже в течение первого года заболевания. В связи с этим в настоящее время наибольший интерес вызывает проблема ранней диагностики автономной дисфункции и методов ее коррекции в целях снижения сердечно-сосудистой смертности, в том числе внезапной смерти.

Механизмы, ответственные за поражение автономных нервов, разнообразны и включают прямое токсическое влияние гипергликемии, накопление продуктов конечного гликозилирования, сосудистую недостаточность, аутоиммунное повреждение,

недостаток факторов роста, в частности нейротрофинов. Распространенность ДАН зависит от стажа диабета, характеристик выборки и методов диагностики и колеблется в широких пределах – от 7 до 90%. В последние годы в качестве скрининговых методов выявления автономной дисфункции при СД, помимо стандартных тестов Эвинга, часто используется анализ variability сердечного ритма (ВСР). Согласно наиболее крупным исследованиям (Оксфорд, Великобритания), распространенность ДАН при оценке ВСР составляет 16,7% [34]. По данным, полученным в нашем Центре, при обследовании более 200 больных с сахарным диабетом при помощи спектрального анализа ВСР было установлено, что признаки ДАН отмечаются у 21% больных с длительностью заболевания менее 10 лет. Частота выявления ДАН у больных с продолжительностью СД более 10 лет увеличивалась до 43%, при этом у больных с синдромом диабетической стопы распространенность данной патологии достигала 100%. Наиболее выражена автономная дисфункция у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией Шарко.

В настоящее время в связи с увеличением количества кардиохирургических вмешательств у больных СД внимание исследователей привлечено также к роли ДАН в повышении частоты осложнений при кардиохирургии [36]. Последнее обстоятельство связывают с тем, что автономная дисфункция приводит к недостаточному компенсаторному гемодинамическому ответу на вазодилатацию, вызываемую анестезией, а также с нарушением автономного контроля при гипотермии. Таким образом, изучение вклада ДАН в развитие осложнений после АКШ и попытка предотвращения последних – актуальная проблема современной диабетологии.

По разным данным, в структуре синдрома диабетической стопы (СДС) нейроишемическая и ишемическая формы составляют от 35 до 55% всех случаев, а в отделениях гнойной хирургии доля таких пациентов приближается к 60% [24]. Хорошо известно, что с диабетической макроангиопатией нижних конечностей ассоциируется высокий риск развития язвенного дефекта стопы [1]. Распространенность данного осложнения СД по результатам пальпации пульсации периферических артерий относительно невысока – не более 13% [4]. Однако, вследствие особенностей, характерных для атеросклероза артерий нижних конечностей при СД, наибольшее значение эта патология приобретает при наличии язвенно-некротического дефекта на стопе. Наличие артериальной недостаточности является независимым фактором риска ампутации конечности. Доказано также наличие взаимосвязи между вероятностью заживления язвенного или послеоперационного



дефекта и степенью тяжести ишемии: при  $\text{tPO}_2$  менее 20 мм рт. ст. шансы на заживление без реваскуляризации близки к нулю [36]. Больные с макроангиопатией нижних конечностей также характеризуются крайне высоким риском КВБ, причем при отсутствии язвенного дефекта стопы вероятность развития последних за 5-летний срок превышает таковую ампутации нижней конечности.

Высокая распространенность клинически значимой ишемии среди больных с гнойно-некротическими поражениями стоп диктует необходимость широкого внедрения реваскуляризации у данной категории больных. Следует отметить, что в настоящее время большее распространение приобрели эндоваскулярные вмешательства. Это связано с особенностями поражения периферических артерий у больных СД, дороговизной шунтирующих операций, сложностью выполнения шунтирования в pedalные артерии и высоким операционным риском при таких вмешательствах. Кроме того, известно, что ожидаемая продолжительность жизни у больных с макроангиопатией и, тем более, с язвой стопы на этом фоне невелика, поэтому ангиопластика призвана наименее травматичным путем, с наименьшим риском осложнений, купировать ишемию и создать условия для заживления данного дефекта или провести успешную операцию в пределах стопы.

В последние годы активно обсуждается роль как явной, так и субклинической дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) в развитии патологии сердечно-сосудистой системы: нарушений сердечного ритма, развитии гипертрофии миокарда, а также атеросклероза коронарных артерий. Тиреоидные гормоны оказывают сложные разнонаправленные эффекты на гемодинамические, структурные параметры ССС и показатели липидного обмена. Патологические эффекты явной дисфункции ЩЖ хорошо изучены, данные о влиянии субклинических нарушений функции ЩЖ противоречивы, однако во многих исследованиях показано, что последние могут вызывать патологические изменения в сердечно-сосудистой системе. Так, у больных субклиническим гипотиреозом (СГ) обнаруживают диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка, нарушение сократительной функции миокарда при физической нагрузке, увеличение холестерина и атерогенных фракций липидов, нарушение коагуляционной и фибринолитической активности крови. Кроме того, сегодня показано, что у лиц с СГ увеличен риск КВБ и, в частности, ИМ [31]. Анализируя у больных ИБС зависимость выраженности коронарного атеросклероза по данным коронарографии от сывороточной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), мы обнаружили, что у лиц с  $\text{ТТГ} > 6$  мМЕ/л многососу-

дистое поражение коронарного русла встречалось гораздо чаще (89% случаев) по сравнению с теми, значения ТТГ у которых были ниже 6 мМЕ/л (62% случаев).

В недавнем исследовании S. Razvi и соавт. показали, что лечение субклинического гипотиреоза тироксином способно уменьшить частоту сердечно-сосудистой смертности больных на 10% в течение 10 лет [30]. Однако, по данным N. Saraccio и соавт., заместительная терапия тироксином не только улучшала сердечно-сосудистые параметры у больных субклиническим гипотиреозом, но и приводила к развитию ятрогенного тиреотоксикоза у части больных [9].

Влияние субклинического тиреотоксикоза (СТ) изучено довольно хорошо, между тем многие вопросы остаются спорными. Известно, например, что СТ приводит к синусовой тахикардии, увеличению числа суправентрикулярных экстрасистол, фибрилляции предсердий, увеличению массы миокарда левого желудочка и развитию легочной гипертензии, нарушению диастолической функции ЛЖ [5, 6].

Исследования, выполненные в Центре совместного с СПбГМУ им. И.П. Павлова, показали достоверное увеличение массы миокарда левого желудочка у больных СТ ( $96,9 \pm 5,6$  г/м<sup>2</sup>) по сравнению с контрольной группой ( $78,5 \pm 3,2$  г/м<sup>2</sup>) и легочной гипертензии (у 29,9% обследованных).

В последние годы появились работы, в которых изучается состояние эндотелиальной функции при тиреотоксикозе. Так, у больных явным тиреотоксикозом выявлено повышение фактора Виллебранда – важного фактора эндотелиальной дисфункции, свидетельствующего об увеличении тромбогенной активности [7], однако подобные исследования практически отсутствуют у больных СТ. По нашим данным, при СТ уровень фактора Виллебранда достоверно выше, чем в группе здоровых лиц, однако за верхнюю границу нормы значения показателя выходят лишь у небольшого процента обследованных. В то же время нельзя исключить, что именно повышение тромбогенной активности эндотелия и нарушение других его функций являются причиной повышения частоты тромбоэмболий и сердечно-сосудистой смертности у больных, как явным, так и СТ.

Таким образом, своевременное выявление субклинической дисфункции ЩЖ и адекватное лечение таких больных способны предотвратить у них серьезные патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Важным также представляется выбор популяции пациентов и значений тиреотропного гормона, при которых лечение тироксином будет профилактировать сердечно-сосудистые болезни, не увеличивая риска последних.

ГР и ИФР-1 играют важную роль в развитии сердца у ребенка и являются модуляторами структуры и функции сердца у взрослых. Как недостаток, так и избыток ГР способен вызывать серьезные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы.

Хроническая избыточная продукция гормона роста, обычно вызванная аденомой передней доли гипофиза, носит название акромегалии. Изменения, развивающиеся в сердце у больных акромегалией (при теоретическом отсутствии других причин), называют акромегалической кардиомиопатией (АК). Наиболее общей чертой АК является концентрическая, часто бивентрикулярная, гипертрофия миокарда. Причем гипертрофия миокарда возникает, вероятно, на ранних стадиях болезни. По нашим данным, 83,3% больных акромегалией имели гипертрофию миокарда левого желудочка. К другим кардиоваскулярным проявлениям акромегалии относят нарушения ритма (включая жизненно опасные, желудочковые) и проводимости, поражение клапанного аппарата сердца, а также нарушение углеводного обмена. До применения эффективных способов лечения акромегалии 80% больных умирало от кардиоваскулярных болезней в возрасте до 60 лет [11]. Серьезным проявлением болезни считается синдром сонного апноэ. Исследования, выполненные в Центре, выявили синдром сонного апноэ у 1/3 больных акромегалией. Прогноз больных акромегалией значительно улучшается при раннем выявлении заболевания и своевременном его лечении. В этой связи поиск ранних симптомов и, возможно, именно со стороны кардиоваскулярной системы является крайне важным для больных акромегалией.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) обнаруживают у 5–10% женщин репродуктивного возраста. В целом ряде исследований показано, что для этих женщин характерно более частое наличие инсулинорезистентности, чем в популяции, независимо от индекса массы тела, более атерогенный липидный профиль, повышение риска развития сахарного диабета типа 2 и сердечно-сосудистой патологии. Так, по разным данным, от 30 до 40% женщин с СПКЯ имеют нарушение толерантности к глюкозе и около 10% – СД 2 типа в четвертой декаде жизни [3]. Таким образом, выявление этого синдрома у женщины свидетельствует о наличии у нее повышенного риска СД и кардиоваскулярных болезней. Лечение таких женщин направлено в основном на восстановление фертильности и предупреждение гиперплазии и рака эндометрия [13, 27]. Однако перспективным аспектом этой проблемы является, безусловно, уточнение общих механизмов развития как СПКЯ, так и механизмов, предрасполагающих к

развитию болезней сердца, а также попытка их коррекции.

Мнение о том, что эстрогены надежно защищают женщину от кардиоваскулярных болезней, подтверждено множеством наблюдательных клинических исследований [29]. Однако рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (HERS, WHI) разочаровали многих, продемонстрировав увеличение риска кардиоваскулярных болезней у женщин в постменопаузе, на фоне гормональной заместительной терапии (ГЗТ) половыми стероидами (как эстрогенами и прогестагенами, так и эстрогенами только) [26, 32]. Одной из причин досрочного прекращения исследования WHI была в 2 раза большая частота развития венозных эмболий у женщин, получавших ГЗТ [22]. Однако тщательный анализ подгрупп женщин, включенных в исследование WHI, показал, что окружность талии, индекс массы тела, уровень общего холестерина и холестерина липидов низкой плотности у женщин, использовавших ГЗТ в течение первого года, были меньше, чем в группе женщин, получавших плацебо. Более того, к концу исследования выявляемость СД у женщин на ГЗТ составила 3,5% по сравнению с 4,2% в группе, получавшей плацебо [25]. Таким образом, можно сказать, что ГЗТ у женщин способствует уменьшению факторов риска ИБС. Итак, многие вопросы, касающиеся ГЗТ, остаются нерешенными. К ним следует отнести следующие: 1) какого возраста должна быть популяция женщин? 2) какова оптимальная длительность ГЗТ? 3) какими должны быть доза и способ введения эстрогена? и, наконец, 4) какой прогестаген следует предпочесть для профилактики кардиоваскулярных болезней у женщин?

Это лишь небольшая часть проблем кардиоваскулярной эндокринологии, которую пытаются решить ученые всего мира.

### Литература

1. Adler A., Stevens R., Neil A. et al. UKPDS 59: Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 894–899.
2. Aljada A., Ghanim H., Mahanty P. et al. Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factors and matrix metalloproteinase in mononuclear cells, and in plasma tissue factor and concentrations // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. P. 51–57.
3. American association of clinical endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome // *Endocr. Pract.* 2005. Vol. 11. P. 126–134.

4. American Diabetes Association. Consensus statement: Peripheral arterial disease in people with diabetes // *Clin. Diab.* 2004. Vol. 22. P. 181–189.
5. Auer J., Scheibner P., Mische T. et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. // *Am. Heart J.* 2001. Vol. 142. P. 838–842.
6. Biondi B., Palmieri E. A., Lombardi G. et al. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137. P. 904–914.
7. Burggraaf J., Lalezari S., Emeis J. J. et al. Endothelial function in patients with hyperthyroidism before and after treatment with propranolol and thiamazol // *Thyroid.* 2001. Vol. 11. № 2. P. 153–160.
8. Buse J. B., Polonsky K. S., Burant C. F. Type 2 Diabetes Mellitus. Ch. 29 // In Section 8 – Disorders of Carbohydrate and Lipid Metabolism Larsen: Williams. Textbook of Endocrinology, 10th ed.
9. Caraccio N., Ferrannini E., Monzani F. et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 89. P. 2099–2106.
10. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2003. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2004. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet.htm>. Accessed August 30, 2005.
11. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25. P. 102–152.
12. Dandona P., Chaudhuri A., Granim H. et al. Effect of hyperglycemia and insulin in acute coronary syndrome // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99. P. 12H–19H.
13. De Leo V., la Marca A., Petraglia F. et al. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome // *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24. P. 633–667.
14. Dhindsa S., Tripathy D., Mohanty P. et al. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factors – kB in mononuclear cells // *Metabolism.* 2004. Vol. 53. P. 330–334.
15. Eckel R. H., Kahn R., Robertson R. M., Rizza R. A. Preventing cardiovascular disease and diabetes: A call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. P. 1697–1699.
16. Fuller J. H. Coronary – heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study // *Lancet.* 1980. Vol. 1. P. 1373–1376.
17. Furnary A. P., Braithwaite S. S. Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98. P. 557–564.
18. Ghanim H., Aljada A., Hofmeyer D. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 1564–1571.
19. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 9 (suppl. C). P. C3–C74.
20. Gustafsson I., Kistorp C., James M. K. Unrecognized glycometabolic disturbance as measured by hemoglobin A1c is associated with a poor outcome after acute myocardial infarction // *Am. Heart J.* 2007. Vol. 154. P. 470–476.
21. Haffner S. M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and prior myocardial infarction // *NEJM.* 1998. Vol. 339. P. 229–234.
22. Howard B. V., Kuller L., Langer R. et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: The Women’s Health Initiative Observational Study // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 1462–1470.
23. Klein I. Endocrine Disorders and Cardiovascular Disease. Ch. 79 // In Part X – Cardiovascular Disease and Disorders of Other Organs., Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed.
24. Levin and O’Neal’s: The diabetic foot / Ed. Bowker J. and Pfeifer M. 2001. Ch. 28. P. 607–635.
25. Margolis K. I., Bonds D. E., Rodabough R. J. et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women’s Health Initiative Hormone Trial // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. P. 1175–1187.
26. Mohandas B., Mehta J. Lessons from hormone replacement therapy trials for primary prevention of cardiovascular disease // *Cur. Opin. Cardiol.* 2007. Vol. 22. P. 434–442.
27. Morin-Papunen L., Rautio K., Ruokonen A. et al. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 4649–4654.
28. Nathan D. M., Cleary P. A., Backlund J. Y. Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 2643–2653.
29. Prentice R. L., Langer R. D., Stefanick M. L. et al. Combined analysis of women’s health initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease // *Am. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 163. P. 589–599.
30. Razvi S., Igoe L., Keeka G. et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: a randomized crossover trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 1715–1723.

31. Rodondi N., Anjesky D., Vittinghoff E. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart diseases: meta-analysis // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. P. 541–551.
32. Stefanick M., Cochrane B., Hsia J. et al. The women's health initiative postmenopausal hormone trials: overview and baseline characteristics of participants // *Ann. Epidemiol.* 2003. Vol. 13. P. S78–S86.
33. Vanhorebeek I., Langouche L., van den Berghe G. Tight Blood Glucose Control With Insulin in the ICU: facts and Controversies // *Chest.* 2007. Vol. 132. P. 268–278.
34. Vinik A. I., Maser R. E., Mitchell B. D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care.* 2003. Vol. 26. P. 1553–1579.
35. Wilson M., Weinreb J., Soo Hoo G. W. Intensive insulin therapy in critical care. A review of 12 protocols // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. P. 1005–1011.
36. Ziegler D., Zentai C., Perz S. et al. KORA Study Group. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population // *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.* 2006. Vol. 114. P. 153–159.

© Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова, О. О. Масалова, 2008

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕРВНЫХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ВЫСШИХ ФУНКЦИЙ МОЗГА

*Член-корреспондент РАМН САПРОНОВ Н. С., ФЕДОТОВА Ю. О., МАСАЛОВА О. О.  
ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,  
Санкт-Петербург*

**Сапронов Н. С., Федотова Ю. О., Масалова О. О.** Взаимодействие нервных и гормональных факторов в реализации высших функций мозга // *Мед. акад. журн.* 2008. Т. 8. № 1. С. 12–21. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

В работе рассматриваются эффекты серотонинотропных средств позитивного и негативного типа действия на показатели когнитивного и аффективного статуса у крыс в условиях гормонального дисбаланса гипофизарно-овариальной и гипофизарно-тиреоидной систем.

*Ключевые слова:* память, обучение, депрессия, тревожное поведение, овариэктомия, тиреоидэктомия, эстрогены, тиреоидные гормоны, серотонин.

**Sapronov N. S., Fedotova Y. O., Masalova O. O.** Interaction of neural and hormonal factors in realization of cognitive functions of the brain // *Med. Acad. Journ.* 2008. Vol. 8. № 1. P. 12–21. Institute for Experimental Medicine of the RAMS, St. Petersburg, 197376.

This work was devoted to analysis for the effects of serotonergic drugs of positive and negative type action on parameters of cognitive and affective status in rats under the condition of hormonal imbalance of hypophysis-ovary and hypophysis-thyroid systems.

*Key words:* memory, learning, depression, anxiety behavior, ovariectomy, thyroidectomy, estrogens, thyroid hormones, serotonin.

Одним из важных аспектов в области психонейроэндокринологии в настоящее время является выяснение многосторонних взаимосвязей между нервной и эндокринной системами в формировании психического статуса, эмоций, памяти и поведения. Вопрос о воздействии гормональных факторов на высшие интегративные функции мозга чрезвычайно сложен как по существу, так и в силу отсутствия объективной модели, отражающей зависимость между уровнем гормонов в организме и его влиянием на когнитивные функции. До сих пор остается открытым вопрос о соотношении между содержанием гормонов в организме и характером процессов высшей нервной деятельности в рамках единого механизма. Теоретические концепции этого вопроса

требуют согласования между собой и с известными экспериментальными фактами, что делает изыскания в этой области актуальными.

Многочисленные данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что при многих заболеваниях ЦНС наблюдаются изменения гормонального баланса в организме; так, в частности, есть сообщения об изменении уровня тиреоидных гормонов и эстрогенов при аффективных расстройствах и психопатоподобных состояниях [9, 15, 27]. В то же время экспериментальные и клинические исследования указывают на участие гормональных факторов в патогенезе нервно-психических расстройств.

Заболевания щитовидной железы часто сопровождаются нарушением эмоционального статуса.

Так, распространенность депрессии при гипотиреозе достигает 50% [14, 27], а у 90% пациентов с гипертиреозом наблюдается повышенная возбудимость, раздражительность, немотивированная тревога, навязчивые страхи, быстрая смена настроения от ажитации до депрессии, в редких случаях при гипертиреозе может развиваться даже клиническая картина аффективного психоза, причем чаще наблюдаются маниакальные состояния [4]. При этом монотерапия тиреоидными гормонами и восстановление тиреоидного баланса зачастую недостаточны для эффективной коррекции психических расстройств при дисфункциях щитовидной железы. В то же время гормоны щитовидной железы с успехом применяются при лечении больных депрессией, невосприимчивых к традиционной терапии. Так, трийодтиронин (Т3) усиливает и ускоряет действие трициклических антидепрессантов, а дополнительное назначение субтерапевтических доз тироксина (Т4) позволяет добиться ремиссии при биполярных нарушениях настроения [23, 44]. Предполагается, что тиреоидные гормоны (ТГ) модулируют экспрессию серотониновых и/или адренергических рецепторов и таким образом потенцируют эффекты трициклических антидепрессантов [10, 17].

Показано, что климактерический и предменструальный синдромы у женщин сопровождаются ухудшением памяти, снижением способности концентрировать внимание, повышенной эмоциональностью и сильной депрессией [9, 20, 38]. Для коррекции обмена веществ при возникающих гормональных сдвигах в гипофизарно-овариальной системе у женщин, как правило, назначают стандартную заместительную гормонотерапию. При этом положительный результат нередко сопровождается рядом побочных явлений, весьма губительных для отдельных пациентов. Так, длительное применение эстрогеносодержащих препаратов в качестве заместительной терапии в большинстве случаев приводит к резким нарушениям в сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системах, а также к появлению новообразований [8, 42].

Таким образом, клинические данные свидетельствуют о том, что в схемы лечения при аномальном функционировании гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-овариальной систем не входит оптимальная нормализация мнестических процессов пациента. Другим важным фактом является то, что сведения о какой-либо фармакологической коррекции нарушений высших функций мозга при патологическом функционировании указанных выше гормональных систем, кроме заместительной гормональной терапии, отсутствуют.

В связи с этим представляет интерес разработка новых подходов фармакокоррекции, при которых используемые различные нейротропные препараты

или их комбинация с гормональными веществами прямо или опосредованно модулируют функциональную активность нейромедиаторных или гормональных систем, приводя к улучшению или полной нормализации процессов высшей нервной деятельности мозга. Кроме того, представляется целесообразным изучение роли различных нейромедиаторных систем в нарушениях высших функций мозга при изменении гормонального баланса в организме и возможности применения препаратов нейромедиаторного типа действия в качестве фармакологических средств для коррекции этих нарушений при эндокринных заболеваниях. Особый интерес вызывает изучение эффектов нейротропных веществ, влияющих на моноаминергические системы, в частности на серотонинергическую систему.

В настоящее время не возникает сомнений, что существует тесное взаимодействие между овариальной и тиреоидной гормональными и серотонинергической нейромедиаторной системами в механизмах реализации когнитивных функций мозга [19, 30]. Так, четко доказано, что эстрадиол и серотонин (5-ГТ) принимают участие в механизмах обучения и памяти, полового поведения, сна, аффективных расстройств, депрессии, шизофрении [28, 32, 40]. Экспериментальный гипотиреоз у крыс сопровождается уменьшением концентрации 5-ГТ в коре больших полушарий головного мозга и мезодизэнцефалоне и увеличением его кругооборота в гиппокампе [39]. Введение ТГ крысам с гипотиреозом и эутиреоидным животным сопровождается повышением концентрации 5-ГТ в коре [18]. ТГ вызывают десенситизацию ауторегуляторных 5-ГТ рецепторов 1А подтипа (5-ГТ<sub>1А</sub>) в области шва [18, 33] и повышают плотность 5-ГТ<sub>2</sub> рецепторов во фронтальной коре крыс [26].

Таким образом, как показывает анализ результатов многочисленных экспериментов, посвященных роли 5-ГТ в процессах обучения и памяти, для полноценной консолидации временных связей необходим определенный оптимальный диапазон концентрации 5-ГТ в головном мозге [21]. Выход за пределы этого диапазона в сторону снижения и, особенно, в сторону повышения содержания 5-ГТ в мозге при гормональном дисбалансе ухудшает условия консолидации временных связей, что приводит к развитию частичной или полной амнезии [2].

Установлено также, что 5-ГТ оказывает регулирующее влияние на секрецию тропных гормонов гипофизом (в частности, фоллитропина – ФСГ и лютропина – ЛГ), релизинг-факторов и периферических гормонов (эстрадиола – Э и прогестерона – П) [31]. Кроме того, 5-ГТ участвует в регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на уровне гипоталамуса, ингибируя секрецию ТРГ [12].

Настоящее исследование было выполнено с целью изучения эффектов низких доз фармакологических веществ, действующих на серотонинергическую систему, введенных изолированно или в комбинации с низкой дозой гормональных препаратов, для фармакокоррекции когнитивно-аффективных расстройств при дефиците эстрогенов и тиреоидных гормонов в эксперименте. Исследование было выполнено в двух сериях.

В первой части работы в условиях экспериментального дефицита эстрогенов проводилась оценка влияния агониста  $5\text{-GT}_{1A}$  рецепторов – 8-ОН-DPAT и антагониста  $5\text{-GT}_{1A}$  рецепторов – NAN-190, вводимых изолированно или в комбинации с  $17\beta$ -эстрадиолом ( $17\beta\text{-E}_2$ ) в течение 14 дней, на условнорефлекторную деятельность, депрессивноподобное и тревожное поведение у взрослых овариоэктомированных (ОЭ) крыс-самок. Животные были разделены на следующие группы: 1 – интактные самки, получавшие физиологический раствор (контроль 1); 2 – интактные самки, получавшие 8-ОН-DPAT (Sigma, США) (0,05 мг/кг, подкожно); 3 – интактные самки, получавшие NAN-190 (Sigma, США) (0,1 мг/кг, внутривенно); 4 – ОЭ самки, получавшие масляный растворитель, внутримышечно (контроль 2); 5 – ОЭ самки, получавшие стандартную дозу эстрадиола (Sigma, США) (0,5 мкг на каждое животное, внутримышечно) ежедневно в течение 14 дней; 6 – ОЭ самки, получавшие ежедневно 8-ОН-DPAT; 7 – ОЭ самки, получавшие ежедневно 8-ОН-DPAT в комбинации с  $17\beta\text{-E}_2$  в той же дозе, которую вводили ОЭ самкам; 8 – ОЭ самки, получавшие ежедневно NAN-190; 9 – ОЭ самки, получавшие ежедневно NAN-190 в комбинации с  $17\beta\text{-E}_2$  в той же дозе, которую вводили ОЭ самкам. Все фармакологические препараты начинали вводить через 2 нед после овариоэктомии. Для контроля использовали самок, находящихся в фазе диэструса, поскольку это физиологическое состояние характеризуется сбалансированностью гормонального фона. Удаление яичников осуществляли согласно общепринятой методике [5]. Эффективность действия экзогенного введения  $17\beta\text{-E}_2$  у ОЭ самок, а также определения фаз овариального цикла у крыс оценивали по влагалищным мазкам.

На втором этапе эксперимента оценивали влияние хронического введения серотонинотропных препаратов позитивного и негативного типа действия: L-триптофана, циталопрама, DL-р-хлорфенилаланина и метисергида на депрессивноподобное и тревожное поведение молодых самцов крыс (возраст 1–2 мес). Для проведения исследования животные были разделены на группы, по 10 особей в каждой: 1 – интактные крысы, получавшие физиологический раствор на протяжении всего эксперимента (контроль 1); 2 – интактные крысы, которым вводи-

ли физиологический раствор в течение 7 дней, а затем серотонинотропный препарат в указанной дозе; 3 – тиреоидэктомированные (ТЭ) животные, получавшие физиологический раствор (контроль 2); 4 – ТЭ крысы на фоне введения ТЗ на протяжении всего эксперимента; 5 – ТЭ животные, которым вводили физиологический раствор в течение 7 дней, а затем серотонинотропное вещество; 6 – ТЭ крысы, получавшие инъекции ТЗ ежедневно в течение 7 дней, а затем ТЗ в комбинации с серотонинотропным препаратом в указанных дозировках. Тиропаратиреоидэктомию осуществляли по стандартной методике [5] под эфирным наркозом. Постоперационный период составлял 14 дней. Для компенсации нарушений минерального обмена, связанных с дефицитом паратгормона, все ТЭ животные ежедневно получали 10% раствор кальция хлорида.

Для оценки когнитивно-аффективного статуса животных использовали следующие тесты: модель пассивного избегания, водный тест Морриса, тест Порсолта, тест «приподнятый крестообразный лабиринт», тест «открытое поле» [3, 6, 36, 37]. Уровень тиреотропина (ТТГ), ТЗ, Т4, ФСГ, ЛГ, П и Э в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов *in vitro* для человека с предварительной раститровкой для крыс.

При анализе эффектов серотонинотропных веществ в условиях дефицита эстрогенов было выявлено, что изолированное или комбинированное с  $17\beta\text{-E}_2$  хроническое введение 8-ОН-DPAT ОЭ самкам оказывает позитивное влияние на процессы обучения и памяти как на модели непространственного обучения – модель УРПИ, так и на модели пространственного обучения – водный тест Морриса (рис. 1, 2). При этом введение 8-ОН-DPAT ОЭ самкам, получавшим  $17\beta\text{-E}_2$  и без него, сопровождается снижением уровня тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» и степени депрессивности в тесте Порсолта (рис. 3, 4).

В то же время изолированное или сочетанное с  $17\beta\text{-E}_2$  хроническое введение NAN-190 вызывает антиамнестический эффект у ОЭ самок на разных моделях обучения и не оказывает какого-либо влияния на аффективный статус этих животных (рис. 1, 2). Необходимо также отметить, что позитивные поведенческие эффекты самого  $17\beta\text{-E}_2$  у ОЭ самок на фоне введения NAN-190 полностью блокируются.

В противоположность этому, анализ гормонального фона у ОЭ самок, получавших 8-ОН-DPAT изолированно или в сочетании с  $17\beta\text{-E}_2$ , выявил, что это вещество понижает уровни тропных гормонов – ФСГ и ЛГ – и повышает содержание Э в крови, тем самым корректируя нарушенный гормональный статус у ОЭ самок (табл. 1).

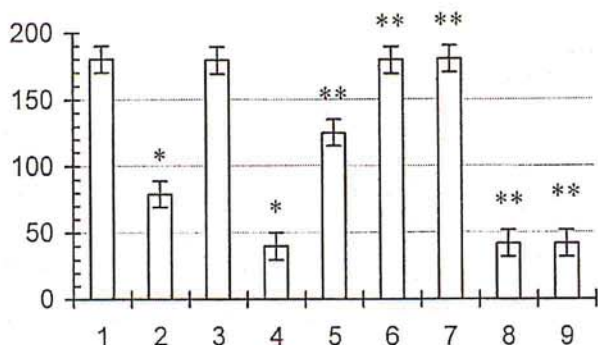


Рис. 1. Влияние хронического введения 8-ОН-DPAT или NAN-190 на воспроизведение реакции пассивного избегания у овариэктомированных крыс-самок.

Ось X – группы животных: 1 – интактные крысы (контроль 1), 2 – интактные крысы + 8-ОН-DPAT, 3 – интактные крысы + NAN-190, 4 – ОЭ крысы (контроль 2), 5 – ОЭ крысы + 17β-эстрадиол, 6 – ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT, 7 – ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT + 17β-E<sub>2</sub>, 8 – ОЭ крысы + NAN-190, 9 – ОЭ крысы + NAN-190 + 17β-E<sub>2</sub>

Ось Y – латентный период, сек

\* – различия значений достоверны по сравнению с контролем 1, p<0,05, \*\* – различия значений достоверны по сравнению с контролем 2, p<0,05

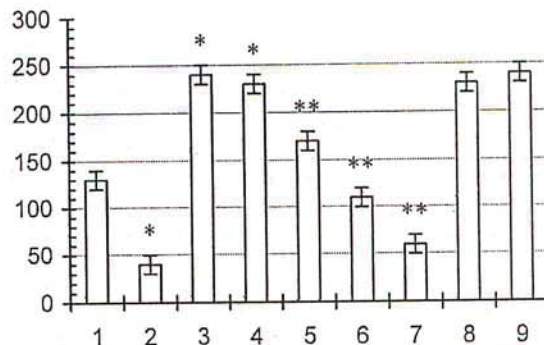


Рис. 3. Влияние хронического введения 8-ОН-DPAT или NAN-190 на депрессивноподобное поведение в тесте Порсолта у овариэктомированных крыс-самок.

Ось X – группы животных: 1 – интактные крысы (контроль 1), 2 – интактные крысы + 8-ОН-DPAT, 3 – интактные крысы + NAN-190, 4 – ОЭ крысы (контроль 2), 5 – ОЭ крысы + 17β-эстрадиол, 6 – ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT, 7 – ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT + 17β-эстрадиол, 8 – ОЭ крысы + NAN-190, 9 – ОЭ крысы + NAN-190 + 17β-эстрадиол

Ось Y – время неподвижности, сек

\* – различия значений достоверны по сравнению с контролем 1, p<0,05, \*\* – различия значений достоверны по сравнению с контролем 2, p<0,05



Рис. 2. Влияние хронического введения 8-ОН-DPAT или NAN-190 на пространственное обучение в водном тесте Морриса у овариэктомированных крыс-самок.

Ось X – группы животных: 1 – интактные крысы (контроль 1), 2 – интактные крысы + 8-ОН-DPAT, 3 – интактные крысы + NAN-190, 4 – ОЭ крысы (контроль 2), 5 – ОЭ крысы + 17β-эстрадиол, 6 – ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT, 7 – ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT + 17β-E<sub>2</sub>, 8 – ОЭ крысы + NAN-190, 9 – ОЭ крысы + NAN-190 + 17β-E<sub>2</sub>

Ось Y – латентный период, сек

\* – различия значений достоверны по сравнению с контролем 1, p<0,05, \*\* – различия значений достоверны по сравнению с контролем 2, p<0,05

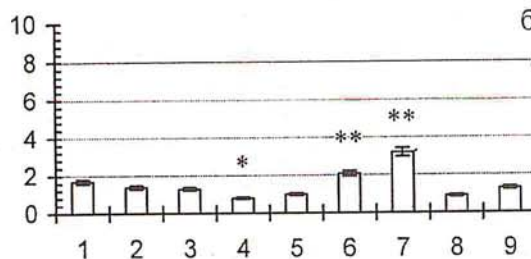
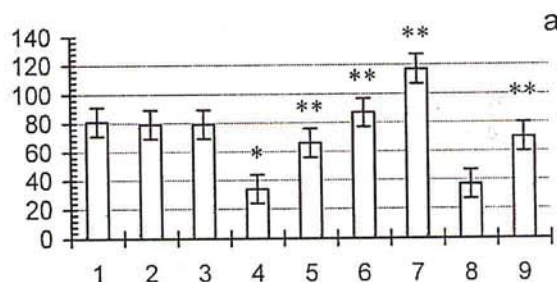


Рис. 4. Влияние хронического введения 8-ОН-DPAT или NAN-190 на тревожное поведение в приподнятом крестообразном лабиринте у овариэктомированных крыс-самок.

Ось X – группы животных: 1 – интактные крысы (контроль 1), 2 – интактные крысы + 8-ОН-DPAT, 3 – интактные крысы + NAN-190, 4 – ОЭ крысы (контроль 2), 5 – ОЭ крысы + 17β-эстрадиол, 6 – ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT, 7 – ОЭ крысы + 8-ОН-DPAT + 17β-эстрадиол, 8 – ОЭ крысы + NAN-190, 9 – ОЭ крысы + NAN-190 + 17β-эстрадиол

Ось Y – время нахождения в открытых рукавах, сек (а); количество заходов в открытые рукава, раз (б)

\* – различия значений достоверны по сравнению с контролем 1, p<0,05, \*\* – различия значений достоверны по сравнению с контролем 2, p<0,05

Влияние серотонинотропных веществ на уровень тропных и периферических половых гормонов в сыворотке крови у ОЭ самок

Группы животных	ФСГ, МЕд/л	ЛГ, МЕд/л	П, нмоль/л	Э, пг/мл
Интактные самки (контроль 1)	4,5±0,6	5,1±0,3	8,5±0,4	12,5±0,5
Интактные самки + 8-ОН-DPAT	2,4 ±0,4*	21,1±0,6*	8,4±0,5	5,1±0,2*
Интактные самки + NAN-190	4,7±0,4	20,3±0,4*	16,7±1,0*	12,3±0,4
ОЭ самки (контроль 2)	22,4±1,9*	21,2±0,5*	2,4±0,2*	2,2±0,5*
ОЭ самки + 17β-E <sub>2</sub>	9,1±0,2**	12,5±0,2**	2,1±0,1*	100,5±2,2**
ОЭ самки + 8-ОН-DPAT	4,3±0,6**	5,6±0,3**	0,8±0,2**	15,3±0,3**
ОЭ самки + 8-ОН-DPAT + 17β-E <sub>2</sub>	3,5±0,4**	4,9±0,3**	2,4±0,6	51,9±2,3**
ОЭ самки + NAN-190	29,2±3,1**	52,8±2,2**	9,2±0,6*	0,8±0,2**
ОЭ самки + NAN-190 + 17β-E <sub>2</sub>	25,5±0,9**	81,3±2,1**	2,5±0,9	0,6±0,1**

\* – различия значений достоверны по сравнению с контролем 1,  $p < 0,05$ , \*\* – различия значений достоверны по сравнению с контролем 2,  $p < 0,05$ .

Таким образом, как свидетельствуют эти данные, при введении ОЭ самкам агониста 5-ГТ<sub>1A</sub>-подтипа серотониновых рецепторов изолированно или совместно с 17β-E<sub>2</sub> происходит нормализация как когнитивных функций, так и аффективного статуса, обусловленного тотальным дефицитом эстрогенов. Можно предполагать, что такие поведенческие эффекты данных препаратов у ОЭ самок могут быть обусловлены позитивным и комплексным влиянием этих веществ на гормональный статус. Следует также отметить, что в условиях комбинированного с 17β-E<sub>2</sub> введения 8-ОН-DPAT и кетансерина отмечается потенцирование всех поведенческих и биохимических эффектов нейротропных веществ и гормонального агента.

В то же время негативное действие NAN-190 при его введении с 17β-эстрадиолом на когнитивные функции мозга у ОЭ самок распространяется и на гормональный статус. Негативное действие NAN-190 на когнитивные процессы при дефиците эстрогенов коррелирует с еще большим увеличением уровня ЛГ и понижением концентрации Э в крови.

Как показывают результаты настоящего исследования, эффекты агониста и антагониста 5-ГТ<sub>1A</sub>-подтипа серотониновых рецепторов на когнитивные процессы у ОЭ самок и ОЭ самок, получавших 17β-E<sub>2</sub>, противоположны, что свидетельствует о специфическом действии этих веществ именно на 5-ГТ<sub>1A</sub>-подтип серотониновых рецепторов. Полагают, что 5-ГТ<sub>1A</sub>-подтип серотониновых рецепторов опосредует многие эффекты эстрогенов на ЦНС [45]. С другой стороны, известно, что ЭР может быть активирован многими стероидными и нестероидными лигандами, а не только их собственным лигандом – эстрадиолом [41, 45]. Можно предположить, что разнонаправленные эффекты 8-ОН-DPAT

и NAN-190 связаны с их воздействием на ЭР. По-видимому, агонист 5-ГТ<sub>1A</sub>-подтипа серотониновых рецепторов выступает в качестве синергичного с 17β-E<sub>2</sub> активатора ЭР, тогда как антагонист данного подтипа серотонинового рецептора препятствует связыванию 17β-E<sub>2</sub> с ЭР и последующие эффекты обусловлены только аллостерической активацией ЭР посредством NAN-190. Данное предположение подтверждается результатами наших исследований на ОЭ самках, получавших 17β-E<sub>2</sub>: так, 8-ОН-DPAT потенцировал эффекты 17β-эстрадиола на когнитивно-аффективный и гормональный статус, тогда как NAN-190, напротив, полностью блокировал эффекты 17β-E<sub>2</sub> на эти же показатели.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о вовлечении серотониновых рецепторов 1A-подтипа в механизмы реализации поведенческих процессов, а также гормональный контроль у ОЭ крыс-самок.

Проведенные нами исследования второй серии показали, что дисбаланс ТГ у крыс сопровождается значительными изменениями аффективного поведения. Так, тиреоидэктомия повышала выраженность депрессивноподобного состояния в тесте Порсолта (рис. 5) и увеличивала общий уровень тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (табл. 2). ТЗ, при введении ТЭ крысам, оказывал антидепрессивный и анксиолитический эффекты. Увеличение выраженности депрессивноподобного поведения и тревожности в условиях дефицита ТГ может объясняться нарушениями ряда систем головного мозга, вовлеченных в регуляцию эмоционально-мотивационного поведения и участвующих в формировании естественных анксиогенных и анксиолитических механизмов. Нельзя исключить, что нарушения аффективного статуса животных могут быть связаны с эффектом дисбаланса ТГ на экспрес-



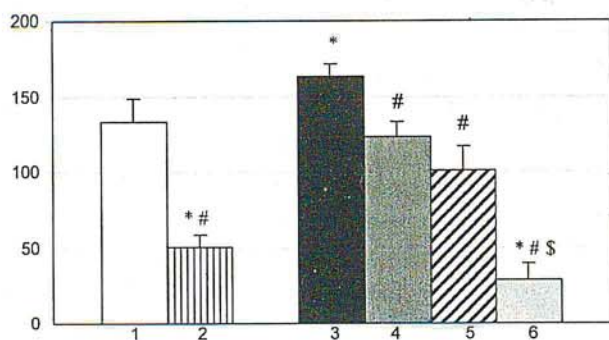


Рис. 5. Влияние L-триптофана на депрессивноподобное поведение ТЭ крыс в тесте Порсолта.

По оси X – группы животных: 1 – интактные (контроль 1); 2 – интактные + L-трп; 3 – ТЭ (контроль 2); 4 – ТЭ + Т3; 5 – ТЭ + L-трп; 6 – ТЭ + Т3 + L-трп.

По оси Y – время неподвижности.

\* – различия достоверны при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем 1; # – различия достоверны при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем 2; \$ – различия достоверны при  $p < 0,05$  по сравнению с интактными + L-трп

сию и чувствительность рецепторов нейромедиаторов. Так, снижение плотности постсинаптических  $\beta$ -адренорецепторов при гипотиреозе в настоящее время рассматривается как одна из причин возникновения депрессивных расстройств настроения [17, 22]. В современной литературе существуют данные

Таблица 2

Влияние серотонинотропных веществ на поведение ТЭ крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»

Группы животных	Число выходов в открытые рукава	Число выходов в закрытые рукава
Интактные (контроль 1)	69,5±9,3	2,5±0,3
ТЭ (контроль 2)	34,4 ±5,0*	1,1±0,1*
ТЭ + Т3	36,7±4,0*	2,3±0,4
Интактные + L-трп	60,4±11,9	2,2±0,5
ТЭ + L-трп	40,1±4,1*	1,5±0,2
ТЭ + Т3 + L-трп	68,3±8,6&, #	2,3±0,3&
Интактные + ципрамил	64,0±7,6	1,9±0,3
ТЭ + ципрамил	39,2±8,1*	2,8±0,2&
ТЭ + Т3 + ципрамил	47,5±10,9	1,3±0,1*, #
Интактные + р-ХФА	58,2±11,5	2,1±0,1
ТЭ + р-ХФА	31,2±3,6*, \$	1,2±0,2*, \$
ТЭ + Т3 + р-ХФА	40,2±6,2	2,0±0,3&
Интактные+метисергид	70,1±10,2	2,1±0,2
ТЭ + метисергид	32,7±4,1*, \$	1,2±0,2*, \$
ТЭ + Т3 + метисергид	33,2±5,3*, \$	2,4±0,3 &

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем 1; & –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем 2; # –  $p < 0,05$  внутри группы; \$ –  $p < 0,05$  по сравнению с интактными, получавшими тот же препарат.

о снижении экспрессии постсинаптических 5-ГТ рецепторов 1 и 2 типов в условиях дефицита ТГ [18, 39], что также может приводить к развитию депрессии.

Значительное влияние ТГ на функциональную активность серотонинергической нейромедиаторной системы подтверждается данными, полученными при анализе эффекта серотонинотропных веществ на аффективный статус крыс в условиях экспериментальной патологии щитовидной железы. Выявлено, что гипотиреоз у самцов крыс сопровождался снижением восприимчивости к антидепрессивному действию серотонинотропных препаратов позитивного типа действия: предшественника СА L-триптофана (рис. 5) и ингибитора обратного захвата СА циталопрама (рис. 6). Такой эффект дефицита ТГ может быть связан с нарушениями синтеза и кругооборота СА и/или экспрессии 5-ГТ рецепторов [18, 39].

Т3 потенцировал антидепрессивный эффект L-триптофана у ТЭ крыс (рис. 5). Циталопрам также более выраженно влиял на депрессивноподобное поведение животных в условиях сочетанного с Т3 применения (рис. 6). Способность Т3 усиливать и ускорять терапевтический эффект L-триптофана, вероятно, связана с наблюдаемой при введении Т3 десенситизацией аутоингибиторных 5-ГТ<sub>1A</sub> рецепторов в нейронах ядер шва [18, 33]. При этом выброс СА в коре и гиппокампе снижается. Описанный эффект Т3 может объясняться также повышением плотности 5-ГТ<sub>2</sub> рецепторов в префронтальной коре [26, 43].

Интересные данные были получены при изучении влияния циталопрама на тревожное поведение

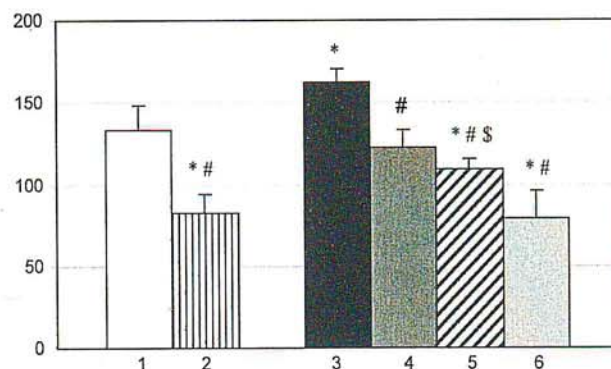


Рис. 6. Влияние циталопрама на депрессивноподобное поведение ТЭ крыс в тесте Порсолта.

По оси X – группы животных: 1 – интактные (контроль 1); 2 – интактные + L-трп; 3 – ТЭ (контроль 2); 4 – ТЭ + Т3; 5 – ТЭ + L-трп; 6 – ТЭ + Т3 + L-трп.

По оси Y – время неподвижности.

\* – различия достоверны при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем 1; # – различия достоверны при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем 2; \$ – различия достоверны при  $p < 0,05$  по сравнению с интактными + циталопрам

(табл. 2): указанный препарат оказывал анксиолитическое действие у ТЭ самцов, в то время как у интактных животных и ТЭ крыс, получавших ТЗ, циталопрам проявлял анксиогенные свойства.

Анксиогенный эффект ципрамила у ТЭ животных, которым вводили ТЗ, может объясняться активацией 5-ГТ<sub>2C</sub> рецепторов, участвующих в механизмах развития депрессии и тревожных расстройств. В литературе существуют данные, что агонист 5-ГТ<sub>2</sub> рецепторов *m*-хлорофенилпиперазин и селективные агонисты 5-ГТ<sub>2C</sub> рецепторов Ro 60-0175, Ro 60-0332 и IL-639 проявляют анксиогенные свойства у человека и в экспериментальных моделях на животных [13, 24, 46]. Напротив, введение селективных антагонистов 5-НТ<sub>2C</sub> рецепторов SB-200646A и SB-221284 сопровождается снижением уровня тревожности [13]. Как указывалось выше, у ТЭ животных циталопрам оказывал анксиолитический эффект. Кажущееся противоречие можно разрешить, если допустить, что дефицит ТГ сопровождается снижением экспрессии 5-ГТ<sub>2C</sub> рецепторов.

Ингибитор синтеза 5-ГТ DL-р-хлорфенилаланин не влиял на депрессивное поведение молодых и старых самцов в тесте Порсолта. Указанный препарат снижал тревожность у ТЭ животных и у ТЭ крыс, которым вводили ТЗ. В условиях дефицита ТГ DL-р-хлорфенилаланин оказывал более сильный противотревожный эффект (табл. 2). Эффект DL-р-хлорфенилаланина связан со снижением синтеза 5-ГТ, что, в свою очередь, сопровождается уменьшением концентрации катехоламинов (в первую очередь дофамина) и их метаболитов в структурах

головного мозга, вовлеченных в регуляцию настроения [25]. Как известно, дофаминергическая нейромедиаторная система принимает участие в механизмах формирования тревожных расстройств настроения и депрессии. В частности, выявлено, что у животных при стрессе происходит активация дофаминергической нейротрансмиссии; микроинъекция дофамина в область перегородки и ее прилежащего ядра сопровождается повышением тревожности у крыс [1]. Таким образом, анксиолитический эффект DL-р-хлорфенилаланина, наблюдаемый в эксперименте, может быть связан со снижением активности дофаминергической системы. Как видно из приведенных данных, дефицит ТГ у самцов разного возраста сопровождался повышением восприимчивости к анксиотропному действию DL-р-хлорфенилаланина в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Это явление может быть обусловлено снижением дофаминергической нейротрансмиссии при недостаточной функции щитовидной железы.

Неселективный антагонист 5-ГТ рецепторов метисергид не вызывал изменений уровня депрессии в тесте Порсолта у животных в условиях экспериментального дефицита ТГ. Указанный препарат снижал исследовательскую активность в тесте «открытое поле» (анксиогенный эффект) у ТЭ самцов, получавших ТЗ (табл. 3). Более выраженное влияние метисергида на поведение животных в условиях экспериментальной патологии щитовидной железы и различный эффект указанного препарата на обмен нейромедиаторов в изучаемых структурах головно-

Таблица 3

Влияние серотонинергических веществ на поведение тиреоидэктомированных крыс в тесте «открытое поле»

Группы животных	Исследовательская активность	Грумминг	Дефекации
Интактные (контроль 1)	1,2±0,1	2,0±0,2	0,7±0,1
ТЭ (контроль 2)	1,1±0,2	1,9±0,2	1,3±0,3*
ТЭ + ТЗ	2,4±0,4*	1,6±0,2	0,9±0,2
Интактные + L-трп	1,1±0,1	2,1±0,3	1,0±0,2
ТЭ + L-трп	1,2±0,2	1,8±0,1	1,0±0,1
ТЭ + ТЗ + L-трп	2,5±0,3*., &, §	1,8±0,2	0,8±0,2
Интактные + ципраamil	0,7±0,5	0,9±0,1*	1,4±0,6
ТЭ + ципраamil	0,8±0,3	1,1±0,3	1,6±0,6
ТЭ + ТЗ + ципраamil	1,1±0,5 <sup>#</sup>	1,1±0,4	1,5±0,3
Интактные + р-ХФА	0,9±0,3	1,8±0,2	1,6±0,4
ТЭ + р-ХФА	2,8±0,4*., &, §	1,8±0,3	0,9±0,3
ТЭ + ТЗ + р-ХФА	2,4±0,4*., &	1,7±0,3	1,0±0,1
Интактные + метисергид	1,7±0,3	1,5±0,3	0,6±0,1
ТЭ + метисергид	1,6±0,3	1,7±0,1	1,9±0,3*
ТЭ + ТЗ + метисергид	1,0±0,1 <sup>#</sup>	2,0±0,3	1,0±0,2

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем 1; & –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем 2; <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  внутри группы; § –  $p < 0,05$  по сравнению с интактными, получавшими тот же препарат.

Концентрация тиреоидных гормонов в сыворотке крови интактных крыс разного возраста на фоне введения серотонинотропных веществ

Группы животных	Концентрация ТГ в сыворотке крови		
	Т3, нг/мл	Т4, нг/мл	ТТГ, мМЕ/л
Интактные (контроль 1)	2,52±0,10	123,67±7,83	0,85±0,11
Интактные + L-трп	2,72±0,10	60,21±14,83*	0,43±0,06*
Интактные + ципрамил	2,41±0,23	82,59±4,3*	0,41±0,10*
Интактные + р-ХФА	3,67±0,29*	153,39±4,72*	1,24±0,10*
Интактные + метисергид	2,59±0,12	130,52±4,56	0,40±0,12*

\* –  $p < 0.05$  по сравнению с контролем 1.

го мозга у интактных и ТЭ животных, вероятно, связаны с нарушением экспрессии 5-HT рецепторов, в первую очередь, 5-ГТ<sub>1</sub> и 5-ГТ<sub>2</sub> рецепторов.

О тесном взаимодействии серотонинергической и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем свидетельствуют результаты анализа влияния серотонинергических препаратов на концентрации Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке крови крыс. Выявлено, что предшественник 5-ГТ L-триптофан и селективный ингибитор обратного захвата 5-ГТ циталопрам вызывали снижение уровня общего Т4 в крови интактных самцов и уменьшали сывороточную концентрацию ТТГ у интактных и ТЭ крыс (табл. 4, 5). Ингибитор синтеза 5-ГТ DL-р-хлорфенилаланин повышал сывороточные концентрации общего Т4 и общего Т3 у интактных животных (табл. 4). Уровень ТТГ повышался на фоне введения DL-р-хлорфенилаланина в сыворотке интактных самцов и ТЭ животных, получавших Т3 (табл. 5). Хроническое введение неселективного антагониста 5-ГТ рецепторов метисергида сопровождалось снижением сывороточной концентрации ТТГ у интактных и ТЭ крыс (табл. 4).

Как известно, эффект L-триптофана и циталопрама связан с повышением активности серотонинергической нейропередачи. В то же время существуют сведения, что 5-ГТ участвует в регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, угнетая синтез и секрецию ТРГ ТРГ-синтезирующими нейронами гипоталамуса [12]. Снижение высвобождения ТРГ приводит к угнетению секреторной активности  $\beta$ -клеток передней доли гипофиза по принципу положительной прямой связи. При этом содержание ТТГ и гормонов щитовидной железы в периферической крови уменьшается. Это предположение подтверждается результатами эксперимента, свидетельствующими о снижении уровня ТТГ и общего Т4 в сыворотке крови животных, получавших L-триптофан и циталопрам. В последние годы появились данные о влиянии различных лекарственных препаратов и нефармакологических воздействий на процессы дейодинации ТГ в ЦНС.

В частности, показано, что дейодиназа 2 типа чрезвычайно чувствительна к влияниям, вызывающим изменения нейрональной активности [11, 16]. Следовательно, уменьшение концентрации общего Т4 в сыворотке крови на фоне введения серотонинергических веществ позитивного типа действия может быть обусловлено увеличением 5'-дейодиназии Т4 с образованием Т3 в головном мозге. В этом случае повышение уровня Т3 в ЦНС сопровождается снижением выработки ТТГ в гипоталамусе по принципу отрицательной обратной связи.

В основе наблюдаемого в эксперименте эффекта ингибитора синтеза 5-ГТ DL-р-хлорфенилаланина на уровень ТТГ в крови могут лежать различные механизмы. В частности, увеличение сывороточной концентрации ТТГ может быть связано с нивелированием негативного действия 5-ГТ на секреторную активность ТРГ-синтезирующих нейронов гипоталамуса и, возможно,  $\beta$ -клеток передней доли гипофиза [12]. При этом повышение выброса ТРГ сопровождается, по принципу положительной прямой связи, увеличением синтеза и секреции ТТГ и ТГ.

Таблица 5

Концентрация ТТГ в сыворотке крови тиреоидэктомированных крыс разного возраста на фоне введения серотонинотропных веществ

Группы животных	Концентрация ТТГ в сыворотке крови, мМЕ/л
ТЭ (контроль 2)	2,43±0,13
ТЭ + Т3	0,40±0,08 #
ТЭ + L-трп	1,31±0,11 #
ТЭ + Т3 + L-трп	0,51±0,10 #
ТЭ + ципрамил	1,52±0,18
ТЭ + Т3 + ципрамил	0,41±0,16 #
ТЭ + р-ХФА	2,35±0,28
ТЭ + Т3 + р-ХФА	0,83±0,16 #, S
ТЭ + метисергид	1,36±0,24
ТЭ + Т3 + метисергид	0,38±0,04 #

# –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем 2; S –  $p < 0,05$  по сравнению с группой 2 (ТЭ + Т3).

Нельзя исключить влияния DL-р-хлорфенилаланина на дейодинацию ТГ в ЦНС. Так, снижение активности 5'-дейодиназы 2 типа, которая конвертирует Т4 в Т3, может приводить к наблюдаемому в эксперименте повышению уровня ТТГ. В результате проведенного исследования выявлено, что хроническое введение DL-р-хлорфенилаланина сопровождается значительным снижением концентрации дофамина в головном мозге. Это подтверждается и данными литературы [25]. Как известно, дофамин снижает секрецию ТТГ в гипофизе, воздействуя на тиреотропоциты через дофаминовые рецепторы 2 типа; кроме того, указанный нейромедиатор увеличивает выброс соматостатина, который угнетает секрецию ТТГ [7]. В литературе существуют сведения и о прямом ингибирующем действии дофамина на выделение ТРГ в гипоталамусе [34]. Следовательно, увеличение уровня ТТГ в крови на фоне введения DL-р-хлорфенилаланина может быть связано как со снижением синтеза 5-ГТ, так и с уменьшением концентрации дофамина в головном мозге крыс.

Как и в случае с DL-р-хлорфенилаланином, эффект метисергида на уровень ТТГ может быть связан с влиянием данного препарата на серотонинергическую и дофаминергическую системы. Существуют сведения об усилении дофаминергической нейротрансмиссии на фоне приема метисергида [35]. Эти данные подтверждаются результатами нашего эксперимента. Как упоминалось выше, дофамин снижает секреторную активность  $\beta$ -клеток передней доли гипофиза и увеличивает секрецию соматостатина, приводя к снижению выброса ТТГ [7, 34]. Уменьшение концентрации общего Т3 в крови старых интактных животных на фоне введения метисергида может быть также связано с влиянием данного препарата на активность 5'-дейодиназы Т4 в ЦНС и/или периферических тканях. Необходимо отметить, что эффект указанных серотонинотропных веществ на уровень ТТГ в крови крыс определялся первоначальным гормональным статусом животных.

Таким образом, полученные в настоящей работе результаты создают фундаментальную основу для внедрения в медицинскую практику новых подходов к фармакотерапии когнитивно-аффективных расстройств при дисбалансе эстрогенов и тиреоидных гормонов в организме: изолированное или комбинированное с низкой дозой  $17\beta$ -E<sub>2</sub> или Т3 введение нейротропных веществ в зависимости от характера нарушений когнитивных процессов при разном уровне эндогенных эстрогенов в организме.

#### Литература

1. Арушанян Э. Б. Анксиолитические средства. Ставрополь: Изд-во Ст. ГМА, 2001. 240 с.

2. Батуев А. С., Вартамян Г. А., Гасанов У. Г. и др. Нейробиология обучения и памяти. М.: Наука, 1990. 192 с.
3. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991. 345 с.
4. Калинин А. П., Котов С. В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 2001. 272 с.
5. Кириенчат Я. Д. Практикум по эндокринологии. М.: Высшая школа, 1969. 255 с.
6. Пономарев Д. Б., Виноградова, Е. П. Сравнительный анализ способности к обучению в водном тесте Морриса у крыс, различающихся по скорости выработки условного рефлекса активного избегания // Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова. 2000. Т. 50. № 6. С. 974–981.
7. Сапронов Н. С., Федотова Ю. О. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг. СПб.: Лань, 2002. 184 с.
8. Сметник В. П. Неоперативная гинекология. М.: Наука, 2003. С. 461–474.
9. Amin Z., Epperson C. N. Effect of Estrogen-serotonin interactions on mood and cognition // Behav. Cogn. Neurosci. Rev. 2005. Vol. 4. P. 43–58.
10. Bauer M., London E. D., Silverman D. H. et al. Thyroid, brain and mood modulation in affective disorder: insights from molecular research and functional brain imaging // Pharmacopsychiatry. 2003. Vol. 36 (Suppl. 3). P. 215–221.
11. Baumgartner A., Campos-Barros A., Meinhold H. Thyroid hormones and depressive illness: implications for clinical and basic research // Acta Med. Austriaca. 1992. Vol. 19 (Suppl. 1). P. 98–102.
12. Brizzi G., Carella C., Foglia M. C., Frigino M. Thyroid hormone plasmatic levels in rats treated with serotonin in acute and chronic way // J. Physiol. Paris. 1997. Vol. 91. P. 307–310.
13. Campbell B. M., Merchant K. M. Serotonin 2C receptors within the basolateral amygdala induce acute fear-like responses in an open-field environment // Brain Res. 2003. Vol. 993. P. 1–9.
14. Demet M. M., Ozmen B., Devenci A. et al. Depression and anxiety in hypothyroidism // West Indian. Med. J. 2003. Vol. 52. P. 223–227.
15. Diaz-Veliz G., Urresta F., Dussaubat N., Mora S. Effects of estradiol replacement in ovariectomized rats on conditioned avoidance responses and other behaviors // Physiol. Behav. 1991. Vol. 50. P. 61–65.
16. Eravci M., Pinna G., Meinhold H., Baumgartner A. Effects of pharmacological and nonpharmacological treatments on thyroid hormone metabolism and concentrations in rat brain // Endocrinology. 2000. Vol. 141. P. 1027–1040.
17. Gulikers K. P., Panciera D. L. Evaluation of the effects of clomipramine on canine thyroid function tests // J. Vet. Intern. Med. 2003. Vol. 17. P. 44–49.

18. Gur E., Lifschytz T., Lerer B., Newman M. E. Effects of triiodothyronine and imipramine on basal 5-HT levels and 5-HT(1) autoreceptor activity in rat cortex // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 457. P. 37–43.
19. Halbreich U. Endocrine psychopharmacology // *Neuropsychopharmacol.* 2000. Vol. 23. P. 14.
20. Halbreich U. Anxiety disorders in women: a developmental and lifecycle perspective // *Depres. Anxiety.* 2003. Vol. 17. P. 107–110.
21. Handley S. L. 5-Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment // *Pharmacol. and Therap.* 1995. Vol. 66. P. 1103–1148.
22. Henley W. N., Koehnle T. J. Thyroid hormones and the treatment of depression: An examination of basic hormonal actions in the mature mammalian brain // *Synapse.* 1997. Vol. 27. P. 36–44.
23. Jackson I. M. Does thyroid hormone have a role as adjunctive therapy in depression? // *Thyroid.* 1996. Vol. 6. P. 63–67.
24. Jenck F., Bos M., Wichmann J. et al. The role of 5-HT<sub>2C</sub> receptors in affective disorders // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 1998. Vol. 7. P. 1587–1599.
25. Koprowska M., Krotewicz M., Romaniuk A. et al. Behavioral and neurochemical alterations evoked by p-Chlorophenylalanine application in rats examined in the light-dark crossing test // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 1999. Vol. 59. P. 15–22.
26. Kulikov A. V., Jeanningro R. The effects of hypothyroidism on 5-HT (1A) and 5-HT (2A) receptors and the serotonin transporter protein in the rat brain // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2001. Vol. 31. P. 445–449.
27. Larisch R., Kley K., Nikolaus S. et al. Depression and anxiety in different thyroid function states // *Horm. Metab. Res.* 2004. Vol. 36. P. 650–653.
28. Luine V. N., Richards S. T., Wu V. Y., Beck K. D. Estradiol enhances learning and memory in a spatial memory task and effects levels of monoaminergic neurotransmitters // *Horm. Behav.* 1998. Vol. 34. P. 149–162.
29. Martin G. R., Eglen R. M., Hamblin M. W. The structure and signalling properties of 5-HT receptors: an endless diversity? // *Trends in Pharmacol. Sci.* 1998. Vol. 19. P. 2–4.
30. McEwen B. S., Alves S. E. Estrogen actions in the central nervous system // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 20. P. 279–307.
31. Meyer D. C., McRee C., Jacobs M. Role of 5-hydroxytryptamine on luteinizing-hormone-releasing hormone release in the ovariectomized, estradiol-treated rat // *Brain Res. Bull.* 1992. Vol. 28. № 6. P. 853–860.
32. Mora S., Dussaubat N., Diaz-Veliz G. Effects of the estrous cycle and ovarian hormones on behavioral indices of anxiety in female rats // *Psychoneuroendocrinol.* 1996. Vol. 21. P. 609–620.
33. Moreau X., Jeanningros R., Mazzola-Pomietto P. Chronic effects of triiodothyronine in combination with imipramine on 5-HT transporter, 5-HT (1A) and 5-HT (2A) receptors in adult rat brain // *Neuropsychopharmacology.* 2001. Vol. 24. P. 652–662.
34. Moura E. G., Moura C. C. Regulation of thyrotropin synthesis and secretion // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 48. P. 40–52.
35. Oppizzi G., Verde G., De Stefano L. et al. Evidence for a dopaminergic activity of methysergide in humans // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1977. Vol. 7. P. 267–272.
36. Porsolt R. D. G., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment // *Eur. J. Pharmacol.* 1978. Vol. 47. P. 379–391.
37. Rodgers R. J., Cao B. J., Dalvi A., Holmes A. Animal models of anxiety: an ethological perspective // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1997. Vol. 30. P. 289–304.
38. Rubinow D. R., Schmidt P. J., Roca C. A. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation // *Biol. Psychiat.* 1998. Vol. 44. P. 839–850.
39. Sandrini M., Vitale G., Vergoni A. V. et al. Effect of acute and chronic treatment with triiodothyronine on serotonin levels and serotonergic receptor subtypes in the rat brain // *Life Sci.* 1996. Vol. 58. P. 1551–1559.
40. Singh M., Meyer E. M., Millard W., Simpkins J. W. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats // *Brain Res.* 1994. Vol. 644. P. 305–312.
41. Tzukerman M. T., Esty A., Santiso-Mere D. et al. Human estrogen receptor transactivational capacity is determined by both cellular and promoter context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions // *Mol. Endocrinol.* 1994. Vol. 8. P. 21–30.
42. Wang-Cheng R., Rosenfeld J. A. Hormone replacement therapy // *BMJ.* 2003. Vol. 327. P. 139–140.
43. Watanabe A. The influence of L-triiodothyronine on the action of desipramine on beta and serotonin 2A receptor, monoamines in the rat brain // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 1999. Vol. 19. P. 139–146.
44. Weissel M. Administration of thyroid hormones in therapy of psychiatric illnesses // *Acta Med. Austriaca.* 1999. Vol. 26. P. 129–131.
45. Wissnik S., van der Burg B., Katzenellbogen B. S., Van der Saag P. T. Synergic activation of the serotonin-1A receptor by nuclear factor-kB and estrogen // *Mol. Endocrinol.* 2001. Vol. 15. P. 543–552.
46. Wood M. D. Therapeutic potential of 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonists in the treatment of anxiety disorders // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2003. Vol. 2. P. 383–387.

## ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И РЕПРОДУКЦИЯ

Академик РАМН АЙЛАМАЗЯН Э. К., ПОТИН В. В., КРИХЕЛИ И. О., ЛОГИНОВ А. Б.,  
МУСАЕВА Т. Т., ТКАЧЕНКО Н. Н., ШЕЛАЕВА Е. В.

ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта  
РАМН», Санкт-Петербург

**Айламазян Э. К., Потин В. В., Крихели И. О., Логинов А. Б., Мусаева Т. Т., Ткаченко Н. Н., Шелаева Е. В.** Щитовидная железа и репродукция // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 22–29. ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН», Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Изложены современные представления о влиянии заболеваний щитовидной железы (диффузный нетоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, диффузный токсический зоб, узловой зоб) на функцию яичников, течение беременности, родов, развитие плода и состояние новорожденного.

**Ключевые слова:** патология щитовидной железы, репродуктивная система женщин, беременность.

**Ailamazyan E. K., Potin V. V., Krikheli I. O., Loginov A. B., Musayeva T. T., Tkachenko N. N., Shelayeva E. V.** Thyroid gland and reproduction // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 22–29. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology of the Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg.

Modern representations about thyroid pathology (diffuse nontoxic goiter, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, diffuse toxic goiter, nodular goiter) influence on ovarian function, pregnancy and labor, fetal development and newborn state.

**Key words:** thyroid pathology, female reproduction system, pregnancy.

Гормоны щитовидной железы оказывают влияние на половое развитие, гормональную и овуляторную функцию яичников. Тиреоидные гормоны участвуют в формировании трофобласта, под их контролем находится эмбриогенез, дифференцируются и созревают практически все органы и системы органов, закладываются и формируются основные функции мозга, определяя в дальнейшем интеллектуальное развитие.

Щитовидная железа является самым крупным органом эндокринной системы. Ее объем у здоровых женщин достигает 16–18 см<sup>3</sup>. Субстратом для синтеза гормонов щитовидной железы – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) – являются аминокислота тирозин и йод. Функция щитовидной железы находится под контролем тиреотропного гормона гипофиза. Тиреотропный гормон (ТТГ) представляет собой гликопротеид, состоящий, подобно гонадотропинам гипофиза (ФСГ, ЛГ) и хорионическому гонадотропину (ХГ), из двух субъединиц – α и β. При этом α-субъединица у всех четырех гормонов идентична, и специфическое действие гормонов обусловлено их β-субъединицей. В свою очередь, секреция ТТГ гипофизом контролируется тиреотропин-релизинг-гормоном (ТРГ) гипоталамуса. ТРГ оказался первым нейрогормоном, синтезированным в 60-х годах прошлого века в лабораторных условиях. По химической структуре ТРГ является трипептидом (пироглутамил-гистидил-пролинамид). Вскоре выяснилось, что рецепторы к ТРГ имеются на поверхности не только тиреотрофов, но и лакотро-

фов гипофиза. Поэтому введение ТРГ вызывает усиление продукции не только ТТГ, но и пролактина гипофизом. Тиреоидные гормоны оказывают тормозящее действие на секрецию ТРГ в гипоталамусе и на секрецию ТТГ в гипофизе (механизм отрицательной обратной связи), благодаря чему гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система является саморегулирующейся. В циркуляции большая часть Т4 и Т3 находится в комплексе с белком-носителем – тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), меньшая – в свободной, метаболически активной форме (свТ4 и свТ3). Во время беременности под влиянием плацентарных эстрогенов (эстриола, эстрона и эстрадиола) происходит усиление продукции ТСГ печенью, в связи с чем увеличивается содержание общих и снижается свободных фракций тиреоидных гормонов в крови. ХГ оказывает неспецифическое стимулирующее действие на щитовидную железу, у части женщин приводя к развитию гипертиреоза беременных. Клинически выраженный гипертиреоз беременных (2–4%) развивается у женщин с неукротимой рвотой и многоплодной беременностью. Обычно гипертиреоз беременных не требует лечения и самостоятельно проходит к 13–14-й нед беременности. Связь гипертиреоза беременных с гиперпродукцией ХГ подтверждается тем, что гиперфункция щитовидной железы нередко наблюдается у женщин с трофобластической болезнью. Другим фактором, оказывающим влияние на щитовидную железу во время беременности, является относительный дефицит йода, связанный с увеличением

почечного клиренса йода за счет усиления клубочковой фильтрации и переходом части йода через плаценту к плоду. Закладка щитовидной железы происходит на 4–5 нед беременности. С 10–11 нед беременности щитовидная железа плода способна аккумулировать йод, а с 12 нед – синтезировать тиреоидные гормоны. До этого периода развитие плода находится под контролем гормонов щитовидной железы матери. При сформированной плаценте тиреоидные гормоны не проникают через плацентарный барьер, и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система матери и плода функционируют автономно друг от друга. В первые дни жизни у новорожденного происходит усиление активности щитовидной железы (физиологический гипертиреоз новорожденных), сопровождающийся повышением ТТГ и свободных фракций тиреоидных гормонов в крови.

Патология щитовидной железы в 5–10 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Существует обширная литература [9, 10, 14, 16, 18, 24, 31] о неблагоприятном влиянии заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся нарушением ее функции, на репродуктивную систему женщины. Во время беременности патология щитовидной железы встречается у 5–15% женщин. Несмотря на то, что диффузный токсический зоб и гипотиреоз относительно редко встречаются при беременности (0,05–0,2% и 1–5% соответственно), каждый случай выявления этих заболеваний у беременных женщин ставит перед врачами комплекс трудно решаемых проблем, поскольку неустраненный тиреотоксикоз и некомпенсированный гипотиреоз оказывают неблагоприятное воздействие на течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного.

**Диффузный нетоксический зоб** – самое распространенное эндокринное заболевание. В мире нетоксический зоб встречается у более чем 200 млн людей [20]. Диффузное увеличение щитовидной железы представляет собой компенсаторную реакцию на дефицит йода (эндемический зоб) или на неспособность ферментативной системы, обеспечивающей синтез тиреоидных гормонов (спорадический зоб). Потребление йода с пищей оценивают по его экскреции с мочой. В эндемичных по зобу местностях экскреция йода с мочой не превышает 100 мкг/л. Санкт-Петербург относится к регионам с пограничным потреблением йода. В местностях с достаточным или пограничным потреблением йода при диффузном нетоксическом зобе сохраняется эутиреоз и функциональные резервы щитовидной железы. В этом случае диффузный нетоксический зоб не оказывает отрицательного действия на яичники, течение и исход беременности. Известно, что диффузный нетоксический зоб часто сочетается с мио-

мой матки, гиперплазией эндометрия, эндометриозом, фиброзно-кистозной мастопатией. Отсутствуют основания связывать эти патологические процессы с изменением функционального состояния щитовидной железы. В патогенезе всех этих гиперпластических заболеваний существенную роль играет относительная или абсолютная гиперэстрогенемия. Эстрогены непосредственно или через активацию ростовых факторов стимулируют гиперпластические процессы в различных тканях и органах, в том числе в щитовидной железе. Этим объясняется увеличение щитовидной железы во вторую фазу менструального цикла, во время беременности и половые различия в заболеваемости диффузным нетоксическим зобом.

Гипердиагностика гиподисфункции щитовидной железы у женщин с диффузным нетоксическим зобом и ановуляторным бесплодием, как правило, основывается на неспецифической симптоматике и не имеет лабораторного подтверждения. Способность высоких доз тироксина (150–200 мкг/сут) восстанавливать овуляторный цикл у части этих больных рассматривается как подтверждение ошибочного диагноза гипотиреоза. Вместе с тем известно, что супрессивные дозы тиреоидных препаратов способствуют восстановлению овуляторного цикла у 30–40% эутиреоидных женщин с гиперпролактинемической и нормопролактинемической ановуляцией [1, 4, 8]. По-видимому, высокие дозы тироксина способны нормализовать нарушенный обмен дофамина в гипоталамусе. По нашим данным [11], во время беременности происходит увеличение щитовидной железы как у здоровых женщин, так и у больных диффузным нетоксическим зобом (рис. 1). Прием йодида калия в дозе 200 мкг/сут приводит к менее выраженному увеличению щитовидной железы, тогда как прием несупрессивных доз тироксина (50–75 мкг/сут) сопровождается уменьшением щитовидной железы к концу беременности (рис. 2). Таким образом, относительный дефицит йода во время беременности у женщин с неувеличенной щитовидной железой или с увеличением I степени устраняется ежедневным приемом 200 мкг йодида калия. При зобе II степени целесообразен прием несупрессивных доз тироксина (50–75 мкг/сут), не оказывающих тормозящего действия на секрецию пролактина и последующую лактацию.

**Аутоиммунный тиреоидит** чаще встречается у женщин моложе 40 лет и является одной из наиболее частых причин первичного гипотиреоза. В большинстве случаев заболевание начинается постепенно и не имеет характерных симптомов. Диагноз аутоиммунного тиреоидита основывается на результатах пальпации (плотная железа), наличии в крови аутоантител к тиреопероксидазе и/или тиреоглобу-

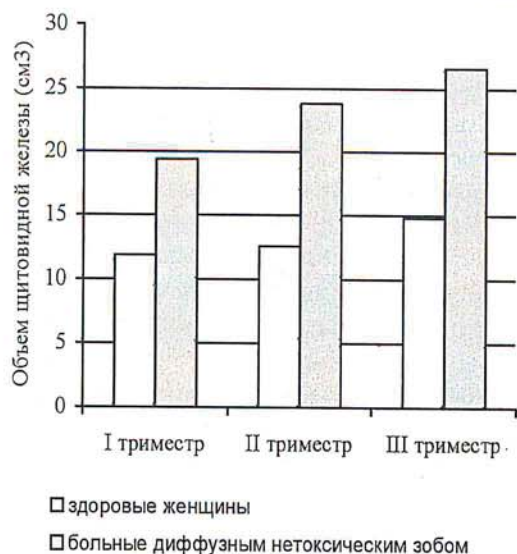


Рис. 1. Объем щитовидной железы у здоровых женщин и больных диффузным нетоксическим зобом во время беременности

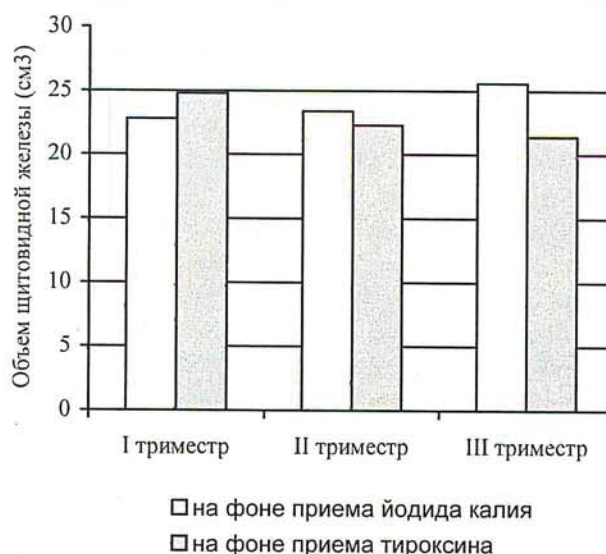


Рис. 2. Объем щитовидной железы (см³) у беременных женщин с диффузным нетоксическим зобом на фоне приема йодида калия (200 мкг/сут) и тироксина (50–75 мкг/сут)

лину, характерной ультразвуковой картине. Анти-тиреоидные аутоантитела обнаруживаются у 5–26% женщин репродуктивного возраста [19, 21, 34]. Само по себе носительство антител не свидетельствует о нарушении функции щитовидной железы. Однако, по данным Викгемского исследования, ежегодный риск развития гипотиреоза у женщин с повышенным уровнем в крови аутоантител к тиреопероксидазе составляет 2,1% [34]. У беременных женщин аутоантитела к тиреоглобулину и к тиреопероксидазе выявляются в 13–20% случаев [2, 5, 7, 15, 25, 30]. С прогрессированием беременности частота выявления анти-тиреоидных аутоантител в крови достоверно снижается, что связано с нарастающей иммуносупрессией. Беременность на фоне аутоиммунного тиреоидита чаще сопровождается невынашиванием, гестозом, плацентарной недостаточностью. По нашим данным, у женщин с аутоиммунным тиреоидитом частота угрожающего выкидыша в I триместре беременности составила 73,3%. При этом в анамнезе у каждой 5-й больной аутоиммунным тиреоидитом была неразвивающаяся беременность.

Анти-тиреоидные антитела чаще встречаются в крови женщин, у которых в прошлом беременности заканчивались самопроизвольными выкидышами и неразвивающейся беременностью [21, 29, 30, 32]. Эффективность ЭКО снижена у женщин с наличием в крови аутоантител к тиреопероксидазе [17, 23]. Аутоантитела к тиреопероксидазе способны фиксировать С1/3 фракцию комплемента, приводить к образованию патогенных иммунных комплексов, являющихся цитотоксичными для плаценты [6]. Это может приводить к формированию плацентарной недостаточности и досрочному прерыванию бе-

ременности. С другой стороны, у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в крови часто обнаруживаются антиовариальные и антифосфолипидные антитела, что само по себе может приводить к недостаточности яичников, невынашиванию беременности, развитию плацентарной недостаточности [3, 28, 29].

Учитывая увеличение потребности щитовидной железы в тиреоидных гормонах во время беременности и ее низкие функциональные резервы при аутоиммунном поражении, во избежание развития гипотиреоза беременным женщинам с аутоиммунным тиреоидитом назначают тироксин (50–100 мкг/сут) с ежемесячным определением уровня ТТГ в крови.

По нашим данным (рис. 3), нет основания считать, что анти-тиреоидные аутоантитела оказывают деструктивное влияние на щитовидную железу плода и новорожденного. Не было получено сколько-нибудь заметных различий в содержании свТ4 и ТТГ в пуповинной крови новорожденных от здоровых матерей и от больных аутоиммунным тиреоидитом.

**Послеродовый тиреоидит** поражает щитовидную железу у 5,9% женщин, независимо от наличия или отсутствия акушерской патологии, и является обострением латентного аутоиммунного тиреоидита [7]. Установлена зависимость возникновения послеродового тиреоидита от наличия в крови аутоантител к тиреопероксидазе во время беременности. Послеродовый тиреоидит развивается у трети женщин с анти-тиреоидными аутоантителами [7, 15, 26, 27, 33]. Послеродовый тиреоидит возникает после родов и сочетает в себе ряд признаков аутоиммунного тиреоидита (безболезненное уплотнение щитовидной железы, лимфоцитарная инфильтрация



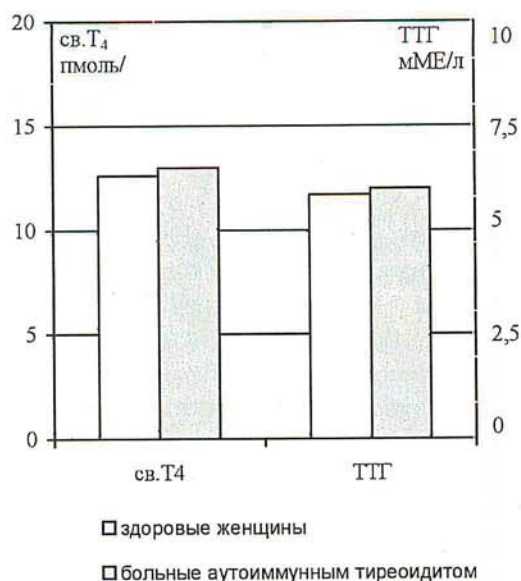


Рис. 3. Уровень свободного T4 и ТТГ в пуповинной крови новорожденных от здоровых женщин и больных аутоиммунным тиреозом

тиреоидной ткани, повышенное содержание анти-тиреоидных аутоантител в крови) и подострого тиреоидита (сниженный захват радиоактивного йода щитовидной железой, фазность течения заболевания). Послеродовой тиреоидит может сопровождаться симптомами тиреотоксикоза (через 2–4 мес после родов) в результате деструкции тиреоидной паренхимы с последующим (через 6–8 мес после родов) переходом в транзиторную гипотиреоидную фазу. У части женщин развивается стойкий гипотиреоз. У 19,2% женщин с первичным гипотиреозом первые симптомы заболевания выявляются через 1–2 года после родов. Наиболее информативными диагностическими признаками послеродового тиреоидита являются повышенная плотность щитовидной железы при пальпации, гетерогенность тиреоидной ткани при ультразвуковом исследовании, повышенное содержание в крови аутоантител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину и фазные изменения функциональной активности щитовидной железы. Нередко стертая клиническая картина заболевания делает невозможной диагностику послеродового тиреоидита без целенаправленного лабораторного обследования. К факторам, предрасполагающим к развитию заболевания, относят диффузный нетоксический зоб, наличие анти-тиреоидных аутоантител в крови во время беременности, сопутствующую системную или органную аутоиммунную патологию. Прием тироксина при беременности не предотвращает развитие послеродового тиреоидита.

**Гипотиреоз**, как правило, развивается в результате аутоиммунного (послеродового) тиреоидита.

Явный гипотиреоз встречается у 0,2–1% женщин, субклинический, сопровождающийся повышением ТТГ в крови от 4 до 10 мМЕ/л, – в 5–10 раз чаще. За один год у 5% больных субклинический гипотиреоз переходит в явный [16, 21]. У большинства женщин с явным гипотиреозом развивается нормогонадотропная недостаточность яичников (ановуляция или недостаточность желтого тела). Среди больных с гормональным бесплодием гипотиреоз выявляется в 4% случаев [1]. Гиперпродукция ТРГ гипоталамусом приводит к развитию гиперпролактинемической недостаточности яичников, проявляющейся синдромом аменореи-лактореи. В действительности гиперпролактинемия выявляется лишь у половины женщин с гипотиреозом и овариальной недостаточностью. Наличие выраженной гиперпролактинемии, по-видимому, зависит не столько от степени гипофункции щитовидной железы, сколько от интенсивности дофаминергического торможения лактотрофов гипофиза. Непосредственной причиной гипофункции яичников следует считать нарушение дофаминергического контроля секреции гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом, тогда как гиперпролактинемия представляет собой необлигатный маркер этих нарушений. Модулирование предовуляторного подъема эстрогенов с помощью экзогенного эстрадиола выявило у женщин с гипотиреозом повреждение механизма положительной обратной связи между яичником и гипофизом [13], обеспечивающего созревание доминантного фолликула и овуляцию в физиологических условиях (рис. 4).

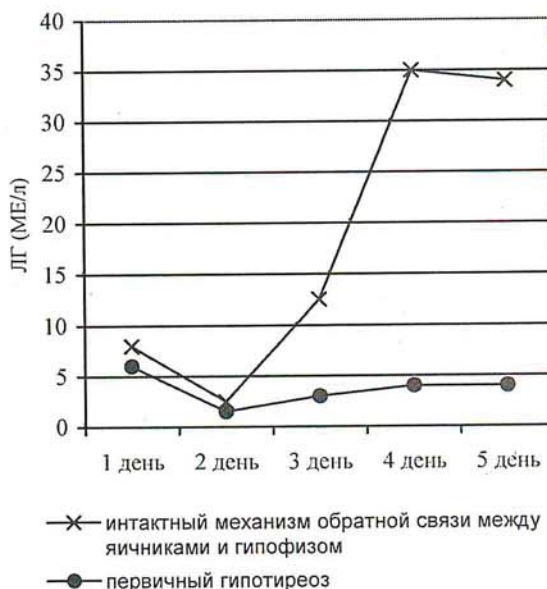


Рис. 4. Тест с эстрадиолом: реакция гипофиза на экзогенный эстрадиол у женщин с интактным механизмом обратной связи между яичниками и гипофизом и у больных первичным гипотиреозом

Заместительная терапия тироксином устраняет клинические проявления заболевания и, как правило, восстанавливает овуляторный менструальный цикл. Длительно существующий декомпенсированный гипотиреоз может приводить к увеличению размеров турецкого седла из-за гиперплазии лактотрофов и тиреотрофов и в ряде случаев – к формированию вторичной пролактиномы, тиреоропиномы или смешанной аденомы гипофиза. Признаком вторичной пролактиномы могут служить сохраняющиеся на фоне адекватных доз тироксина гиперпролактинемия, лакторея и ановуляция. В этих случаях после верификации диагноза с помощью магнитно-резонансной томографии к терапии следует присоединить агонисты дофамина.

Обычно беременность у женщин с первичным гипотиреозом наступает на фоне заместительной терапии. Распространенность гипотиреоза среди беременных женщин составляет 2–2,5% [16, 18, 21]. В тех случаях, когда беременность возникает на фоне декомпенсированного гипотиреоза, имеется реальная угроза формирования пороков развития плода на ранних стадиях онтогенеза, самопроизвольного прерывания беременности, развития плацентарной недостаточности [12]. Так, частота невынашивания беременности при гипотиреозе достигает 35–50% [9, 16, 21]. У 31,5% женщин с гипотиреозом имеет место осложненное течение беременности с преобладанием гипертензивных форм гестоза. Нелеченный или декомпенсированный на ранних сроках беременности гипотиреоз может приводить к нарушению формирования центральной нервной системы плода, что проявляется отставанием психомоторного развития детей и снижением индекса интеллектуального развития в отдаленные после рождения сроки [22]. Декомпенсированный гипотиреоз является медицинским показанием к прерыванию беременности в обычные сроки. При желании женщины сохранить беременность проводится заместительная гормональная терапия тироксином, требующая повышения дозы на 30–40% в связи с возрастающей потребностью в тиреоидных гормонах [10, 16, 21].

Субклинический гипотиреоз, при котором снижение тироксина в крови не выходит за пределы физиологических колебаний, может не сопровождаться овариальной недостаточностью и впервые выявляться во время беременности. Эта патология требует назначения адекватной терапии тироксином под контролем уровня ТТГ в крови.

**Врожденный гипотиреоз** выявляется с частотой 1:3000–1:4000 новорожденных.

В большинстве случаев (85–90%) его причиной является гипоплазия или аплазия щитовидной железы (гипотиреоз без зоба), в остальных случаях гипо-

тиреоз развивается в результате ферментативных дефектов в синтезе тиреоидных гормонов, выраженного дефицита йода, трансплацентарного перехода блокирующих антител к рецептору ТТГ или применения во время беременности тиреостатических препаратов (гипотиреоз с зобом).

Нелеченный или недостаточно леченный врожденный гипотиреоз приводит к формированию критинизма. Антенатально гипофункция щитовидной железы может проявиться задержкой внутриутробного развития, брадикардией, отеками, запоздалым появлением ядер окостенения. В связи с недостаточной специфичностью клинических проявлений заболевания в первые дни и недели жизни и серьезными последствиями поздней диагностики заболевания во многих странах мира проводится неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз. Для диагностики врожденного гипотиреоза определяют Т4 или ТТГ в крови новорожденного на 5–7 день жизни. Наиболее надежным способом диагностики гипофункции щитовидной железы является определение уровня ТТГ в крови. Однако у новорожденных повышенный уровень ТТГ может быть обусловлен транзиторным гипертиреозом. Мы предлагаем ориентироваться на содержание свТ4 и ТТГ в пуповинной крови. Коэффициент ТТГ/свТ4 у здоровых новорожденных колеблется при  $p=0,001$  от 0,27 до 0,72. Значения, выходящие за указанные пределы, будут свидетельствовать о наличии у новорожденного гипотиреоза или гипертиреоза. При постановке диагноза врожденного гипотиреоза уточнить его природу позволяет эхография щитовидной железы новорожденного: ее объем менее 0,47 см<sup>3</sup> говорит в пользу гипоплазии щитовидной железы, тогда как объем железы более 0,71 см<sup>3</sup> указывает на нарушение синтеза тиреоидных гормонов. Своевременно начатая заместительная терапия тиреоидными гормонами существенно уменьшает отдаленные последствия врожденного гипотиреоза.

**Диффузный токсический зоб** является органическим аутоиммунным заболеванием и развивается в результате продукции лимфоцитами аутоантител к рецептору ТТГ, стимулирующих ее функцию и приводящих к появлению офтальмопатии и в отдельных случаях претибиальной микседемы. Тиреотоксикоз обычно не сопровождается нарушением гормональной и овуляторной функции яичников. Лишь у части больных с тяжелым и длительно существующим тиреотоксикозом с выраженной потерей массы тела наблюдается овариальная недостаточность, проявляющаяся как олиго- или аменореей, так и мено- или метрорагиями. При планировании беременности у больных диффузным токсическим зобом оптимально устранить тиреотоксикоз тиреостатическими препаратами с последующим приемом

«поддерживающих» доз препаратов или субтотальной резекцией щитовидной железы. До наступления стойкой ремиссии, свидетельством которой является исчезновение из циркуляции аутоантител к рецептору ТТГ, рекомендуется использование контрацептивов. Диффузный токсический зоб с неустрашенным тиреотоксикозом, развившимся до или на фоне беременности, является показанием для ее прерывания в обычные сроки (до 12 нед) после устранения тиреотоксикоза тиреостатическими препаратами. Нелеченный тиреотоксикоз осложняет течение беременности: повышает риск невынашивания, гестоза, перинатальной заболеваемости и смертности [10, 15, 16, 21]. Дифференциальной диагностике с гипертиреозом беременных, деструктивным тиреотоксикозом при аутоиммунном тиреоидите и с тиреотоксической аденомой щитовидной железы помогают клинические проявления (офтальмопатия, претибиальная микседема), эхография щитовидной железы и наличие в крови аутоантител к рецептору ТТГ. Тиреоидные препараты проникают через плацентарный барьер и бесконтрольное применение их высоких доз может привести к гипопункции щитовидной железы плода. Так как имеются единичные сообщения о тератогенных свойствах меркаптоимидазола, во время беременности используют умеренные дозы пропилтиоурацила (начальная доза – 300–400 мг/сут, поддерживающая – 50–100 мг/сут). После достижения эутиреоидного состояния во II триместре беременности может быть проведена субтотальная резекция щитовидной железы без предоперационной подготовки йодидом калия. В процессе устранения тиреотоксикоза необходимо еженедельное определение свободных фракций тиреоидных гормонов в крови. В дальнейшем этот интервал может быть увеличен до 2–3 нед. В III триместре беременности рецидив тиреотоксикоза наблюдается крайне редко. Родоразрешение на фоне неустрашенного тиреотоксикоза может спровоцировать развитие тяжелого осложнения – тиреотоксического криза. При рецидиве тиреотоксикоза после родов показано применение тиреостатических препаратов в обычных дозах и подавление лактации агонистами дофамина.

**Врожденный тиреотоксикоз** развивается у 2–3% новорожденных от матерей с диффузным токсическим зобом из-за прохождения аутоантител к рецептору ТТГ через плацентарный барьер и устраняется самостоятельно через несколько месяцев вместе с исчезновением из циркуляции ребенка материнских иммуноглобулинов. При тяжелом течении заболевания требуется применение меркаптоимидазола (0,5–1 мг/кг массы тела) или пропилтиоурацила (5–10 мг/кг массы тела). Антенатально тиреотоксикоз можно заподозрить по задержке внут-

риутробного развития, тахикардии, увеличению щитовидной железы плода. Для подтверждения диагноза в пуповинной крови определяют содержание тиреоидных гормонов, ТТГ, антитела к рецептору ТТГ и рассчитывают коэффициент ТТГ/свТ4.

**Узловой зоб** – первоначальный диагноз, объединяющий все очаговые образования щитовидной железы, определяемые пальпаторно, с помощью ультразвукового исследования или других методов визуализации. Частота выявления узлового зоба колеблется в широких пределах и возрастает от 0,01% в детском возрасте до 30–40% в старших возрастных группах.

Морфологической основой узла может быть очаговый аутоиммунный тиреоидит, киста, аденома или рак щитовидной железы. Узлы диаметром более 1 см требуют проведения тонкоигольной аспирационной биопсии, в том числе во время беременности. При обнаружении высокодифференцированного рака проводится хирургическое лечение во II триместре беременности, при более позднем выявлении – вскоре после родоразрешения. Отсутствуют данные о том, что беременность оказывает стимулирующее действие на рост опухолей щитовидной железы [18]. Высокодифференцированные формы рака щитовидной железы (фолликулярный, папиллярный), в том числе после оперативного лечения, требуют назначения супрессивных доз тироксина под контролем самочувствия и уровня ТТГ в крови. Величина супрессивной дозы тироксина колеблется от 150 до 250 мкг/сут и более. Содержание ТТГ в крови поддерживается на уровне, не превышающем 0,1 мМЕ/л. После родоразрешения лактация подавляется агонистами дофамина. Выявление узловых образований щитовидной железы невыясненной природы требует проведения повторных ультразвуковых исследований каждые 6 мес.

Представленные данные диктуют необходимость исследования структуры и функции щитовидной железы у больных с гормональным бесплодием, а также у женщин, планирующих беременность, и на ранних сроках беременности. Выявление заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся изменением ее функции, предполагает совместное ведение больной акушером-гинекологом и эндокринологом.

#### Литература

1. Айламазян Э. К., Потин В. В., Нисаури Д. А. и др. Патогенез нормогонадотропной ановуляции // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 1994. № 1. С. 46–55.
2. Айламазян Э. К., Комаров Е. К., Михнина Е. А. Регуляция функции яичников у больных с диффузным нетоксическим зобом и невынашиванием бе-

- ременности ранних сроков // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 1997. № 1. С. 17–19.
3. Айламазян Э. К., Габелова К. А., Гзгзян А. М., Потин В. В. Аутоиммунный оофорит (патогенез, диагностика, перспективы лечения) // Акушерство и гинекология. 2002. № 2. С. 7–9.
  4. Алипов В. И., Бескровный С. В., Носова Л. Г. и др. Лечебный эффект тиреоидина у эутиреоидных женщин с ановуляторным бесплодием // Акушерство и гинекология. 1988. № 11. С. 53–55.
  5. Ешимбетова Г. З., Асатова М. М., Артыкходжаева Г. Ш. Гормональные и иммунные аспекты невынашивания беременности у женщин с диффузным нетоксическим зобом // Рос. вестн. акуш.-гин. 2001. № 1. С. 12–14.
  6. Кандрор В. И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и апоптоз // Пробл. эндокринологии. 2002. № 1. С. 45–48.
  7. Крихели И. О., Потин В. В., Ткаченко Н. Н. Патогенез, диагностика и прогноз послеродового тиреоидита // Пробл. эндокринологии. 2002. № 6. С. 21–26.
  8. Мишарина Е. В. Изменение содержания  $\beta$ -эндорфина, эстрогена и андростендиона в крови женщин с ожирением и недостаточностью яичников на фоне лечения тироксином // Актуальные вопросы физиологии и патологии женщины: Материалы XXII научной сессии НИИАГ им. Д. О. Отта РАМН. СПб., 1993. С. 137–139.
  9. Перминова С. Г., Фадеев В. В., Корнеева И. Е. и др. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы // Пробл. репродукции. 2006. № 1. С. 70–77.
  10. Потин В. В., Юхлова Н. А., Бескровный С. В. и др. Патология щитовидной железы и репродуктивная система женщины // Пробл. эндокринологии. 1989. № 1. С. 44–48.
  11. Потин В. В., Логинов А. Б., Ткаченко Н. Н. Диффузный нетоксический зоб и беременность // Журн. акушерства и женских болезней. 2005. Т. 54. № 1. С. 29–34.
  12. Сандухадзе И. Н. Беременность и роды у женщин с гипотиреозом // Акушерство и гинекология. 2005. № 5. С. 42–44.
  13. Ткаченко Н. Н., Потин В. В., Бескровный С. В. и др. Патогенез гормональной недостаточности яичников у женщин с первичным гипотиреозом // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. 1997. № 3. С. 37–40.
  14. Тотоян Э. С. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы // Акушерство и гинекология. 1994. № 1. С. 8–11.
  15. Фадеев В. В., Лесникова С. В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность // Пробл. эндокринологии. 2003. № 2. С. 23–31.
  16. Фадеев В. В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого дефицита йода. М., 2005.
  17. Яворская К. А., Щедрина Р. Н., Петрович Е. Роль нарушений функции щитовидной железы в реализации программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов // Акушерство и гинекология. 2004. № 6. С. 8–9.
  18. Abalovich M., Amino N., Barbour L. A. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. P. 1–49.
  19. Bussen S. S., Steck T. Thyroid Antibodies and Their Relation to Antithrombin Antibodies, Anticardiolipin Antibodies and Lupus Anticoagulant in Women With Recurrent Spontaneous Abortions (Antithyroid, Anticardiolipin and Antithrombin Autoantibodies and Lupus Anticoagulant in Habitual Aborters) // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1997. Vol. 74. № 2. P. 139–143.
  20. Delange F. Administration of iodized oil during pregnancy: a summary of the published evidence. Safe use of iodized oil to prevent iodine deficiency in pregnant women. A statement by the World Health Organization // Bull. WHO. 1996. Vol. 74. P. 101–108.
  21. Glinioer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology // Endocrinol. Rev. 1997. Vol. 18. P. 404–433.
  22. Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. P. 549–555.
  23. Kim C. H., Chae H. D., Kang B. M., Chang Y. S. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome // Am. J. Reprod. Immunol. 1998. Vol. 40. № 1. P. 2–8.
  24. Krassas G. E. Thyroid disease and female reproduction // Fertil. Steril. 2000. Vol. 74. № 6. P. 1063–1070.
  25. Lazarus J. H., Ammari F., Oretti R. et al. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis // Br. J. Gen. Pract. 1997. Vol. 47. № 418. P. 305–308.
  26. Lazarus J. H. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease // Thyroid. 1999. Vol. 9. № 7. P. 685–689.
  27. Lazarus J. H., Pemawardhana B. Screening for thyroid disease in pregnancy // J. Clin. Pathology. 2005. Vol. 58. P. 449–452.
  28. Lebovie D. I. Premature ovarian failure: Think «autoimmune disorder» // Sex Reprod. Menopause. 2004. Vol. 2. № 4. P. 230–233.
  29. Matalon S. T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss // Am. J. Reprod. Immunol. 2001. Vol. 45. № 2. P. 72–77.

30. Muller A. F., Berghout A. Autoimmune thyroiditis and pregnancy // *Thyroid international*. 2004. № 3. P. 3–11.
31. Pope K., Velkiniers D. Thyroid disease and female reproduction // *Clin. Endocrinol.* 2007. Vol. 66. P. 309–321.
32. Singh A., Dantas Z. N., Stone S. C., Asch R. H. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 63. № 2. P. 277–281.
33. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 9. P. 4042–4047.
34. Vanderpump M., Tunbridge W., French J. M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey // *Clin. Endocrinol.* 1995. Vol. 43. P. 55–68.

© В. И. Мазуров, С. Б. Шустов, 2008

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ АДАПТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА К ЭКСТРЕМАЛЬНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Член-корреспондент РАМН **МАЗУРОВ В. И., ШУСТОВ С. Б.\***

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»,

\*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,

Санкт-Петербург

**Мазуров В. И., Шустов С. Б.** Гормональные механизмы регуляции процессов адаптации человека к экстремальным воздействиям внешней среды // *Мед. акад. журн.* 2008. Т. 8. № 1. С. 29–39. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

Проведено исследование гормональной регуляции в период адаптации здоровых мужчин к экстремальным условиям высокогорья, физических нагрузок, длительной гиподинамии, положении ортостаза, пребывания в высоких широтах (зимовка в Антарктиде). Повышение активности гипофиз-адреналовой и ренин-альдостероновой систем, а также уровня инсулина наблюдалось почти при всех видах стрессорных воздействий. Исключение составила антиортостатическая проба, во время которой уровни кортизола, альдостерона и инсулина снижались у большинства испытуемых. Продукция соматотропного гормона (СТГ) увеличивалась у испытуемых под воздействием гипердинамии и условий высокогорья, снижение уровня СТГ наблюдалось у полярников и при длительной гиподинамии.

Начальные этапы адаптации человека к экстремальным воздействиям внешней среды обеспечиваются гормонами надпочечников, а также инсулином и СТГ. Гипофиз-гонадная система отвечает на стресс отсроченной реакцией. Выявлены взаимосвязи между гормональными и гемодинамическими показателями. Повышение продукции гормонов (кортизола, альдостерона, СТГ и инсулина) сопровождалось увеличением сердечного выброса и общего периферического сопротивления. Нормализация гормональной регуляции и гемодинамики наблюдалась у большинства мужчин в период реабилитации после пребывания на высокогорье и действия ортостатической пробы. Длительное и неоднократное пребывание в условиях климата Антарктиды сопровождалось ранним развитием у полярников артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

*Ключевые слова:* регуляция, экстремальные воздействия, гормоны, гипофиз, надпочечники, семенники, инсулин.

**Masurov V. I., Shustov S. B.** Hormonal mechanisms of the regulation human's processes adaptation to extreme influences of the environment // *Med. Acad. Journ.* 2008. Vol. 8. № 1. P. 29–39. St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate educations, 191015, St. Petersburg; Military Medical Academy of the name of Kirov S.M., 194044, St. Petersburg.

The research of the hormonal regulation during the adaptation of healthy men to extreme conditions of high mountains, physical loadings, the longtime hypodynamia, the position of orthostasis, stay in high breadthes (wintering in Antarctica) is lead. The increase of activity of hypophysis-adrenal and renin-aldosterone systems, and also a level of insulin, was observed almost at all kinds of stress influences. The exception was made with the antiorthostatic test during which the levels of cortisole, aldosterone and insulin were reduced at the majority of examinees. The production of somatotropic hormone (STH) was increased under influence of the hyperdinamia and conditions of high mountains at the examinees, the decrease in level of STH was observed in polar explorers and at the longtime hypodynamia.

The initial stages of human adaptation to extreme influences of the environment is provided with the hormones of adrenal glands, and also insulin and STH. The hypophysis-gonad system replies to a stress with the deferred reaction. Interrelations between hormonal and hemodynamic parameters are revealed. The increase of the hormonal production (cortisol, aldosterone, STH and insulin) was accompanied by the increase in the intimate emission and the general peripheral resistance. The normalization of the hormonal regulation and hemodynamics was observed at the majority of men during the rehabilitation after the stay on high mountains and the orthostatic test. The long and numerous stay in conditions of a climate of Antarctica was accompanied with the early development of an arterial hypertension and ischemic illness of heart in polar explorers.

*Key words:* regulation, extreme influences, hormones, hypophysis, adrenal glands, testicles, insulin.

После экспериментальных работ Г. Селье, выполненных в 30–50-х гг. прошлого столетия, и опытов Дж. Мейсона на приматах, проведенных в 1968 г., которые показали, что адаптация животных к экстремальным воздействиям вызывает перестройку различных звеньев эндокринной системы, закономерно возрос интерес к изучению гормональных механизмов адаптации человека к различным влияниям внешней среды. В настоящее время имеется значительное количество работ, посвященных состоянию эндокринной системы у человека при физической нагрузке, гиподинамии, воздействию антигравитации, а также при попадании в условия высокогорья и высоких широт. Вместе с тем, даже по столь хорошо изученной проблеме, как дозированная физическая нагрузка, в различных литературных источниках имеются определенные противоречия, в частности, касающиеся инкреторной активности инсулярного аппарата поджелудочной железы [3, 9].

Неоднозначны данные литературы о влиянии восхождения в горы и тренировок в условиях гипобарической гипоксии на различные звенья эндокринной системы у человека. Так, М. Basu et al. [14], К.Е. Barnholt et al. [13] установили, что подъем на высоту приводит к возрастанию уровня кортизола в плазме крови. По данным О. Coste et al. [18], гипобарическая гипоксия приводит к нарушению суточного ритма секреции кортизола, однако среднесуточный уровень данного гормона не отличается от показателей в контрольной группе. Исследование, проведенное R. Y. Wang et al. [35], показало, что гипобарическая гипоксическая тренировка, а также восхождение в горы на высоту 7500 м сопровождались уменьшением содержания кортизола в крови. Не менее противоречивы сведения о состоянии ренин-альдостероновой [15, 29], гипофиз-гонадной [13, 35, 28] систем и секреции инсулина [16, 22, 36] у здоровых людей после подъема в горы. Подобная неоднозначность результатов, полученных разными авторами, вероятно, объясняется различными высотами и длительностью подъема на высокогорье, а также неодинаковыми климато-географическими условиями горных регионов, в которых совершалось восхождение.

Прогресс в освоении космоса, создание орбитальных космических станций, длительное пребывание человека на околоземной орбите привлекли обоснованное внимание к изучению влияния гипогравитации на функциональную активность эндокринных желез человека и животных. Проводились исследования у космонавтов до, во время и после полета [4, 24, 32], у животных, выводившихся на околоземную орбиту в исследовательских целях [17, 21, 24]. В некоторых работах секреция гормонов

изучалась в периоды невесомости во время авиapolетов по параболической траектории [31]. Не ставя под сомнение уникальность полученных в этих исследованиях данных, следует отметить, что во время кратковременных космических и, особенно, параболических полетов на организм воздействует комплекс стрессорных факторов, а эпизоды невесомости чередуются с гравитационными перегрузками. В связи с этим в исследованиях часто используются наземные модели гипогравитации, из которых у людей наибольшее распространение получила антиортостатическая проба с наклоном головного конца койки от  $-6$  до  $-10$  град [26, 30]. Во время космических и параболических полетов получены противоречивые данные о состоянии гипофиз-адреналовой системы у человека и животных, имеются сведения как о ее активации [31], так и о нормальной секреции адренокортикотропина и глюкокортикоидов [24]. При этом было показано, что после длительных полетов экскреция 17-оксикортикостероидов оставалась значительно повышенной [4]. При проведении антиортостатической пробы у большинства обследованных наблюдалось повышение секреции АКТГ и кортизола, активация ренин-альдостероновой системы, что объяснялось уменьшением количества внеклеточной жидкости и объема циркулирующей плазмы [17, 27, 34].

Активация секреции ряда гормонов гипофиза и надпочечников, а также инсулина наблюдается и у полярников во время зимовки в Антарктиде [19, 20, 23]. Вместе с тем комплексные исследования, в которых различные звенья эндокринной системы изучались бы в разные периоды зимовки, в условиях антарктических экспедиций разных лет в литературе отсутствуют.

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению функциональной активности эндокринных желез при воздействии на людей экстремальных климатических условий (высокогорье и зимовка в Антарктиде), гиподинамии, гипердинамии, ортостаза, до конца не установленными остаются общие и специфические закономерности перестройки гормональной регуляции в период адаптации человека к данным факторам внешней среды.

Приведенные положения явились основанием для настоящего исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 196 здоровых мужчин. У всех обследованных оценивалось состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГАС), гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГС) систем, секреция альдостерона (А), соматотропина (СТГ) и иммунореактивного инсулина (ИРИ) на фоне воздействия некоторых экстремальных факторов внешней сре-

ды. Об активности ГГАС судили по уровню адренокортикотропина (АКТГ) и кортизола (К) в плазме крови, а также по величине экскреции 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) с суточной мочой. У 11 мужчин – участников 19-й Советской антарктической экспедиции (САЭ) определялось содержание 17-ОКС в плазме крови. Функциональная активность ГГАС оценивалась по содержанию фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов и тестостерона (Т) в сыворотке крови. Содержание гормонов в сыворотке и плазме крови определялось радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов реактивов производства корпорации CIS. Определение 17-ОКС в суточной моче проводилось методом Silber и Porter в модификации Е. А. Дыскина, а в плазме крови – в модификации Н. А. Юдаева и Ю. А. Панкова.

36 мужчин в возрасте от 18 до 23 лет обследованы на 2-е и 45-е сут после подъема на высокогорье (3200 м над уровнем моря). Исследование проводилось в летнее время в горах Памира, расположенного в Центральной Азии в зоне резко-континентального климата. Испытуемые после подъема в горы занимались повседневной хозяйственной и учебной деятельностью.

25 мужчинам (возраст от 20 до 35 лет) проведена проба со ступенчатой физической нагрузкой от 50 до 200 Вт на велоэргометре. Исследование проводилось в утренние и ранние дневные часы (9.00–12.00 ч) в привычной среде обитания (Санкт-Петербург). В 6.30 ч испытуемые получали легкий завтрак, потребление воды до пробы не ограничивалось. Временной интервал между завтраком и началом нагрузки позволял исключить влияние приема пищи на секрецию гормонов, включая постпрандиальный пик секреции инсулина [8]. Всем испытуемым исследование гормонов проводилось сразу по окончании велоэргометрии и через 60 мин отдыха.

24 человека в возрасте от 20 до 42 лет подвергались воздействию 49-суточной гиподинамии. Исследование проводилось в Санкт-Петербурге в условиях медицинского стационара. Обследованные занимали горизонтальное положение в койке, разрешались редкие смены положения тела без вставания и присаживания. Прием пищи и отправление физиологических потребностей осуществлялись в лежащем положении с помощью медицинского персонала. Взятие крови для исследования гормонов проводилось в конце периода гиподинамии и на 10–11-е сут реадaptации к повседневному двигательному режиму.

У 21 человека секреция гормонов изучена до и после антиортостатической пробы –10 град в течение 10 мин. Такой «короткий» антиортостатический

тест моделирует острый переход к состоянию невосможности с увеличением притока крови к верхней половине тела, когда еще не успевает развиться компенсаторное уменьшение объема циркулирующей плазмы. Исследование проводилось в утренние часы натощак, допускалось потребление небольшого количества воды после пробуждения.

40 мужчин (11 членов 19-й САЭ, 15 членов 29-й САЭ и 14 участников 31-й САЭ) обследованы в различные сезоны зимовки на антарктической станции «Ленинградская» и после возвращения в Санкт-Петербург. Возраст полярников варьировал от 25 до 48 лет. Изучение состояния эндокринной системы у зимовщиков в Антарктиде проведено совместно с В. А. Яковлевым, В. А. Рейзой и В. Г. Барашковым. Станция «Ленинградская» расположена в труднодоступной части восточной Антарктики на берегу Отса в 2 км от береговой линии и в 850 км от южного полюса Земли. Координаты станции 69 град 30 мин южной широты и 159 град 23 мин восточной долготы. Длительность полярной ночи и полярного дня около 2 мес. Различие по времени с московским часовым поясом составляет 9 ч. Основными неблагоприятными факторами, воздействующими на организм полярников, являются низкие температуры наружного воздуха, сильные ветры, нарушения светопериодики в зимний и летний периоды, длительная вынужденная изоляция от внешнего мира в ограниченном коллективе.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых мужчин жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 18 до 42 лет. Фоновые (до воздействия экстремальных факторов) уровни гормонов в крови и моче во всех группах обследованных лиц соответствовали показателям в контрольной группе.

Одновременно со взятием крови на гормоны у испытуемых подсчитывалась частота сердечных сокращений, измерялось артериальное давление и определялись показатели сердечного выброса тахоосциллографическим методом. Исключение составили мужчины, которым проводилась антиортостатическая проба. Этим лицам ударный объем и сердечный выброс определялись методом интегральной реографии. Удельное периферическое сосудистое сопротивление рассчитывалось по величинам среднего гемодинамического давления и сердечного индекса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные о содержании гормонов в плазме крови мужчин после подъема в горы представлены на рис. 1. Уже на 2-й день пребывания в условиях высокогорья у обследованных лиц значительно повысился уровень АКТГ и кортизола. Через 45 дней секреция гормонов ГГАС имела тенденцию к сни-

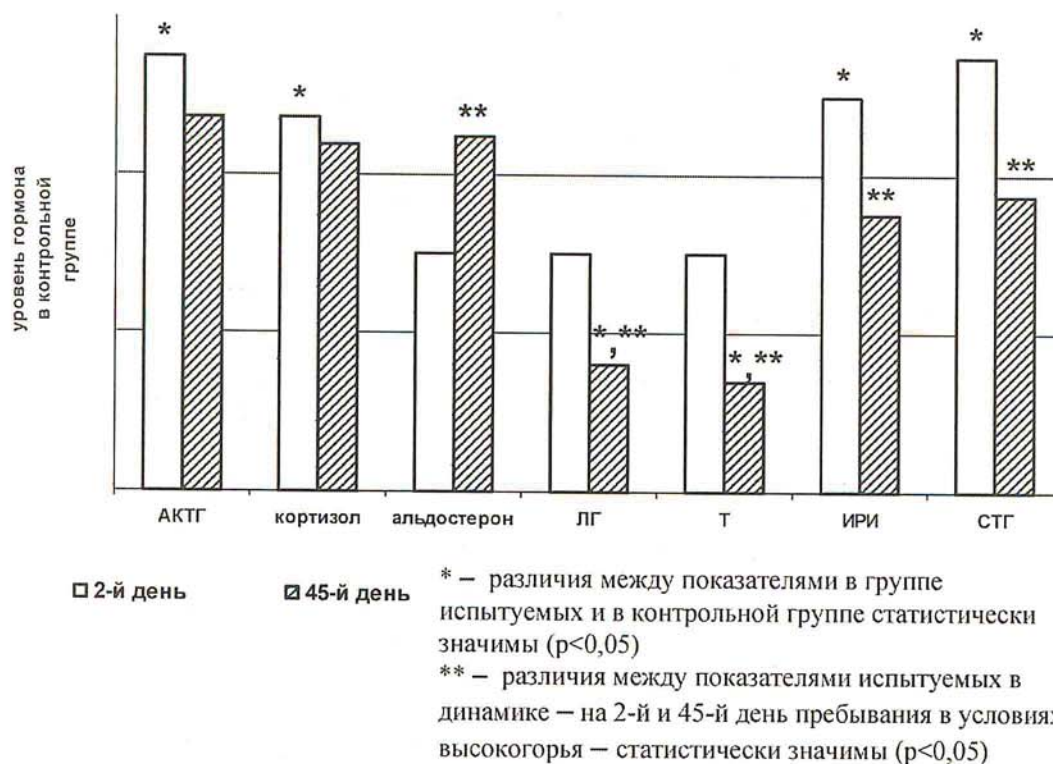


Рис. 1. Состояние некоторых звеньев эндокринной системы у здоровых мужчин в различные сроки после подъема в горы

жению по сравнению с показателями на 2-й день, однако эти изменения не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). Уровень альдостерона на 2-е сут не претерпевал сколь-нибудь значимых изменений по сравнению с исходными показателями, а на 45-й день возрос и оказался существенно выше, чем в контрольной группе. Подъем в горы на 2-е сут не вызвал изменения секреции гормонов ГГГС, однако через 7 нед пребывания в высокогорье наблюдалось угнетение функциональной активности ГГГС, выразившееся в статистически значимом снижении уровня ЛГ и тестостерона по сравнению как с исходными величинами, так и с показателями в контрольной группе. Секреция ИРИ и СТГ отчетливо увеличилась в первые дни после восхождения, а на 45-й день продукция СТГ и инсулина снизилась и существенно не отличалась от величин, выявленных у здоровых мужчин контрольной группы. Что касается уровня ФСГ, то он не изменялся на протяжении всего периода наблюдения. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы на 2-й день пребывания на высокогорье характеризовались тахикардией, умеренным увеличением показателей сердечного выброса, которое не сопровождалось снижением периферического сосудистого сопротивления, в результате чего систолическое артериальное давление повысилось на 30–40, а диастолическое — на 15–30 мм рт. ст. На 45-е сут все показатели состояния сердечно-сосудистой системы имели отчетливую

тенденцию к нормализации, однако оставались выше ( $p < 0,05$ ), чем до подъема в горы.

По окончании физической нагрузки (рис. 2) уровень АКТГ был значительно выше, чем в контрольной группе, а содержание кортизола в плазме крови оказалось, напротив, снижено. После 60-минного отдыха секреция АКТГ оставалась повышенной, а уровень кортизола существенно возрос и статистически значимо превысил показатели контрольной группы. СТГ-активность сыворотки крови после нагрузки была существенно выше, чем в контрольной группе, и оставалась повышенной после отдыха. Секреция инсулина повысилась после велоэргометрии, однако отдых привел к полной нормализации ИРИ-активности. Что касается функциональной активности ГГГС, то она не претерпевала сколь-нибудь значимых изменений ни под влиянием физической нагрузки, ни после отдыха обследованных лиц. Со стороны сердечно-сосудистой системы у испытуемых после нагрузки возрастали частота сердечных сокращений и сердечный индекс, при этом сосудистое сопротивление отчетливо снижалось. Показатели артериального давления хотя и имели тенденцию к повышению, однако существенно не отличались от исходных величин ( $p > 0,05$ ). После часового отдыха у мужчин отмечалась полная нормализация функционального состояния сердечно-сосудистой системы.



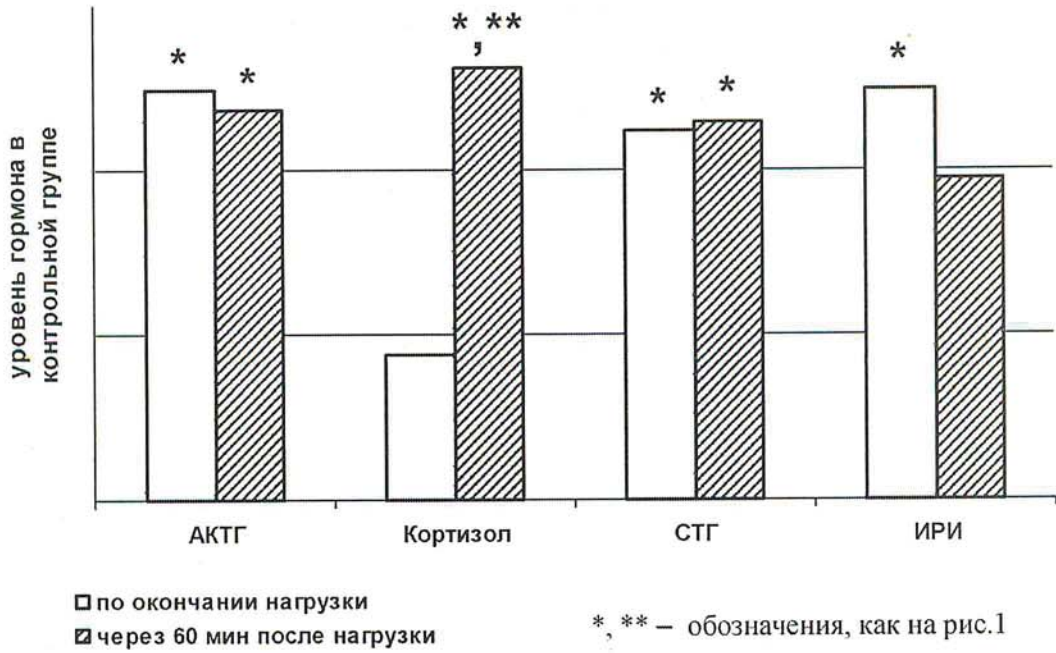


Рис. 2. Состояние некоторых звеньев эндокринной системы у здоровых мужчин после физической нагрузки

Длительная гиподинамия (рис. 3) приводила к отчетливой перестройке гормональной регуляции у мужчин. Так, на 49-е сут гиподинамии уровень кортизола в крови имел тенденцию к повышению ( $p > 0,05$ ), а экскреция 17-ОКС с суточной мочой была умеренно, но статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Реадаптация не привела к сколь-нибудь выраженному изменению концентрации кортизола в плазме крови. Важным оказался

тот факт, что к концу периода реадаптации содержание 17-ОКС в суточной моче не только не снизилось, но имело тенденцию к дальнейшему увеличению, оставаясь существенно выше, чем в контрольной группе. Уровень альдостерона на 49-й день гиподинамии оказался значительно повышенным. После реадаптации содержание альдостерона в плазме крови снизилось и было в диапазоне нормальных величин. Секреция СТГ к концу периода

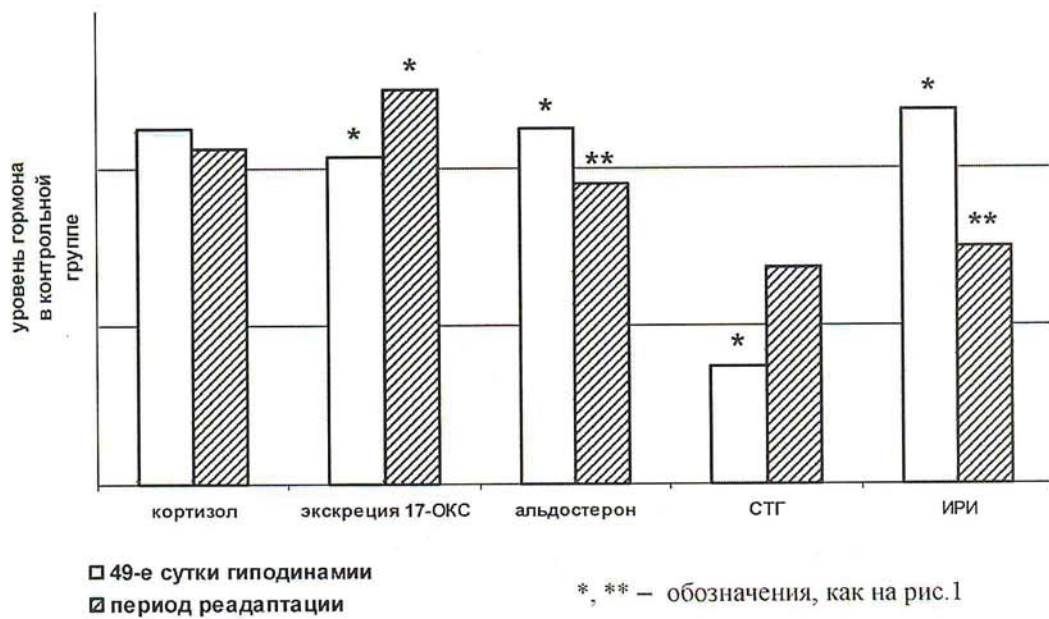


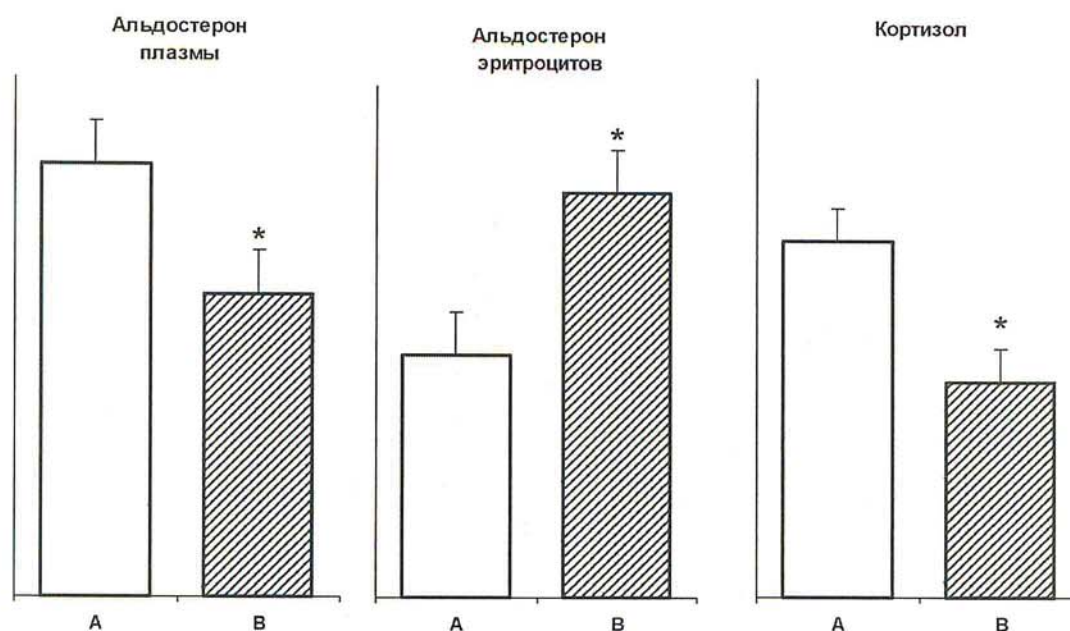
Рис. 3. Состояние некоторых звеньев эндокринной системы у здоровых мужчин при длительной гиподинамии и в период реадаптации

гиподинамии была ниже показателей в контрольной группе и нормализовалась в процессе реадaptации. Длительная гиподинамия приводила к существенному увеличению ИРИ-активности сыворотки крови, а переход к обычному двигательному режиму сопровождался нормализацией продукции инсулина. Со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне гиподинамии выявлялась гипотония, связанная с брадикардией и умеренным снижением сердечного индекса. Начало восстановительного периода характеризовалось развитием тахикардии, ростом показателей сердечного выброса и тенденцией к увеличению артериального давления по сравнению с исходными показателями. При завершении реадaptации состояние сердечно-сосудистой системы у обследованных мужчин полностью нормализовалось.

Данные о содержании некоторых гормонов в плазме и эритроцитах крови до и после 10-минутной антиортостатической пробы представлены на рис. 4. Уровень альдостерона и кортизола в плазме крови после антиортостаза существенно снизился, причем уменьшение концентрации альдостерона в плазме произошло в значительной мере за счет его депонирования в эритроцитах, содержание данного гормона в которых после пробы отчетливо повысилось. Секреция АКТГ, СТГ и инсулина в ходе антиортостатического теста не претерпела изменений. Частота сердечных сокращений, сердечный выброс и артериальное давление после 10 мин антиортостаза не изменились по сравнению с исходными значе-

ниями, что, по-видимому, свидетельствует о высокой эффективности адаптивных сдвигов в содержании альдостерона и кортизола, поскольку симулированная антигравитация в первые минуты от начала теста кардинально меняет условия работы сердечно-сосудистой системы.

У полярников Антарктиды – участников 19-й САЭ (рис. 5) пребывание на станции «Ленинградская» во все сезоны зимовки сопровождалось увеличением АКТГ-активности плазмы крови. Экскреция 17-ОКС с суточной мочой в начале зимовки не отличалась от показателей в контрольной группе, затем существенно возрастала в период полярной зимы и оставалась повышенной весной и летом. Примечательно, что после возвращения в Санкт-Петербург выделение 17-ОКС с суточной мочой значительно превышало величины, выявленные в контрольной группе. В это же время уровень АКТГ у полярников оставался умеренно, но статистически значимо ( $p < 0,05$ ) повышенным. Что касается уровня 17-ОКС в крови, то он не изменялся по сравнению с предэкспедиционным периодом осенью, зимой и весной, а во время полярного лета (завершающий период экспедиции) существенно возрос и превысил показатели в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). По возвращении с зимовки содержание 17-ОКС в крови полярников снизилось до нормальных значений. Увеличение экскреции метаболитов кортизола с мочой при нормальном уровне данного гормона в крови может свидетельствовать о повышенной потребности тка-



\* – различия между показателями до пробы (А) и после пробы (В) статистически значимы

Рис. 4. Динамика секреции гормонов у здоровых лиц под влиянием антиортостатической пробы

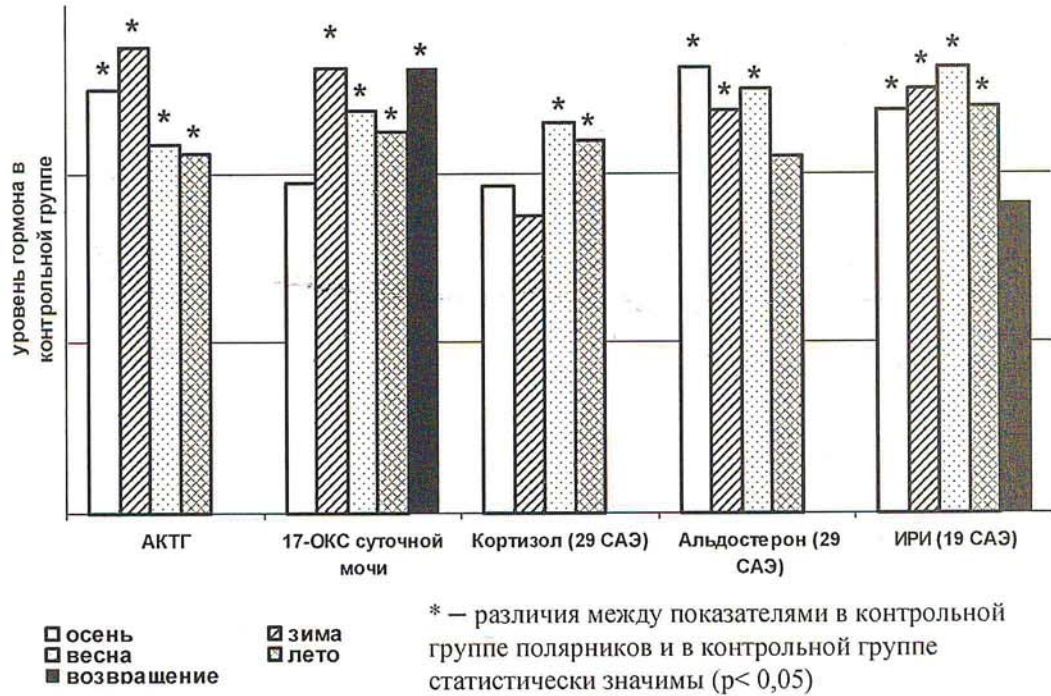


Рис. 5. Состояние некоторых звеньев эндокринной системы у полярников Антарктиды в различные периоды зимовки

ней в кортизоле и ускоренном его метаболизме. Во время 29-й САЭ секреция АКТГ была также повышена во все сезоны зимовки, однако повышение уровня кортизола в плазме крови происходило раньше, чем у зимовщиков 19-й САЭ, уже во время полярной весны. У полярников 31-й САЭ содержание кортизола в плазме крови существенно не изменялось на протяжении зимовки, а после прибытия в Санкт-Петербург возросло и превысило предэкспедиционные значения, а также уровень кортизола во время полярной осени и зимы ( $p < 0,05$ ).

Во время 19-й САЭ была изучена суточная динамика экскреции 17-ОКС с мочой. До экспедиции у полярников наблюдался характерный суточный ритм выделения стероидов с мочой с максимумом в утренние и минимумом в вечерние и ночные часы. Уже во время морского перехода циркадианная динамика экскреции 17-ОКС нарушалась. Наиболее выраженный десинхронизм активности коры надпочечников выявлен во время полярной ночи, когда экскреция стероидов на протяжении суток была монотонной, а среднесуточный уровень значительно превышал норму. Важно, что после возвращения из экспедиции циркадианный ритм коры надпочечников у полярников полностью не восстановился, при этом акрофаза экскреции 17-ОКС была смещена на дневные часы, а также наблюдался дополнительный, хотя и меньший по амплитуде, пик экскреции стероидов в позднее вечернее и ночное время.

Состояние ренин-альдостероновой системы у полярников было изучено во время 29-й САЭ. Установлено, что активность ренина плазмы (АРП) и уровень альдостерона значительно повышались уже во время полярной осени. АРП оставалась высокой до конца зимовки, а секреция альдостерона снижалась летом и в этот период существенно не отличалась от показателей в контрольной группе ( $p > 0,05$ ).

Неоднозначные результаты в различных экспедициях были получены в отношении секреции СТГ и инсулина. Так, у участников 19-й САЭ уровень СТГ и инсулина был повышен во все сезоны зимовки. После возвращения в Санкт-Петербург ИРИ-активность нормализовалась, а содержание СТГ оказалось ниже, чем в предэкспедиционном периоде и в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). У членов 29-й и 31-й САЭ секреция инсулина не изменялась на протяжении всей зимовки, а уровень СТГ во время пребывания в Антарктиде был существенно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), и нормализовался в Санкт-Петербурге по возвращении из экспедиции. Также неоднозначными оказались данные о состоянии ГГГС, которое было изучено у полярников 19-й и 31-й САЭ. Во время 19-й САЭ в зимнее и весеннее время наблюдалось преходящее повышение уровня гонадотропинов. Содержание тестостерона значительно снижалось осенью, увеличивалось летом и нормализовалось после экспедиции. У участников 31-й САЭ уровень тестостерона на всех этапах экспедиции существенно не изменялся.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные исследования гормональной регуляции у здорового человека в условиях различных экстремальных внешних воздействий: подъема на высокогорье, физической нагрузки, длительной гиподинамии, симулированной гипогравитации, зимовки в высоких широтах – показали, что в адаптации организма к внешним влияниям участвуют различные звенья эндокринной системы. Анализ данных позволяет предположить, что эндокринные реакции на различные виды стресса можно разделить на общие и специфические, быстроразвивающиеся и отсроченные, а также по срокам восстановления – с быстрым и затянутым восстановлением эндокринной функции.

В наибольшей степени понятию типового процесса соответствует реакция ГГАС на внешние воздействия. Повышение функциональной активности гипофиз-адреналовой системы наблюдалось при всех изученных видах стресса. Исключение составила антиортостатическая проба, во время которой уровень кортизола в плазме крови снизился. Однако уменьшения АКТГ-активности при этом не наблюдалось. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что длительное воздействие антигравитации приводит к активации ГГАС [4, 33, 27, 31]. Мы изучили состояние ГГАС через 10 мин после начала антиортостаза. В литературе данные о секреции АКТГ и кортизола в столь ранние сроки симулированной антигравитации отсутствуют. Можно полагать, что придание человеку антиортостатического положения вызывает немедленное увеличение потребности тканей в глюкокортикоидах, в результате чего кортизол быстро переходит из плазмы крови в ткани, а активация оси АКТГ-кортизол развивается через некоторое время. В определенной мере аналогичная картина наблюдалась у мужчин на фоне ступенчатой велоэргометрии, когда значительное повышение АКТГ-активности сочеталось со сниженным уровнем кортизола, содержание которого в плазме крови возрастало уже во время отдыха испытуемых, а также у полярников 19-й САЭ, у которых концентрация 17-ОКС в крови была нормальной, а экскреция метаболитов кортизола с мочой оказалась значительно повышенной. Подобная закономерность была выявлена и при проведении физических нагрузок в утренние часы у больных сахарным диабетом [9].

К общим стрессиндуцированным реакциям можно отнести также активацию ренин-альдостероновой системы, которая наблюдалась на высокогорье, при гиподинамии и в период зимовки в Антарктиде. Снижение в плазме уровня альдостерона установлено при антиортостатической пробе, однако суммарное его содержание в крови существенно не

менялось, так как значительное количество данного гормона депонировалось в эритроцитах. Более длительное воздействие симулированной антигравитации приводит к уменьшению объема циркулирующей плазмы и повышению АРП и уровня альдостерона [17]. В определенной степени общей реакцией можно считать снижение продукции андрогенов семенниками. Данная закономерность была установлена у мужчин, находившихся в высокогорье, и у полярников 19-й САЭ. Косвенным признаком снижения андрогенеза в семенниках мужчин, подвергавшихся гиподинамии, было повышение у них уровня ЛГ в некоторые периоды исследования. По данным литературы, длительная истинная или симулированная невесомость вызывает уменьшение продукции тестостерона у мужчин и самцов экспериментальных животных [2, 33].

К специфическим стрессиндуцированным реакциям следует отнести, по-видимому, изменения секреции СТГ и инсулина. Продукция СТГ при воздействии внешних факторов, вероятно, в первую очередь определяется двигательной активностью человека. Так, физическая нагрузка, подъем в горы сопровождалась увеличением секреции СТГ, тогда как длительная гиподинамия приводила к снижению уровня данного гормона. Из литературы известно, что у космонавтов, деятельность которых обычно характеризуется уменьшением двигательной активности, уровень СТГ снижен [21]. Весьма показательны результаты изучения соматотропной функции гипофиза у полярников 19-й САЭ, с одной стороны, и у зимовщиков 29-й и 31-й САЭ – с другой. Во время 29-й и 31-й САЭ во все периоды зимовки отмечалось существенное снижение СТГ-активности. Следует отметить, что обычный режим антарктической зимовки характеризуется той или иной степенью гипокинезии. У полярников 19-й САЭ наблюдалась диаметрально противоположная направленность секреции СТГ, уровень которого был значительно повышен. По-видимому, данный факт объясняется тем, что во время 19-й САЭ велось строительство ряда дополнительных модулей станции и деятельность полярников была связана со значительными физическими нагрузками.

Представляется, что изменение секреции ИРИ также определяется степенью физической активности, причем как гиперкинезия (велоэргометрия, подъем в горы, дополнительные работы во время 19-й САЭ), так и гипокинезия приводят к увеличению уровня инсулина, тогда как умеренное или кратковременное ограничение движения (антиортостаз, участие в 29-й и 31-й САЭ) не приводит к изменению ИРИ-активности. Увеличение секреции инсулина при физической нагрузке, вероятно, имеет чисто адаптивное значение и направлено на насы-

щение глюкозой инсулинозависимых тканей, тогда как гиперинсулинемия при гиподинамии, когда энергетические потребности человека снижены, может свидетельствовать о преходящей инсулинорезистентности.

К быстроразвивающимся (мины, часы, первые дни) изменениям гормональной регуляции при внешних воздействиях на организм человека можно отнести изменения активности ГГАС, ренин-альдостероновой системы, секреции инсулина и СТГ, которые наблюдались уже на 2-й день после подъема в горы, при физической нагрузке и антиортостазе. Напротив, изменения функциональной активности ГГГС наблюдались спустя недели и месяцы после начала воздействия внешнего экстремального фактора, что позволяет отнести такую перестройку регуляции к отсроченным реакциям эндокринной системы на стресс.

Изменения секреции СТГ и ИРИ нормализовались либо сразу после прекращения действия экстремального внешнего фактора (гиподинамия, велоэргометрия, возвращение из полярной экспедиции), либо после нескольких недель адаптации (высокогорье), что позволяет отнести эти эндокринные сдвиги к реакциям с быстрой нормализацией функции. Тот факт, что секреция СТГ при физической нагрузке не нормализовалась после отдыха, по-видимому, не противоречит данной концепции, поскольку отдых был кратковременным и продолжался около 1 ч. Ярким примером реакции с отсроченной нормализацией является изменение функциональной активности ГГАС, которая как по нашим данным, так и по данным литературы [4] сохраняется в течение достаточно длительного времени после прекращения внешнего воздействия. Нельзя исключить, что такая перестройка гормональной регуляции имеет патологический характер, поскольку длительная гиперфункция коры надпочечников может приводить к избыточному накоплению висцерального жира, инсулинорезистентности и способствовать гипертензивным реакциям со стороны сердечно-сосудистой системы [7].

Полученные данные позволяют поставить три вопроса о клиническом значении гормональных механизмов адаптации у человека при внешних воздействиях. Во-первых, могут ли данные реакции эндокринной системы играть этиологическую роль в возникновении заболеваний у человека? Во-вторых, участвуют ли гормональные адаптивные механизмы в патогенезе острых заболеваний? В-третьих, могут ли изменяться такие реакции у человека, страдающего хронической болезнью, и приводить к осложнениям?

В нашем исследовании мы предприняли попытку сопоставить изменения функциональной актив-

ности эндокринной и сердечно-сосудистой систем у человека при различных внешних воздействиях. Если реакции эндокринной системы при подъеме на высокогорье, физической нагрузке и антиортостазе представляются преимущественно адаптивными и направленными сначала на мобилизацию, а затем на оптимизацию деятельности системы кровообращения в экстремальных условиях, то длительная активация ГГАС и гиперинсулинемия при гиподинамии, а также гиперфункция надпочечников, наблюдаемая в различные сезоны зимовки в Антарктиде и после возвращения из экспедиции, по-видимому, являются в значительной степени патогенными. Так, наиболее значительные изменения ГГАС в Антарктиде отмечались во время полярной ночи, когда выявлялась не только гиперфункция надпочечников, но и выраженный десинхроноз их функциональной активности с полной утратой суточного ритма секреции глюкокортикоидов. В это же время полярники отмечали жалобы на слабость, недомогание, головную боль, одышку, раздражительность, а исследование сердечно-сосудистой системы выявляло увеличение сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления и гипертензивные реакции. Можно полагать, что гормональные сдвиги, формирующиеся в ответ на экстремальные внешние воздействия, могут при определенных обстоятельствах играть этиологическую роль, способствуя более ранней манифестации хронической патологии у человека. Данное положение в определенной мере подтверждается результатами исследований В. А. Яковлева и соавт. [10, 11], которые установили, что у ветеранов антарктических экспедиций гипертоническая и ишемическая болезнь сердца развиваются на несколько лет раньше, чем в общей популяции мужчин. Вместе с тем в настоящее время невозможно определить границу, за которой перестройка гормональной регуляции перестает быть адаптивной и приобретает патогенный характер. Эта проблема требует дальнейшего изучения.

Что касается острых заболеваний, то установлено [5, 6, 12], что многие из них, такие как травматическая и ожоговая болезнь, острый инфаркт миокарда, вызывают общие эндокринные изменения со стороны ГГАС и ГГГС, причем недостаточная реакция коры надпочечников в первые дни болезни, длительная гиперфункция коры надпочечников, а также длительное снижение активности ГГГС являются неблагоприятными прогностическими факторами в отношении исхода заболеваний и развития осложнений, а в ряде случаев требуют коррекции эндокринных нарушений гормональными препаратами. Патогенетическое значение длительного снижения продукции тестостерона у мужчин с острыми заболеваниями, по-видимому, нуждается в дополнитель-

ном осмыслении и оценке в связи с активно разрабатываемым в настоящее время учением о возрастном андрогенном дефиците у мужчин [1].

В наших исследованиях [7] было установлено, что гормональные механизмы адаптации нарушаются при артериальных гипертензиях различного генеза. Примером может служить реакция эндокринной системы лиц с синдромом Иценко-Кушинга на антиортостаз. У этих больных симулированная антигравитация не ведет к снижению уровня альдостерона и кортизола в плазме крови, через 10 мин после перехода в антиортостатическое положение у пациентов с эндогенным гиперкортизолизмом увеличивалось периферическое сосудистое сопротивление и повышалось артериальное давление, причем в ряде случаев это повышение характеризовалось как начинающийся гипертонический криз. XXI век становится веком все большей и большей мобильности населения. Даже космический туризм из области фантастики переходит в сферу реальности. Уже многие годы реализуются прогулочные круизы к северному побережью Антарктики. В этих условиях многократно увеличивается риск воздействия экстремальных факторов внешней среды на организм людей, страдающих хроническими заболеваниями внутренних органов. Можно полагать, что дальнейшее изучение гормональных механизмов адаптации не только у здорового, но и у больного человека позволит улучшить систему вторичной профилактики внутренних болезней и их осложнений.

### Литература

1. Дедов И. И., Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006.
2. Капланский А. С., Алексеев Е. И., Логинов В. И. Морфофункциональные изменения эндокринной системы у самцов крыс во время микрогравитации // Авиакосм. экол. мед. 2003. Т. 37. № 1. С. 24–28.
3. Куликов В. П., Киселев В. И. Потребность в двигательной активности. Барнаул: АГМУ, 1998.
4. Носков В. Б., Балаховский И. С., Григорьев А. И. и др. Состояние гипофиз-адреналовой системы у космонавтов после орбитальных полетов различной продолжительности // Косм. биол. авиакосм. мед. 1981. Т. 15. № 1. С. 29–32.
5. Шурыгин Д. Я., Вихриев Б. С., Мазуров В. И. и др. Изменения в системе гормональной регуляции у мужчин при ожоговой болезни // Воен.-мед. журн. 1979. № 4. С. 29–33.
6. Шурыгин Д. Я., Дерябин И. И., Давыдов В. В. и др. Содержание некоторых гормонов аденогипофиза и кортикостероидов в крови и моче больных при легкой механической травме // Вестн. хирургии. 1980. Т. 124. № 4. С. 89–92.
7. Шустов С. Б., Баранов В. Л., Яковлев В. А. и др. Артериальные гипертензии. СПб.: Специальная литература, 1997.
8. Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб.: ЭЛБИ СПб, 2001.
9. Яковлев В. А., Мазуров В. И., Пайкин О. З. и др. Влияние физических нагрузок, проводимых в разное время суток, на регуляцию углеводного обмена у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринол. 1988. Т. 33. № 4. С. 23–27.
10. Яковлев В. А., Раков А. Л., Шатило А. И. Заболевания сердечно-сосудистой системы и функциональное состояние желез внутренней секреции у ветеранов советских антарктических экспедиций // Тер. архив. 1990. Т. 62. № 7. С. 47–51.
11. Яковлев В. А., Бобров Л. Л., Ващенко В. М. Биоритмы и адаптация человека в Антарктиде // Хронобиология и хрономедицина / Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. М.: Триада-Х., 2000.
12. Яковлев Г. М., Мазуров В. И., Яковлев В. А. и др. Эндокринная регуляция при различных патологических состояниях и воздействии экстремальных факторов // Воен.-мед. журн. 1988. № 4. С. 35–37.
13. Barnholt K. E., Hoffman A. R., Rock P. B. et al. Endocrine responses to acute and chronic high-altitude exposure (4,300 meters) modulating affects of caloric restriction // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 290. № 6. P. E1078–E1088.
14. Basu M., Sawhney R. C., Kumar S. et al. Glucocorticoids as prophylaxis against acute mountain sickness // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2002. Vol. 57. № 6. P. 761–767.
15. Bocqueraz O., Koulmann N., Guigas B. et al. Fluid-regulatory hormone responses during cecling exercise in acute hypobaric hypoxia // Med. Sci. Sports Exerc. 2004. Vol. 36. № 10. P. 1730–1736.
16. Brown B., Rock P. B., Zamudio S. et al. Women at altitude: short-term exposure to hypoxia and/or alpha(1) adrenergic blockade reduces insulin sensitivity // J. Appl. Physiol. 2001. Vol. 91. № 2. P. 623–631.
17. Convertino V. A., Elliott J. J., Ludwig P. A. et al. Renal responsiveness to aldosterone during exposure to head-down tilt bedrest // J. Gravit. Physiol. 2000. Vol. 7. № 2. P. 179–180.
18. Coste O., Beers P. V., Bogdan A. et al. Hypoxic alterations of cortisol circadian rhythm in man after simulation of a long duration flight // Steroids. 2005. Vol. 70. № 12. P. 803–810.
19. Farrace S., Ferrara M., De Angelis C. et al. Reduced sympathetic outflow and adrenal secretory activity during a 40-day stay in the Antarctic // Int. J. Psychophysiol. 2003. Vol. 49. № 1. P. 17–27.
20. Harinath K., Malhorta A. S., Pal K. et al. Autonomic nervous system and adrenal response to cold in man at Antarctica // Wild. Environ. Med. 2005. Vol. 16. № 2. P. 81–91.

21. Hymer W. C., Shellenberger K., Grineland R. Pituitary cells in space // *Adv. Space Res.* 1994. Vol. 14. № 8. P. 61–70.
22. Larsen J. J., Hansen J. M., Olsen N. V. et al. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men // *J. Physiol.* 1997. Vol. 504. Pt. 1. P. 241–249.
23. Lund J., Arendt J., Hampton S. M. et al. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica // *J. Endocrinol.* 2001. Vol. 171. № 3. P. 557–564.
24. Macho L., Kvetnansky R., Nemeth S. et al. Effects of space flights on endocrine system function in experimental animals // *Environ. Med.* 1996. Vol. 40. № 2. P. 95–111.
25. Macho L., Koska J., Ksinantova L. et al. The response of endocrine system to stress loads during space flight in human subject // *Adv. Space Res.* 2003. Vol. 31. № 6. P. 1605–1610.
26. Millet C., Custaud A., Allevard A. M. et al. Effect of 17 days of head-down bed rest on hydro-electrolytic regulation in men // *J. Gravit. Physiol.* 2001. Vol. 8. № 1. P. 121–122.
27. Murdaca G., Setti M., Brenci S. et al. Modification of immunological and neuro-endocrine parameters induced by antiorthostatic bed-rest in human healthy volunteers // *Minerva Med.* 2003. Vol. 94. № 6. P. 363–378.
28. Okumura A., Fuse H., Kawachi Y. et al. Changes in male reproductive function after high altitude mountaineering // *High. Alt. Med. Biol.* 2003. Vol. 4. № 3. P. 349–353.
29. Robach P., Lafforgue E., Olsen N. V. et al. Recovery of plasma volume after 1 week of exposure at 4,350 // *Pflugers Arch.* 2002. Vol. 444. № 6. P. 821–828.
30. Schmitt D. A., Schwarzenberg M., Tkaczuk J. et al. Head-down tilt bed rest and immune response // *Pflugers Arch.* 2000. Vol. 441. Suppl. 2–3. R79–R84.
31. Schneider S., Brummer V., Gobel S. et al. Parabolic flight experience is related to increased release of stress hormones // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2007. Vol. 100. № 3. P. 301–308.
32. Stein T. P., Schluter M. D., Leskiw M. J. Cortisol, insulin and leptin during space flight and bed rest // *J. Gravit. Physiol.* 1999. Vol. 6. № 1. P. 85–86.
33. Strollo F., Strollo G., More M. et al. Changes in human adrenal and gonadal function onboard Spacelab // *J. Gravit. Physiol.* 1997. Vol. 4. № 2. P. 103–104.
34. Sun X. Q., Yao Y. J., Wu X. Y. et al. Effects of lower body negative pressure against orthostatic intolerance induced by 21 days head-down tilt rest // *Aviat. Space Environ. Med.* 2002. Vol. 73. № 4. P. 335–340.
35. Wang R. Y., Tsai S. C., Chen J. J. et al. The stimulation effect of mountain climbing training on selected endocrine responses // *Chin. J. Physiol.* 2001. Vol. 44. № 1. P. 13–18.
36. Zaccaria M., Ermolao A., Bonvicini P. et al. Decreased serum leptin levels during prolonged high altitude exposure // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 92. № 3. P. 249–253.

© Ю. В. Лобзин, Ю. Ш. Халимов, 2008

## РОЛЬ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ У ЧЕЛОВЕКА

Академик РАМН ЛОБЗИН Ю. В., ХАЛИМОВ Ю. Ш.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

**Лобзин Ю. В., Халимов Ю. Ш.** Роль инфекции в развитии эндокринных нарушений у человека // *Мед. акад. журн.* 2008. Т. 8. № 1. С. 39–51. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.

В работе приведены современные сведения о роли инфекционного фактора в развитии наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы человека. Рассмотрена проблема тропности различных бактерий и вирусов к эндокринным органам: инсулярному аппарату поджелудочной железы, щитовидной железе, надпочечникам, тестикулам. Показаны основные патогенетические механизмы формирования эндокринной патологии, а также функциональные аспекты поражения некоторых желез внутренней секреции при инфекционных заболеваниях. Представлены основные данные об особенностях эндокринных нарушений при ВИЧ-инфекции и хроническом вирусном гепатите С.

**Ключевые слова:** вирусы, бактерии, сахарный диабет, щитовидная железа, надпочечниковая недостаточность, сепсис, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С, гипогонадизм.

**Lobzin Yu. V., Khalimov Yu. Sh.** The role of infection in formation of human endocrine disorders // *Med. Acad. Journ.* 2008. Vol. 8. № 1. P. 39–51. Military Medical Academy, St. Petersburg.

The article offers contemporary data concerning the role of infection in pathogenesis of the most common human endocrine diseases. The problem of affinity of different bacteria and viruses to endocrine organs as the pancreatic islets, thyroid gland, adrenals and testicles was analyzed. The main pathogenic mechanisms of endocrine disorders and functional details of separate endocrine glands lesion in infectious diseases were shown. The article represents the basic information about peculiarities of endocrine disorders in HIV-infection and chronic viral hepatitis type C.

**Key words:** bacteria, diabetes mellitus, thyroid, adrenocortical insufficiency, sepsis, HIV, viral hepatitis type C, hypogonadism.

На протяжении жизни человек подвергается воздействию постоянно изменяющихся факторов внешней среды, к числу которых относятся бактерии, вирусы, грибы и другие микроорганизмы. С целью поддержания гомеостаза организма эндокринная система в тесном взаимодействии с нервной и иммунной системами непрерывно регулирует ответ различных органов и систем человека на средовые стимулы [20, 49]. Хорошо известно, что одним из результатов сложного многофакторного взаимодействия микро- и макроорганизма являются болезни внутренних органов, в том числе желез внутренней секреции. Несмотря на то, что взаимосвязь инфекции и эндокринной патологии уже почти два столетия изучается клиницистами, физиологами, микробиологами, морфологами и врачами других специальностей, участие патогенных микроорганизмов в индукции эндокринных нарушений во многих случаях остается гипотетическим и требует дальнейших исследований [39, 77, 79]. Нами обобщены современные сведения о роли инфекции в развитии сахарного диабета (СД), аутоиммунных и воспалительных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), надпочечников и мужских половых желез.

**Эндокринная часть поджелудочной железы.** СД 1 типа является хроническим полиэтиологичным заболеванием, в развитии которого важная роль принадлежит генетическому фактору, особенностям питания и повреждающим факторам внешней среды, наиболее важными среди которых являются вирусы. Инфекционный фактор как причина развития СД 1 типа находится в центре внимания исследователей уже несколько десятилетий. Следует отметить, что установление причинной роли инфекции в развитии СД 1 типа является весьма сложной задачей. Это связано с тем, что существует достаточно длительный период между воздействием вируса и

манифестацией заболевания. Кроме того, многие пациенты СД 1 типа за несколько лет до заболевания переносят несколько различных инфекций [79].

Согласно существующим представлениям вирусная инвазия является триггерным фактором, запускающим в организме каскад иммунных реакций, результатом которых является образование аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы, инсулину и глутаматдекарбоксилазе (GAD65)  $\beta$ -клетки [2, 83]. Кроме этого, у больных в дебюте СД 1 типа часто выявляются и аутореактивные Т-лимфоциты (CD4+), также играющие важную роль в повреждении инсулоцитов [60, 65]. Способность аутореактивных Т-лимфоцитов и антител вызывать стойкое поражение островковых клеток модифицируется генетической предрасположенностью, а также полом и возрастом человека [80].

В настоящее время выделяют вирусы (табл. 1), ассоциация которых с манифестацией СД 1 типа представляется обоснованной (энтеровирусы, вирус краснухи), и вирусы, роль которых в развитии этого заболевания только предполагается (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус эпидемического паротита, ретровирусы, ротавирусы).

Наиболее вероятная патогенетическая роль в поражении панкреатических  $\beta$ -клеток принадлежит энтеровирусам и, в частности, вирусам Коксаки. Активное изучение данного вопроса началось после того, как D. R. Gamble и соавт. в 1969 г. впервые отметили увеличение титра антивирусных антител к вирусу Коксаки у больных с дебютом СД 1 типа. Позднее, вирус Коксаки В4 был обнаружен в поджелудочной железе ребенка, погибшего от диабетической кетоацидотической комы. Данный тип вируса Коксаки оказался способным вызывать СД 1 типа в эксперименте у мышей [83].

Таблица 1

**Вирусы, которые ассоциированы с развитием СД 1 типа**

<b>Вирусы, имеющие наиболее вероятную взаимосвязь с развитием СД 1 типа</b>	
Энтеровирусы	Коксаки тип А (эпидемиологические исследования)
	Коксаки тип В, все 6 подтипов. Тип В4 наиболее тесно связан с развитием аутоиммунного процесса (эпидемиологические исследования), индуцирует сахарный диабет у мышей
	Роль некоторых типов вирусов ЕСНО установлена в эпидемиологических исследованиях
Вирус краснухи	Внутриутробная инфекция плода, диабет может манифестировать через длительное время. Индуцирует выработку аутоантител к $\beta$ -клеткам. Вакцинация снижает риск
<b>Вирусы, взаимосвязь которых с развитием СД 1 типа предполагается</b>	
Цитомегаловирус	Имеет небольшое значение в патогенезе. Перекрестно-реагирующие эпитопы с GAD 65
Вирус Эпштейна-Барра	Вирус ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями, изредка с сахарным диабетом
Вирус эпидемического паротита	Имеются много ранних сведений о взаимосвязи с СД, которые в последующем не подтвердились. Вакцинация снижает риск
Ретровирус	Данные о взаимосвязи с развитием СД у человека противоречивы
Ротавирус	Описаны случаи аутоиммунных реакций по отношению к $\beta$ -клеткам



Сразу несколько штаммов энтеровирусов являются тропными к  $\beta$ -клеткам, однако результат такого взаимодействия во многом зависит от конкретного штамма. Данный факт осложняет уточнение фактической роли энтеровирусов в патогенезе СД 1 типа, так как в настоящее время насчитывается более 60 серотипов, многие из которых не относятся к диабетогенным.

При проведении ряда серологических исследований были обнаружены антитела к энтеровирусам у лиц с впервые возникшим СД 1 типа или с аутоантителами к островковым клеткам [37, 80]. Согласно результатам проспективных исследований выявление у детей РНК энтеровирусов методом ПЦР считается фактором риска развития СД 1 типа [50, 83]. Так, исследование DIPP (Finnish Diabetes Prediction and Prevention trial) показало, что у детей-носителей аллелей HLA-DQ, тесно ассоциированных с развитием СД 1 типа, энтеровирусные инфекции сопровождалась более частым выявлением аутоантител к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы по сравнению с детьми в контрольной группе [37]. Энтеровирусная инфекция матери во время беременности также существенно повышает риск развития СД 1 типа у ребенка после рождения.

Следует отметить, что хотя многочисленные исследования расширили представления о роли энтеровирусов в патогенезе аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, однако окончательно не определили место данного этиологического фактора в развитии СД 1 типа.

**Вирус краснухи.** Внутритропное инфицирование вирусом краснухи почти в 20% случаев приводит к последующему после рождения возникновению у ребенка аутоиммунного СД 1 типа, тогда как заболевание краснухой в постнатальном периоде существенно не увеличивает вероятность данного заболевания [38]. Очевидно, что вирус краснухи является важным, но не единственным этиологическим фактором развития СД 1 типа, так как в тех странах, где проводится вакцинация с целью профилактики краснухи, конгенитальные формы данного заболевания практически не встречаются, а заболеваемость СД 1 типа существенно не снижается [58].

**Другие вирусы.** Цитомегаловирус, который может поражать плод человека внутритропно или в перинатальный период, потенциально способен индуцировать аутоиммунный процесс в островках Лангерганса, о чем свидетельствуют установленные взаимосвязи между циркулирующими в крови аутоантителами к  $\beta$ -клеткам и обнаружением специфических IgM, IgG к цитомегаловирусу. Кроме того, показана перекрестная чувствительность специфического к аутоантигену GAD65 клона Т-лимфоцитов к РНК цитомегаловируса [65]. Вместе с тем в

ряду других исследований среди лиц с врожденной цитомегаловирусной инфекцией не обнаружено увеличения частоты заболеваемости СД 1 типа, а морфологическое исследование панкреатических островков у лиц, умерших в связи с развитием СД 1 типа, не показало следов данного вируса [37].

Гипотетически рассматриваются два основных механизма поражения  $\beta$ -клеток при вирусной инфекции: прямое цитолитическое действие без вовлечения иммунных механизмов и индукция вирусами аутоиммунных реакций.

*Гипотеза прямого цитолитического эффекта* основана на результатах некоторых экспериментальных исследований, показавших, что отдельные вирусы (вирус энцефаломиокардита, Коксаки В) могут непосредственно инфицировать  $\beta$ -клетки, вызывая карнопикноз и лизис, что объясняется вирусиндуцированным увеличением синтеза внутриклеточного оксида азота [39]. С другой стороны, непосредственный цитолитический эффект может являться триггерным для запуска аутоиммунных реакций. Так, обнаружена презентация антигенов, лизированных при инфицировании вирусом Коксаки В4,  $\beta$ -клеток на аутореактивных Т-лимфоцитах [34].

*Гипотеза молекулярной мимикрии* при СД 1 типа основана на наличии сходства в последовательности молекул аутоантигенов и белковых антигенов микробной клетки, что обеспечивает перекрестную реактивность. Данная гипотеза стала объяснять механизм гибели  $\beta$ -клетки, когда было обнаружено что один из аутоантигенов  $\beta$ -клетки – глутаматдекарбоксилаза (GAD65) имеет гомологичную последовательность аминокислот с протеиновой оболочкой вируса Коксаки В4. Кроме того, сходная перекрестная реактивность была обнаружена у аутоантигена тирозинфосфатазы IA-2/IAR и энтеровирусами, а также у большого ДНК-связывающего протеина цитомегаловируса и GAD  $\beta$ -клетки [32, 33]. Данный факт может объяснять перекрестную реакцию активированных вирусом Т-лимфоцитов и компонента  $\beta$ -клетки с разрушением последней.

*Гипотеза аутоактивируемых Т-лимфоцитов* основана на том, что в крови человека циркулируют «особые» Т-лимфоциты, которые имеют низкую аффинность к антигенам, высокий порог активации и не разрушаются в вилочковой железе [34]. Сделано предположение, что эти лимфоциты могут активироваться при воздействии вирусной инфекции на  $\beta$ -клетки и высвобождении аутоантигенов в кровь. Кроме того, триггерными сигналами для активации Т-лимфоцитов могут служить изменение баланса цитокинов, потенцирование и привлечение антигенпрезентирующих клеток при воздействии на организм вирусной инфекции [71].

*Гипотеза нарушения баланса Т-хелперов и цитокинов.* Известно, что разрушение  $\beta$ -клеток при СД 1 типа осуществляется главным образом активированными цитотоксическими CD8+ лимфоцитами, однако при воздействии вирусной инфекции важная роль может принадлежать и нарушению баланса между Th1- и Th2-клетками [37]. Предполагается, что деструкцию бета-клеток вызывает изменение соотношения между Th-клетками со смещением в сторону продукции CD4+Th1. Указанный тип лимфоцитов считается диabetогенным, так как Th1-клетки вырабатывают интерферон-гамма (INF- $\gamma$ ), который участвует в регуляции экспрессии некоторых генов главным комплексом гистосовместимости 1 типа на поверхности  $\beta$ -клетки и, таким образом, непосредственно формирует иммунный ответ против островков Лангерганса.

В последние годы была показана отчетливая взаимосвязь между инфицированием вирусом гепатита С (ВГС) и развитием СД 2 типа [8, 52, 53]. Согласно данным NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey, США), обследование 9841 лиц показало, что среди анти-HCV позитивных лиц в 3,77 раза чаще встречался СД 2 типа по сравнению со здоровыми людьми [54]. В другом контролируемом исследовании среди лиц, инфицированных ВГС без цирроза печени (что подтверждалось выполнением биопсии печени), более 30% пациентов имели СД 2 типа, при этом увеличения частоты диабета у обследованных с хроническим вирусным гепатитом В и у лиц контрольной группы не отмечалось [41]. При многофакторном анализе больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) установлено, что ВГС является независимым предиктором развития нарушений углеводного обмена, увеличивая их риск в 4,26 раза (95% CI 2,03–8,93). Отмечено, что ВГС вызывает развитие СД 2 типа у предрасположенных лиц, имеющих такие факторы риска, как семейный анамнез диабета, пожилой возраст, ожирение, этническая принадлежность к негроидной расе, но не повышенный уровень антител к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы [61, 46].

Инсулинорезистентность является основным патогенетическим механизмом развития СД 2 типа [2, 48]. Хотя в отдельных работах показана тропность ВГС к эпителиальным и островковым клеткам поджелудочной железы, нарушений секреции инсулина у анти-HCV позитивных больных в покое и после функциональной пробы с глюкагоном обнаружено не было [43, 47]. Напротив, при оценке гомеостатической модели НОМА- $\beta$  у больных ХГС установлено повышение секреторной активности  $\beta$ -клеток. Кроме того, характер и клинические проявления нарушений углеводного обмена на фоне ХГС соответствовали таковым при СД 2 типа [47].

Патогенетические пути формирования инсулинорезистентности у больных ХГС нуждаются в уточнении, однако, по мнению ряда авторов, важная роль в этом процессе принадлежит действию провоспалительных цитокинов, особенно фактору некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкину-6 (ИЛ-6) [40, 68]. Установлено, что ФНО- $\alpha$  оказывает негативное воздействие на различные регуляторные звенья, обеспечивающие обмен глюкозы в организме. Под влиянием ФНО- $\alpha$  ингибируется инсулинзависимое фосфорилирование рецепторов инсулина на адипоцитах, стимулируется липолиз с возрастанием уровня СЖК в крови, что приводит к инсулинорезистентности мышечной ткани и печени. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 подавляют функция генов в адипоцитах, кодирующих образование ключевых в метаболизме глюкозы белков – рецепторов инсулина, транспортеров глюкозы (IRS-I, GLUT-4, PPAR- $\alpha$ ) и адипонектина [30, 36, 68]. Кроме того, показано прямое токсическое воздействие ФНО- $\alpha$  на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы [30].

Среди других возможных причин инсулинорезистентности у пациентов с ХГС, отмечают развитие стеатоза и фиброза печени [18, 43, 73]. С другой стороны, инсулинорезистентность и СД 2 типа являются самостоятельными факторами прогрессирования фиброза и стеатоза печени, ухудшая тем самым течение ХГС [19]. Следует отметить, что инсулинорезистентность у больных ХГС является независимым предиктором низкой эффективности противовирусной терапии интерферонами [23, 66].

Механизмы диabetогенного эффекта ВГС могут быть представлены следующим образом (рис. 1). ВГС индуцирует иммунный ответ, который опосредован активацией Th1-лимфоцитов, секретирующих  $\gamma$ -интерферон, способный усилить продукцию ФНО- $\alpha$  макрофагами. Одновременно ВГС приводит к отложению липидов в паренхиме печени. Перечисленные факторы потенциально могут вызывать фиброз печени. При этом фиброз печени, ФНО- $\alpha$  и стеатоз печени способствуют развитию инсулинорезистентности и СД 2 типа. Нарушения углеводного обмена вызывают пролиферацию звездчатых клеток печени, усиление секреции внеклеточного матрикса, а также экспрессию фактора роста соединительной ткани, что приводит к формированию гепатофиброза [46].

Таким образом, вирусная инфекция может иметь важное значение в индукции СД 1 типа что, главным образом, опосредуется аутоиммунными факторами поражения панкреатических  $\beta$ -клеток (энтеровирусы, корь и др.). Вместе с тем инфицирование вирусом гепатита С у части больных может приводить к развитию СД 2 типа вследствие приобретен-

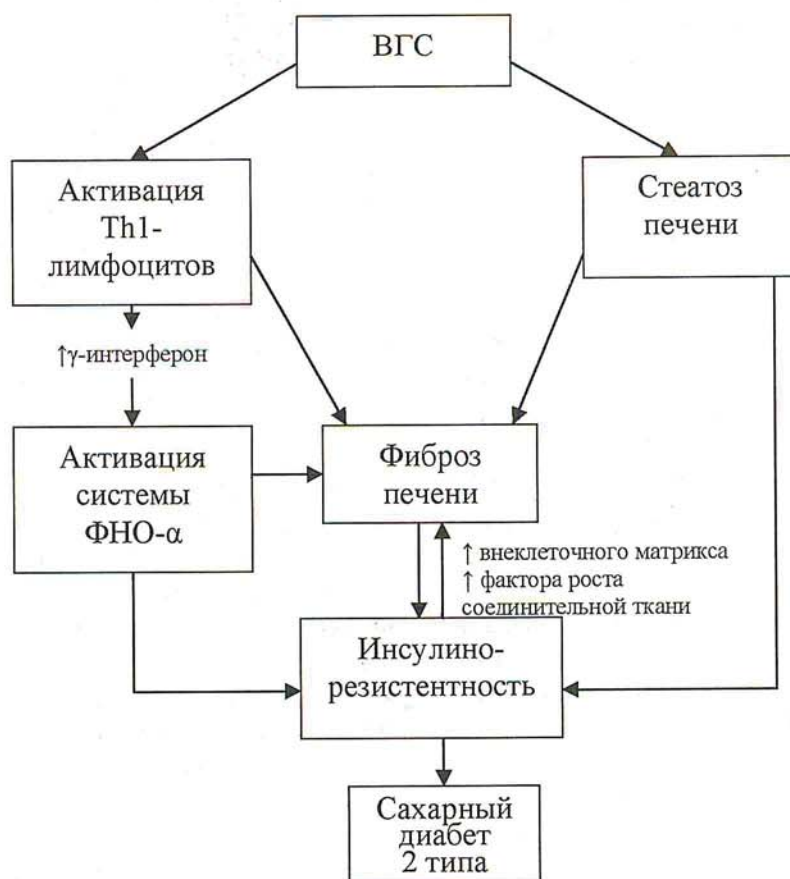


Рис. 1. Механизм диабетогенного действия ВГС (по A. Lecubo et al., 2006)

ной инсулинорезистентности, механизмы развития которой требуют уточнения.

**Щитовидная железа.** Инфекция имеет важное значение при воспалительных заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ) – тиреоидитах, а также при «классических» аутоиммунных формах тиреоидной патологии: диффузном токсическом зобе (ДТЗ) и аутоиммунном тиреоидите (АИТ).

ЩЖ в целом устойчива к инфекции, что обусловлено хорошей васкуляризацией тиреоидной ткани, инкапсулированным изолированным расположением, активным лимфоидным дренажом, высоким интратиреоидным содержанием йода [3]. Поэтому острый гнойный (инфекционный) тиреоидит встречается весьма редко, являясь причиной 0,1–0,4% хирургических вмешательств на щитовидной железе [69]. Основными условиями развития острого гнойного тиреоидита, который в некоторых случаях может привести к формированию абсцесса ЩЖ, является анатомический дефект (чаще всего свищ грушевидной кисты шеи), что наиболее часто встречается у детей. В отсутствие врожденных аномалий развития основное значение для развития данного заболевания имеет выраженный иммунодефицит, обусловленный иммуносупрессивной тера-

пией при злокачественных новообразованиях и гемобластозах, операциями по трансплантации органов и тканей, ВИЧ-инфекцией, а также алкоголизмом и наркоманией. Острый гнойный тиреоидит может развиваться как в интактной, так и в зобноизмененной ЩЖ.

Потенциально вызвать развитие острого инфекционного тиреоидита может любая бактерия. Попадание инфекции в ЩЖ происходит гематогенным или лимфогенным путем, а также непосредственно из свища при кистах шеи. При бактериологическом обследовании наиболее часто высеваются грамположительные бактерии (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*, *Bacteroides*) и анаэробы ротовой полости. У лиц с иммунодефицитом тиреоидит может вызывать грибковая флора (*Coccidioides immitis*, *Aspergillus*, *Actinomycosis*, *Candida albicans*, *Nocardia*, *Accinobacter baumannii*, *Cryptococcus* и др.), а также пневмоцисты и микобактерии туберкулеза. Так, при морфологическом и микробиологическом исследовании ЩЖ у 100 пациентов, умерших вследствие ВИЧ-инфекции до проведения активной противовирусной терапии, в 23% случаев были обнаружены микобактерии туберкулеза, в 17% – цитомегаловирус, в 5% – криптококки, в 4% – ати-

пичные микобактерии, в 4% – пневмоцисты и в 7% случаев – другие бактерии или грибки [13].

Изменения функции ЩЖ на фоне инфекционно-воспалительного процесса могут быть различными, что зависит от таких факторов, как особенности микрофлоры, выраженность и скорость тиреоидной деструкции. Большой объем и быстрота поражения в остром периоде часто приводят к развитию деструктивного тиреотоксикоза с последующим гипотиреозом, требующим постоянной заместительной терапии. При подостром течении процесса и сохранении достаточного объема паренхимы ЩЖ при поражении атипичными возбудителями тиреоидная функция может не нарушаться [1].

Другим воспалительным заболеванием ЩЖ, инфекционная природа которого весьма вероятно, является подострый тиреоидит (ПТ). Отличительными особенностями ПТ являются: развитие через 2–4 нед после перенесенной вирусной инфекции, отчетливая сезонность и рецидивирующее течение. Хотя идентифицировать этиологический фактор у каждого конкретного больного ПТ во многих случаях не удастся, наиболее часто в крови больных ПТ выявляют антитела к вирусам эпидемического паротита, Коксаки, кори, гриппа, аденовирусам [51]. В редких случаях из культуры тиреоцитов, полученных при тонкоигольной аспирационной биопсии, выявлялись вирусы эпидемического паротита и Эпштейна-Барра.

При сравнительных исследованиях не удалось доказать участие энтеровирусов и цитомегаловируса в развитии ПТ [56]. Заболевание часто ассоциируется с носительством генов HLA Bw35, B35, DR5, что подтверждает важную роль наследственного фактора в его развитии. Немногочисленные сведения литературы о клеточных механизмах патогенеза ПТ указывают на апоптоз тиреоцитов как основной путь деструкции ЩЖ при этом заболевании [42, 76].

Для ПТ характерна стадийность нарушений тиреоидной функции, а также способность к спонтанному разрешению воспалительного процесса. Деструкция тиреоидной ткани при ПТ часто сопровождается транзиторным тиреотоксикозом «утечки», с последующей преходящей стадией гипотиреоза и полным восстановлением функции ЩЖ через 3–6 мес. Временное появление у многих больных ПТ антитиреоидных антител в крови объясняется прямым поступлением в кровотоки тиреоидных аутоантигенов (тиреопероксидазы, тиреоглобулина и др.) из разрушенных фолликулов ЩЖ и не свидетельствует об аутоиммунном генезе заболевания [1, 3].

Роль инфекции в индукции аутоиммунных форм патологии (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб) и новообразований ЩЖ изучена

в меньшей степени. В настоящее время получены данные о частом поражении ЩЖ у больных ХГС. При изучении генеза тиреоидной патологии у этой категории больных рассматривается как возможность непосредственного размножения вируса в железистой ткани (внепеченочная репликация ВГС), так и иммуноопосредованное (аутоиммунное) поражение органа-мишени на фоне хронической HCV-инфекции. Предполагается, что ВГС может играть роль одного из этиологических факторов АИТ, так как предполагается его триггерная роль у пациентов с генетической предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ. Отмечено, что антитела к ЩЖ выявляются при ХГС с большей частотой (12–25%), чем в общей популяции, обнаруживаются достоверно чаще у женщин, а также на поздних стадиях заболевания (тяжелый фиброз и цирроз печени) и нередко ассоциированы с другими внепеченочными проявлениями HCV-инфекции [11]. Более чем у 10% больных с ХГС выявляется гипотиреоз. Отмечено, что патология ЩЖ может длительно протекать латентно и манифестировать только на фоне терапии ХГС интерферонами (интерферониндуцированная тиреопатия). У части больных ХГС дисфункция ЩЖ на фоне терапии интерфероном- $\alpha$  может возникать в отсутствие антитиреоидных антител, что предполагает наличие и других механизмов повреждения ЩЖ, в частности, доказано непосредственное влияние интерферонов на метаболизм йода [67].

A. Antonelli и соавт. (2007) при обследовании более 300 пациентов ХГС отметили существенное возрастание числа дифференцированных карцином ЩЖ по сравнению с анти-HCV негативными лицами. При этом у пациентов с неоплазией ЩЖ частота выявления антител к ТГ и ТПО была более чем в 2,5 выше, чем в группе больных ХГС без патологии ЩЖ. Сделан вывод, что больные ХГС, имеющие в крови повышенный уровень антител к ЩЖ, нуждаются в тщательном динамическом наблюдении для своевременного выявления тиреоидной неоплазии [10].

Предполагается, что некоторые виды бактерий могут играть роль «пускового» фактора и при другом органоспецифическом заболевании ЩЖ – диффузном токсическом зобе, обусловленном продукцией тиреостимулирующих антител к рецептору ТТГ. Так, более чем у 50% больных ДТЗ выявляются антитела к кишечной патогенной бактерии *Yersinia enterocolitica*, что в несколько раз превышает данный показатель у здоровых [63]. Дальнейшие исследования позволили установить, что *Y. enterocolitica* имеет общее место связывания с рецептором ТТГ, способна ингибировать миграцию лимфоцитов, полученных из крови больных ДТЗ, а также выполнять роль су-

перантигена при экспериментальном ДТЗ [21, 77]. Совокупный анализ данных различных авторов, проведенный М. F. Prummel и соавт. (2004), показал возрастание относительного риска развития ДТЗ у лиц с антителами (IgA) к *Y. enterocolitica* в 4,4 раза (95% доверительный интервал 3,2–5,9) [63]. Вместе с тем в ряде работ не было обнаружено достоверных различий в частоте выявления антитиреоидных антител среди серопозитивных к *Y. enterocolitica* пациентов и лиц контрольной группы, а при обследовании более 800 женщин – родственников больных с верифицированным диагнозом аутоиммунного заболевания ЩЖ отсутствовали взаимосвязи между наличием в крови антител к поверхностному антигену *Y. enterocolitica* и антитиреоидных антител [74]. Очевидно, что данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении, хотя роль инфекции в патогенезе ДТЗ, по-видимому, не является первостепенной.

Таким образом, многие бактерии способны вызывать острый инфекционный тиреоидит при непосредственном попадании в ЩЖ, что возможно лишь при наличии предрасполагающих факторов. Кроме того, некоторые вирусы могут быть тесно ассоциированы с развитием подострого тиреоидита. Вместе с тем вопрос о роли инфекции в индукции аутоиммунных заболеваний ЩЖ по-прежнему далек от разрешения.

**Надпочечники.** Гипоталамо-гипофиз-адреналовая система, которая во многом определяет системную реакцию организма на различные стрессорные факторы внешней среды, претерпевает наиболее существенные изменения по сравнению с другими эндокринными органами при инфекционных заболеваниях человека. Механизмы поражения надпочечников при микробной инвазии заключаются в развитии деструктивного (вследствие кровоизлияния при септикопиемии) или воспалительного (при непосредственном попадании бактерии в ткань коры надпочечников) процессов, что определяется особенностями макро- и микроорганизма, а также тяжестью бактериемии.

Классическое описание развития фатальной апоплексии надпочечников при менингококковом сепсисе было сделано в начале прошлого столетия R. Waterhous (1911) и С. Friderichsen (1918). В настоящее время представления о патогенезе развития адреналовой недостаточности при сепсисе значительно расширились. Основными механизмами развития острой недостаточности коры надпочечников при септицемии являются: нарушение гипофизарной секреции АКТГ и продукции кортикотропин-релизинг гормона (КРГ) в гипоталамусе, снижение функции коры надпочечников, а также блокирование

периферических тканевых эффектов глюкокортикоидов [9, 15].

К нарушению секреции АКТГ и КРГ при сепсисе может приводить апоптоз гипоталамических нейронов, который инициируется образованием субстанции Р или адаптивной NO-синтазы в гипоталамусе, а также циркулирующие в крови и продуцируемые локально провоспалительные цитокины ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , блокирующие синтез и секрецию АКТГ в аденогипофизе. У больных септическим шоком описаны случаи очагового некроза или геморрагий в гипоталамусе и гипофизе вследствие тяжелой гипотензии и выраженных коагуляционных расстройств с последующим развитием гипопитуитаризма и вторичной надпочечниковой недостаточности [72].

Наиболее частой причиной развития острой адреналовой недостаточности при сепсисе является двустороннее кровоизлияние в надпочечники или их некроз. Значительный тканевой кровоток (5–7 мл на 1 г ткани/мин) в надпочечниках при сепсисе резко возрастает, что на фоне ограниченного венозного дренажа создает предпосылки для двустороннего геморрагического поражения надпочечников, выявляемого на аутопсии у 30% пациентов, погибших от септического шока, и у 1–1,8% больных, не имеющих инфекционной патологии [9, 12]. Развитию острой надпочечниковой недостаточности у больных септическим шоком способствует назначение некоторых медикаментов: непрямым антикоагулянтов, кетоназола, рифампицина, барбитуратов, опиатов, а также предшествующий прием глюкокортикоидов, аминоглютетемиды, трициклических антидепрессантов и др. [72]. Другими механизмами нарушения функции коры надпочечников при септическом шоке являются снижение секреции и активности стероидсвязывающего глобулина, ассоциированное с уровнем ИЛ-6, а также резистентность тканей к кортизолу, обусловленная уменьшением количества и аффинности глюкокортикоидных рецепторов [15, 29, 57].

Данные литературы о влиянии глюкокортикоидов (ГК) на течение и прогноз септического шока весьма противоречивы, что, вероятно, объясняется неоднородностью групп обследованных больных по таким признакам, как тяжесть состояния, доза и продолжительность лечения ГК. Вместе с тем метаанализ результатов исследований, посвященных оценке эффективности назначения ГК больным септическим шоком, показал, что выживаемость достоверно повышается только у пациентов, нуждающихся в вазопрессорной поддержке при достаточно длительном (10–14 дней) курсе терапии ГК, при использовании физиологических доз ГК (200–300 мг/сут гидрокортизона), а также при условии их раннего, до 72 ч от начала заболевания, назначения [55].

Когда Т. Addison более 150 лет назад впервые описал клиническую картину хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН), основной причиной этого заболевания был туберкулез. В настоящее время в развитых странах более 80% случаев ХНН имеет аутоиммунную причину, а на долю адреналовой недостаточности туберкулезной природы приходится 10–13% случаев [5, 28]. В то же время среди населения развивающихся стран удельный вес больных с ХНН туберкулезной этиологии по-прежнему остается достаточно высоким [75]. Как правило, туберкулезная инфекция распространяется в надпочечники гематогенно из очагов, локализованных в легких, костях, мочеполовых и других органах. При туберкулезном поражении надпочечники обычно увеличены, содержат кальцификаты, но могут фиброзироваться и уменьшаться в размерах. Диссеминация *Mycobacterium tuberculosis* и, значительно реже, атипичных микобактерий (*M. avium complex*, *M. celatum*, *M. kansasii*), вызывающая инфекционный адреналит, чаще наблюдается при выраженном иммунодефиците в группе иммунокомпрометированных пациентов (ВИЧ-инфекция, при длительном лечении глюкокортикоидами, иммунодепрессантами и др.). В настоящее время поражение надпочечников оппортунистическими инфекциями наблюдается главным образом у больных ВИЧ-инфекцией. Частота инфекционного адреналита, вызванного атипичной микрофлорой, коррелирует со стадией заболевания, тогда как характер возбудителя во многом определяется тяжестью иммунодефицита (табл. 2).

При аутопсии больных, погибших от ВИЧ-инфекции, почти в 50% случаев выявляется деструктивный некротизирующий адреналит, при котором в патологический процесс наряду с корковым слоем вовлекается мозговой слой надпочечников. Степень деструкции ткани коры надпочечников редко превышает 90%, поэтому только у 1 из 20 ВИЧ-пациентов имеются клинические признаки ХНН. В 33–88% случаев в ткани надпочечников больных, страдавших ВИЧ-инфекцией, обнаруживается

цитомегаловирус, тогда как другие типы возбудителей (*Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus* и др.) встречаются значительно реже. Необходимо отметить, что для цитомегаловирусной инфекции характерна более выраженная деструкция коры надпочечников [70, 81].

Помимо прямого воздействия инфекционного фактора на надпочечники, в патогенезе адреналовой недостаточности у больных ВИЧ-инфекцией имеет значение супрессия гипофиз-адреналовой системы некоторыми цитокинами (ИЛ-1, ФНО, интерферон и др.), высвобождаемых макрофагами. Кроме того, такие препараты, как кетоконазол, рифампин, фенитоин, триметоприм и др., используемые при лечении больных ВИЧ-инфекцией, оказывают влияние на метаболизм и/или секрецию кортизола и способны вызывать развитие глюкокортикоидной недостаточности у больных с ограниченным функциональным резервом коры надпочечников [59]. Следует отметить, что скрининг больных ВИЧ-инфекцией с целью раннего выявления ХНН считается недостаточно оправданным и целенаправленный поиск адреналовой дисфункции показан лишь тем пациентам, у которых имеются такие клинические признаки, как устойчивая гипотония и типичные электролитные нарушения в виде гиперкалиемии и гипонатриемия [70].

Таким образом, генерализованная бактериальная инфекция является основной причиной развития острой недостаточности коры надпочечников у больных без ХНН и часто имеет фатальные последствия. Своевременное выявление этого осложнения и рациональная заместительная терапия способствуют более благоприятному течению сепсиса. Важным этиологическим фактором развития ХНН среди населения развивающихся стран по-прежнему является туберкулез, а у лиц с прогрессирующим течением ВИЧ-инфекции – атипичные микроорганизмы.

**Половые железы.** Как и надпочечники, мужские половые железы являются тем органом эндокринной

Таблица 2

Возникновение оппортунистических инфекций у ВИЧ-больных в зависимости от тяжести иммунодефицита (D. E. Sellmeyer, C. Grunfeld, 1996)

Количество CD4+ лимфоцитов (в мкл)		
менее 400	менее 200	менее 50
Бактериальные инфекции	Пневмоцистная инфекция	Цитомегаловирус
Инфекции мочеполового тракта	Токсоплазмоз	Атипичные микобактерии
Герпес простой	Кокцидиомикоз	Криптококк
Оральные или вагинальные микозы	Криптоспоридиоз	Аспергиллез
Туберкулез	Изоспора	Гистоплазмоз

системы человека, в отношении которого повреждающее действие инфекции считается доказанным. К тестикулярной ткани проявляют тропность многие вирусы, однако наиболее полно проблема репродуктивных нарушений у человека изучена при воздействии вируса эпидемического паротита (ЭП) и ВИЧ-инфекции (H. Zhang, 1998; Dejucq N., Jégou B., 2001).

Вирус ЭП относится к РНК-содержащим вирусам семейства парамиксовирусов. По данным разных авторов, при ЭП развитие орхита у взрослых мужчин наблюдается в 5–37% случаев, хотя при заболевании мальчиков в препубертатном возрасте воспаление тестикул наблюдается значительно реже. Воспалительный процесс часто поражает оба яичка, однако у 15–35% больных диагностируется односторонний орхит. Двустороннее поражение тестикул у больных ЭП во всех случаях приводит к их атрофии, олигоспермии и нарушению фертильности [4, 14].

По данным аутопсий, в начальной стадии орхита, вызванного вирусом ЭП, наблюдаются инфильтративный отек тестикул, интерстициальные кровоизлияния, экссудация лейкоцитов и фибрина вследствие повышения проницаемости сосудов. В дальнейшем развиваются дегенеративные изменения в семенных канальцах (с минимальным повреждением клеток Сертоли), обусловленные отложением фибрина в интерстиции, что приводит к канальцевой атрофии и периканальцевому концентрическому фиброзу, которые сохраняются после реконвалесценции больного [25].

Хотя частое нарушение фертильности у мужчин, перенесших орхит вследствие ЭП, хорошо известно, сведения литературы об андрогенной функции тестикул у таких пациентов весьма ограничены. Лишь в единичных работах показано, что у таких лиц развиваются клинические и гормональные признаки гипергонадотропного гипогонадизма [7, 50].

До настоящего времени не установлены механизмы альтерации клеток Лейдига при поражении вирусом ЭП, хотя рассматривается несколько возможных путей повреждения герминативного эпителия тестикул. Так, патогенетическое значение имеют транзиторное повышение тканевой температуры в лихорадочный период заболевания, обструкция семенных канальцев из-за интерстициального отека, а также нарушение их функции вследствие снижения секреции тестостерона клетками Лейдига [25]. Ретроспективный анализ многочисленных случаев орхита, вызванного вирусом ЭП, продемонстрировал увеличение частоты рака яичка среди обследованных по сравнению со здоровыми лицами [14].

Представляют интерес данные R. Le Goffic и соавт. (2003), которые показали, что вирус ЭП способен непосредственно инфицировать клетки Лейдига человека и существенно снижать секрецию тестостерона *in vitro*. Последующее добавление к культуре клеток Лейдига рибовирина приводило к полному восстановлению их функциональной активности [45]. Эти экспериментальные данные согласуются с результатами клинических наблюдений, согласно которым назначение препаратов интерферона в острый период заболевания предупреждает развитие атрофии тестикул у всех пациентов с орхитом, вызванным вирусом ЭП [27, 44].

У ВИЧ-инфицированных мужчин в патологический процесс может вовлекаться любой уровень гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Характерные нарушения могут быть обусловлены различными факторами: прямым или опосредованным провоспалительными цитокинами воздействием вируса, оппортунистическими инфекциями, а также истощением, нарушениями питания, лихорадкой, неопластическим процессом (при саркоме Капоши или лимфобластоме) и побочными эффектами медикаментозной терапии [17, 26, 62].

ВИЧ-протеины обнаруживаются в семенных канальцах и зародышевом эпителии, в интерстиции, а также в лимфоцитах и моноцитах, инфильтрующих паренхиму яичек, что позволяет предполагать высокую тропность вируса к тестикулярной ткани [25, 78]. Следует отметить, что эффективный в отношении элиминации ВИЧ из периферической крови курс высокоактивной антиретровирусной терапии у части больных не приводит к эрадикации инфекции из половых клеток [85].

Для больных ВИЧ-инфекцией характерны развитие орхита, гипогонадизма, олигоспермии или азооспермии [62, 64]. Опухоли яичек из зародышевого эпителия или тестикулярная лимфома встречаются у 0,2% больных, что почти в 60 раз превышает показатель в мужской популяции США, составляющий 3,5 случая на 100 000 мужчин [82].

Гормональные нарушения у больных ВИЧ-инфекцией прежде всего определяются стадией заболевания. На раннем этапе отмечается нормальная или повышенная секреция тестостерона, однако в последующем развивается тестикулярная недостаточность, обусловленная атрофией яичек, лимфоидной инфильтрацией и фиброзом интерстициальной ткани, а также снижением количества клеток Лейдига. В ряде работ установлено снижение секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов аденогипофизом, а также рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона [22, 26].

По данным аутопсий, в тестикулах мужчин, погибших от ВИЧ-инфекции, могут наблюдаться сле-

дующие морфологические изменения: картина «изолированных клеток Сертоли» – в 42% случаев, дегенерация зародышевого эпителия – в 27%, перитубулярный фиброз и тубулярная гиалинизация – в 15%, прекращение сперматогенеза – в 12% и отсутствие изменений – в 3% случаев [84].

Поражение тестикул оппортунистическими инфекциями, из которых наиболее часто встречаются *Cytomegalovirus*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Toxoplasma gondii*, не относится к основным факторам развития гипогонадизма у больных ВИЧ, так как выявляется лишь в 32% случаев (De Paere M. E., 1990).

Заместительная терапия гипогонадизма у ВИЧ-инфицированных способствует восстановлению массы тела, мышечной силы и качества жизни и показана при наличии клинической симптоматики (снижении либидо, эректильная дисфункция) на фоне низкого уровня свободного тестостерона в крови (Grinspoon S., 1998; Bhasin S., 2000).

Следовательно, несмотря на тропность многих вирусов к мужским половым железам, этиологическая роль в поражении тестикул с последующим нарушением их эндокринной и репродуктивной функций доказана лишь для вируса эпидемического паротита и ВИЧ. Клиническая значимость инвазии тестикул так называемыми оппортунистическими инфекциями у больных с прогрессирующим течением ВИЧ-инфекции, по-видимому, невелика.

Таким образом, многие вирусы и бактерии непосредственно или через активацию иммунных, гуморальных, воспалительных и других факторов могут поражать органы эндокринной системы. Наиболее четкая связь установлена между инфекцией и болезнями надпочечников, мужских половых желез, а также воспалительными формами патологии щитовидной железы. Участие патогенных микроорганизмов в формировании аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и инкреторной части поджелудочной железы нуждается в уточнении. Сведения о роли инфекции в развитии патологии гипофиза и околощитовидных желез немногочисленны и пока недостаточны для обоснованных суждений.

### Литература

1. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана. М.: Медицина, 2000.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: Рук-во для врачей. М.: Медицина, 2003.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000.
4. Йен С. С. К., Джаффе Р. Б. Репродуктивная эндокринология. М.: Медицина, 1998.
5. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Бузиашвили И. И. Этиологические аспекты первичной хронической надпочечниковой недостаточности // Пробл. эндокринологии. 1998. Т. 44. № 4. С. 46–55.
6. Adamopoulos D. A., Lawrence D. M., Vassilopoulos P. et al. Pituitary-testicular interrelationships in mumps orchitis and other viral infections // Br. Med. J. 1978. Vol. 1. P. 1177–1180.
7. Aiman J., Brenner P. F., MacDonald P. C. Androgen and estrogen production in elderly men with gynecostasia and testicular atrophy after mumps orchitis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980. Vol. 50. P. 380–386.
8. Aldosary A. A., Ranji A. S., Elliott T. G. et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C // Liver transp. 2002. Vol. 8. P. 356–361.
9. Annane D., Bellissant E., Bollaert P. E. The hypothalamo-pituitary axis in septic shock // Br. J. Intens. Care. 1996. Vol. 6. P. 260–268.
10. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study // Thyroid. 2007. Vol. 17. № 5. P. 447–451.
11. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection // Thyroid. 2006. Vol. 16. № 6. P. 563–572.
12. Arlt W., Allolio B. Adrenal insufficiency // Lancet. 2003. Vol. 361. P. 1881–1893.
13. Basilio-De-Oliveira C. A. Infectious and neoplastic disorders of the thyroid in AIDS patients: an autopsy study // Braz. J. Infect. Dis. 2000. Vol. 4(2). P. 67–75.
14. Beard C. M., Benson R. C., Kelalis P. P. et al. The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974 // Mayo Clin. Proc. 1977. Vol. 52. P. 3–7.
15. Beishuizen A., Thijs L. G., Vermes I. Patterns of corticosteroidbinding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma // Intensive Care Med. 2001. Vol. 27. P. 1584–1591.
16. Bhasin S., Storer T. W., Javanbakht M. et al. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels // JAMA. 2000. Vol. 283. P. 763–770.
17. Buzelin F., Karam G., Moreau A. Testicular tumor and the acquired immunodeficiency syndrome // Eur. Urol. 1994. Vol. 26. P. 71–76.
18. Camma C., Bruno S., Di Marco V. et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C // Hepatology. 2006. Vol. 43. P. 64–71.
19. Castera L., Hezode C., Roudot-Thoraval F. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis and paired liver biopsies // Gut. 2003. Vol. 52. P. 288–292.
20. Chesnokova V., Melmed S. Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 Signaling Molecules // Endocrinology. 2002. Vol. 143. № 5. P. 1571–1574.



21. *Corapcioglu D., Tonyukuk V., Kiyani M.* et al. Relationship between thyroid autoimmunity and Yersinia enterocolitica antibodies // *Thyroid*. 2002. Vol. 12. P. 613–617.
22. *Croxson T. S., Chapman W. E., Miller L. K.* Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in human immunodeficiency virus-infected homosexual men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989. Vol. 68. P. 317–321.
23. *D'Souza R., Sabin A., Foster G. R.* Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. P. 1509–1515.
24. *De Paepe M. E., Guerri C., Waxman M.* Opportunistic infections of the testis in the acquired immunodeficiency syndrome // *Mt. Sinai J. Med.* 1990. Vol. 57. P. 25–29.
25. *Dejucq N., Jegou B.* Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2001. Vol. 65. № 2. P. 208–231.
26. *Dobs A. S., Dempsey M. A., Ladenson P. W., Polk B. F.* Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus // *Am. J. Med.* 1988. Vol. 84. P. 611–616.
27. *Erpenbach K. H. J.* Systemic treatment with interferon-alpha 2 B: an effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis // *J. Urol.* 1991. Vol. 146. P. 54–56.
28. *Falorni A., Laureti S., De Bellis A.* et al. Italian addition network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 4. P. 1598–1604.
29. *Garrel D. R.* Corticosteroid-binding globulin during inflammation and burn injury: nutritional modulation and clinical implications // *Horm. Res.* 1996. Vol. 45. P. 245–251.
30. *Greenberg A. S., McDaniel M. L.* Identifying the links between obesity, insulin resistance and b-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Eur. J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 32(Suppl 3). P. 24–34.
31. *Grinspoon S., Corcoran C., Askari H.* et al. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1998. Vol. 129. P. 18–26.
32. *Harkonen T., Lankinen H., Davydova B.* et al. Enterovirus infection can induce immune responses that cross-react with b-cell autoantigen tyrosine phosphatase IA-2/1AR // *J. Med. Virol.* 2002. Vol. 66. № 3. P. 340–350.
33. *Hiemstra H. S., Schloot N. C., van Veelen P. A.* et al. Cytomegalovirus in autoimmunity: T-cell crossreactivity to viral antigen and autoantigen glutamic acid decarboxylase // *PNAS.* 2001. Vol. 98. № 7. P. 3988–3991.
34. *Horwitz M. S., Bradley L. M., Harbertson J.* et al. Diabetes induced by coxsackie virus: Initiation by bystander damage and not molecular mimicry // *Nat. Med.* 1998. Vol. 4. № 7. P. 781–785.
35. *Horwitz M. S., Ilic A., Fine C.* et al. Presented antigen from damaged pancreatic b-cells activates autoreactive T cells in virus-mediated autoimmune diabetes // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. № 1. P. 79–87.
36. *Hotamisligil G. S., Budavari A., Murray D., Spiegelman B. M.* Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis- $\alpha$  // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 94. P. 1543–1549.
37. *Hyöty H., Taylor K. W.* The role of viruses in human diabetes // *Diabetologia.* 2002. Vol. 45. P. 1353–1361.
38. *Hummel M., Schienker M., Fuchtenbusch M., Ziegler A. G.* No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB study // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. P. 969–974.
39. *Jun H. S., Yoon J. W.* The role of viruses in type 1 diabetes: two distinct cellular and molecular mechanisms of virus induced diabetes in animals // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. P. 271–285.
40. *Knobler H., Schattner A.* TNF- $\alpha$ , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad // *Q. J. M.* 2005. Vol. 98(1). P. 1–6.
41. *Knobler H., Schihmanter R., Zifroni A.* Increased risk of type 2 diabetes mellitus in non-cirrhotic patients with hepatitis C // *Mayo Clin. Proc.* 2000. Vol. 75. P. 355–399.
42. *Koga M., Hirumatsu Y., Jimi A.* et al. Immunohistochemical analysis of Bcl-2 Bax and Bak expression in thyroid glands of patients with subacute thyroiditis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 2221–2225.
43. *Konrad T., Zeuzem S., Toffolo G.* et al. Severity of HCV-induced liver damage alters glucose homeostasis in noncirrhotic patients with chronic HCV infection // *Digestion.* 2000. Vol. 62. P. 52–59.
44. *Ku J. H., Kim Y. H., Jeon Y. S., Lee N. K.* The preventive effect of systemic treatment with interferon-alpha2B for infertility from mumps orchitis // *B. J. U. Int.* 1999. Vol. 84. P. 839–842.
45. *Le Goffic R., Mouchel T., Ruffault A.* et al. Mumps virus decreases testosterone production and gamma interferon-induced protein 10 secretion by human leydig cells // *J. Virol.* 2003. Vol. 77. № 5. P. 3297–3300.
46. *Lecube A., Hernandez C., Genesca J.* et al. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury // *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. P. 1171–1175.
47. *Lecube A., Hernández C., Genesca J., Simó R.* Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection. Epidemiology and pathogenesis // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. P. 1140–1149.

48. *Lecube A., Hernández C., Genesca J., Simó R.* Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case-control study // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. P. 1096–1101.
49. *Licinio J., Frost P.* The neuroimmune-endocrine axis: pathophysiological implications for the central nervous system cytokines and hypothalamus-pituitary-adrenal hormone dynamics // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000. Vol. 33. P. 1141–1148.
50. *Lönnrot M., Salminen K., Knip M. et al.* Enterovirus RNA is a risk factor for beta cell autoimmunity and clinical IDDM – a prospective study // *J. Med. Virol.* 2000. Vol. 61. P. 214–220.
51. *Luotola K., Hyoti H., Miettinen A. et al.* Evaluation of infectious etiology in subacute thyroiditis – a lack of association with coxsackie virus infection // *APMIS.* 1998. Vol. 106. P. 500–504.
52. *Mayo M. J.* Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection // *Am. J. Med. Sci.* 2003. Vol. 325. P. 135–148.
53. *Mehta S. H., Brancati F. L., Strathdee S. A. et al.* Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. P. 50–86.
54. *Mehta S. H., Brancati F. L., Sulkowski M. S. et al.* Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 133. P. 592–599.
55. *Minneci P. C., Deans K. J., Banks S. M. et al.* Meta-Analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 141. P. 47–56.
56. *Mori K., Yoshida K., Funato T.* Failure in detection of Epstein-Barr virus and cytomegaly virus in specimen obtained by fine needle aspiration biopsy in patients with subacute thyroiditis // *Tokohu. J. Exp. Med.* 1998. Vol. 186. P. 13–17.
57. *Pariante C. M., Pearce B. D., Pisell T. L. et al.* The pro-inflammatory cytokine, interleukin-1 $\alpha$ , reduces glucocorticoid receptor translocation and function // *Endocrinology.* 1999. Vol. 140. P. 4359–4366.
58. *Peltola H., Davidkin I., Paunio M. et al.* Mumps and rubella eliminated from Finland // *JAMA.* 2000. Vol. 284. № 20. P. 2643–2647.
59. *Perry R., Kecha O., Paquette J. et al.* Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 3243–3250.
60. *Petersen L. D., Duinkerken G., Bruining J. et al.* Increased numbers of in vivo activated T-cells in patients with recent onset insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Autoimmun.* 1996. Vol. 9. № 6. P. 731–737.
61. *Petit J.-M., Bour J.-B., Galland-Jos C. et al.* Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* 2001. Vol. 35. P. 279–283.
62. *Poretsky L., Can S., Zumoff B.* Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men // *Metabolism.* 1995. Vol. 44. P. 946–953.
63. *Prummel M. F., Strieder T., Wiersinga W. M.* The environment and autoimmune thyroid diseases // *Europ. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 150. P. 605–618.
64. *Pudney J., Anderson D.* Orchitis and human immunodeficiency virus type 1 infected cells in reproductive tissues from men with the acquired immune deficiency syndrome // *Am. J. Pathol.* 1991. Vol. 139. P. 149–160.
65. *Roep B. O.* The role of T-cells in the pathogenesis of type 1 diabetes: from cause to cure // *Diabetologia.* 2003. Vol. 46. № 3. P. 305–321.
66. *Romero-Gómez M., Vilorio D. M., Andrade R. J. et al.* Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 128. P. 636–641.
67. *Ramos-Casals M., Trejo O., Garca-Carrasco M. and Font J.* Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Rheumatology.* 2003. Vol. 42. P. 818–828.
68. *Ruan H., Lodish H. F.* Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003. Vol. 14. P. 447–455.
69. *Schneider U., Birnbacher R., Schick S. et al.* Recurrent suppurative thyroiditis due to pyriform sinus fistula // *Eur. J. Pediatr.* 1995. Vol. 154. P. 640–642.
70. *Sellmeyer D. E., Grunfeld C.* Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome // *Endocrine Rev.* 1996. Vol. 17. P. 518–532.
71. *Serreze D. V., Ottendorfer E. W., Ellis T. M. et al.* Acceleration of type 1 diabetes by a coxsackievirus infection requires a preexisting critical mass of autoreactive T-cells in pancreatic islets // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. P. 708–711.
72. *Sharshar T., Annane D., Lorin de la Grandmaison G. et al.* The neuropathology of septic shock: a prospective case-control study // *Brain Pathology.* 2004. Vol. 14. P. 21–33.
73. *Sougleri M., Labropoulou-Karatzas C., Paraskevopoulou P. et al.* Chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis induces insulin resistance in patients with alpha-thalassaemia major // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001. Vol. 13. P. 1195–1199.
74. *Strieder T. G., Wenzel B. E., Prummel M. F. et al.* Increased prevalence of antibodies to enteropathogenic *Yersinia enterocolitica* virulence proteins in relatives of patients with autoimmune thyroid disease // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. Vol. 132. P. 278–282.
75. *Ten S., New M., Maclaren N.* Addison's Disease 2001 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 7. P. 2909–2922.
76. *Toda S., Nishimura T., Yamada S.* Immunohistochemical expression of growth factors in subacute thyroiditis and their effects on folliculogenesis and angiogenesis in collagen gel matrix culture // *J. Pathol.* 1999. Vol. 188. P. 415–422.
77. *Tomer Y., Davies T. F.* Infection, thyroid disease, and autoimmunity // *Endocrinol. Rec.* 1993. Vol. 14. P. 107–120.
78. *Vernazza P. L., Eron J. J., Cohen M. S. et al.* Detection and biologic characterization of infectious HIV-1 in semen of seropositive men // *AIDS.* 1994. Vol. 8. P. 1325–1329.

79. VonHerrath M. G. Obstacles to identifying viruses that cause autoimmune disease // J. Neuroimmunol. 2000. Vol. 107. P. 154–160.
80. VonHerrath M. G., Holz A., Homann D., Oldstone M. Role of viruses in type 1 diabetes // Semin. Immunol. 1998. Vol. 10. P. 87–100.
81. Walker B. F., Gunthel C. J., Bryan J. A. et al. Disseminated cryptococcosis in an apparently normal host presenting as primary adrenal insufficiency: diagnosis by fine needle aspiration // Am. J. Med. 1989. Vol. 86 (6 Pt. 1). P. 715–717.
82. Wilson W. T., Frenkel E., Vuitch F., Sagalowsky A. I. Testicular tumors in men with human immunodeficiency virus // J. Urol. 1992. Vol. 147. P. 1038–1040.
83. Yin H., Berg A. K., Tuvemo T., Frisk G. Enterovirus RNA is found in peripheral blood mononuclear cells in a majority of Type I diabetic children at onset // Diabetes. 2002. Vol. 51. P. 1964–1971.
84. Yoshikawa Y., Truong L. D., Fraire A. E., Kim H. S. The spectrum of histopathology of the testis in acquired immunodeficiency syndrome // Mod. Pathol. 1989. Vol. 2. P. 233–238.
85. Zhang H., Dornadula G., Beumont M. et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 25. P. 1803–1809.

© С. А. Кетлинский, 2008

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ГОРМОНАМИ И ЦИТОКИНАМИ В РЕГУЛЯЦИИ ГИПОТАЛАМУС–ГИПОФИЗАРНОЙ–АДРЕНАЛОВОЙ ОСИ

Член-корреспондент РАМН КЕТЛИНСКИЙ С. А.

ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства России»,  
Санкт-Петербург

**Кетлинский С. А.** Взаимосвязь между гормонами и цитокинами в регуляции гипоталамус-гипофизарной-адреналовой оси // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 51–60. ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА России», 197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7.

Нервная, эндокринная и иммунная системы анатомически и функционально взаимосвязаны. Эти органые системы экспрессируют и отвечают на большое количество общих регуляторных молекул, включая стероиды, нейропептиды, цитокины, которые обеспечивают молекулярную основу для интеграции, двунаправленного координирования нейро-эндокринных-иммунных ответов на нарушение гомеостаза, инициированного стрессом, воспалением, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями. Активация гипоталамус-гипофизарной-адреналовой оси (HPA) является критической для поддержания физиологического гомеостаза при определенных условиях. Недавние исследования показали, что незначительные, но существенные изменения в нарушении регуляции секреции глюкокортикоидов потенциально опасны для возникновения обычных патологий сердечно-сосудистой системы, резистентности к инсулину, аутоиммунных заболеваний.

*Ключевые слова:* HPA, гормоны, цитокины, стресс.

**Ketlinskiy S. A.** Interrelations between hormones and cytokines in regulation of hypothalamus-pituitary-adrenal axis // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 51–60. State research Institute of Highly Pure Biopreparations of Federal medical biological agency. 197110, Saint-Petersburg, Russia.

The nervous, endocrine and immune systems are anatomically and functionally interconnected. These organ systems both express and respond to a large number of common regulatory molecules including steroids, neuropeptides, cytokines, which provide the molecular basis for integrated, bidirectionally coordinated neuroendocrine-immune responses to homeostasis disturbances induced by stress, inflammation, autoimmune and infection diseases. HPA axis activation, which under primary hypothalamic control by corticotropin releasing hormone (CRH) is critical for maintaining physiological homeostasis under this circumstances. More recent findings indicate quite subtle but sustained changes in glucocorticoid secretion activity are potentially hazardous and may contribute to the pathogenesis of a number of common diseases, including cardiovascular disease, insulin resistance, autoimmune diseases.

*Key words:* HPA, hormones, cytokines, stress.

### ВВЕДЕНИЕ

В середине XIX века были получены данные о возможных связях между эндокринной и иммунной системами. Thomas Addison [1] отметил, что при недостаточности надпочечников у пациента наблюда-

ется повышение количества циркулирующих в крови лимфоцитов. В дальнейшем заболевание было названо болезнью Аддисона.

Этот факт был подтвержден экспериментально. У крыс с удаленным надпочечником развивалась ги-

пертрофия тимуса. Гансом Селье [2, 3] было установлено, что увеличение надпочечника приводит к инволюции тимуса. Он отметил также, что эта картина постоянно возникает при ответе организма на стресс, невзирая на природу повреждающего агента.

Набор эмпирических наблюдений о роли иммунной и нервной систем в предотвращении развития инфекционных заболеваний привел к созданию вакцин и серотерапии. Однако эти успехи в то время были результатом скорее предвидения и удачи, чем знаний о возможных механизмах этого феномена. С точки зрения Bezedovsky Н. О. и Del Rey А. [4], понимание того, что нервная, эндокринная и иммунная системы взаимосвязаны в защите организма от патогенов, пришло лишь во второй половине XX века. В поздние 70-ые гг. были опубликованы статьи, в которых утверждалось, что физиологическая роль глюкокортикоидов (GC) состоит в предотвращении сверхактивности иммунных ответов при сохранении их специфичности. Однако в 1980 г. Munk at al. [5] пересмотрели эту концепцию и предсказали, что если роль GC состоит в предотвращении сверхактивности иммунных реакций, то этим действием ограничиваются возможности иммунной системы в нейтрализации патогена. В дальнейшем были высказаны предположения, что действие GC может быть ограничено стадией развития иммунных реакций или типом иммунитета. Однако главное осталось без изменения: GC участвуют в регуляции иммунной системы.

В книге по классической эндокринологии дается определение гормону как биомолекуле, которая продуцируется специализированными клетками и секретируется прямо в кровоток. Гормоны являются полипептидами различного размера, белками или гликопротеинами, остатками ароматических аминокислот или стероидов.

Цитокины – олигопептиды с молекулярной массой 5–25 kDa, продуцируются только в ответ на различные стимулы из окружающей среды. В норме уровень цитокинов в плазме равен нулю. Их действие реализуется только через специфические рецепторы, экспрессирующиеся на поверхности клеток. Для каждого цитокина имеется свой рецептор, как правило, состоящий из двух белковых цепей. Обнаружено, что ряд цитокинов связывается с одной субъединицей, присущей только данному цитокину, тогда как вторая субъединица является общей с другими цитокинами. Этот феномен отмечен для IL-2, IL-12, IL-10, IL-17 и TNF. Активности цитокина многочисленны и иногда разнонаправленны, так как каждая из них связана с одним путем проведения сигнала от цитокинового рецептора к ядерной ДНК [5].

Многочисленные данные свидетельствуют о взаимосвязях между иммунной и эндокринной системами. Можно предположить, что со стороны воспаления роль медиаторов играют цитокины, тогда как центральная нервная система, и особенно ее эндокринная часть, на активацию отвечает продукцией гормонов, нейропептидов и других нейромедиаторов, влияющих на иммунную систему (табл. 1).

В данном обзоре будут подробно рассмотрены данные об эффектах цитокинов на функцию гипоталамус-гипофизарной-адреналовой оси (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HPA) и, наоборот, как гормоны HPA регулируют иммунную систему.

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОГЕННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Гипоталамус-гипофизарная-надпочечниковая ось играет центральную роль в регуляции проведения сигнала глюкокортикоидным рецептором,

Таблица 1

Сравнительные данные о свойствах гормонов и цитокинов

	Гормоны	Цитокины
Структура	Полипептиды, гликопротеины, стероиды. Мономеры	Олигопептиды, гликозилированные олигопептиды. Мономеры и гетеродимеры по структуре
Продукция	Конститутивная	Индукцибельная
Рецепторы	Цитоплазматические	Экстрацеллюлярные
Продуценты	Продуцируются одним типом специфических клеток. В качестве исключения – несколькими типами клеток	Многие типы клеток
Локализация действия	Действуют на дистантные клетки мишени	Действуют преимущественно локально, в паракринной или аутокринной манере
Тип действия	Имеют высоко ограниченное действие (АКТГ), но ряд из них имеют широкий спектр действия	Плейтропность и широкий спектр действия
Характер действия	Практически нет перекрытия активностей	Перекрытие биологических активностей
Функция	Регуляторы системного гомеостаза	Регуляторы тканевых процессов

который экспрессируется виртуально всеми типами клеток. Нервный, эндокринный и цитокиновый сигналы сходятся на уровне перивентрикулярных ядер гипоталамуса для контроля секреции кортикотропин-релизинг фактора в гипофизарный портал. И наоборот, кортикотропин-релизинг фактор стимулирует выброс кортикотропина из передней доли гипофиза. Кортикотропин индуцирует синтез и секрецию глюкокортикоидов клетками коры надпочечника.

Глюкокортикоиды являются экстраординарными гормонами. Они влияют на активность почти всех типов клеток организма, модулируют экспрессию почти 10% наших генов. Главными эндогенными глюкокортикоидами являются кортизон и кортикостерон. Оба стероида продуцируются большинством видов млекопитающих. Кортизол является преимущественным глюкокортикоидом у человека, кортикостерон – у лабораторных грызунов, тогда как у свиньи и собаки оба стероида продуцируются поровну.

Глюкокортикоиды оказывают распространенное действие в организме, которое предназначено для поддержания гомеостаза и дает возможность организму подготовиться к ответу и справиться с физическим и эмоциональным стрессом [6]. Они ингибируют распад углеводов и белков и осуществляют распад липидных отложений. GC являются также важными регуляторами иммунного и воспалительного процессов и необходимы для множества реакций, ассоциированных с защитой хозяина. Эти свойства лежат в основе многих стресс-протективных действий стероидов, так как они подавляют патофизиологические ответы на повреждение тканей и воспаление и, таким образом, предотвращают их активность до точки, где стрессоры угрожают выживанию хозяина. Они поднимают кровяное давление, в частности, через их способность нарушать чувствительность тканей к катехоламинам и проявлять действия, подобные альдостерону, который модулирует электролитный и водный баланс [7].

#### СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Ген глюкокортикоидного рецептора (GR) человека имеет один локус, который картирован на хромосоме 5q31-32. Однако, несмотря на кажущуюся строгость в формировании рецептора (один ген дает один белок), в его структуре наблюдаются вариации, которые образуются в результате прямого и альтернативного сплайсинга. Структура генома включает три транскрипционных сайта, при этом в составе каждого сайта существует первый экзон, который обычно сплайсируется с экзоном 2. Хотя первый экзон не транслируется, он важен для образования функциональных различий среди 1A, 1B

и 1C экзонов. Например, дексаметазон увеличивает экспрессию всех трех GR транскриптов в одинаковой степени в Т-клетках лимфобластной лейкемии, но ингибирует транскрипцию экзонов в различной степени в В-клеточных линиях. Эти данные показывают важность в понимании регуляции экспрессии GR в норме и патологии. мРНК для глюкокортикоидного рецептора человека имеет альтернативные сплайсированные варианты, которые придают молекуле GR разнообразие в структуре и функциях. GR человека кодируется одним геном, но имеется много вариантов, которые происходят в результате альтернативного сплайсинга и инициации альтернативной трансляции. GR $\alpha$  связывает глюкокортикоиды, тогда как GR $\beta$  является продуктом инициации альтернативной трансляции [8].

Глюкокортикоиды проявляют свои действия в основном через внутриклеточные рецепторы, которые принадлежат суперсемейству ядерных рецепторов и регулируют транскрипцию генов-мишеней. Стало известно, что кортикостероиды имеют два рецептора, которые позже были названы отдельно, для первого (1) – минералокортикоидный рецептор (MR), а для второго (2) – глюкокортикоидный (GR). MR имеет достаточно высокую аффинность ( $K_d$  0,5–2,0 nM) для кортизона, кортикостероида и минералокортикоида, альдостерона соответственно. Их рецепторы имеют ограниченное распределение, будучи локализованными в дистальном отделе почечных трубок, а также в тех тканях, в физиологии которых выражен способ существования за счет поддержания  $N^+/K^+$  баланса (слюнные, паротидные железы и кишка), но MR также обнаружен в специфических регионах мозга, статистически значимо в нейронах лимбической системы, entorhinal cortex, и, в меньшей степени, гипоталамус [8].

GR в сравнении с MR является низкоаффинным ( $K_d$  10–20 nM) и селективным для глюкокортикоидов. GR широко распределен в организме. Степень респонсивности клетки к гормону зависит не только от присутствия GR, но и от его плотности распределения, которая значительно флюктуирует [9]. Считают, что эндогенные глюкокортикоиды в очень низких концентрациях используют MR, тогда как в высоких дозах, которые наблюдаются перед и в процессе стресса (уровень, превышающий 300 nM), происходит насыщение MR, а GR становится ответственным за реализацию биологической активности.

Глюкокортикоидные рецепторы локализируются только в цитоплазме как мультибелковый комплекс, который включает различные острофазовые белки (например, hsp90). GR имеет высокую степень гомологии с другими членами семейства ядерных рецепторов и состоит из пяти доменов. N-терминальные A/B-домены включают домен 1 (AF1), активирующий функции, которые облегчают транскрипцион-

ную активность. С-домен включает два цистен-богатых цинковых пальца, которые ответственны за димеризацию рецептора и связывание с ДНК. D-домен способствует ядерной транслокации. E-домен, ответственный за связывание лиганда, содержит второй активирующий функцию домен 2 (AF2), который может иметь базальную промоторную активность.

Была предпринята попытка определить сайт в структуре GR, который может связываться с лигандом. Для рецептора человека этот сайт, названный AF1 (AF – активация функции), был картирован на участке аминокислот 77–262 белка рецептора. Центр активности рецептора был обнаружен между 187–244 аминокислотами. Мутации в этой области нарушали гидрофобность или кислотность молекулы, тем самым эти изменения приводили к утрате трансактивационной активности. Изучение комбинированных мутаций в GRAF1 или AF2 доменах выявило различия в требованиях для функций трансактивации, осуществляемых NTD (AF1) и LBD (AF2) [11].

Глюкокортикоиды диффундируют прямо через клеточную мембрану и связывают GR в цитоплазме. Цитоплазматический GR обычно связывает такие шапероны, как hsp90, и FK связывающий белок, который защищает рецептор и предотвращает его транспорт в ядро.

Изоформа GR $\beta$  может вовлекаться в резистентность к кортикостероидам. GR может быть модифицирован фосфорилированием и другими факторами, которые могут нарушить связывание лиганда, транслокацию в ядро, трансактивационную эффективность и привлечение кофакторов. После однократного связывания в GR происходят изменения в структуре рецептора, что приводит к диссоциации белков молекулярного шаперона, и таким образом на GR открывается сайт связывания с лигандом. Это приводит к быстрому транспорту комплекса GR-шаперон в ядро, где он связывается со специфическим элементом в промоторной области гена, названного элементом, отвечающим на глюкокортикоиды (GRE) [12]. Первым в регуляцию НРА вовлекается паравентрикулярное ядро гипоталамуса, продуцирующее кортикотропин-релизинг фактор (КРФ, англ. CRF), который является физиологическим регулятором секреции гипофизарного адренокортикотропного гормона (АКТГ, англ. АСТН) [13]. Гипофизиотропные нейроны, продуцирующие CRF, локализованы в паравентрикулярном ядре, а для выброса гормона существует специализированная капиллярная сеть. В передней доле гипофиза CRF взаимодействует со специфическим рецептором связывающий G-белок (англ. GPCR или CRF-R1), приводя к синтезу предшественника АКТГ проопиомеланокортина (ПОМС) и секреции других пептидов, происходящих из ПОМС.

Паравентрикулярное ядро (ПВЯ, англ. PVN) имеет анатомически дискретную топографию, но функционально и фенотипически оно перекрывается с другими регионами гипоталамуса. PVN совместно с супраоптическим ядром представляет собой магноцеллюлярные нейроны, которые являются наибольшими продуцентами аргинина, вазопрессина и окситоцина, которые выбрасываются из нейронов, заканчивающихся в задней доле гипофиза, в основную циркуляцию. Медиальнее располагаются CRF-нейроны, которые выбрасывают CRF в портальную циркуляцию гипофиза. В PVN имеются группы клеток, не входящие в анатомические структуры, которые продуцируют все три пептида – CRF, AVP и окситоцин. Синергетическое взаимодействие AVP и CRF приводит к индукции секреции АКТГ. AVP и окситоцин имеют и другие источники, помимо AVP. Именно они являются большими секретологами продукции АКТГ.

Согласующийся с чрезвычайным разнообразием стрессовых стимулов, индуцирующих подъем активности НРА оси, PVN получает множество разнообразных входов из различных регионов мозга. Они несут висцеральную, соматосенсорную, слуховую и визуальную информацию, которая дополняется сигналами из лимбических регионов, вовлекая их в интеграцию когнитивных и эмоциональных влияний [13]. Эти входы включают информацию из других ядер гипоталамуса (медиальный преоптический передний гипоталамус). Экстрагипоталамические входы активации включают области внутри (солитарный тракт и другие медуллярные и катехоламиноэргические группы клеток) и снаружи (Dorganum vascularis of the lamina terminalis и subfornical organ) сосудисто-мозгового барьера.

Поэтому имеется множество уровней, на которых активность НРА оси, в действительности и виртуально, может быть модулирована всеми регуляторными процессами, известными как сайты, на которые действуют цитокины.

#### РОЛЬ IL-1 В АКТИВАЦИИ НРА

Способность IL-1 стимулировать НРА ось является наиболее изученным примером влияния цитокинов на эндокринные функции. Рекомбинантный и нативный IL-1 может стимулировать АКТГ и глюкокортикоиды и тем самым активировать НРА ось. Секреция АКТГ значительно возрастает после церебровентрикулярного введения IL-1, хотя уровень секреции гормона значительно ниже (5–20 раз), чем при внутривенной инъекции IL-1. Прямое введение IL-1 в различные места мозга, включая паравентрикулярное ядро гипоталамуса, срединное возвышение (ME, median eminence) [14, 15, 16] и гиппокамп, может увеличивать секрецию АКТГ в гипофизе.

Строгое доказательство того, что IL-1 стимулирует секреторную активность НРА оси, действуя на ЦНС, вытекает из работ, свидетельствующих, что IL-1 быстро активирует секрецию CRF из МЕ в портальные сосуды гипофиза. Продукция CRF из МЕ истощается у крыс, получивших инъекции колхицина через 1 ч после внутривенного введения IL-1β [13], тогда как концентрация CRF в портальных сосудах увеличивается через 30 мин после внутривенной инъекции IL-1β [14]. Более того, введение IL-1β внутривенно прямо в PVN и в МЕ вызывает выраженный подъем концентрации CRF и AVP (аргинин-вазопрессин) в перфузатах МЕ. С другой стороны, IL-1β при внутривенном введении не вызывает подъем окситоцина. Таким образом, можно однозначно отметить, что при любом введении IL-1β внутривенно, в разной структуры мозга *in vivo* и *in vitro* (добавление IL-1 к культивируемому эксплантату гипоталамуса крысы) через несколько минут увеличивается секреция CRF. Было также продемонстрировано [15], что из перитонеальных макрофагов, стимулированных ЛПС, в кондиционную среду выбрасывается AVP. Секрецию НРА-гормонов макрофагами в ответ на ЛПС продуцируют не только IL-1, но и другие цитокины, включая TNF, IL-8, IL-6, IFN-γ и эпидермальный ростовой фактор, которые можно рассматривать в качестве предполагаемых индукторов, увеличивающих продукцию CRF и AVP [15]. Однако данные о том, что IL-1 совместно с IL-2 индуцируют секрецию CRF, требуют большей доказательности, ибо IL-2 является ростовым фактором не только для Т-лимфоцитов, но и для активированных макрофагов. Такая же картина наблюдается при использовании TNF в качестве агониста IL-1, что доказывается получением большего эффекта на продукцию CRF, чем каждый в отдельности. Известно, что TNF является одним из наиболее мощных индукторов продукции IL-1, и естественно, что эндогенный (индуцированный TNF) и экзогенный IL-1 (природный) совместно будут производить больше CRF из-за увеличения concentra-

ции IL-1. Таким образом, требуются дополнительные исследования, доказывающие, что TNF, как и IL-1, обладает такой же активностью.

Для того чтобы исследовать роль IL-1 в регуляции НРА, были созданы нокаут-мыши с отсутствием IL-1 рецептора I типа (IL-1rKO), которые были подвергнуты психологическому (аудиторному) и метаболическому (низкие дозы 2-дезоксиглюкозы) стрессу. В ответ на стрессовые стимулы IL-1rKO-мыши проявили значительно сниженную секрецию кортикостерона по сравнению с контролем (мыши дикого типа). В ответ на более сильные стрессоры (60 мин действия или высокие дозы 2-дезоксиглюкозы) оба типа животных проявляли одинаковое увеличение в секреции кортикостерона [16].

Роль IL-1 в регуляции НРА была определена по концентрации АКТГ у адrenaлэктомированных (ADX), у IL-1rKO-мышей, а также у трансгенных мышей со сверхэкспрессией рецепторного антагониста IL-1 (IL-1raTG) в мозгу. Как и ожидалось, у контрольных ADX-животных стрессоры вызывают экспрессию АКТГ, тогда как у IL-1rKO- и IL-1raTG-мышей подъем продукции АКТГ не происходит. Этот факт приводит к выводу, что IL-1 мозга играет исключительную роль в суперэкспрессии АКТГ у адrenaлэктомированных животных. Подобно этому, контрольные WT ADX-мыши, которые хронически подвергались воздействию IL-1ra, вызывали уменьшенную продукцию АКТГ. Приведенные результаты показывают, что эндогенный IL-1 играет центральную роль в активации НРА оси после стресса и адrenaлэктомии [16].

#### IL-1β И ЕГО РЕЦЕПТОР ЛОКАЛИЗУЮТСЯ В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ МОЗГА

IL-1β является провоспалительным цитокином, который продуцируется глиальными клетками ЦНС после его повреждения, стресса и инфекции (табл. 2). В мозгу IL-1β вызывает множество разнообразных

Таблица 2

Рецепторы для цитокинов в эндокринных органах

Рецептор для	Эндокринный орган	Вид животных
IL-1α, IL-6	Гипофиз	Крыса
IL-1α и β	Гипофиз	Мышь
IL-1	Гипофиз, передняя доля	Мышь
IL-1	Гипофиз, передняя доля	Мышь
IL-1	Гипофиз, передняя доля	Мышь
IL-1	Гипофиз, передняя доля	Мышь
IL-1 β	Щитовидная железа	Свинья
IL-1 α	Щитовидная железа	Человек
IL-1	Яичники	Мышь
IL-1	Яичники	Человек
IL-1	Семенники	Мышь
IL-1	Семенники	Мышь

функциональных последствий. IL-1 рецептор типа 1 (IL-1R1) экспрессируется в глии ЦНС, особенно после повреждения мозга. Он также экспрессируется специфическими популяциями ЦНС нейронами, включая пирамидальные нейроны гиппокампа [22]. Этот цитокин действует на астроциты и микроглию, индуцируя продукцию дополнительных цитокинов и ростовых факторов, которые могут развивать и участвовать в воспалительном процессе в мозге [21]. IL-1 $\beta$  регулирует продукцию цитокинов в глии, влияющих на функцию синапсов нейронов гиппокампа, приводя в результате к долговременному потенцированию [23]. IL-1 $\beta$  может увеличивать tau фосфорилирование и уменьшать экспрессию синаптофизина в кортикальных нейронах и может быть важным медиатором нейротоксичности, индуцированной  $\beta$ -амилоидом [24]. Группа, возглавляемая Friedman W. [25], показала, что IL-1 активирует NF- $\kappa$ B в астроцитах гиппокампа, а не в нейронах, тогда как IL-1R1 экспрессируется в эмбриональных нейронах гиппокампа, раньше того, как IL-1 $\beta$  предстоит активировать NF- $\kappa$ B сигналинг в этих клетках. Многие нейроны гиппокампа в ответ на активацию IL-1 и TNF продуцируют c-fos, путем стимуляции транскрипционного фактора CREB для c-fos. Этот методический прием позволяет локализовать действие IL-1 в структурах мозга.

IL-1/IL-1R экспрессируются в гипоталамусе, вызывая такие эффекты, как лихорадка, активация иммунного ответа, и поведение, характерное для больных. IL-1 $\beta$ , как было показано, вовлекается в множество нейрональных заболеваний, включая нейродегенерацию, паралич и болезнь Альцгеймера. Используя PCR-анализ и иммуногистохимическую технику, было однозначно продемонстрировано, что гипоталамус человека экспрессирует мРНК и белок IL-1R1. Более того, на СНО-клетках, трансфицированных геном гипоталамического IL-1R1, было показано, что этот рецептор способен связывать IL-1 $\beta$  и осуществлять сигналинг. Дальнейшие исследования показали, что продуцирующийся фибробластами IL-1R1 является гомологичным гипоталамическому. Впервые эта работа свидетельствовала, что не существует специального для гипоталамуса IL-1 рецептора и виртуально он представляет собой одну молекулу, в каких бы тканях она ни экспрессировалась [27].

Был также предложен другой способ для оценки мест действия IL-1 в мозге, который учитывал локальное повышение температуры в тех или иных структурах мозга в ответ на системное введение ЛПС. По мнению Dinarello C. A. [28, 29], IL-1 является прямым фактором, повышающим температуру тела. IL-1 вызывает подъем температуры в тех местах мозга, куда он инъецируется, при этом температура тела не изменяется. Было показано, что ЛПС подни-

мает температуру тела через 1,5 ч после инъекции, при этом интрацеребровентрикулярное введение IL-1ra значительно снижало индуцируемую температуру. Односторонняя микроинъекция IL-1ra в передний гипоталамус (АН), паравентрикулярное гипоталамическое ядро (PVA), в пери-субфорникальном и субфорникальном органе (SFO) или в гиппокампусе (dentate gyrus и CA3 регион), также значительно снижала лихорадку, индуцированную LPS. IL-1ra не имел эффекта в вентрамедиальном гипоталамусе, organum vasculosum lamina terminalis (OVLT), CA1-область гиппокампа, стриатум или кортекс. Приведенные данные показывают, что действие эндогенного IL-1 в мозге в течение лихорадки ограничено определенными структурами мозга. Несмотря на приведенные данные, ряд исследователей [30] считает, что регуляция температуры тела осуществляется комплексно, вовлекая в этот процесс, помимо IL-1/IL-1ra, гормоны, нейропептиды и другие цитокины. Однако следует отметить, что в данной работе было показано распределение структур, клетки которых могут продуцировать IL-1. Остается неясным, сохранится ли паттерн структур при замене ЛПС на пептидогликан или на другие факторы, индуцирующие температуру.

#### РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ СТРЕССА

Стресс известен как один из факторов риска возникновения приступа или припадка. Наибольшие знания об эффектах стресса приносят сосудистые заболевания мозга человека, которые характеризуются резким подъемом уровней катехоламинов и глюкокортикоидов, повышением давления. Эпидемиологические исследования продемонстрировали позитивную ассоциацию между депрессивными симптомами и психологическим стрессом, а также риском наступления приступа [32, 33]. В экспериментах с животными было показано, что у животных с социальным стрессом исход приступа осложнен, хотя другие исследователи выявляли роль стресса в защите от осложнений приступа, а особенно, в предсказуемых хронических моделях стресса [34, 35, 36]. МСАО (middle cerebral arteria occlusion) была использована для наступления приступа, при котором позже развивался инфаркт мозга, усиливающийся со временем. В это время уровень TNF в кортексе мозга снижался в зависимости от времени окклюзии. Напротив, уровень IL-1 $\beta$  повышался в условиях короткого и длительного времени окклюзии и независимо от времени был выше, чем в контроле. Подводя итоги исследования, авторы заключают, что IL-1 $\beta$  увеличивает объем поражения мозга, в сравнении со стрессором, тем самым ухудшает последствия окклюзии [36].



Другой взгляд на возникновение стресса связан с провоспалительными липидными молекулами – простагландинами (PG). Образование их связано с арахидоновой кислотой, деградация которой индуцируется IL-1 и TNF путем фосфорилирования фосфолипазы A2. В результате этого процесса образуются PG и лейкотриены. Хорошо известно, что ткани мозга могут синтезировать и выбрасывать в кровь PG, которые играют важные и различные роли в центральной нервной системе, включая лихорадку, гипералгезию и поведение [37, 38]. PG вовлекаются в активацию гипоталамо-гипофиз-адреналовую ось. Считается, что такие факторы стресса, как лихорадка, ишемия, ограничение движения, гипогликемия, факторы иммунной системы, могут индуцировать изменения биосинтеза PG в мозгу [39, 40]. Хирургический стресс ассоциируется с повреждением тканей и физиологических ответов, которые могут вызвать иммунноэндокринные ответы, включая HPA ось [41]. При проведении лапаротомии и зондировании каротидной артерии уровень кортикостероида (CS) в сыворотке крови отчетливо увеличивается приблизительно в 9 и 7 раз соответственно. Параллельно с подъемом CS увеличивается и PGE2. У адреналэктомизированных крыс PGE2 увеличивается почти на 88% в фронтальном кортексе после лапаротомии и на 141% после эксплорации каротидной артерии. Результаты показывают, что подъем PGE2 нуждается в IL-1, так как у нокаут-мышей с отсутствием IL-1R1 уровень PGE2 не отличается от контроля. Анализируя данные, можно отметить, что CS увеличиваются после операций, а увеличение продукции PGE2 связано с IL-1-зависимой инициацией распада арахидоновой кислоты до образования PGE2.

При психологическом стрессе, возникающем у человека при псориазе, происходят типичные изменения, включающие подъем уровня кортизола и IL-1 $\beta$  в слюне через 10 мин после стресса, который авторы называют «эффект потолка» [42]. Социальный стресс, экспериментально вызванный повышенным числом крыс в одной клетке, как было показано [43], сопровождался подъемом уровней NOS (NO синтаза) и кортизола. В ответ на ингибитор NOS L-NAME снизились уровни NOS, АКТГ и кортикостерона, которые до того были увеличены почти в 5 раз после введения IL-1 $\beta$ . По мнению авторов, NO играет критическую роль в стимуляции HPA оси, индуцированной IL-1 $\beta$ , при базальных и стрессовых условиях. CRH и вазопрессин, синтезируемые в паравентрикулярном узле гипоталамуса, могут быть вовлечены в индуцируемое никотином нарушение активности HPA оси. Различные находки показывают, что циркулирующий IL-1 $\beta$  способен переносить информацию в мозг и индуцировать продолжительную активацию HPA, опосредуемую CRH и AVP [44]. Значительная

стимуляция секреции АКТГ, которая была вызвана IL-1 $\beta$ , позволяет предполагать, что циркулирующий интерлейкин действует на уровне паравентрикулярного узла гипоталамуса при стимуляции HPA оси. Учитывая все данные, можно сделать вывод, что NO играет критическую роль в стимуляции HPA оси, активированной IL-1 $\beta$ .

#### ИНТЕРЛЕЙКИН-6 И ЕГО СЕМЕЙСТВО В РЕГУЛЯЦИИ HPA

Цитокины играют важную роль в модулировании нейроэндокринной системы, особенно в секреции гормонов из гипофиза, где они также действуют через аутокринную и паракринную петли. Наиболее важный цитокин, действующий по этому пути, – IL-6, который стимулирует выброс пролактина (PLR), ростового фактора (GF), АКТГ, фолликулостимулирующего (FSH) и лютеинизирующего (LH) гормонов [44]. IL-6 стимулирует выброс GH и PLR из GH-клеток. IL-6 активирует HPA ось на гипоталамическом уровне. Было продемонстрировано, что повреждение паравентрикулярного ядра гипоталамуса или введение анти-CRH-антител имеет выраженное снижение ответов АКТГ и кортикостерона, индуцированных IL-6 [45].

Считается, что кортикотропин релизинг-фактор является основным в регуляции выброса АКТГ клетками гипофиза. Ранее Blalock [46] показал, что АКТГ может быть экспрессирован без CRH. В опытах с инфицированными лимфоцитами было продемонстрировано, что эти клетки прямо, без участия CRH, продуцируют АКТГ. Однако в дальнейшем эта гипотеза не подтвердилась, так как оказалось, что уровень продукции АКТГ незначителен. В недавние времена было показано, что цитокины имеют способность прямо стимулировать адреналовую железу, а поэтому выброс глюкокортикоидов может активироваться независимо от эндокринных путей центральной нервной системы.

In vitro IL-6 стимулирует быстрый выброс CRH из эксплантата гипоталамуса крысы [47], что хорошо коррелирует с данными in vivo: внутривенное введение IL-6 стимулирует быстрый выброс АКТГ из гипофиза. В дополнение, IL-6 способен действовать прямо на терминальный нерв CRH в median eminence [48] и таким образом может увеличивать выброс АКТГ без обязательного увеличения синтеза CRH в паравентрикулярном узле. Увеличивается число данных о том, что IL-6 активирует выброс глюкокортикоидов экстрагипоталамическим путем. Например, IL-6 вызывает экспрессию проопиомеланокортина и секрецию АКТГ, культивируемыми гипофизарными клетками [49].

Цитокины семейства IL-6 и их рецепторы экспрессируются в гипоталамусе так же, как и в пере-

дней доле гипофиза. Цитокины семейства gp130, включающие IL-6, IL-11 LIF, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) и онкостатин М, участвуют в регуляции АКТГ и являются медиаторами иммуно-эндокринных взаимодействий. Кортикотропин релизинг-фактор и gp130-цитокнины действуют синергично и их сигнальные пути осуществляются через сАМФ и JAK/STAT /SOCS соответственно. Лигандами для gp130-рецептора являются цитокины, проводящие сигнал через одинаковые внутриклеточные молекулы, и поэтому часто повторяют присущие им функции. Цитокины, включая IL-1, IL-6 и LIF, участвуют как медиаторы НРА оси в ответе на стресс или воспаление. Мыши, дефицитные по LIF, уменьшают действие АКТГ, тогда как после введения LIF уровень АКТГ восстанавливается. Избыток стимуляции НРА приводит к иммуносупрессии, что приводит к увеличению чувствительности к инфекциям. И IL-6 и LIF опосредуют ответ НРА на стресс и воспаление путем индукции АКТГ при воспалении. В экспериментах на CRF-дефицитных мышах активность НРА поддерживается IL-6 с помощью альтернативного пути, в котором уровень АКТГ поддерживается за счет прямого действия цитокинов, в котором CRF не требуется. Более того, IL-6 прямо индуцирует выброс глюкокортикоидов из клеток надпочечников человека и крысы. В то же время IL-6 важен для пролонгированной активации нейронов паравентрикулярного ядра и продолжения экспрессии CRH в течение поздней фазы воспаления. LIF индуцированный в процессе хронического воспаления, является необходимым для поддержания ответа НРА оси на воспалительный стресс [50].

#### ИНТЕРЛЕЙКИН-11и CNTF РЕГУЛИРУЕТ ПРОДУКЦИЮ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

IL-11 впервые был выделен из стромальных клеток костного мозга и в дальнейшем был охарактеризован как белок, содержащий 199 аминокислот размером 23 kD, имеющий сигнальный пептид размером 23 kD. Индукторами его синтеза являются цитокины IL-1, TNF, TGF- $\beta$ , форболовый эфир, ретиноевая кислота и гистамин. Его рецептор состоит из двух субъединиц, одна из которых представлена gp130, широко распространенном на достаточно большом числе клеток, и в том числе на нейронах и стволовых клетках. Данные характеристики белка позволили считать его членом семейства gp130 цитокинов, которое включает IL-6, CNTF, LIF и онкостатин М (OSM). Рецепторы этого семейства имеют гомологию от 16 до 24%. Одной из важнейших функций IL-11 является регуляция мегакариоцитопоэза и кроветворения. IL-11 является регулятором роста линий фолликулярных клеток гипофиза и фактором, стимулирующим секрецию АКТГ. На клетках гипофиза обнаружен рецептор IL-11R. Физиологические

функции CNTF включают влияние на рост GH3-клеток, стимуляцию продукции ангиогенного фактора VEGF, гормонов роста и пролактина в GH3-клетках [51].

LIF (leukemia inhibitory factor), как уже указывалось выше, является членом семейства лигандов, связывающих субъединицу рецептора gp130. Показано, что у нокаут-мышей, дефицитных по LIF, имеется дефект в активации НРА, наблюдается низкий уровень проопиомеланокортина, АКТГ и ответа кортикостероида на стресс. LIF усиливает экспрессию проопиомеланокортина и секрецию АКТГ [52]. Двойные нокаут-мыши, дефицитные по CRH и LIF, как оказалось, имеют нарушенную регуляцию гипофиз-адреналовой системы, связанную с отсутствием контроля над воспалением [50].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные, представленные в обзоре, четко показывают, что гипофиз-адреналовая система является потенциальной мишенью для действия цитокинов на НРА ось, в том случае когда эти органы подвергаются постоянному воздействию, ведущему к продукции цитокинов. С другой стороны, цитокины действуют на экспрессию гормонов прямым и опосредованным способами. Практически все цитокины, обладающие провоспалительным действием, влияют на ЦНС. Особенно выраженные эффекты на НРА вызывают IL-1 и TNF, которые участвуют в регуляции стрессорных состояний. Тем не менее, действие цитокинов не ограничено НРА в связи с их плеiotропным действием и, возможно, направлено еще и на другие тканевые системы.

#### Литература

1. Addison T. On the constitutional local effects of the suprarenal capsules. London: Highley, 1855.
2. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agent // Nature. 1936. Vol. 138. P. 32.
3. Selye H. Thymus and adrenals in response of the organism to injuries and intoxications // Br. J. Exp. Pathol. 1936. Vol. 17. P. 234–248.
4. Besedovsky H. O. and Del Rey A. Immuno-neuro-endocrine interactions: facts and hypothesis // Endocr. Rev. 1996. Vol. 17. P. 64–102.
5. Munck F., Guyre P.M., Holbrook N.J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions // Endocr. Rev. 1984. Vol. 5. P. 25–44.
6. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrative permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. P. 55–89.
7. Munck A. and Naray-Fejes-Toth E. The ups and downs of glucocorticoid physiology. Permissive and suppres-

- sive effects revisited // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1993. Vol. 90. P. C1–C4.
8. *Rhen T., Cydlowski J.A.* Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs // *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1711–1723.
  9. *Buckingham J.C. and Hodges J.R.* Intrrelationships of pituitary and plasma corticosterone in adrenalectomized and stressed, adrenalectomized rats // *J. Endocrinol.* 1974. Vol. 63. P. 213–222.
  10. *De Kloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S.* Brain corticosteroid receptor balance in health and disease // *Endocr. Rev.* 1998. Vol. 19. P. 269–301.
  11. *Beato M., Herrlich P., Schutz G.* Steroid hormone receptors: many actors in search of a plot // *Cell.* 1995. Vol. 83. P. 851–857.
  12. *McEwan I.J., Lavery D., Fischer K., Watt K.* Natural disorder in the amino terminal domain of nuclear receptors: lessons from the androgen and glucocorticoid receptors // *Nuclear. Receptor. Signaling.* 2007. Vol. 5. P. 1–6.
  13. *Barnes P.J.* How corticosteroids control inflammation: Quintiles prize lecture 2005 // *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 148. P. 245–254.
  14. *Matta S.G., Linner K.M., Sharp B.M.* Interleukin-1 $\beta$  stimulate adrenocorticotropin secretion in the rat through a similar hypothalamic receptors: effects of interleukin receptor antagonist protein // *Neuroendocrinology.* 1990. Vol. 57. P. 14–22.
  15. *Matta S.G., Singh J., Newton R.* et al. The adrenocorticotropin response to IL- $\beta$  instilled into the rat median eminence depends on the local release of catecholamines // *Endocrinology.* 1990. P. 2175–2182.
  16. *Goshen I., Yirmiya R., Iverfeldt R., Weidenfeld J.* The role of endogenous IL-1 in stress-induced adrenal activation and adrenalectomy-induced adrenocorticotropin hormone hypersecretion // *Endocrinology.* 2003. Vol. 144. P. 4453–4458.
  17. *McCoy J.G., Matta S.G., Sharp B.M.* Prostaglandins mediate the AKTG response to IL-1 $\beta$  instilled into the hypothalamic median eminence // *Neuroendocrinology.* 1994. Vol. 60. P. 426–435.
  18. *Berkenbosch F., Van Ores J., Del Ray A., Besedovsky H.O.* CRF producing neurons in the rat activated by IL-1 // *Science.* 1987. Vol. 238. P. 524–526.
  19. *Saphier D. and Ovadia H.* Selective facilitation of putative CRF – secreted neurons by IL-1 // *Neurosci. Lett.* 1990. Vol. 114. P. 283–288.
  20. *Buckingham J.C., Loxley H.D., Christian H.C., Philip J.G.* Activation of HPA axis by immune insults: role and interactions of cytokines, eicosanoids and glucocorticoids // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1996. Vol. 54. P. 285–298.
  21. *Merril J.E., Benveniste E.N.* Cytokines in inflammatory brain lesions: helpful and harmful // *Trends Neurosci.* 1996. Vol. 19. P. 331–338.
  22. *Friedman W.J.* Cytokines regulate expression of type 1 IL-1 receptor in rat hippocampal neurons and glia // *Exp. Neurol.* 2001. Vol. 168. P. 23–31.
  23. *Kelly A., Vereker E., Nolan Y.* et al. Activation of p38 plays pivotal role in the inhibitory effect of LPS and IL-1 $\beta$  on long-term potentiation in rat dentate gyrus // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 1953–19462.
  24. *Li Y., Liu L., Barger S.W., Griffin W.S.T.* IL-1 mediates pathophysiological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23. P. 1605–1611.
  25. *Srinivasan D., Yen J.-H., Joseph D.J. and Friedman W.* Cell type-specific IL-1 $\beta$  signaling in the CNS // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24. P. 6482–6488.
  26. *Cartnell T., Luheshi G.N., Rotwell N.J.* Brain sites of action of endogenous IL-1 in the fibrile response to localized inflammation in the rat // *J. Physiology.* 1990. Vol. 518. P. 585–594.
  27. *Hammond E.A., Smart D., Toulmond S.* et al. The IL-1 type 1 receptor is expressed in human hypothalamus // *Brain.* 1999. Vol. 122. P. 1697–1707.
  28. *Dinarello C.A.* Interleukin-1 and interleukin-1 antagonist // *Blood.* 1991. Vol. 77. P. 1627–1652.
  29. *Dinarello C.A.* Biological basis for IL-1 disease // *Blood.* 1996. Vol. 87. P. 2095–2147.
  30. *Satinoff F.* Neural organization and evolution of thermal regulation in mammals // *Science.* 1978. Vol. 201. P. 16–22.
  31. *Nazarloo H.P., Takao T., Taguchi T.* et al. Modulation of type 1 type IL-1 receptor and IL-1 $\beta$  mRNA expression followed by endotoxin treatment in the corticotropin releasing hormone-deficient mouse // *J. Neuroimmunol.* 2003. Vol. 140. P. 102–108.
  32. *Larson S.L., Owens P.L., Ford D., Eaton W.* Depressive disorder, dysthymia and risk of stroke: thirteen year follow up from the Baltimore epidemiologic catchment area study // *Stroke.* 2001. Vol. 32. P. 1979–1983.
  33. *Ohira T., Iso H., Satoh S.* Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke // *Stroke.* 2001. Vol. 32. P. 903–908.
  34. *DeVries A.C., Joh Y.D., Bernard O.* et al. Social stress exacerbates stroke outcome by suppressing BCL-2 expression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 11824–11828.
  35. *Madrigal J.L.M., Caso J.R., Hurtado O., DeCristo-bal J.* et al. Effect of subacute and chronic immobilization stress on the outcome of permanent focal cerebral ischaemia in rats // *Brain Res.* 2003. Vol. 979. P. 137–145.
  36. *Caso J.R., Moro M.A., Lorenzo P.* et al. Involvement of IL-1 $\beta$  in acute stress induced worsening of cerebral ischemia in rats // *Eur. Neuropsychopharm.* 2007. Vol. 17. P. 600–607.
  37. *Murphy S., Pearce B.* Eicosanoids in the CNS: sources and effects // *Prostaglandins Leucot. essent fatty acids.* 1988. Vol. 31. P. 165–170.
  38. *Rothwell N.J.* Eicosanoids, thermogenesis and thermoregulation // *Prostaglandins Leucot. essent fatty acids.* 1992. Vol. 46. P. 1–7.
  39. *Kroin J.S., Ling Z.D., Buvanendran A., Tuman K.J.* Up-regulation of spinal cyclooxygenase-2 in rats after surgical incision // *Anesthesiology.* 2004. Vol. 100. P. 364–369.

40. Weidenfeld J., Amir I., Shohami E. Role glucocorticoids in the regulation of brain prostoglandin diosynthesis under basal conditions and in response to endotoxin // *Endocrinology*. 1993. Vol. 132. P. 941–945.
41. DeKeyser F.G., Leker R.R., Weidenfeld J. Activation of the adrenocortical axis by surgical stress: involvement of central norepinephrin and interleukin-1 // *Neuroimmunomodulation*. 2000. Vol. 7. P. 182–188.
42. Mastrodonardo V., Alicino D., Zefferino R. et al. Effect of psychological stress on salivary IL-1 $\beta$  in psoriasis // *Archives of medical research*. 2007. Vol. 38. P. 206–211.
43. Gadek-Michalska A. and Bugalski J. Nitric oxide mediates the IL-1 $\beta$  and nicotine induced hipothalamic-pituitary-adrenocortical response during social stress // *J. Physiol. Pharmacol.* 2005. Vol. 56. P. 491–503.
44. Lison K., McCann S.M. The effect of IL-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro // *Neuroendocrinology*. 1991. Vol. 54. P. 262–266.
45. Kovacs K.J. and Elenkov I.J. Differential dependence of ACTH secretion induced by various cytokines on the integrity of paraventricular nucleus // *J. Neuroendocrinol.* 1995. Vol. 7. P. 15–23.
46. Smith A.J., Mayer W.J., Blalock J.E. Virus-induced corticosterone in hypophysectomized mice: a possible lymphoid-adrenal axis // *Science*. 1982. Vol. 218. P. 1311–1312.
47. Navarra P., Tsagarakis S., Faria M.S. et al. IL-1 and IL-6 stimulate the release of CRH-41 from rat hypothalamus in vitro via the eicasanoid cyclooxygenase pathway // *Endocrinology*. 1991. Vol. 128. P. 37–44.
48. Matta S.G., Weatherbee J., Sharp B.M. A central mechanism is involved in the secretion of ACTH in response to IL-6 in rats: comparison to and interaction with IL-1 $\beta$  // *Neuroendocrinology*. 1992. Vol. 56. P. 46–53.
49. Arzi E. The gp130 cytokine family signaling in the pituitary gland: a paradigm for cytokine – neuroendocrine pathways // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 1729–1733.
50. Chesnokova V. and Melmed S. Neuro-immune-endocrine modulation of Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis by gp130 signaling molecules // *Endocrinology*. 2002. Vol. 143. P. 1571–1574.
51. Castro C.P., Nagashima A.C., Pereda M.P. et al. The gp130 cytokines interleukin-11 and CNTF regulate through specific receptors the function and growth of lactosomatotropic and folliculostellate pituitary cell lines // *Endocrinology*. 2000. Vol. 141. P. 1746–1753.
52. Akita S., Malkin J., Melamed S. Disrapted murine leukemia inhibitory factor (LIF) attenuate ACTH hormone secretion // *Endocrinology*. 1996. Vol. 137. P. 2947–2953.

© А. М. Гранов и др., 2008

## СТЕРЕОТАКТИЧЕСКОЕ ПРОТОННОЕ ОБЛУЧЕНИЕ АДЕНОМ ГИПОФИЗА – ОПЫТ ФГУ РНЦРХТ РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ

Академик РАМН ГРАНОВ А. М., ВИНОГРАДОВ В. М., ШАЛЕК Р. А., ЯЛЫНЫЧ Н. Н.,  
КАРЛИН Д. Л., ПУШКАРЕВА Т. В., КОПАНЕВА М. В.

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»,  
Санкт-Петербург

Гранов А. М., Виноградов В. М., Шалек Р. А., Ялыныч Н. Н., Карлин Д. Л., Пушкарева Т. В., Копанева М. В. Стереотактическое протонное облучение аденом гипофиза – опыт ФГУ РНЦРХТ Росмедтехнологий // *Мед. акад. журн.* 2008. Т. 8. № 1. С. 60–68. ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург, 197758.

В статье обсуждаются результаты стереотактического радиохирургического протонного облучения аденом гипофиза. С 1975 г. 464 пациента с различными клиническими проявлениями подверглись лучевому воздействию на синхротронном ПИЯФ (1000 МэВ, г. Гатчина). Ввиду высокой энергии генерируемого пучка, использовался ротационно-конвергентный метод облучения «напролет». Оно было однократным в дозе 80–100 Гр. При пролактинсекретирующих аденомах излечение отмечено у 80% пациентов, стабилизация – в 15% случаев. У 21 пациентки наступившие беременности закончились рождением здоровых детей. Полная клиническая ремиссия наблюдалась у 92% больных с болезнью Иценко-Кушинга и проявлялась исчезновением сахарного диабета, нормализацией показателей артериального давления и регрессом патологического ожирения. Стойкое излечение и полная нормализация показателей соматотропного гормона (СТГ) отмечались в отдаленные сроки наблюдения у 86% больных соматотропиномами. При любой клинической форме аденом гипофиза к пятому году наблюдения отмечалось достоверное снижение уровней патологически повышенных гормонов. При этом у подавляющего числа пациентов не отмечено развития вторичной гормональной недостаточности. Клиническое излечение при гормонально-неактивных аденомах составило 95%. Проведение протонного облучения не сопровождалось серьезными, а тем более угрожающими жизни осложнениями. Авторы приходят к выводу, что облучение эндоселлярных аденом гипофиза протонным пучком по разработанной методике является безопасным, высокоэффективным, а в ряде случаев и единственно возможным методом лечения.

Ключевые слова: стереотактическая протонная терапия, аденомы гипофиза, лучевая терапия.

Granov A. M., Vinogradov V. M., Shalek R. A., Yalynich N. N., Karlin D. L., Pushkareva T. V., Kopaneva M. V. Stereotactic proton beam irradiation of the pituitary gland adenomas – experience of the federal center for radiology and surgical technologies // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 60–68. Central Research Institute of Rontgenology and Radiology, St. Petersburg, 197758.

The article presents the results of the stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas by narrow proton beam. Since 1975 464 patients with different endocrine syndromes had been irradiating on the synchrocyclotron PINP (1000 MeV, Gatchina). Because of the high energy of the proton beam the rotating-convergent shoot-through technique had been using. The single dose of 80-100 Gy had been giving. In the patients with prolactinomas clinical remission was detected in 80%, and the stabilization of the disease in 15%. In 21 patients fertility was restored and healthy children were born. In 92% of the patients who suffered from the Cushing disease complete clinical remission was detected which expressed by the diabetes mellitus disappearing, normalization of the blood pressure and obesity regressing. Complete remission and normalization of the GH levels in the long-term observation also was detected in 86% patients with somatotropinomas. There was significant reducing of the high hormone levels on the fifth year of the follow-up in any clinical form of pituitary adenomas while the development of the secondary hypopituitarism wasn't detected in the most of the patients. Clinical remission in the patients with non-secreting adenomas was 95%. Irradiation by the proton beam wasn't accompanied with serious life-threatening complications. So, this modality of the endosellar adenomas treatment is highly effective and safe and, sometimes, the only method.

*Key words:* stereotactic proton therapy, gland adenomas, irradiating therapy.

Стереотактическая (ранее стереотаксическая) лучевая терапия – это высокоточное, т. е. очень точное, облучение очагов поражения. Данный метод используется в двух вариантах распределения дозы во времени: радиохирургия и радиотерапия. Стереотактическая *радиохирургия* – это однократное подведение высоких доз ионизирующего излучения к небольшим патологическим образованиям, обычно до 3 см в наибольшем размере. Как правило, это относится к небольшим патологическим интракраниальным образованиям, обычно до 3 см в наибольшем размере. Стереотактическая *радиотерапия* подразумевает фракционирование дозы во времени. В этом случае могут облучаться очаги большего размера, а также расположенные экстракраниально.

В настоящее время для реализации прецизионного облучения используются три варианта мегавольтных лечебных аппаратов. Прежде всего это так называемый «*гамма-нож*», с которого, собственно, и началась история данного направления [14, 15]. В своем традиционном варианте установка производится фирмой «ELECTA» и содержит в коллимирующем шлеме 201 радиоактивный источник Co-60. Наиболее широко в мире для стереотаксической терапии используются различные модификации *линейных ускорителей электронов*, генерирующих мегавольтное излучение (обычно с энергией 6–8 МэВ). В последние годы стали доступны специализированные установки с рядом опций, например микромноголепестковым коллиматором, средствами визуализации и высокоточными станциями для трехмерного планирования. Это позволяет создавать уникальные конформные дозные распределения с одиночными или множественными изоцентрами. Примером современного ускорителя, специально созданного для стереотаксического облучения, является так называемый «*кибер-нож*». Это компактное устройство расположено на роботизирован-

ной консоли, что, с учетом современного высокотехнологичного программного обеспечения, позволяет проводить прецизионную лучевую терапию без жесткой фиксации пациента. Положение патологического очага в пространстве автоматически отслеживается по отношению к визуализируемым в режиме реального времени костным структурам или внедренным рентгенконтрастным меткам. При этом можно облучать и патологические очаги, расположенные экстракраниально.

*Ускорители заряженных частиц* также используются для стереотаксической лучевой терапии. Начало этому методу, в частности протонному облучению, положили ученые США и СССР более 40 лет тому назад в связи с развитием ядерных исследований и строительством циклотронов и синхротронов. В отличие от фотонного облучения, существенным преимуществом терапии заряженными частицами является наличие пика Брэгга в конце их пробега, т.е. резкое возрастание поглощенной в тканях энергии. Благодаря этой особенности, можно использовать значительно меньшее число полей и, соответственно, уменьшить объемы нормальных тканей, облучаемые в низких дозах. Как правило, удастся добиться более выраженного градиента дозы за пределами мишени и лучшей гомогенности энергии, поглощенной в ее объеме. В настоящее время весьма перспективной, но требующей значительных экономических затрат представляется лучевая терапия с использованием ионов углерода.

Таким образом, методики стереотаксического облучения являются высокотехнологичными и уникальными. В определенной степени они составляют конкуренцию инвазивным вмешательствам и в ряде случаев являются единственным возможным вариантом лечения для данного пациента. Развитие этого направления свидетельствует о высоком научно-техническом и клиническом потенциале лечебного учреждения.

В 1975 г. в ЦНИРРИ было создано отделение протонной терапии. Его основателем и руководителем в течение четверти века был профессор Б. А. Коннов, благодаря которому этот метод лучевого лечения стал одним из высокотехнологичных направлений деятельности института. При его непосредственном участии осуществлялось также строительство клинической части комплекса на базе синхроциклотрона Петербургского института ядерной физики им. Б. П. Константинова РАН в г. Гатчине.

Обычно для лучевого лечения используются протоны с энергией 80–200 МэВ, создающие в конце своего пробега высокую линейную передачу энергии (пик Брэгга), однако синхроциклотрон в Гатчине имеет фиксированную энергию выведенного пучка, которая составляет 1000 МэВ (1 ГэВ). Частицы в данном случае обладают большой длиной пробега и проходят сквозь облучаемый биологический объект. Пик Брэгга при этом находится далеко за пределами зоны облучения в стене каньона (поглотителе). Однако с учетом малого рассеяния высокоэнергетического пучка, можно создать дозное поле с резким градиентом дозы за пределами мишени при использовании облучения напролет (“shoot-through”) в сочетании с ротацией и(или) конвергенцией. В результате при облучении малых мишеней достигается весьма высокое отношение дозы в очаге к дозе на поверхности объекта, что обеспечивает избирательность проводимой терапии [3, 6, 16].

Медицинский протонный комплекс состоит из собственно тракта, зала облучения, где расположена часть магнитных фокусирующих элементов и система контроля пучка, а также установки для стереотактической протонной терапии (ПТ). Расстояние от зала облучения до синхроциклотрона составляет около 70 м.

Накопленный за три десятилетия опыт клинического использования протонов с энергией 1 ГэВ позволяет считать, что наиболее рационально их применение в области радионейрохирургии, т. е. неинвазивного воздействия на различные структуры головного мозга.

#### МЕТОДИКА ОБЛУЧЕНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Для обеспечения стереотаксического облучения был разработан комплекс оборудования, позволяющий осуществлять прецизионную центрацию пучка излучения точно в зоне мишени. Это достигается смещением объекта вокруг двух осей вращения, расположенных в различных плоскостях. Основным элементом установки – стол, на который укладывается больной, совершающий в горизонтальной плоскости качания в диапазоне  $\pm 40^\circ$  (рис. 1).

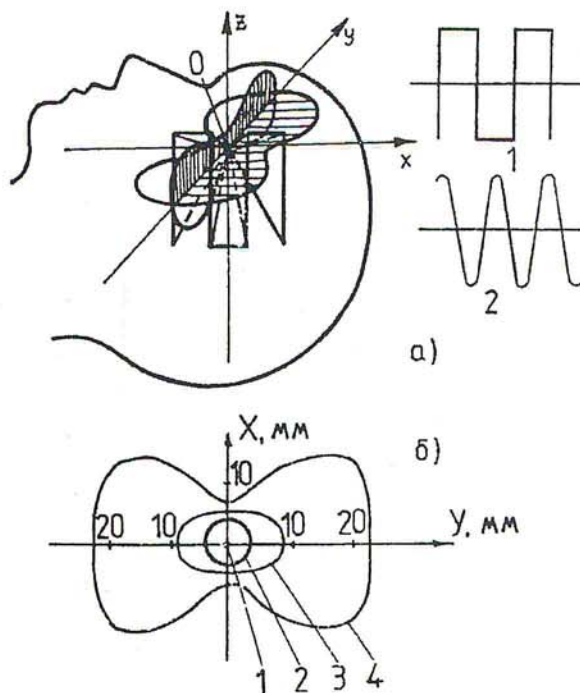


Рис. 1. Схема вращения головы больного при двухосевом (оси Z и X) маятниковом облучении:

а) пучок протонов направлен вдоль оси Y: 1 – траектория пучка на поверхности головы пациента при последовательных; 2 – при одновременных вращениях стола, пациента и прибора-фиксатора; б) распределение дозных полей для пучка протонов с размерами:  $X=6$  мм,  $Z=6$  мм по 50% изодозе. Изодозы: 1 – 90%, 2 – 50%, 3 – 20%, 4 – 5%

Передняя часть стола представляет собой прибор-фиксатор головы, дека которого маятникообразно качается относительно горизонтальной продольной оси с дугой  $\pm 36^\circ$ , либо одновременно с поворотами деки стола, либо независимо. Обе оси качания, вертикальная и горизонтальная, а также перпендикулярная к ним ось пучка излучения пересекаются в одной точке (0), являющейся изоцентром вращений.

Перед облучением пациента проводится юстировка оси протонного пучка на изоцентр и выведение на него мишени путем перемещения деки прибора-фиксатора головы. Для центрации больного используется специально адаптированный к данным условиям рентгеновский диагностический аппарат с возможностью вращения вокруг изоцентра.

Благодаря использованию данной методики подвижного облучения, достигается отношение поглощенной в очаге дозы к поверхностной порядка 200:1. Точность наведения составляет доли миллиметра. Недавно проведена модернизация комплекса. В зале облучения установлены многопроволочные пропорциональные камеры-профиломеры, новое программное обеспечение, позволяющее работать в разных режимах, сканер пучка и двухканальная сис-

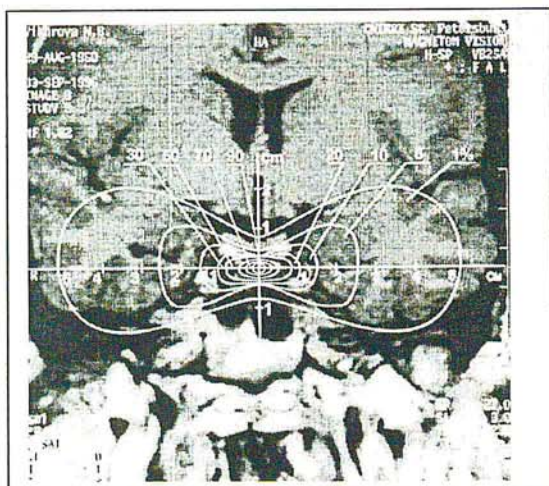


Рис. 2. Изодозы во фронтальной и сагиттальной плоскости при облучении гипофиза протонным пучком диаметром 6 мм

тема мониторинга дозы. Это обеспечивает дополнительные возможности оперативного реагирования на любые изменения параметров облучения. Обновлена конструкция фиксатора головы, включающая дополнительную юстировочную деку для стандартизации и сокращения времени укладок пациентов. Все приводы установки оснащены штангенциркулями с цифровым видеотерминалом и погрешностью менее 10 мкм, что также упростило укладку и сократило ее время. Оно сейчас составляет не более 5–10 мин, а сам сеанс облучения занимает 15–40 мин (в зависимости от числа полей). Качание головы происходит весьма медленно, не доставляя неудобств больным. Они находятся в сознании, с ними имеется аудиосвязь, ведется видеонаблюдение из пультовой.

Следует также отметить, что подготовка к облучению гипофиза заключается в изготовлении индивидуальной фиксирующей маски, расчете средней поглощенной дозы и лучевой нагрузки на расположенные рядом с очагом мозговые структуры. При этом используются данные, полученные при магнитно-резонансной томографии (МРТ): оценивается размер и архитектура гипофиза, расстояние между медиобазальными отделами височных долей, а также от диафрагмы турецкого седла до перекреста зрительных нервов. В настоящее время, в связи с возможностью применения МРТ, размеры гипофиза могут быть измерены с большой точностью, чем в более ранние годы, когда они определялись косвенно по рентгенограммам турецкого седла. Расчеты поглощенной дозы проводятся с учетом линейных размеров образования, его объема, средней поглощенной дозы и нагрузки на ближайшие органы и ткани. Фиксирующая голову маска изготавливается из термопластичной быстротвердеющей пластмассы и тщательно

формируется в рельефных зонах лицевого черепа (спинка носа, скуловые кости, надбровные дуги). Концы маски жестко, при помощи специальных металлических винтов, крепятся к деке стереотаксического прибора. Для обеспечения дополнительной жесткости подбородок фиксируется ремнем.

До и после сеанса ПТ обязательно проводятся обзорные рентгенограммы черепа в двух проекциях с выполнением боковых протонограмм (радиоавтографов) в рабочем пучке, верифицирующих его центриацию. Так документируется отсутствие смещения гипофиза относительно пучка.

Физико-технические условия облучения во всех случаях обычно весьма схожие. Диаметр пучка имеет размер 6–8 мм по 50% изодозе, углы качания прибора-фиксатора головы и деки лечебного стола составляют соответственно  $\pm 36^\circ$  и  $\pm 40^\circ$ . Облучение однократное, а поглощенная доза варьирует с учетом анатомо-топографических особенностей от 80 до 120 Грей (Гр). Дозные поля, присущие данной методике облучения, характеризуются резко выраженным максимумом поглощенной дозы в центре зоны воздействия (рис. 2). Изодозы от 90 до 30% имеют форму, близкую к форме эллипса, при более низких значениях – форму крыльев бабочки.

Всего с 1975 г. по настоящее время СПТ на синхротронном ПИЯФ облучение проведено 1323 пациентам. Следует отметить, что 464 из них, т.е. 35% общего числа, страдали аденомами гипофиза (табл. 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Протонное облучение аденом гипофиза было весьма эффективным. Нами были проанализированы результаты ПТ и показатели гормонального статуса при различных клинических формах данной

Характеристика пациентов, прошедших протонное облучение

Нозологические формы	Число больных	Максимальная очаговая доза (Гр)
Рак молочной железы	186	90–150
Рак предстательной железы	117	90–150
Офтальмопатия	29 (1)*	80–120
Диабетическая ретинопатия	25	80–120
Аденомы гипофиза: Болезнь Иценко-Кушинга Пролактинома Соматотропинома Гормонально-неактивная	108 (1)* 116 205 (3)* 35	80–120
Мальформации головного мозга: Артериовенозные Артериальные Эпилепсия	491 (144)* 6 5	40–80

\* Повторная протонная терапия.

патологии. При анализе данных применялся пакет программ статистической обработки «Statgraphics centurion XV», 2005 г.

**Пролактиномы** обычно составляют 35–39% всех аденом гипофиза [2, 5]. Ведущими симптомами заболевания являются галакторея, нарушение менструального цикла различной степени и, как следствие, вторичное бесплодие. Среди наших пациентов было 114 (98,3%) женщин и 2 (1,7%) мужчин. Средний возраст варьировал от 17 до 44 лет, составив в среднем 23 года. Достоверное снижение уровня пролактина крови отмечено через 5 лет с дальнейшей положительной динамикой в последующие годы наблюдения (табл. 2).

Не было выявлено существенного снижения средних показателей уровней кортизола и тиреотропного гормона (ТТГ), что свидетельствует об отсутствии вторичной надпочечниковой и тиреоидной недостаточности. 80% пациенток были молодыми женщинами детородного периода, у которых заболевание проявлялось аменореей. В сроки от 1 до 6

лет беременности наступили у 30 пациенток. У 21 они закончилась рождением здоровых детей, причем в 4 случаях состоялись повторные роды. Излечение в сроки наблюдения от 5 и более лет отмечено у 80% пациентов, стабилизация – в 15% случаев, у 5% эффект отсутствовал, что в последующем привело к необходимости хирургического лечения.

**Кортикотропиномы** (болезнь Иценко-Кушинга) среди всех аденом встречаются с частотой около 10% [1, 12]. Заболевание характеризуется нарушением обмена веществ, нарушением минерального и углеводного обменов, развитием артериальной гипертензии и диспластического ожирения, нарушением менструальной функции у женщин и снижением либидо у мужчин. Среди 108 больных у четырех были вторичные аденомы – аденомы Нельсона. Эти больные не были включены в исследование. Еще 25 человек выбыли из исследования, так как не являлись на контрольные осмотры. Всего среди 104 больных с первичными аденомами было 16 (15%) мужчин и 88 (85%) женщин. Их средний возраст

Таблица 2

Динамика изменения гормонального статуса больных пролактиномами после ПТ

Гормоны	Число больных и средние показатели	До протонного облучения	Через 5 лет	Через 6 и >20 лет
Пролактин	n	109	40	37
мМЕ/л	M±m	4898,4±342,6	1398,3±330,1*	748,7±125,5*
Кортизол	n	108	40	37
нМ/л	M±m	407±19,1	361±29,8	384,2±39,2
ЛГ/ФСГ	n	105	39	34
МЕ/л МЕ/л	M±m	6,24±0,56	4,21±0,60	4,41±0,98
		4,52±0,28	5,04±0,60	4,17±0,46
ТТГ	n	102	36	36
мМЕ/л	M±m	1,72±0,13	1,43±0,16	1,42±0,19

\* P&lt;0,05.



составил 41 год (11–63 года). Эффективность лечения прежде всего оценивалась по уровню снижения показателей кортизола и аденокортикотропного (АКТГ) гормонов крови (табл. 3).

Достоверное снижение уровней кортизола и АКТГ в утренние и вечерние часы к 5 годам после лечения было сопряжено с наступлением клинической ремиссии у 92% прослеженных больных. Излечение в отдаленные сроки, 7–8 лет и более, составляло 96%, прогрессирование отмечено у 4% пациентов. Как и при пролактиномах, в динамике не было выявлено значимого снижения изначально неизменных гормональных показателей – в данном случае ТТГ и половых гормонов (табл. 4).

Полная клиническая ремиссия проявлялась исчезновением сахарного диабета (рис. 3), нормализацией показателей артериального давления, регрессом патологического ожирения со снижением массы тела (рис. 4), уменьшением гипертрихоза и катаболических изменений кожи, восстановлением менструальной функции.

У 42 (81%) из 52 женщин детородного возраста через 3 года восстановилась менструальная функ-

ция, к 5 годам наблюдения у 4 женщин, пожелавших сохранить беременность, родились здоровые дети.

**Соматотропиномы** – самая большая группа пациентов (205 человек), которым была проведена ПТ, состояла из больных акромегалией. Частота заболеваемости данной патологией может составлять 40 случаев на 1 млн населения [13]. Среди других аденом гипофиза они встречаются с частотой 20–30% [2, 10]. Мужчин было 47 (23,5%), женщин – 153 (765%). Их средний возраст был 44 года (от 16 до 70 лет). Заболевание проявлялось обезображивающим акромегалоидным синдромом, нарушением углеводного обмена, артериальной гипертензией, вторичной кардиоваскулярной патологией, нарушением функции половых гормонов. Гормональный статус в динамике был исследован у 200 пациентов этой группы. Через 5 лет после проведения ПТ отмечено достоверное снижение средних значений соматотропного гормона (СТГ), сопровождавшееся обратным развитием клинических симптомов (табл. 5). Стойкое излечение и полная нормализация показателей СТГ отмечались в отдаленные сроки наблюдения у 86% из числа прослеженных больных.

Таблица 3

Динамика уровней кортизола и АКТГ больных кортикотропиномами после ПТ

Сроки наблюдения до и после ПТ	Число больных и средние значения	Уровень кортизола, нмоль/л		Уровень АКТГ, пг/мл	
		Утро	Вечер	Утро	Вечер
До ПТ	n	96	86	88	78
	M±m	871±38,40	718,6±36,00	58,4±21,20	50,9±18,80
Через 5 лет	n	35	32	31	28
	M±m	463,8±41,30*	279,0±37,00*	26,7±4,20*	26,7±4,20*
Через 6–9 лет	n	47	44	39	37
	M±m	476,38±37,22*	351,34±34,50*	18,16±2,28*	14,04±1,60*
Через 10–20 лет	n	27	25	17	15
	M±m	527,93±39,45*	335,36±48,59*	21,49±2,96*	28,35±8,37*

\* P < 0,05.

Таблица 4

Динамика уровней тиреотропного, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов до и после ПТ

Гормоны	Число больных и средние показатели	До протонной терапии	Через 5 лет	Через 6–9 лет	Через 10–20 лет
ТТГ	n	89	27	39	19
мМЕ/л	M±m	1,15±0,12	1,16±0,12	1,42±0,16	1,14±0,18
ЛГ/ФСГ (М)	n	16	10	8	5
МЕ/л	M±m	4,09±0,58	4,47±0,77	5,07±1,13	11,95±3,55
МЕ/л		4,24±0,71	5,43±1,15	4,90±0,84	7,70±0,70
ЛГ/ФСГ (Ж)	n	64	23	24	15
МЕ/л	M±m	7,53±1,11	4,66±0,93	4,47±0,88	5,76±2,12
МЕ/л		7,51±1,51	6,12±1,01	6,67±1,21	5,57±1,85

\* P < 0,05. (М) – мужчины; (Ж) – женщины.

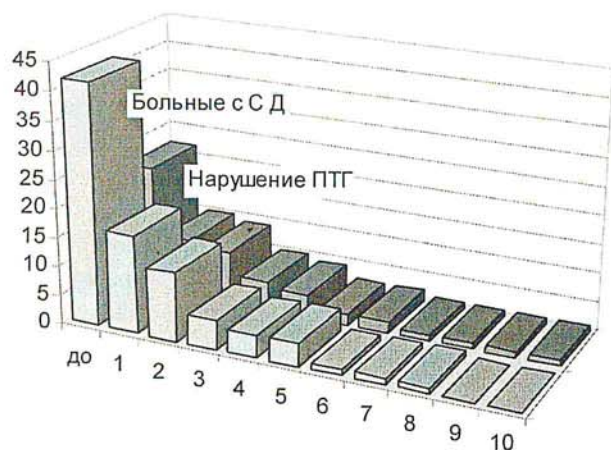


Рис. 3. Динамика снижения числа больных сахарным диабетом (СД) и нарушением толерантности к глюкозе (ПТГ) в сроки наблюдения до 10 лет

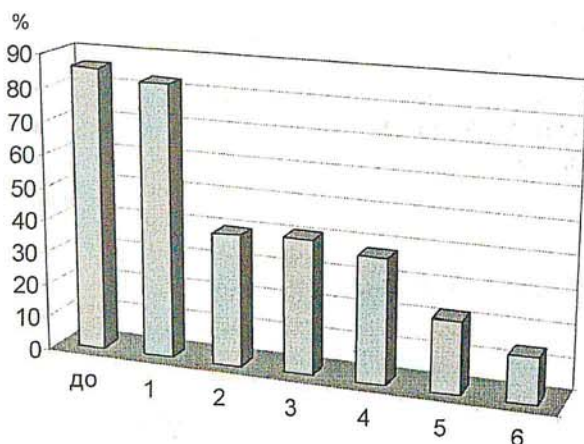


Рис. 4. Динамика снижения числа больных с ожирением

Особую группу составили пациенты с *гормонально-неактивными аденомами гипофиза* в количестве 35 человек. В исследование включены данные о 31 пациенте. Среди них было 5 (16%) мужчин и 26 (84%) женщин. Средний возраст равнялся 44 годам (от 19 до 64 лет). У данной категории пациентов клинические проявления были связаны с более или менее выраженной гипофункцией гормонов гипофиза вследствие механической компрессии клеток аденогипофиза (табл. 6).

Динамика снижения уровня гормонов, при сравнении со средними исходными их значениями, к 5 годам была статистически достоверной только относительно уровней половых гормонов у женщин. Ввиду малого количества наблюдений, адекватная оценка данных показателей у мужчин не представляется возможной. Максимальный лечебный эффект проведенного лучевого лечения также отмечался к 5 годам. Клиническое излечение в отдаленные сроки достигало 95%, стабилизация – 5%.

Из *осложнений* ПТ следует отметить лучевые реакции, связанные с раздражением черепно-мозговых нервов, проявляющиеся преходящим слезотечением, герпетическими высыпаниями на лице. Из поздних осложнений в единичных наблюдениях отмечались височные эпилептические эквиваленты, односторонние птозы, диплопии. До 1990 г. число больных с лучевыми реакциями и лучевыми повреждениями было значительным: среди больных пролактиномами преходящие лучевые реакции отмечены у 30 больных (26%), лучевые повреждения – височная эпилепсия у 9 (8%), диплопия с частичной атрофией зрительного нерва у 4 (3%). Среди па-

Таблица 5

Динамика изменения гормонального статуса больных соматотропиномами после ПТ

Гормоны	Число больных и средние показатели	До протонной терапии	Через 5 лет	Через 6–9 лет	Через 10–15 лет	Через 16–20 лет
СТГ	n	200	97	78	33	9
нг/мл	M±m	20,6±1,22	11,24±1,50*	8,78±1,55*	5,55±1,60*	0,96±0,39*
Пролактин	n	163	68	50	23	8
мМЕ/л	M±m	580,1±89,9	650±118	567,8±1,55	306,5±48,3*	252,3±35,6*
Кортизол	n	197	98	78	33	10
нМ/л	M±m	361,7±12,3	342,7±17,1	339,8±21,3	354,6±34,0	423,2±54,3
ТТГ	n	195	95	74	32	9
мМЕ/л	M±m	1,39±0,08	1,29±0,09	1,23±0,12	1,53±0,26	1,16±0,25
ЛГ/ФСГ(М)	n	47	18	16	6	2
МЕ/л	M±m	7,22±0,92	4,34±0,81	7,97±3,14	1,52±0,46	0,87±0,24
МЕ/л		8,11±1,56	4,11±0,63	4,02±0,79	1,44±0,35	0,91±0,42
ЛГ/ФСГ(Ж)	n	148	69	56	26	8
МЕ/л	M±m	16,19±1,20	6,21±0,74	5,69±0,69	5,94±1,09	5,73±1,90
МЕ/л		22,06±1,91	9,52±1,42	8,20±1,26	8,12±1,41	13,6±3,13

\* P < 0,05. (М) – мужчины; (Ж) – женщины.

Динамика изменения гормонального статуса больных гормонально-неактивными аденомами гипофиза после ПТ

Гормоны	Число больных и средние значения	До протонной терапии	Через 5 лет	Через 6–9 лет	Через 10–20 лет
Пролактин	n	26	9	8	5
мМЕ/л	M±m	303,2±35,2	274,2±44,5	212,4±40,6	325,4±31,8
Кортизол	n	29	10	20	11
нМ/л	M±m	393,9±34,9	345,1±42,2	328±23,1	358,9±29,6
АКТГ	n	18	5	8	4
пг/мл	M±m	16,7±3,1	20,22±4,67	19,6±4,1	12,6±1,2
ТТГ	n	29	10	17	12
мМЕ/л	M±m	1,7±1,7	1,68±0,22	1,50±0,39	1,58±0,41
ЛГ/ФСГ (Ж)	n	22	10	11	4
МЕ/л	M±m	20,54±5,37	12,13±4,15*	11,06±2,99*	22,90±12,55
	n	28	10	12	4
МЕ/л	M±m	17,43±4,35	10,73±0,60*	8,85±1,94*	13,95±5,34

\* P &lt; 0,05.

циентов кортикотропиномами непосредственные лучевые реакции отмечались у 12 (11%), эпилепсия у 5 (5%). Из 205 больных соматотропиномами лучевые реакции наблюдались у 29 (14%), височная эпилепсия – у 10 (5%), птоз – у 2 (1%). В группе больных гормонально-неактивными аденомами гипофиза лучевые реакции отмечались у 3 (8%), лучевых повреждений не было. Эти осложнения исчезли с внедрением МРТ в практику подготовки больных к облучению. Благодаря этому появилась возможность учитывать лучевые нагрузки на функционально-значимые анатомические структуры и определять расстояния между медио-базальными отделами височных долей головного мозга, а также от диафрагмы турецкого седла до хиазмы. Другим видом осложнений ПТ является вторичный гипопитуитаризм. Последний встречался в различных группах с частотой 15–25% и связан с неизбежностью повреждения части здоровых клеток аденогипофиза, прилежащих к патологическим структурам. Надо отметить, что признаки вторичного гипопитуитаризма в половине наблюдений были преходящими и легко корректировались лекарственными препаратами в редуцированных от суточной потребности дозах. За весь период наблюдения ни у одного пациента, благодаря выраженному краевому градиенту дозы протонного пучка, не было тотального повреждения хиазмы и повреждения задней доли гипофиза. Таким образом, ПТ не сопровождалась серьезными, а тем более угрожающими жизни осложнениями.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Аденомы гипофиза составляют 10–20% опухолей головного мозга [4, 7, 11]. Заболевание проявляется значительными эндокринными нарушениями

и прогрессирующим ростом образования, приводящими к инвалидности и летальному исходу. Радикальным методом лечения является удаление опухолей гипофиза. Основателями хирургических методов лечения опухолей гипофиза считаются Harvey Cushing и Oskar Hirsch, которые независимо друг от друга в июне 1910 г. выполнили подслизистую резекцию аденом гипофиза [9]. За прошедшие почти 100 лет хирургические методы лечения претерпели значительные изменения. Внедрение эндоскопических микрохирургических методов изменило тактику лечения и уменьшило число осложнений. Однако результаты хирургического вмешательства вполне сопоставимы с эффективностью современных методик лучевой терапии. Так, в одной из публикаций приводятся результаты эндоскопического хирургического лечения 300 пациентов аденомами гипофиза, при этом излечение пролактином наблюдалось в 89% случаев, кортикотропином – 86%, соматотропином – 85%, гормонально-неактивных аденом гипофиза – 93% [8]. Анализируя наши данные, следует заметить, что максимальный эффект ПТ отмечается к 5 годам, несмотря на то, что МРТ-признаки «пустого турецкого седла» у большей части пациентов формируются к 2–3 годам и подтверждают отсутствие аденомы.

Особенностью течения заболевания у больных пролактиномами является длительное повышение уровня пролактина в крови. У части больных его показатели оставались повышенными, несмотря на МРТ-признаки излечения. Лучший эффект при ПТ наблюдался у пациентов с коротким анамнезом заболевания. Особенно это было актуально для больных кортикотропиномами. При длительном анамнезе у этой категории пациентов отмечалась гипер-

плазия надпочечников, что определяло клинические проявления гиперкортизолизма при излечении аденомы. Нами были проанализированы 18 пациентов с предшествующей односторонней хирургической адреналэктомией. Излечение было отмечено у всех 18 пациентов уже к 3 годам после ПТ. Однако в дальнейшем у них развились признаки вторичной надпочечниковой недостаточности, предполагающие периодический, а чаще постоянный прием заместительных препаратов. Видимо, следует с осторожностью принимать решение о предварительной хирургической адреналэктомии, особенно у пациентов молодого возраста. При соматотропиномах отмечалось значительное увеличение размеров турецкого седла с превалированием макроаденом. Это обстоятельство ухудшало результаты ПТ ввиду малого объема лучевого воздействия. Результатом нашего лечения являлось разрушение аденомы путем лучевого воздействия на гипофиз, что предполагало возможность развития вторичной гормональной недостаточности. Однако физические особенности пучка и методика лечения обеспечивают максимальную концентрацию излучения в небольшой зоне, что позволяет избежать тотального поражения секретирующих клеток гипофиза. Клинически это проявлялось преходящим характером различных вариантов вторичной гормональной недостаточности у части больных и определяло небольшую частоту данных осложнений при хороших результатах лечения. Таким образом, облучение эндоселлярных аденом гипофиза протонным пучком синхроциклотрона ПИЯФ по разработанной методике является безопасным, высокоэффективным, а в ряде случаев и единственно возможным методом лечения.

### Литература

1. Минакова Е. И., Кирпатовская Л. Е., Бельченко Л. В., Шилина А. В. Результаты протонной и гамма-терапии при болезни Иценко-Кушинга // Мед. радиол. 1990. № 9. С. 33–39.
2. Серпуховитин С. Ю., Кирпатовская Л. Е., Комолов И. С. Современные методы лечения аденом гипофиза // Пробл. эндокринологии. 1995. Т. 41. С. 26–29.
3. Abrosimov N., Gavrikov Yu., Ivanov E. et al. 1000 MeV Proton beam therapy facility at Petersburg Nuclear Physics Institute // Synchrocyclotron J. of Physics: Conference Series. 2006. Vol. 1. P. 424–432.
4. Asthagiri A., Lopes M. B. Neuropathological considerations of pituitary adenomas // Front Horm Res. 2006. Vol. 34. P. 206–235.
5. Elster A. D. Modern imaging of the pituitary // Radiology. 1993. Vol. 187. P. 1–14.
6. Granov A., Vinogradov V., Karlin D. et al. Stereotactic proton beam radiosurgery at Saint-Petersburg // HCPBM 10 th Workshop on Heavy charged particles in biology and medicine and ENLIGHT 4th Meeting of the European network for light ion hadron therapy. Oropa ( Biella) 15–19 June 2005. P. 67–69.
7. Heljic B., Burekovic A., Iglica A. Evaluation of the tumor of the pituitary gland (hypophysis) between 2000–2005. On the intensive care of The Endocrinology Clinic of the Clinical Center of the University of Sarajevo // Med. Arh. 2006. Vol. 60. № 3. P. 175–178.
8. Kabil M. S., Eby J. B., Shahinian H. K. Fully endoscopic endonasal vs. transseptal transsphenoidal pituitary surgery // Minim Invasive Neurosurg. 2005. Dec. Vol. 48 (6). P. 348–54.
9. Liu J. K., Cohen-Gadol A. A., Laws E. R. Jr. et al. Harvey Cushing and Oskar Hirsch: early forefathers of modern transsphenoidal surgery // J. Neurosurg. 2005. Dec. Vol. 103 (6) P. 1096–1104.
10. Meldos S. Medical management of acromegaly-what end when? // Acta Endocrinol. 1993. Vol. 129 (Suppl. 1.1). P. 13.
11. Moreno C. S., Evans C. O., Zhan X. et al. Novel molecular signaling and classification of human clinically nonfunctional pituitary adenomas identified by gene expression profiling and proteomic analyses // Cancer Res. 2005. Nov 15. Vol. 65. № 22. P. 10214–10222.
12. Plowman P. N. Radiotherapy for pituitary tumors // 1995. Vol. 9. P. 407–420.
13. Scacchi M., Cavagnini F. Acromegaly // Pituitary. 2006. Vol. 9 (4). P. 297–303.
14. Sheehan J. P., Jagannathan J., Pouratian N., Steiner L. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature and our experience // Front Horm Res. 2006. Vol. 34. P. 185–205.
15. Shin M. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma // Biomed Pharmacother. 2002. Vol. 56 (Suppl. I). P. 178–181.
16. Vinogradov V., Karlin D., Yalynich N., Shalek R. Our experience of proton beam radiosurgery at Saint-Petersburg // Radioterapy and oncology. 2006. Vol. 81 (Suppl. 1). P. 81.

## ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Член-корреспондент РАМН МАЙСТРЕНКО Н. А., БАСОС С. Ф.,  
КУРЫГИН Ал. А., ГУРЕВИЧ Л. Е.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург;  
Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М. Ф. Владимирского, Москва

**Майстренко Н. А., Басос С. Ф., Курыгин Ал. А., Гуревич Л. Е.** Хирургические аспекты нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 69–79. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6; Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, 129110, ул. Щепкина, 61/2.

Статья посвящена нейроэндокринным опухолям поджелудочной железы – группе злокачественных и доброкачественных образований, наименее изученной в онкоэндокринологии, весьма трудоемкой для диагностики и лечения. Современные подходы к вопросам топической диагностики, оценки морфологических характеристик новообразований, их дифференциации и выделение критериев злокачественности определяют результативность лечения таких больных и прогноз заболевания. С учетом генетических и морфологических особенностей нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы основным методом их лечения является хирургический. Современные научные разработки, посвященные различным аспектам нейроэндокринных новообразований, создают условия для сочетания хирургического вмешательства с антисекреторной, радионуклидной и химиотерапией. Комплексная лечебная тактика обеспечивает значительное улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных с такими опухолями.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, поджелудочная железа, диагностические аспекты, хирургическая тактика.

**Maystrenko N. A., Basos S. F., Kurygin Al. A., Gurevich L. E.** The surgical aspects neuroendocrine tumors of pancreas // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 69–79. Military Medical Academy, St. Petersburg; Moscow Regional Scientific and Research Clinical Institute.

An article dedicated to neuroendocrine tumors of pancreas – the group of malignant and benign formations, least explored in oncoendocrinology, extremely laborious for diagnostics and treatment. Contemporary points of view on questions of topical diagnostics, estimation of tumor morphological characteristics, their differentiation and malignancy, determine effectiveness of treatment of that sort of patients and disease prognosis. Considering of genetic and morphological properties of neuroendocrine tumors of pancreas, the principal method of treatment is surgical. Contemporary scientific elaborations, dedicated to different aspects of neuroendocrine neoplasms, produce conditions for combination surgical operation with antisecretory, radionuclide and chemotherapy. The combined therapeutic management provide for considerable improvement quality and duration of life patients with such tumors.

**Key words:** neuroendocrine tumors, pancreas, diagnostic aspects, surgical approach.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭОПЖ) – небольшая группа опухолей, характеризующихся разнообразием клинических проявлений в зависимости от типа секретируемого гормона и степени клеточной дифференцировки [4, 5, 8]. Учитывая редкость НЭОПЖ, они редко являются предметом широкого обсуждения хирургов. В то же время подавляющее число таких больных оперируются общими хирургами, так как де-факто и де-юре специальности «эндокринная хирургия» у нас в стране нет. В определенной мере дефицит сведений по НЭОПЖ для широкого круга хирургов был восполнен выпуском первого на постсоветском пространстве руководства «Хирургическая эндокринология» [7]. Однако остается немало проблемных аспектов как хирургического толка, так и пограничных с различными специальностями: эндок-

ринология, патоморфология, онкология и др. Очевидно, хотя не все это понимают в полной мере, хирург, оперирующий больных с НЭОПЖ, обязан знать различные междисциплинарные данные, поскольку они являются первоосновой для обоснования тактических и технических решений. Более того, результаты оперативных вмешательств должны доказывать правомерность и необходимость тесного взаимодействия хирурга с врачами других специальностей. Неадекватность врачебных действий на всех этапах диагностики и лечения больных с НЭОПЖ приводит к упущениям, основными из которого являются осложнения, инвалидизация, а порой летальные исходы [2, 8, 26]. Поэтому обращение к этой проблеме имеет как научный, так и практический интерес, во главе которого – пациент, нуждающийся в излечении.

В литературе и клинической практике для обозначения нейроэндокринных опухолей (НЭО), которые встречаются не только в поджелудочной железе (ПЖ), но и в других отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), несмотря на существование международной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), до сих пор используют несколько синонимов [1, 10]. Так, С. Обердорфер в 1907 г. предложил термин «карциноид» для обозначения интестинальных опухолей с менее агрессивным, чем у аденокарцином, клиническим течением [1]. Эндокринная природа этих опухолей была доказана М. Мерлингом в 1938 г. [1]. В настоящее время термин «карциноид» применяют только для НЭО ЖКТ, вызывающих «карциноидный синдром» и клетки которых продуцируют серотонин, гистамин, тахикинин, простагландин и другие пептидные гормоны [27]. В 1964 г. Пирс предложил для таких опухолей термин «АПУД-ома» на основании гипотезы о нейроэктодермальном происхождении эндокринных клеток ЖКТ, общим свойством которых, как он полагал, является способность декарбоксилировать и утилизировать предшественники аминов [11]. В дальнейшем было доказано, что все эндокриноциты ЖКТ происходят от общих стволовых клеток [11]. Термином «островково-клеточные опухоли» часто обозначают эндокринные опухоли (ПЖ), однако этот термин не подходит для обозначения новообразований, гормоны которых в норме не вырабатываются клетками эндокринных островков (гастрин, АКТГ, ВИП и некоторые др.).

НЭОПЖ – очень редкие новообразования, встречающиеся с частотой 1–2 случая на 1 млн населения в год и составляющие около 1–2% всех панкреатических неоплазм. Эти опухоли встречаются во всех возрастных группах, однако пиковая частота приходится на зрелый возраст (30–60 лет) [1, 33, 60].

В настоящее время установлено, что НЭОПЖ происходят из мультипотентных стволовых клеток протокового эпителия [58]. Однако онкогенез НЭО остается неясным, так как активации известных онкогенов при возникновении их не происходит. Так, в клетках НЭОПЖ не обнаружены мутации генов p53, k-ras, myc и Rb.

Часть НЭОПЖ выявляется в составе наследственно обусловленного синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН I) [2, 17, 23, 48]. У 30–50% пациентов с МЭН I-го типа возникает НЭОПЖ. При этом синдроме обнаруживается отсутствие гена MEN1 на хромосоме 11q13. Подобные мутации на длинном плече хромосомы 11 были найдены в 20% спорадических НЭОПЖ [30].

НЭОПЖ, по клиническим данным, подразделяют на функционирующие и гормональнонеактивные. Функционирующие опухоли характеризуются

клинической эндокринопатией, вызванной гиперсекрецией определенных гормонов. Инсулинома (синдром гипогликемии) и гастринома (синдром гипергастринемии, Золлингера-Эллисона) – два самых частых вида функционирующих НЭОПЖ. Значительно реже встречаются глюкагонома, вилома, соматостатинома, панкреатический карциноид, эктопированный синдром Кушинга. Нефункционирующие НЭОПЖ морфологически подобны функционирующим опухолям, однако они не имеют клинических проявлений. Тем не менее нефункционирующие опухоли могут сопровождаться повышением уровня некоторых гормонов крови, а при иммуногистохимическом исследовании удаленных образований в эндокриноцитах обнаруживаются соответствующие секреторные гранулы. Возможными причинами отсутствия клинических признаков заболевания являются низкая продукция гормона или секреция его в неактивной форме. Кроме того, опухоль может продуцировать гормональные вещества, которые не приводят к развитию какого-либо клинического синдрома даже при высоком содержании их в сыворотке крови. К таким веществам относятся нейротензин, хромогранин А и недавно обнаруженный грелин, который является гормоном роста [42, 48].

За исключением инсулином, большинство НЭОПЖ являются злокачественными и в 50–60% случаев выявляются метастазы в печени и лимфоузлах [9, 12, 33].

В 2000 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла новую классификацию (табл. 1), согласно которой НЭОПЖ подразделяются на высокодифференцированные, главным образом доброкачественные эндокринные опухоли с благоприятным прогнозом (типа инсулином), высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы с низким злокачественным потенциалом и относительно благоприятным прогнозом (некоторые гастриномы) и низкодифференцированные, очень злокачественные нейроэндокринные карциномы с неблагоприятным прогнозом (в том числе нефункционирующие НЭОПЖ) [17, 33].

Основные гистологические критерии, используемые в этой классификации, – степень дифференцировки, размер опухоли и наличие ангиоинвазии [59]. Другие морфологические особенности: повышенный митотический уровень, местная, периневральная и лимфатическая инвазия – являются надежными маркерами злокачественных НЭОПЖ [55, 67].

Кроме инсулином, которые метастазируют только в 10% случаев, большинство НЭОПЖ отличаются агрессивным течением [26, 59]. При радикальном удалении опухоли средняя продолжительность жизни превышает 7 лет, при паллиативном вмешательстве

Классификация эндокринных опухолей поджелудочной железы

1.	Высокодифференцированные эндокринные опухоли.
1.1.	Доброкачественные: локализованы в пределах ПЖ, без сосудистой инвазии, размером 2 см и менее, с числом митозов 0–2 на 10 РПЗ, 0–2% Ki-67-позитивных клеток.
1.1.1.	Функционирующие – инсулиномы.
1.1.2.	Нефункционирующие.
1.2.	Опухоли неопределенной степени злокачественности: локализованы в пределах ПЖ, без сосудистой инвазии, размером >2 см или с эктопическим синдромом, с числом митозов более 2 на 10 РПЗ и >2% Ki-67-позитивных клеток.
1.2.1.	Функционирующие – гастринома, инсулинома, випома, глюкагонома, соматостатинома или с эктопическим синдромом.
1.2.2.	Нефункционирующие.
2.	Высокодифференцированные эндокринные карциномы низкой степени злокачественности с выраженной локальной инвазией и/или метастазами.
2.1.	Функционирующие – гастринома, инсулинома, глюкагонома, випома, соматостатинома или с эктопическим синдромом.
2.2.	Нефункционирующие.
3.	Низкодифференцированные мелкоклеточные эндокринные карциномы высокой степени злокачественности.

*Примечание.* Опухоли размером менее 2 см доброкачественные почти в 100% случаев, менее 3 см – почти в 90% случаев. РПЗ – репрезентативные поля зрения.

тве и отсутствии распространенного метастазирования – до 5 лет [61, 68].

Диагноз функционирующей НЭОПЖ ставится на основании клинической картины заболевания и повышенного уровня соответствующего гормона в сыворотке крови.

Инсулиномы являются самыми частыми спорадическими опухолями островковых клеток ПЖ, 1–2 случая на 1 млн населения в год. Приблизительно 90% инсулином – доброкачественные. Как правило, они одиночные и имеют небольшие размеры, располагаясь в толще поджелудочной железы [10]. При синдроме МЭН 1 инсулиномы могут быть множественными. Клиническая картина заболевания обусловлена гипогликемией. Надежным диагностическим критерием является триада Уиппла (симптомы гипогликемии после голодания или физической нагрузки, снижение уровня глюкозы крови менее 1,2 ммоль/л и купирование симптомов после введения глюкозы), чувствительность которой превышает 80% [10, 13].

Гастриннома – вторая по частоте спорадическая НЭОПЖ. В качестве составляющей синдрома МЭН 1, гастринома встречается значительно чаще других НЭО. Спорадические гастриномы вне синдрома МЭН 1 составляют 75% всех случаев синдрома Золлингера-Эллисона (СЗЭ). Гастриннома обуславливает очень высокий уровень кислой желудочной секреции и, следовательно, резистентное к терапии течение гастродуоденальных язв. При синдроме Золлингера-Эллисона самым частым осложнением язв является кровотечение. Достовер-

ным подтверждением заболевания являются повышение уровня гастрина сыворотки крови после голодания более 1000 пг/мл или увеличение концентрации гормона на 200 пг/мл при проведении секретинового теста.

По сравнению с инсулиномой и гастриномой другие НЭОПЖ (випома, глюкагонома, панкреатический карциноид) встречаются значительно реже. Випомы, как правило, бывают одиночными, локализируются в хвосте ПЖ и имеют злокачественный характер. Они проявляются диареей и подтверждаются гипокалиемией, алкалозом и повышенным уровнем вазоинтестинального полипептида в сыворотке крови (более 200 пг/мл).

Глюкагономы, как и випомы, также являются одиночными и в большинстве случаев злокачественными опухолями, локализуясь в теле и хвосте ПЖ. В результате чрезмерной секреции глюкагона, вырабатываемого А-клетками островков ПЖ, нарушается углеводный обмен. Диагноз может быть подтвержден повышением уровня глюкагона сыворотки крови более 1000 пг/мл.

Соматостатинома является одной из самых редких функционирующих НЭОПЖ (один случай на 40 млн человек в год). Большинство соматостатином – большие, злокачественные, одиночные опухоли, расположенные в пределах головки ПЖ. Хирургическое вмешательство показано даже при метастазировании соматостатиномы, однако при этом должно быть удалено не менее 90% опухоли. С учетом высокой вероятности образования желчных камней при данном заболевании операция должна

быть дополнена холецистэктомией. В целом прогноз для пациентов с соматостатиновой неблагоприятный.

В отличие от функционирующих НЭОПЖ, которые в большинстве случаев манифестируются клинически и диагностируются на основании типичной симптоматики и повышения уровней гормонов крови, нефункционирующие НЭО часто выявляются случайно при УЗИ или КТ брюшной полости (рис. 1, 2), а окончательный диагноз устанавливается в результате морфологических исследований (рис. 5, 6).

Современная лабораторная диагностика НЭОПЖ основана на определении уровня неспецифических маркеров НЭО – хромогранина А и синаптофизина [28, 37]. При положительном тесте на неспецифические маркеры и при имеющейся клинической картине, обусловленной гормональной активностью опухоли, необходимо определить показатели гормонов, которые может секретировать данное образование. Для этой цели в крови исследуются концентрации инсулина, проинсулина, С-пептида, гастрин, глюкагона, ВИП, соматостатина и кальцитонина, а в моче определяются 5-индолуксусная кислота, гистамин и серотонин [24, 27].

Функциональные нагрузочные тесты в настоящее время применяются при инсулиноме для исключения вторичного генеза гипогликемии и гиперинсулинизма (около 50 причин), а также в случаях подозрения на гастриному при незначительном (менее 500 пг/мл) повышении уровня гастрин крови [6, 10, 13].

Для подтверждения органического гиперинсулинизма проводится проба с голоданием [2, 10, 64], которая считается положительной, если у пациента в течение 72 ч развивается триада Уиппла. В целях дифференциальной диагностики СЗЭ с гиперплазией G-клеток антрального отдела желудка и вторичной гипергастринемией целесообразно использовать кальциевый или секретинный тест, а также пробу с белковой нагрузкой [12].

Опыт лечения 169 больных с НЭОПЖ в клинике, а также сведения других авторов свидетельствуют о том, что практически всегда можно поставить правильный синдромальный диагноз. Следующим этапом является топическая диагностика НЭОПЖ, за исключением тех случаев, когда опухоль оказалась случайной находкой или была обнаружена уже при первичном обращении больного на догоспитальном этапе [3].

Топическая диагностика имеет очень важное значение, так как локализация опухоли в значительной степени определяет вариант хирургического вмешательства. Однако обнаружение НЭОПЖ оказалось одной из наиболее сложных задач. Несмотря на большие возможности современных лучевых методов диагностики, визуализировать НЭО удастся лишь у половины больных. В отличие от многих других органов, показатели чувствительности, специфичности и точности лучевых методов при исследовании ПЖ оказались весьма низкими [11]. Об этом демонстративно свидетельствуют данные чувствительности лучевых методик, представленные в табл. 2.

По нашим данным и сообщениям других авторов, показатели чувствительности лучевых методов диагностики гастрином оказались еще ниже, чем инсулином [3, 9, 13].

Из-за большого числа ложноотрицательных и ложноположительных результатов, а также высокой стоимости компьютерных исследований некоторые авторы считают нерациональным использование всего арсенала лучевой диагностики на дооперационном этапе и отдают предпочтение интраоперационной верификации НЭОПЖ [51].

Проведенные нами исследования показали, что невысокая эффективность лучевой дооперационной топической диагностики НЭОПЖ определяется целым рядом обстоятельств. К ним относятся малые размеры новообразований, их сходство по структуре и плотности с окружающей тканью ПЖ, располо-

Таблица 2

Средние показатели чувствительности некоторых лучевых методов при дооперационной диагностике инсулином (%)

Страна, клиника	УЗИ	КТ	МРТ
Нидерланды	26	17	25
Швеция	11	43	*
Франция	40	50	*
Италия	15	60	*
США, клиника Мейо	64	26	*
ММА им. И. М. Сеченова	34	28	16
ВМедА им. С. М. Кирова	47	64	45

\* Данных нет.



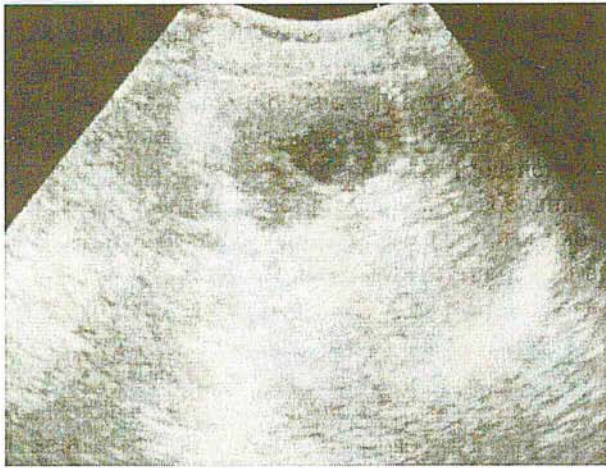


Рис. 1. Б-ая Ш-к. УЗИ опухоли хвоста поджелудочной железы

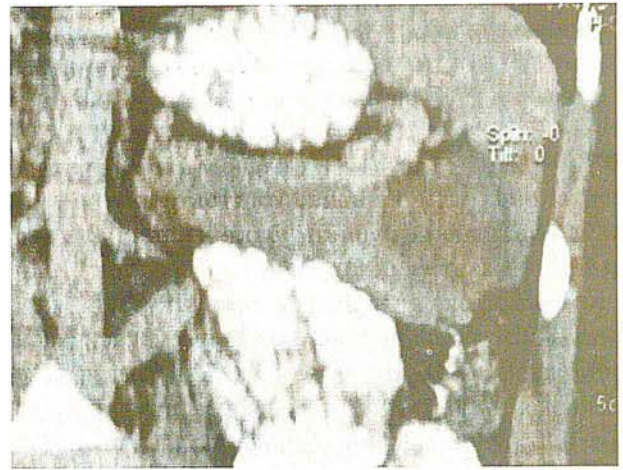


Рис. 2. Б-ая Ш-к. КТ опухоли хвоста поджелудочной железы



Рис. 3. Б-ая Ш-к. Эндофото опухоли хвоста поджелудочной железы

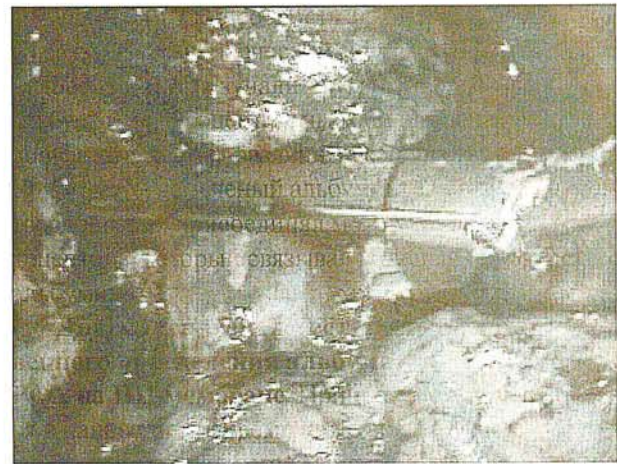


Рис. 4. Б-ая Ш-к. Эндофото этапа лапароскопической дистальной резекции поджелудочной железы



Рис. 5. Б-ая Ш-к. Макропрепарат опухоли хвоста поджелудочной железы



Рис. 6. Б-ая Ш-к. Нефункциональная опухоль. Интенсивная мембранная реакция клеток с CD56  $\times 250$

жение опухоли на поверхности органа, тучность пациента, анатомо-морфологические изменения в верхнем этаже брюшной полости после перенесенных хирургических вмешательств, недостаточная

квалификация специалиста по лучевой диагностике и некоторые другие факторы [8, 10]. Так, органический гиперинсулинизм в 24% случаев имеет безопухольную форму и обусловлен гиперплазией В-кле-

ток островков Лангерганса, микроаденоматозом и незидиобластозом [10]. Наиболее эффективным среди лучевых методик является эндоскопическое ультразвуковое исследование, позволяющее визуализировать опухоль ПЖ с точностью до 95% [10, 39]. Также к числу информативных (90%) методов дооперационной топической диагностики инсулином относится сцинтиграфия с октреотидом, меченым  $^{111}\text{In}$  [53, 66].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с метайодбензилгуанидином оказалась неэффективной при НЭОПЖ: ее чувствительность составила всего лишь 10% [31]. Совершенно иные возможности ПЭТ обнаружены при использовании 5-гидрокситриптофана, меченого  $^{11}\text{C}$ . Эта методика позволила диагностировать 95% НЭОПЖ [25, 50].

К числу методов, имеющих достаточно высокую чувствительность, но применяемых крайне редко, относятся селективная ангиография и определение уровня гормонов ПЖ в портальной крови на фоне артериальной стимуляции кальцием различных отделов ПЖ [5].

При отрицательных результатах лучевых методов исследования, а также в сомнительных случаях оправдано выполнение диагностической лапароскопии с интраоперационным УЗИ и прицельной биопсией ткани ПЖ. Ценность вмешательства значительно повышается благодаря модифицированному в нашей клинике срочному морфологическому исследованию биоптата по Гримелиусу. Данная методика позволяет дифференцировать опухолевую и безопухолевую формы органического гиперинсулинизма [10, 11].

Основным и единственным радикальным методом лечения НЭОПЖ является хирургический. Перед операцией пациентам проводится общесоматическая и специфическая подготовка, включающая коррекцию нарушений гомеостаза и нормализацию гормонального фона. У пациентов с випомой и глюкономой осуществляется коррекция водно-электролитных расстройств, при гиперинсулинизме необходимо добиться нормализации углеводного обмена, используя диету, октреотид или диазоксид. При синдроме Золлингера-Эллисона проводится максимальная антисекреторная терапия с помощью ингибиторов протонной помпы и октреотида. Во многих случаях показана энтеральная и парентеральная нутриционная поддержка [21].

Оптимальным вариантом хирургического вмешательства при доброкачественных НЭОПЖ является энуклеация опухоли. Однако при расположении опухоли в толще тела или хвоста ПЖ или ее множественном характере выполняется дистальная или атипичная резекция органа. Учитывая тот факт,

что нейроэндокринные опухоли диаметром более 3 см чаще имеют злокачественную природу, оперативные вмешательства в таких случаях осуществляются по онкологическим принципам с удалением регионарных лимфоузлов. При локализации опухоли в головке и перешейке железы показана панкреатодуоденальная резекция, а при расположении новообразования слева от брыжеечных сосудов – дистальная резекция ПЖ со спленэктомией.

Результаты наших исследований, как и данные других авторов, свидетельствуют о том, что при опухолевых формах гиперинсулинизма объем вмешательства должен быть минимальным, так как в 85–90% случаев инсулиномы являются доброкачественными [10, 11, 28]. В этой связи целесообразны и перспективны лапароскопические вмешательства, включающие энуклеацию опухоли, атипичную и дистальную резекции ПЖ (рис. 3, 4) [5, 10]. При обоснованном подозрении на злокачественный характер инсулиномы (местная инвазия, размеры опухоли более 3 см) выполняется традиционное вмешательство в объеме дистальной или панкреатодуоденальной резекции [28].

Удаление опухоли при синдроме Золлингера-Эллисона быстро купирует все проявления гипергастринемии и язвенной болезни. Однако в половине случаев гастриномы имеют злокачественную природу, что требует расширения объема вмешательства и выполнения лимфодиссекции [6]. При метастатическом поражении печени показана ее резекция [6, 20]. В настоящее время генерализованная форма гастриномы предусматривает применение лучевой и химиотерапии в различных вариантах, включая химиоэмболизацию метастатических очагов в печени [31, 32].

Необходимо подчеркнуть, что большинство авторов считают циторедуктивные вмешательства при злокачественных НЭОПЖ вполне оправданными в связи со значительным улучшением качества и достоверным увеличением продолжительности жизни оперированных больных [20, 45, 46, 58]. Однако существует противоположное мнение, согласно которому циторедуктивные вмешательства нецелесообразны, так как средняя выживаемость среди оперированных и неоперированных пациентов примерно одинакова и не превышает 2 лет [58].

При злокачественных нефункционирующих НЭОПЖ и метастатическом поражении печени паллиативные вмешательства считаются неоправданными. Как правило, у таких пациентов циторедукция не увеличивает продолжительности жизни и не улучшает ее качество в связи с отсутствием исходных гормональных расстройств [60].

Подходы к лечению НЭОПЖ в составе синдрома МЭН I остаются спорными. Так, при диффузном поражении ПЖ аденоматозом единственным «радикальным» вмешательством является панкреатэктомия, что вряд ли представляется целесообразным с учетом возможностей современной антисекреторной терапии [44, 65].

Эндокринопатия при синдроме МЭН I проявляется чаще всего поздно, когда более чем у 50% пациентов уже имеется метастатическое поражение печени [11]. В связи с этим обстоятельством при генетически, биохимически и радиологически доказанной НЭОПЖ в составе МЭН I, независимо от функционального статуса и размера опухоли, показано хирургическое вмешательство, направленное на профилактику отдаленных метастазов.

Дистальная 80%-ая резекция ПЖ (без спленэктомии), удаление дуоденальных гастриним и регионарных лимфоузлов значительно снижают риск прогрессирования злокачественного заболевания и эндокринопатии [11, 21, 35].

Нашими исследованиями показано, что в редких случаях, когда инсулинома не выявлена, показана лапароскопическая биопсия ПЖ для исключения безопухолевых форм органического гиперинсулинизма (микроаденоматоза, незидиобластоза или гиперплазии бета-клеток островков Лангерганса). «Слепая» субтотальная резекция ПЖ нецелесообразна, поскольку чаще всего не приводит к успеху. Для купирования гипогликемии назначается терапия аналогами соматостатина (сандостатин, октреотид) [8, 10].

Показатели 5- и 10-летней выживаемости после удаления злокачественных инсулином составляют 50 и 30% соответственно.

При вилломе целью операции является удаление не менее 90% первичной опухоли и метастатических очагов. Указанный объем вмешательства приводит почти к полному купированию симптомов заболевания. После операции проводится лечение аналогами соматостатина в сочетании с химиопрепаратами (стрептозоцин). Тем не менее прогноз при этих опухолях неблагоприятный [48].

Оперативное вмешательство при резектабельных глюкагономах с последующей терапией аналогами соматостатина пролонгированного действия позволяет рассчитывать на 5-летнюю выживаемость у 50% больных [63, 66].

Выполненное радикальное, циторедуктивное или диагностическое вмешательство далеко не всегда позволяет поставить точку в клинической ситуации. Поэтому обязательно полноценное послеоперационное морфологическое исследование, позволяющее окончательно установить тканевую прина-

длежность и степень злокачественности удаленной опухоли, определить прогноз для жизни и выбрать тактику дальнейшего лечения пациента. Об этом свидетельствуют проведенные нами углубленные исследования по результатам оперативных вмешательств [1, 8, 9, 10].

Непосредственные результаты оперативных вмешательств характеризуются специфическими и общими осложнениями, среди которых ведущее место занимают острый послеоперационный панкреатит, проявления сахарного диабета 2 типа [3, 9, 10]. Использование системы мероприятий позволило нам, а также ряду исследователей уменьшить их число с 50–60% до 18% [8, 32]. Послеоперационная летальность достигает 6–10% [3, 10, 61]. В отдаленные сроки после операции основной проблемой является рецидив заболеваний до 50%, особенно при злокачественных их формах, а также панкреатическая недостаточность и сахарный диабет 2 типа. Программа реабилитации в ближайшие и отдаленные сроки после операции обеспечивает минимальные клинические проявления этих осложнений. Перспективной методикой ликвидации панкреатической недостаточности является трансплантация стволовых клеток и поджелудочной железы [2, 10].

По макроскопическим признакам практически невозможно установить тканевую принадлежность опухоли [1]. Прямую локальную инвазию новообразования в окружающую паренхиму ПЖ, кровеносные сосуды, стенку двенадцатиперстной кишки и клетчатку брюшинного пространства также трудно выявить макроскопически. Опухоли чаще всего метастазируют в печень и регионарные лимфатические узлы, редко – в подмышечные коллекторы и лимфатические узлы средостения, еще реже – в кости, брюшину, легкие, почки, щитовидную железу. Образования, которые локализуются в теле и хвосте ПЖ (глюкагономы, инсулиномы, вилломы), имеют склонность к гематогенной диссеминации, а гастриномы чаще метастазируют в лимфатические узлы [46, 58].

Нейроэндокринную дифференцировку опухоли ПЖ можно предположить по формированию типичных гистологических структур – трабекул, альвеол, трубочек, солидных полей, микродолек, периваскулярных розеток, ацинусов. Окончательный диагноз основывается на иммуногистохимическом и электронномикроскопическом определении гормонов, секретируемых клетками опухоли. Основные критерии злокачественности этих опухолей следующие: метастазы, макроскопически видимая местная инвазия, инвазия периневральных пространств и кровеносных сосудов, размеры опухоли более 3 см [17, 33, 49].

К числу прогностических критериев относится специфический маркер опухолевой прогрессии – показатель Ki-67 [19]. При числе Ki-67 положительных клеток менее 5% отмечаются замедленный рост опухоли и более благоприятный прогноз [49].

Проведенные нами исследования показали, что высокодифференцированные эндокринные карциномы низкой степени злокачественности обычно имеют размеры более 3 см, частично инкапсулированы или не имеют капсулы, на значительном протяжении прорастают в ткани, окружающие ПЖ. Для них не характерны инвазия крупных сосудов или отдаленные метастазы. Такие опухоли часто имеют «диффузное» строение или построены из крупных, плохо очерченных трабекул или псевдожелезистых структур, для них характерны слабо или умеренно выраженная клеточная атипия, гиперхромность ядер, выраженные ядрышки, увеличение ядерно-цитоплазматического отношения, усиление митотической активности до 2–10 митозов на 10 РПЗ с индексом пролиферации опухолевых клеток Ki 67 5% и более. Самыми надежными гистологическими критериями злокачественности НЭОПЖ являются сосудистая, лимфатическая и периневральная инвазии, которые встречаются в 90% опухолей с метастазами или массивной в окружающие ткани. Характерными локализациями метастазов являются регионарные лимфатические узлы и печень. Низкодифференцированные эндокринные карциномы (мелкоклеточные карциномы) весьма разнообразны по экспрессии гормонов и клинической симптоматике. Они состоят из клеток небольших или средних размеров, со слабо гранулированной или агранулярной цитоплазмой. Клетки растут в виде солидных пластов причудливой формы, часто с центральными некрозами и участками диффузного роста. Митотическая активность и индекс пролиферации обычно высокие (>10 митозов на 10 РПЗ и >15% Ki67-положительных клеток), ядра крупные, полиморфные, «пузырчатые», с отчетливыми ядрышками. Для этого типа НЭО характерны сосудистая и нейроинвазия, массивное прорастание в окружающие органы и ткани, а также наличие отдаленных метастазов. Смешанные экзо-эндокринные карциномы представляют собой достаточно редкий тип злокачественных эпителиальных новообразований ПЖ, в которых протоковые и эндокринные клетки, как в первичной опухоли, так и в метастазах, интимно связаны, а число эндокринных элементов составляет не менее трети всей ткани опухоли. В дополнение к признакам злокачественности НЭОПЖ, перечисленным в классификации этих опухолей ВОЗ 2000, относим: число митозов на 10 РПЗ >6, индекс пролиферации >5% (Ki-67-положительных клеток), мульти-

гормональную активность опухоли, наличие в клетках только атипичных секреторных гранул [1, 8].

НЭО любой локализации химиорезистентны, однако среди них НЭОПЖ, большинство из которых являются злокачественными, наиболее чувствительны к химиотерапии.

Низкодифференцированные опухоли могут обладать взрывным ростом, в то время как высокодифференцированные опухоли могут расти очень медленно, несмотря на наличие отдаленного метастазирования. Консервативное лечение осуществляется при рецидивном или генерализованном характере заболевания, при котором хирургическое лечение по каким-либо причинам неосуществимо. Выбор терапии должен быть индивидуализирован и основан на функциональном статусе пациента, тканевой принадлежности и гормональной активности опухоли и клинической симптоматике [43, 54].

Несмотря на то, что в настоящее время показания к химиотерапии ограничены ее низкой эффективностью и высокой токсичностью, обойтись без нее невозможно [41].

Режимы комбинации стрептозоцина (стрептозоцин и доксорубин) дают благоприятный, но непродолжительный ответ на химиотерапию у 60% пациентов [41]. Стрептозоцин вызывает дегрануляцию бета-клеток островков поджелудочной железы [18]. К сожалению, данная комбинация препаратов имеет высокую токсичность, прием их сопровождается выраженной тошнотой, рвотой, угнетением кроветворения до агранулоцитоза и может привести к тяжелой миокардиодистрофии, что в значительной степени ограничивает использование данных препаратов [15, 18].

Комбинация этопозида и цисплатина в лечении НЭОПЖ обладает ограниченным и непродолжительным эффектом [34].

Присутствие рецепторов соматостатина на поверхности клеток многих НЭОПЖ используется как для диагностики, так и для лечения. Симптоматический и биохимический ответ на терапию аналогами соматостатина отмечен у 60–90% пациентов [38]. Сандостатин и октреотид ингибируют продукцию гормонов, при этом у 5–15% пациентов отмечается уменьшение размеров опухоли [38].

Действие альфа-интерферона осуществляется через его антипролиферативные эффекты и блокирование формирования сосудистой сети опухоли [57]. При проведении терапии альфа-интерфероном у небольшой группы пациентов с НЭОПЖ отмечено купирование эндокринопатии у 50% больных продолжительностью до 20 мес [47]. Регресс опухоли отмечен только у 10–15% пациентов, однако стабилизация процесса достигнута у 40–60% больных.

Побочные эффекты альфа-интерферона подобны симптомам гриппа: гипертермия, артралгия и общее недомогание.

Эффективность терапии радионуклидами определяется тропностью радиоизотопа к клеткам опухоли и временем экспозиции его в этих клетках. Чувствительность клеток опухоли к октреотиду, меченному  $^{111}\text{In}$ , отмечена при инсулиномах в 61%, при гастриномах – в 100% [36].

Некоторые исследователи отмечают снижение выраженности клинических проявлений заболевания при лечении  $^{111}\text{In}$ -октреотидом у 10% пациентов с генерализованными формами злокачественных НЭОПЖ [52, 63]. Радиоиммунная терапия особенно показана в сочетании с циторедуктивными вмешательствами [52, 62].

В настоящее время убедительных данных об увеличении сроков жизни пациентов на фоне терапии радионуклидами нет, однако отмечается значительное улучшение качества жизни больных [19, 62].

Применение аналогов соматостатина, меченных  $^{90}\text{Y}$  и  $^{177}\text{Lu}$ , позволило у 30% больных злокачественными НЭОПЖ получить хороший терапевтический эффект [32]. В экспериментах на животных доказано, что сочетанное применение радионуклидов  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{90}\text{Y}$  значительно превосходит терапевтический эффект каждого из них в отдельности [22, 26].

По сравнению с аденокарциномами ПЖ НЭО имеют более благоприятное течение. Прогноз заболевания определяется совокупностью факторов, включающих в себя гистоморфологию, дифференцировку и размер опухоли, наличие метастазов, характер клинического течения заболевания и некоторые другие факторы.

Проведенные мультицентровые исследования по анализу отдаленных результатов лечения больных НЭО ЖКТ показали, что продолжительность жизни более 5 лет отмечена у 50,4% пациентов, а при опухолях ПЖ 5-летняя выживаемость составила только 44,5%. Наличие регионарных и отдаленных метастазов снижает этот показатель до 21,8% [40].

Нас не может удовлетворить тот факт, что у 50% пациентов после радикальных операций по поводу злокачественных НЭОПЖ возникает рецидив заболевания в течение 5 лет. Это свидетельствует о необходимости сочетания хирургического лечения со специфической терапией (радионуклидной, химио- и иммунотерапией) [51, 60].

Таким образом, современное лечение НЭОПЖ предполагает хирургическое удаление опухоли и ее метастазов с целью купирования клинической картины заболевания. Наличие метастазов в печени яв-

ляется показанием к резекции печени, химиоэмболизации метастазов через печеночную артерию, а также системной химио- и гормональной терапии. При наличии внепеченочных метастазов используют традиционную химиотерапию 5-фторурацилом, стрептозоцином и доксорубицином. С целью устранения клинических проявлений и функциональных расстройств, обусловленных гиперпродукцией гормонов, применяются аналоги соматостатина и ингибиторы протонной помпы.

В настоящее время перспективы кардинального изменения подходов к хирургическому и консервативному лечению НЭОПЖ представляются весьма неопределенными. Однако стремительное развитие науки и внедрение новых технологий позволяет надеяться на открытие принципиально новых и более радикальных методов лечения больных нейроэндокринными опухолями.

### Литература

1. Гуревич Л. Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Л. Е. Гуревич // *Практ. онкол.* 2005. Т. 6. № 4. С. 193–201.
2. Егоров А. В., Кузин Н. М., Ветшев П. С. и др. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения гормонопродуцирующих нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Хирургия.* 2005. № 9. С. 19–24.
3. Егоров А. В., Кузин Н. М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Практ. онкол.* 2005. Т. 6. № 4. С. 206–212.
4. Калинин А. П., Трофимов В. М., Нечай А. И. Современное представление о гормонально-активных опухолях поджелудочной железы: диагностика, лечение // *Хирургия и диабет. Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы.* Саратов, 1993. С. 98–107.
5. Кузин Н. М., Егоров А. В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: Руководство. М., 2001. 208 с.
6. Кузин Н. М., Егоров А. В., Кондрашин С. А. и др. Диагностика и лечение гастринпродуцирующих опухолей поджелудочной железы // *Клин. мед.* 2002. № 3. Р. 71–76.
7. Майстренко Н. А., Басос С. Ф. Инсулинома // *Хирургическая эндокринология.* СПб., 2004. С. 641–715.
8. Майстренко Н. А., Басос С. Ф., Курыгин А. А., Хижа В. В. Клинико-морфологическое обоснование хирургического лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* М., 2006. Т. 11. № 3. С. 135.
9. Майстренко Н. А., Басос С. Ф., Хижа В. В. Результаты хирургического лечения органического гиперинсулинизма // *Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XX Рос. симп. по хир. эндокрин.* Смоленск, 2002. С. 239–240.
10. Майстренко Н. А., Басос С. Ф., Юшкин А. С., Хижа В. В. Эффективность методов диагностики и

- пути улучшения результатов хирургического лечения органического гиперинсулинизма // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Челябинск, 2000. С. 265–267.
11. Органический гиперинсулинизм / Под ред. проф. Н. А. Майстренко. СПб., 2004. 128 с.
  12. Майстренко Н. А., Басос С. Ф., Калашников С. А. и др. Опухоли апуд-системы поджелудочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1996. № 4. С. 154.
  13. Трофимов В. М. Трудные вопросы диагностики и хирургической тактики у больных с гиперинсулинизмом // Актуальные вопросы современной эндокринологии. СПб., 2001. С. 209.
  14. Akerstrom G., Hessman O., Hellman P., Skogseid B. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005. Vol. 19. P. 819–830.
  15. Alexander H. R., Fraker D. L., Norton J. A. et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger – Ellison syndrome // Ann. Surg. 1998. Vol. 228 (2). P. 228–238.
  16. Altimari A. F., Badrinath K., Reisel H. J., Prinz R. A. DTIC therapy in patients with malignant intra-abdominal neuroendocrine tumors // Surgery. 1987. Vol. 102. P. 1009–1017.
  17. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005. Vol. 19. P. 491–505.
  18. Arnold R., Rinke A., Schmidt C., Hofbauer L. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: chemotherapy // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005. Vol. 19. P. 649–656.
  19. Buscombe J. R., Caplin M. E., Hilson A. J. Long-term efficacy of high-activity <sup>111</sup>In-pentetreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors // J. Nucl. Med. 2003. Vol. 44. P. 1–6.
  20. Chamberlain R. S., Canes D., Brown K. T. et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? // J. Am. Coll. Surg. 2000. Vol. 190. P. 432–445.
  21. Clark O. H., Ajani J., Benson A. B. et al. Neuroendocrine tumors // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2006. Vol. 4. P. 102–138.
  22. De Jong M., Breeman W. A., Valkema R. et al. Combination radionuclide therapy using <sup>177</sup>Lu- and <sup>90</sup>Y-labeled somatostatin analogs // J. Nucl. Med. 2005. Vol. 46 (Suppl. 1). P. 13S–17S.
  23. Doherty G. M. Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 // World J. Surg. 2006. [Epub. ahead of print.]
  24. Eriksson B., Arnberg H., Lindgren P. G. et al. Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients // J. Int. Med. 1990. Vol. 228. P. 103–113.
  25. Eriksson B., Orlefors H., Oberg K. et al. Developments in PET for the detection of endocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 19. P. 311–324.
  26. Esni F., Stoffers D. A., Takeuchi T., Leach S. D. Origin of exocrine pancreatic cells from nestin-positive precursors in developing mouse pancreas // Mech. Dev. 2004. Vol. 121. P. 15–25.
  27. Granberg D., Wilander E., Stridsberg M. et al. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids // Gut. 1998. Vol. 43 (2). P. 223–228.
  28. Grant C. S. Insulinoma // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005. Vol. 19. P. 783–798. Ellison E. C., Sparks J., Verducci J. S. et al. 50-year appraisal of gastrinoma: recommendations for staging and treatment // J. Am. Coll. Surg. 2006. Vol. 202. P. 897–905.
  29. Gumbs A. A., Moore P. S., Falconi M. et al. Review of the clinical, histological, and molecular aspects of pancreatic endocrine neoplasms // J. Surg. Oncol. 2002. Vol. 81. P. 45–53, discussion 54.
  30. Hessman O., Lindberg D., Einarsson A. et al. Genetic alterations on 3p, 11q13, and 18q in nonfamilial and MEN 1-associated pancreatic endocrine tumors // Genes Chromosomes Cancer. 1999. Vol. 26. P. 258–264.
  31. Kaltsas G. A., Mukherjee J. J., Grossman A. B. The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours // Ann. Oncol. 2001. Vol. 12 (Suppl. 2). P. S47–S50.
  32. Kaltsas G. A., Papadogias D., Makras P., Grossman A. B. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues // Endocr. Relat. Cancer. 2005. Vol. 12. P. 683–699.
  33. Kloppel G., Solcia E., Capella C., Heitz P. U. Classification of neuroendocrine tumours // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999. Vol. 31 (Suppl. 2). P. S111–S116.
  34. Kouvaraki M. A., Ajani J. A., Hoff P. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 4762–4771.
  35. Kouvaraki M. A., Shapiro S. E., Cote G. J. et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 // World J. Surg. 2006. Vol. 30. P. 643–653.
  36. Krenning E. P., Kwekkeboom D. J., Bakker W. H. et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1]- and [<sup>123</sup>I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients // Eur. J. Nucl. Med. 1993. Vol. 20. P. 716–731.
  37. Lairmore T. C., Piersall L. D., DeBenedetti M. K. et al. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) // Ann. Surg. 2004. Vol. 239 (5). P. 637–645; discussion 645–647.
  38. Mansour J. C., Chen H. Pancreatic endocrine tumors // J. Surg. Res. 2004. Vol. 120. P. 139–161.
  39. McLean A. M., Fairclough P. D. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 19. P. 177–193.

40. *Modlin I. M., Lye K. D., Kidd M.* A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // *Cancer*. 2003. Vol. 97. P. 934–959.
41. *Moertel C. G., Lefkopoulo M., Lipsitz S.* et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. P. 519–523.
42. *Nehar D., Lombard-Bohas C., Olivieri S.* et al. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2004. Vol. 60. P. 644–652.
43. *Norton J. A.* Surgery and prognosis of duodenal gastrinoma as a duodenal neuroendocrine tumor // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 19. P. 699–704.
44. *Norton J. A., Fang T. D., Jensen R. T.* Surgery for gastrinoma and insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2006. Vol. 4. P. 148–153.
45. *Norton J. A., Kivlen M., Li M.* et al. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors // *Arch. Surg.* 2003. Vol. 138. P. 859–866.
46. *Norton J. A., Warren R. S., Kelly M. G.* et al. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors // *Surgery*. 2003. Vol. 134. P. 1057–1063, discussion 1063–1065.
47. *Oberg K.* Diagnosis and treatment of carcinoid tumors // *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2003. Vol. 3. P. 863–877.
48. *Oberg K., Eriksson B.* Endocrine tumours of the pancreas // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 19. P. 753–781.
49. *Ohike N., Morohoshi T.* Pathological assessment of pancreatic endocrine tumors for metastatic potential and clinical prognosis // *Endocr. Pathol.* 2005. Vol. 16. P. 33–40.
50. *Orlefors H., Sundin A., Garske U.* et al. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 3392–3400.
51. *Pape U. F., Bohmig M., Berndt U.* et al. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center // *Ann. NY Acad. Sci.* 2004. Vol. 1014. P. 222–233.
52. *Pasieka J. L., McEwan A. J., Rorstad O.* The palliative role of <sup>131</sup>I-MIBG and <sup>111</sup>In-octreotide therapy in patients with metastatic progressive neuroendocrine neoplasms // *Surgery*. 2004. Vol. 136. P. 1218–1226.
53. *Rappeport E. D., Hansen C. P., Kjaer A., Knigge U.* Multidetector computed tomography and neuroendocrine pancreaticoduodenal tumors // *Acta Radiol.* 2006. Vol. 47. P. 248–256.
54. *Regitnig P., Spuller E., Denk H.* Insulinoma of the pancreas with insular-ductular differentiation in its liver metastasis-indication of a common stem-cell origin of the exocrine and endocrine components // *Virchows Arch.* 2001. Vol. 438. P. 624–628.
55. *Rigaud G., Missiaglia E., Moore P. S.* et al. High resolution allelotype of nonfunctional pancreatic endocrine tumors: identification of two molecular subgroups with clinical implications // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. P. 285–292.
56. *Rindi G., Capella C., Solcia E.* Introduction to a revised clinicopathological classification of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract // *Q. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 44. P. 13–211.
57. *Rosewicz S., Detjen K., Scholz A., von Marschall Z.* Interferon-alpha: regulatory effects on cell cycle and angiogenesis // *Neuroendocrinology*. 2004. Vol. 80 (Suppl. 1). P. 85–93.
58. *Sarmiento J. M., Heywood G., Rubin J.* et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival // *J. Am. Coll. Surg.* 2003. Vol. 197. P. 29–37.
59. *Solcia E., Sessa F., Rindi G.* et al. Classification and histogenesis of gastroenteropancreatic endocrine tumours // *Eur. J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 20 (Suppl. 1). P. S72–S81.
60. *Solorzano C. C., Lee J. E., Pisters P. W.* et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients // *Surgery*. 2001. Vol. 130. P. 1078–1085.
61. *Suliff V. E., Doppman J. L., Gibril F.* et al. Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors of growth patterns // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 2420–2431.
62. *Sywak M. S., Pasieka J. L., McEwan A.* et al. <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine in the management of metastatic midgut carcinoid tumors // *World J. Surg.* 2004. Vol. 28. P. 1157–1162.
63. *Teunissen J. J., Kwekkeboom D. J., Krenning E. P.* Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 2724–2729.
64. *Thoeni R. F., Mueller-Lisse U. G., Chan R.* et al. B Detection of small, functional islet tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity // *Radiology*. 2000. Vol. 214. P. 483–490.
65. *Triponez F., Goudet P., Dosseh D.* et al. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small ( $\leq 2$  cm), non-functioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE // *World J. Surg.* 2006. Vol. 30. P. 654–662; discussion 663–664.
66. *Virgolini I., Traub-Weidinger T., Decristoforo C.* Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 19. P. 213–227.
67. *Wick M. R., Graeme-Cook F. M.* Pancreatic neuroendocrine neoplasms: a current summary of diagnostic, prognostic, and differential diagnostic information // *Am. J. Clin. Pathol.* 2001. Vol. 115 (Suppl. ). P. S28–S45.
68. *Yu F., Venzon D. J., Serrano J.* et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. P. 615–630.

## ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТИРЕОИДОЛОГИИ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Член-корреспондент РАМН СИМБИРЦЕВ С. А., БУБНОВ А. Н.,  
ФЕДОТОВ Ю. Н.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»,  
ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр» Росздрава,  
Санкт-Петербург

**Симбирцев С. А., Бубнов А. Н., Федотов Ю. Н.** Проблемы клинической тиреологии и пути их решения // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 80–87. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 193015, ул. Кирочная, 41; ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр» Росздрава, Санкт-Петербург.

В статье представлены наиболее значимые проблемы, стоящие в настоящее время перед клинической тиреологией Северо-Запада России и предлагаемые способы их решения.

Решением проблемы устранения дефицита потребления йода жителями региона и связанного с ним возникновения диффузных и узловых форм зоба является законодательно закрепленное поступление в продажу только йодированной соли.

Недостаточная доступность, особенно для жителей отдаленных районов, современных методов диагностики заболеваний щитовидной железы может быть ликвидирована путем использования передвижных диагностических комплексов и создания диагностических терминалов в районах.

Обеспечение рационального комплексного подхода в лечении больных с тиреоидной патологией возможно в условиях эндокринологических клиник, где совместно работают терапевты-эндокринологи и хирурги.

Проблемой, требующей неотложного решения, является создание на Северо-Западе отделения по лечению радиоактивным йодом.

**Ключевые слова:** йоддефицит, зоб, передвижной диагностический комплекс, эндокринологическая клиника, радиойодтерапия.

**Simbirsev S. A., Bubnov A. N., Fedotov Y. N.** Problems of clinical thyroidology and ways to solve them // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 80–87. Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg.

The most significant tasks confronting specialists in clinical thyroidology of the North-western Russia at present and how to solve these problems.

Elimination of iodine deficiency and preventing the goiters among the population of the region. Iodized salt is the standard way of overcoming the problem of iodine deficiency disease. The law has to be passed that makes illegal to sell salt without iodizing it.

It is very difficult to use modern diagnostic equipment for residents of the remote rural places. To solve the problem of application modern diagnostic methods of the thyroid diseases in these settlements it is necessary to use mobile diagnostic plants and organize diagnostic laboratories there.

Providing of the rational complex treatment of the patients may be realized by means of organizing of the joint endocrine clinics where endocrine surgeons and endocrine physicians work together.

The problem, that demands urgent decision is organizing of the department for radioactive iodine treatment of the thyroid patients in North-western Russia

**Key words:** iodine deficiency, goiter, mobile diagnostic plant, joint endocrine clinic, radioactive iodine treatment.

Значительное количество людей, страдающих патологией щитовидной железы (по данным ВОЗ, число это превышает 600 млн человек), специфические особенности, связанные с профилактикой, диагностикой и лечением заболеваний у этой категории пациентов, привели к тому, что тиреология, наряду с диабетологией, выделилась из общей эндокринологии в качестве отдельной субспециальности. За рубежом это произошло в 40-х гг. XX столетия, и последний, 13-й Международный тиреологический конгресс, в работе которого принял участие и наш коллектив, прошел в Буэнос-Айресе в октябре 2005 г. На нем были обозначены основные проблемы,

в настоящее время стоящие перед специалистами, занимающимися этим разделом эндокринологии.

В нашей стране тиреология как субспециальность сформировалась в 90-х гг., и очередной, 4-й Всероссийский тиреологический конгресс прошел в декабре 2007 г.

В данном сообщении представлены как результаты научных исследований и практической деятельности нашего коллектива в течение последних лет, так и основные задачи, решение которых будет способствовать улучшению качества медицинской помощи для этой категории больных на Северо-Западе России.



ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ЙОДОМ И СТРУКТУРА ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Как известно, для обеспечения нормального уровня продукции гормонов щитовидной железой необходимо поступление в организм человека достаточного количества йода. Северо-Западный регион России находится в зоне первичного йоддефицита, обусловленного, по мнению ученых, вымыванием йода из почвы отступающим ледником. К сожалению, количество йода, получаемое с водой и продуктами питания, не покрывает полностью необходимую потребность в нем. Так, по данным О. К. Хмельницкого [1], в Ленинградской области и Санкт-Петербурге потребление йода в 2–3 раза ниже рекомендуемого уровня. И если в Санкт-Петербурге, по мнению автора, проблема в некоторой степени сглаживается за счет широкого поступления продуктов из других регионов, то жители сельских районов, которые пользуются преимущественно продукцией, выращенной на собственных полях и огородах, а также молоком и мясом животных, находящихся в местных хозяйствах, ощущают недостаток йода в значительно большей степени.

Проведенные ранее в Санкт-Петербурге исследования по йодобеспеченности его жителей дали противоречивые результаты. Поэтому нами было проведено обследование населения некоторых районов Ленинградской области, задачами которого было не только выявление наличия или отсутствия дефицита йода, но и изучение характера тиреоидной патологии среди жителей этих районов и, при необходимости, проведение диагностических мероприятий для выявления нарушения структуры или функции щитовидной железы. Для этого в 2004 г. был разработан и построен передвижной диагностический комплекс, получивший название «Тиробус» и не имеющий аналогов в России и за рубежом (рис. 1).

Конструкция мобильного диагностического комплекса позволяет обеспечить условия сохранения образцов биологических жидкостей для дальнейшего их исследования в специализированной лаборатории, провести ультразвуковое исследование щитовидной железы, забор образцов крови для определения уровня продукции тиреоидных гормонов и ТТГ и тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем УЗИ в соответствии с требованиями, предъявляемыми к такого рода манипуляциям. Передвижной комплекс смонтирован на базе автобуса, обладающего повышенной проходимостью, что дает возможность его работы в отдаленных населенных пунктах в любое время года и при неблагоприятных погодных условиях.

На протяжении 2004–2006 гг. проведено скрининговое обследование населения 6 районов Ленинградской области на наличие йоддефицита. Обследование проведено в соответствии с рекомендациями



Рис. 1. Передвижной диагностический комплекс

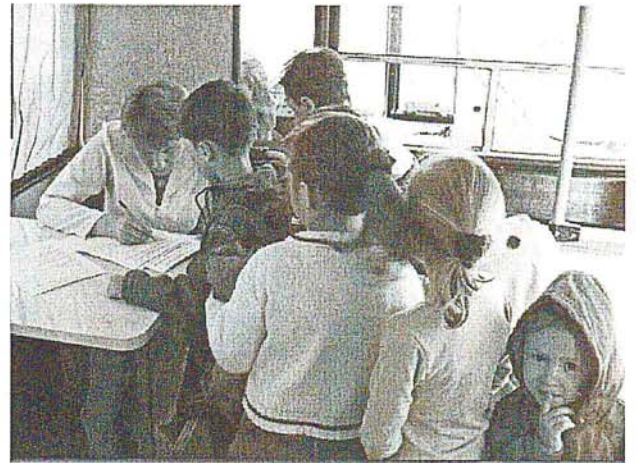
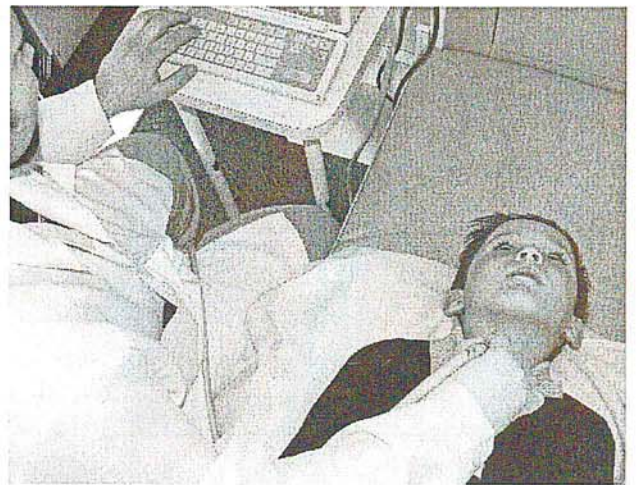


Рис. 2. Обследование детей в «Тиробусе»

ВОЗ [4]. Для оценки обеспеченности детей йодом были обследованы группы (кластеры) по 45 школьников в возрасте 7–10 лет. У детей определяли уровень йодурии и размеры щитовидной железы при ее сонографическом исследовании (табл. 1).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ 2003 за норму принимаются значения > 89,1 мкг/1 г креатинина. Показатели 44,6–89,1 считаются легким дефицитом, 22,3–44,5 – йоддефицитом средней степени и < 22,3 – тяжелой. Полученные результаты свидетель-

Уровень йодурии у школьников различных районов Ленинградской области

Район	Населенный пункт	Медиана (мкг/1г креатинина)	Степень йоддефицита по ВОЗ 2003
Тосненский	Красный Бор	69,5	Легкая
	Сельцо	59,1	Легкая
Подпорожский	Вознесенье	75,3	Легкая
	Никольское	90,2	Нет
Выборгский	Рошино	64,0	Легкая
	Поляны	74,7	Легкая
	Каменка	63,4	Легкая
	Победа	73,0	Легкая
	Семиозерье	72,8	Легкая
	Красносельское	95,3	Нет
Волосовский	Калитино	44,8	Легкая
	Клопицы	71,9	Легкая
Кировский	Приладожский	69,9	Легкая
	Назия	91,0	Нет
	Мга	83,0	Легкая
	Кировск	87,0	Легкая
Ломоносовский	Анино	199,0	Нет
	Руссковысоцкое	157,0	Нет
	Кипень	225	Нет
	Лаглово	394	Нет
	Горбунки	201,5	Нет

ствуют о наличии дефицита йода у школьников всех обследованных районов, за исключением Ломоносовского. Степень йоддефицита всюду соответствует легкой по классификации ВОЗ.

**Размеры щитовидной железы у детей.** Развитие диффузного зоба у детей обусловлено недостаточным поступлением йода в йоддефицитных регионах или влиянием гойтрогенных веществ и хроническим лимфоцитарным тиреоидитом в других местностях. Как было показано в предыдущем разделе, уровень обеспеченности населения йодом в Ленинградской области недостаточен. Зоб в данном случае представляет собой адаптивное изменение состояния щитовидной железы и развивается, главным образом, вследствие усиленной стимуляции тиреоцитов ТТГ, усиленной выработкой которого гипофиз реагирует на недостаточную секрецию тиреоидных гормонов. Вначале образуется диффузный, или «простой», зоб, характеризующийся генерализованной гиперплазией клеток щитовидной железы, через годы или десятилетия гиперплазия становится локальной и развиваются узлы или аденомы щитовидной железы. Окончательным исходом этого процесса является многоузловой зоб. Некоторые аденомы становятся гиперфункционирующими и приобретают автономность, что может привести к возник-

новению тиреотоксикоза. Таким образом, изучение размеров щитовидной железы у детей позволяет не только оценить степень йодной недостаточности в регионе, но и прогнозировать развитие тиреоидной патологии в данной местности в ближайшем и отдаленном будущем (табл. 2). Исследование выполнено в тех же группах школьников, у которых была проведена оценка показателей йодурии.

Как видно из результатов обследования, во всех населенных пунктах у значительного числа обследованных детей отмечается увеличение щитовидной железы выше нормальных значений. Наибольшее число детей с диффузным зобом отмечено в пос. Рошино Выборгского района, где он был выявлен у четырех из каждых пяти обследованных школьников. Меньше всего детей с увеличением щитовидной железы было выявлено в пос. Красный Бор Тосненского района – у 16% обследованных. В среднем среди младших школьников обследованных районов лишь 56,6% детей имеют щитовидную железу нормальных размеров. При этом из опросов населения было установлено, что ни в одном из населенных пунктов не проводится целенаправленная профилактика йоддефицита.

Одновременно следует отметить тот факт, что в Ленинградской области не наблюдается параллель-

Объем ЩЖ (по данным УЗИ) у детей

Район	Населенный пункт	Объем щитовидной железы (мл)	
		Норма	> 97 перцентиля
Тосненский	Красный Бор	84%	16%
	Сельцо	38%	62%
Подпорожский	Вознесенье	79%	21%
	Никольское	69%	31%
Выборгский	Рошино	20%	80%
	Поляны	50%	50%
	Каменка	51%	49%
	Победа	48%	52%
	Семиозерье	64%	36%
	Красносельское	91%	9%
Волосовский	Калитино	82%	18%
	Клопицы	72%	28%
Кировский	Приладожский	65%	35%
	Назия	63%	36%
	Мга	86%	14%
	Кировск	60%	40%
Ломоносовский	Анино	68%	
	Руссковысоцкое	45%	55%
	Горбунки	73%	27%
	Кипень	61%	39%
	Лаглово	47%	53%

лизма между степенью тяжести йоддефицита и частотой возникновения зоба у детей. По-видимому, значительный вклад в возникновение увеличения щитовидной железы вносят и другие факторы, такие, например, как продукты питания, содержащие зобогенные вещества. Для Ленинградской области таковыми могут явиться растения семейства Brassica, к которым относятся крестоцветные (капуста, редька и др.), в значительных количествах содержащие тиоцианаты, обладающие гойтрогенным действием. Аналогичные данные были сообщены на 13-м Международном тиреологическом конгрессе для стран Южной Америки, где значительное количество детей с увеличением щитовидной железы выявляется среди населения, употребляющего в пищу маниоку.

Результаты данного раздела работы, во-первых, свидетельствуют о совершенно неудовлетворительном выполнении государственной программы по устранению дефицита йода в питании населения обследованных регионов, во-вторых, позволяют прогнозировать, что в будущем число лиц с узловыми формами зоба, в том числе и токсического, среди жителей этих районов будет весьма значительным. Проблема йоддефицита на Северо-Западе, как и в других регионах России, не решена до настоящего времени, хотя постановление правительства Россий-

ской Федерации № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода» было принято более 7 лет назад. Об устранении дефицита йода в питании населения сообщили такие члены СНГ, как Армения и Туркменистан [1, 2]. Единственным способом решения этого вопроса для населения нашего региона может быть использование йодированной соли.

Структура тиреоидной патологии в нашем регионе обусловлена не только дефицитом йода, но и некоторыми другими экологическими факторами, к которым относятся характер питания населения, особенности местности проживания и профессиональной деятельности обследуемого контингента.

Исследование было выполнено в группе из 1188 взрослых жителей Ленинградской области, которым была произведена ультрасонография при выездах диагностической бригады в районы области (табл. 3). Исследование проведено в тех же населенных пунктах, где выполнялось обследование детей. В Санкт-Петербурге исследование проведено во время профилактических осмотров работников предприятий в диагностическом отделении Северо-Западного окружного медицинского центра.

Из представленных результатов обследования видна значительная разница в характере патологии

Патологические изменения в щитовидной железе взрослых (по данным ультразвукографии)

Район	Населенный пункт	Всего человек	Норма, %	Диффузное увеличение, %	Узлы, %	Аутоиммунный тиреоидит, %
Подпорожский	Никольский	245	84/34%	91/38%	60/24%	10/4%
	Вознесенье	192	56/29%	77/40%	52/27%	7/4%
Тосненский	Сельцо	195	59/30%	75/38%	50/26%	11/6%
	Красный Бор	194	59/31%	74/38%	51/27%	10/6%
Выборгский	Рощино	163	36/22%	66/40%	51/32%	10/6%
	Поляны	199	58/29%	72/37%	58/29%	11/5%
Всего 3	6	1188	352/30%	455/38%	322/27	59/5%

детей и взрослых в одних и тех же населенных пунктах. Полученные данные полностью соответствуют и результатам, которые прогнозировались в предыдущем разделе. Если у школьников младших классов единственным выявленным заболеванием щитовидной железы было наличие диффузного зоба, то у взрослых можно отметить следующие изменения. Во-первых, уменьшилось число лиц, имеющих щитовидную железу нормальных размеров: среди детей щитовидная железа нормальных размеров определялась у 56,6%, у взрослых тех же районов – менее чем у трети обследованных. Во-вторых, кроме диффузного увеличения щитовидной железы, значительное распространение получили узловатые формы зоба. В разных населенных пунктах они выявлялись у 24–32% обследованных взрослых. Приблизительно такую же частоту узлов в щитовидной железе по данным ультразвукографии отмечали и другие исследователи на Северо-Западе России, в Финляндии, а также в других странах.

Аутоиммунный тиреоидит у взрослых в последние годы выходит на второе место после узловатого зоба. Среди обследованного контингента диффузная форма АИТ была выявлена у каждого двадцатого.

Гиперфункция щитовидной железы с признаками клинического и лабораторного тиреотоксикоза, требующего лечения, выявлена у 0,5% обследованных, снижение ее функциональной активности с клиникой гипотиреоза – у 1,7%.

В группе больных с узловыми формами зоба, по результатам 5748 тонкоигольных пункционных биопсий, выполненных за последние 5 лет, характер патологических изменений был следующим: узлы доброкачественного характера были выявлены у 76,8% пациентов, злокачественные опухоли – у 4,9%, псевдоузловая форма аутоиммунного тиреоидита – у 11,7% больных. При этом наблюдение за динамикой изменения количества злокачественных опухолей, осуществляемое в СЗОМЦ на протяжении нескольких лет, свидетельствует о стабильном количестве злокачественных опухолей в пределах 3,5–5,0% от

общего количества больных с узлами размером более 1 см, которым в обязательном порядке выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия. Таким образом, данные, полученные в ходе этого исследования, свидетельствуют, что в отличие от некоторых других регионов России в Ленинградской области не отмечается роста заболеваемости раком щитовидной железы за последние годы.

Наш регион характеризуется ростом всех факторов радиационного риска, как природных, так и техногенных, что связано с расположением его на стыке геологических структур, породы которых содержат повышенное количество радионуклидов, а также значительным количеством радионуклидов, а также производств, использующих радиоактивные вещества. После аварии на Чернобыльской АЭС радиоактивному загрязнению подверглись обширные территории Ленинградской области, где в 44 населенных пунктах проживают 19,5 тыс. человек. Поскольку влияние малых доз радиации на патологию щитовидной железы жителей региона изучено недостаточно, нами было проведено обследование жителей некоторых населенных пунктов Волосовского района, в которых наблюдалось выпадение радиоактивных осадков после Чернобыльской аварии. Исследования показали, что количество лиц с аутоиммунным тиреоидитом и узловым зобом среди жителей этого района несколько выше, чем в контрольной группе, однако увеличения количества злокачественных опухолей не выявлено. Мы продолжаем наблюдение за жителями этих населенных пунктов.

#### СИСТЕМА ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОЙ ПОМОЩИ ЛИЦАМ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы в настоящее время являются одним из наиболее разработанных разделов медицины. Значительные успехи были достигнуты в диагностике заболеваний щитовидной железы, современные методы исследования гормонов позволяют

диагностировать нарушения функции щитовидной железы на ранних стадиях. Широкое использование тонкоигольной аспирационной биопсии, выполняемой под контролем ультразвукографии, ставшей «золотым стандартом» диагностики и позволяющей безошибочно определять характер заболевания более чем у 95% больных, позволило улучшить отбор больных, которым показано оперативное вмешательство. Внедрение этого метода вдвое снизило количество операций у больных с узловым зобом, при этом количество пациентов со злокачественной опухолью среди оперированных возросло с 5–10% до 20–50%.

Технический прогресс последних десятилетий позволил разработать и внедрить в клиническую практику такие малоинвазивные методы хирургических вмешательств на щитовидной железе, как прецизионная деструкция доброкачественных узлов щитовидной железы под эхографическим контролем, оперативные вмешательства с использованием эндовидеотехники и эмболизация сосудов щитовидной железы для уменьшения продукции гормонов при ДТЗ.

Следовательно, наиболее реальным способом улучшения результатов хирургического лечения заболеваний щитовидной железы в настоящее время является выполнение оперативного вмешательства на ранних стадиях развития заболевания.

Существующие методы лабораторной и морфологической диагностики обеспечивают решение этой проблемы. Основная трудность заключается в том, что эти методы достаточно сложны и для выполнения требуют наличия специальной аппаратуры и высококвалифицированных специалистов, поэтому применяются в настоящее время лишь в крупных лечебно-профилактических учреждениях, расположенных, как правило, в областных центрах. Таким образом, доступны они, в основном, жителям крупных городов. Что же касается людей, проживающих в отдаленных районах, то из-за отсутствия достаточно развитой транспортной сети и плохого материального положения они зачастую лишены доступа к современным методам диагностики. Все это в полной мере относится к Северо-Западному региону России в целом, с его обширной территорией и плохо развитой сетью дорог, значительной частью населения, живущего у черты бедности, а потому не имеющего возможности воспользоваться современными методами диагностики, предоставляемыми, как правило, на платной основе.

Решение этой проблемы и максимальное приближение современных методов диагностики к месту проживания потенциальных пациентов позволят проводить диагностику заболеваний щитовидной железы на ранних стадиях, что будет способствовать

значительному снижению как летальности, так и количества послеоперационных осложнений у больных с доброкачественными поражениями и дифференцированными опухолями щитовидной железы. Возможным является также и снижение летальности среди больных с анапластической карциномой, поскольку она, по мнению ряда ученых [5, 6], возникает как следствие дедифференцировки клеток дифференцированного рака. Усилия, предпринятые нашим коллективом по решению этой проблемы, позволили создать передвижной диагностический комплекс, описанный выше, и 12 филиалов Северо-Западного окружного медицинского центра, которые расположены в г. Выборге, Роцино и в различных районах Санкт-Петербурга. Филиалы оснащены оборудованием, позволяющим проводить забор крови и транспортировку ее в лабораторию центра для определения продукции тиреоидных гормонов, ТТГ, антител к Тг, ТПО, рецепторам ТТГ и других исследований, а также аппаратурой для УЗИ щитовидной железы. Сформирована бригада для работы на передвижном диагностическом комплексе, в состав которой введены следующие специалисты: терапевт-эндокринолог, хирург-эндокринолог, врач ультразвуковой диагностики и медицинская сестра. За время работы ПДК «Тиробус» было проведено 59 выездов в населенные пункты Выборгского, Тосненского, Подпорожского, Волосовского, Кингисеппского, Кировского, Ломоносовского, Гатчинского районов Ленинградской области. Общее количество обследованных – 4182, из них детей начальных классов – 806, взрослых – 3376. Произведено 294 тонкоигольных аспирационных биопсий. Взято 1457 проб крови для определения уровня тиреоидных гормонов.

Таким образом, передвижной мобильный комплекс «Тиробус» позволяет выявлять широкий спектр заболеваний щитовидной железы, оптимизировать медицинскую помощь пациентам с данной патологией и приблизить специализированную помощь непосредственно к жителям отдаленных населенных пунктов.

Следующей проблемой является разобщенность современной системы оказания медицинской помощи больным с заболеваниями щитовидной железы. Так, при заболеваниях, требующих хирургического лечения, первичная диагностика, как правило, осуществляется врачами общей практики, направляющими пациентов к эндокринологам, последние отправляют их в лаборатории для лабораторного подтверждения диагноза, затем больные вновь возвращаются к эндокринологу, который направляет их на консультацию к хирургу, и лишь после заключения хирурга больной направляется на госпитализацию. Таков многоэтапный и длительный путь пациента, на котором он может или вообще не добраться до

финиша, или затратить на прохождение его очень много времени. Поэтому было решено ограничить все этапы рамками одного лечебного учреждения. В Северо-Западном окружном медицинском центре в 2004 г. был создан региональный эндокринологический центр. В его состав вошли: диагностическое отделение, передвижной диагностический комплекс, клинико-диагностические лаборатории, консультационное поликлиническое отделение и комплексная эндокринологическая клиника. Теперь после выявления заболевания щитовидной железы специалистами диагностического отделения центра или выездной диагностической бригады пациент направляется для морфологического и/или лабораторного подтверждения диагноза в клинико-диагностическую лабораторию или кабинет для выполнения ТАБ, или эти исследования проводятся ему специалистами выездной бригады. После проведения исследований пациент направляется на консультацию к хирургу-эндокринологу или терапевту, который дает заключение о лечебной тактике и, при необходимости, госпитализирует больного в комплексную эндокринологическую клинику. Заключение с результатами лабораторных исследований высылается и в ЛПУ по месту жительства больного в области. Такая схема обследования занимает около трех суток и предусматривает посещение больным лишь одного лечебного учреждения. За истекшие пять лет, работая по указанной системе, региональный эндокринологический центр выполнил следующий объем работы: амбулаторный прием специалистами в диагностическом отделении – 5382 пациента; специалистами ПДК «Тиробус» обследовано 3376 детей и больных, направленных врачами местных ЛПУ; лабораторные исследования (йодурия, тиреоидные гормоны, ТТГ, Ат к рецептору ТТГ, опухолевые маркеры) выполнены 9157 пациентам, УЗИ щитовидной железы – 6312, тонкоигольная аспирационная биопсия – 4786, трепанбиопсия – 67 больным. В комплексную эндокринологическую клинику для консервативной терапии и хирургического лечения за этот период было госпитализировано 3134 больных, из которых был оперирован 1321 больной.

Таким образом, указанная система показала свою жизнеспособность и эффективность и, по нашему убеждению, является оптимальной для оказания специализированной помощи больным с патологией щитовидной железы.

Серьезной проблемой является отсутствие комплексного подхода к лечению этой категории больных. Для лечения пациента с патологией щитовидной железы зачастую требуется участие как эндокринолога-терапевта, так и хирурга. По такому пути пошел и наш коллектив, организовавший на базе Северо-Западного окружного медицинского центра комплексную эндокринологическую клинику на 30 коек, в которой вместе работают терапевты-эндокринологи и хирурги, выполняющие оперативные вмешательства у данной категории больных. В рамках этой коопера-

ции терапевты проводят предоперационную подготовку наиболее тяжелой группы больных, осуществляют послеоперационный мониторинг и коррекцию тиреоидного статуса оперированным больным.

### СЕЛЕКЦИЯ БОЛЬНЫХ ДЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

В настоящее время во всем мире «золотым стандартом» диагностики при наличии узла в щитовидной железе является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). Эта диагностическая методика как обязательный этап отбора больных для оперативного вмешательства была внедрена в клиниках кафедры около 12 лет назад, и в настоящее время мы располагаем опытом более чем 10000 аспирационных биопсий, выполненных нашим пациентам.

Внедрение ТАБ позволило коренным образом изменить принцип и результаты отбора больных для оперативного вмешательства.

В 1993 г. в клинике было обследовано 279 больных с узлами в щитовидной железе. На основании клинических признаков для оперативного вмешательства было отобрано, а затем и прооперировано 137 пациентов. В 2006 г. был обследован 2061 больной. На основании результатов тонкоигольной аспирационной биопсии было отобрано для операции и прооперировано 317 пациентов.

Таким образом, при более чем семикратном увеличении потока больных с узлами в щитовидной железе, количество больных, отобранных для оперативного вмешательства, увеличилось лишь в 2 раза. Если в 1993 г., из-за боязни пропустить злокачественную опухоль, оперировался каждый второй больной с узлом в щитовидной железе, то в 2003 г. оперативное вмешательство выполнялось лишь каждому седьмому. Следовательно, удалось избежать значительного количества операций, которые не были необходимыми для пациентов.

В 1993 г. количество злокачественных опухолей среди оперированных больных составило 4,3% и не превышало общего числа карцином, выявляемых в узлах. В 2006 г. количество больных со злокачественными опухолями среди оперированных увеличилось почти в 4 раза, что также является свидетельством возросшего уровня диагностики.

Стандартные оперативные вмешательства, выполненные в эндокринологической клинике за последние пять лет, представлены в табл. 4.

Характер проведенных оперативных вмешательств и результаты не отличались от данных, представляемых другими специализированными хирургическими клиниками.

### МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Наши клиники одними из первых в России в 1995 г. начали применять для лечения доброкачествен-

Количество операций на щитовидной железе в 2003–2007 гг.

Заболевание	2003	2004	2005	2006	2007 (6 мес)	Всего
АИТ	3	6	12	9	1	31–2,3%
ДТЗ	17	33	28	52	25	155–11,7%
Коллоидный зоб	70	98	44	24	5	241–18,2%
Рецидивный зоб	5	8	7	1	3	24–1,8%
Шейно-загрудинный зоб	28	15	9	8	9	69–5,2%
Фолликулярная аденома	64	92	144	150	87	537–40,6%
Токсическая аденома	10	16	21	22	5	74–5,6%
Рак	21	31	42	51	45	190–14,4%
Всего	218	299	307	317	180	1321

твенных узлов щитовидной железы этаноловую склеротерапию под контролем УЗИ. К настоящему времени мы обладаем опытом более 500 подобных вмешательств. В течение последних 4 лет наряду с использованием этанола начато изучение других методов деструкции узлов, а именно: лазериндуцированной интерстициальной термотерапии (ЛИТТ) и радиочастотной абляции, а также комбинированного использования различных методов. Для склеротерапии применяли 95% этанол. Лазерную деструкцию проводили с использованием диодного лазера с длиной волны 870 нм, мощностью 2 Вт, диаметром световода 400 мкм, длительностью воздействия от 6 до 12 мин. Радиочастотную абляцию выполняли с использованием генератора RITA MEDICAL 1500X, проводников с термодатчиками, обеспечивающих размер зоны поражения от 2 до 5 см. Температура при радиочастотном воздействии достигала 105°, время воздействия 3 мин. Этаноловая склеротерапия проводилась в режиме дневного стационара, лазерная деструкция и РЧА – в стационарном режиме.

Сравнительное изучение указанных методов разрушения автономно функционирующих узлов дало следующие результаты. Положительный эффект (нормализация тиреоидного статуса) был достигнут у 64,3% пациентов при использовании этаноловой склеротерапии, у 56% пациентов при проведении лазерной деструкции, у 91,7% пациентов при использовании радиочастотной абляции. Комбинированное применение лазерной деструкции и этаноловой склеротерапии привело к положительному результату у 87,5% пациентов, РЧА и этаноловой склеротерапии – у 3 из 3 пациентов. Ни в одном случае не было отмечено возникновения серьезных осложнений. Таким образом, наиболее эффективными методами деструкции АФУ щитовидной железы являются РЧА и комбинированные методы деструкции, которые позволяют устранить тиреотоксикоз у подавляющего большинства пациентов.

Теперь о проблеме, которая требует своего скорейшего решения, – организация отделения радиойодтерапии. Это позволит нам достигнуть европейского уровня в лечении больных с дифференцированным раком щитовидной железы и диффузным токсическим зобом. Следует сказать, что в соответствии с Европейским консенсусом по лечению больных с дифференцированным раком щитовидной железы, под которым стоит подпись России, использование радиоактивного йода является обязательным компонентом. Наш коллектив готов предоставить помещение и кадры для организации такого отделения, при условии финансирования строительства и закупки оборудования.

#### Литература

1. Герасимов Г. А., Иванова Л., Назаров А. и др. Устранение дефицита йода в питании населения Туркменистана путем всеобщего йодирования соли: результаты национального репрезентативного исследования в 2004 году // Пробл. эндокринологии. 2006. № 4. С. 13–16.
2. Герасимов Г. А., Акопян Т. Е., Басалисян М. С. и др. Полное устранение дефицита йода в питании населения Армении путем всеобщего йодирования пищевой поваренной соли // Клини. и экспер. тиреология. 2006. № 3. С. 51–56.
3. Хмельницкий О. К. Патология щитовидной железы у жителей Санкт-Петербурга // Материалы XI (13) Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. С. 186–190.
4. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A guide for programme managers // World Health Organisation. 2001.
5. Nikiforova M. N., Kimura E. T., Gandhi M. BRAF Mutations in Thyroid Are Restricted to Papillary Carcinomas and Anaplastic or Poorly Differentiated Carcinomas Arising from Papillary Carcinomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. P. 5399–5404.
6. Wiseman S. M., Loree T. M., Hicks W. L. et al. Anaplastic Thyroid Cancer Evolved From Papillary Carcinoma // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003. Vol. 196. P. 96–100.

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИЙ

Член-корреспондент РАМН ФРЕЙДЛИН И. С. \*, ТОТОЛЯН АРЕГ А.,  
АКИМОВА Т. А., ЛАПИН С. В.

Научно-методический центр по молекулярной медицине на базе Санкт-Петербургского  
государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова,

\*ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,  
Санкт-Петербург

**Фрейдлин И. С., Тотолян Арег А., Акимова Т. А., Лапин С. В.** Новые подходы к иммунологической диагностике поли-  
эндокринопатий // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 88–101. Научно-методический центр по молекулярной медицине на  
базе Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова; ГУ «Научно-исследо-  
вательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

В настоящей работе проведен анализ клинического и прогностического значения панели аутоантител, выявляе-  
мых у пациентов с аутоиммунными эндокринологическими заболеваниями, обобщен собственный пятилетний опыт  
работы по диагностике полиэндокринопатий. Показано, что при аутоиммунных эндокринопатиях, таких как сахарный  
диабет тип 1 и тиреопатии, а также при полиэндокринопатии 3а типа у 11–15% больных встречаются серологические  
маркеры дополнительных аутоиммунных заболеваний, входящих в синдромы полиэндокринопатий. Эти серологиче-  
ские маркеры уже на момент обнаружения ассоциированы с характерными клиническими проявлениями. Так, в группе  
пациентов с эндокринопатиями обнаружение антител к париетальным клеткам желудка сочетается с наличием симп-  
томов поражения желудочно-кишечного тракта и с анемией. Наблюдение за серопозитивными больными в динамике  
продемонстрировало высокий риск клинической манифестации дополнительных аутоиммунных заболеваний: антитела  
к тиреопероксидазе ассоциировались с высоким риском развития аутоиммунного тиреоидита, антитела к париеталь-  
ным клеткам желудка были связаны с последующим развитием хронического аутоиммунного гастрита, гастродуоде-  
нита, анемии. Установлено высокое прогностическое значение аутоантител к островковым клеткам поджелудочной  
железы в группе детей с нарушениями углеводного обмена и без развития клинической картины сахарного диабета  
тип 1. Показано, что появление аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы и к коре надпочечников  
опережает клиническую манифестацию сахарного диабета тип 1 и болезни Аддисона на срок до 1 года. Предложен  
алгоритм иммунологического скрининга пациентов с сахарным диабетом тип 1, аутоиммунным тиреоидитом, полиэн-  
докринопатией 3а типа.

*Ключевые слова:* аутоантитела, аутоиммунные эндокринные заболевания, полиэндокринопатии.

**Freidlin I. S., Totolian Areg A., Akimova T. A., Lapin S. V.** New approaches to immunological diagnostics of polyendocri-  
nopathies // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 88–101. Pavlov State Medical University, St. Petersburg; Research Institute  
of Experimental Medicine, RAMS, St. Petersburg.

In present work, we have analyzed clinical and prognostic significance of autoantibodies repertoire in patients with autoim-  
mune endocrine diseases, summarizing our five-year work experience in diagnostics of polyendocrinopathies. We have shown  
that serological markers of additional autoimmune diseases constituting the polyendocrinopathies are revealed in up to 11–15%  
of the patients with autoimmune endocrinopathies, such as diabetes mellitus type 1, thyroid diseases, polyendocrinopathies  
type 3a. These serological markers are associated with appropriate clinical presentations at a time-point of their detection, e.g.  
parietal-cell autoantibodies are associated with symptoms of gastrointestinal tract affections and with anaemia. The observations  
of seropositive patients showed high manifestation risk for additional autoimmune diseases. Anti-thyroid peroxidase autoan-  
tibodies are associated with high risk of autoimmune thyroiditis development, whereas parietal-cell autoantibodies were con-  
nected with subsequent development of chronic autoimmune gastritis, gastroduodenitis and anaemia. We have determined  
high prognostic value of autoantibodies to islet cells in the children with disorders of carbohydrate metabolism and without  
clinical presentation of diabetes mellitus type 1. We have demonstrated that the incidence of islet-cell autoantibodies and  
adrenal-cortex autoantibodies preceded clinical manifestation of diabetes mellitus type 1 and Addison's disease for a period  
of up to one year. We have developed an algorithm for immunological screening of the patients with diabetes mellitus type 1,  
autoimmune thyroiditis, polyendocrinopathies of 3a type.

*Key words:* autoantibodies, autoimmune endocrine diseases, polyendocrinopathies.

### ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунная полиэндокринопатия — первич-  
ная функциональная недостаточность нескольких же-  
лез внутренней секреции, сочетающаяся с различны-  
ми неэндокринными заболеваниями аутоиммунного  
генеза. При этом отдельные эндокринологические

заболевания, входящие в состав полиэндокриноп-  
атий (ПЭП), также имеют аутоиммунный генез [3].  
К аутоиммунным эндокринопатиям относятся бо-  
лезнь Грейвса, аутоиммунный тиреоидит (АИТ),  
сахарный диабет 1 типа (СД1), болезнь Аддисона,  
аутоиммунный гипогонадизм. Неэндокринные ауто-



иммунные заболевания, наиболее часто встречающиеся при ПЭП, — это целиакия, пернициозная анемия и хронический аутоиммунный гастрит.

Известно, что пациенты с каким-либо единичным аутоиммунным заболеванием, таким как СД1, болезнь Аддисона, целиакия, имеют более высокий риск развития второго аутоиммунного заболевания, чем индивидуумы в общей популяции [2, 8]. Обнаружить риск развития сочетанной патологии помогают соответствующие антитела, так как их появление в сыворотке больного может предшествовать развитию клинических симптомов заболевания. Так, антитела к островкам Лангерганса поджелудочной железы могут быть обнаружены в среднем за 5–7 лет до развития нарушений углеводного обмена [13, 21], антитела к стероидпродуцирующим клеткам надпочечников могут появляться в сыворотке пациента за 2–8 лет до развития гипофункции надпочечников [10, 11]. С другой стороны, прогностическая ценность антител, выявляемых в отсутствие каких-либо клинических признаков заболевания, зачастую невысока. Например, в литературе представлены данные о высокой, но неинформативной встречаемости аутоантител к тиреопероксидазе [29], к париетальным клеткам желудка [26], кроме того, было описано транзитное носительство аутоантител к эндомизию, не сочетающееся ни с какими проявлениями целиакии [21]. Тест для выявления антител к островкам Лангерганса признан негодным для популяционного скрининга, так как суммарная ошибка методики по ложноположительным и ложноотрицательным результатам значительно превышает прогностическое значение теста [19].

В настоящее время считается общепризнанным мнение, что случайное выявление аутоантител у клинически здорового человека не является основанием для проведения уточняющего обследования, а также наблюдения. Однако, при наличии уже развившегося аутоиммунного заболевания, прогностическая ценность любых других серологических маркеров существенно меняется. Связано это с тем, что аутоиммунные заболевания, входящие в состав синдромов ПЭП, не являются простой механической совокупностью «изолированных» эндокринопатий. Эти заболевания имеют единый патогенез, более тяжелое клиническое течение и повышенный риск дальнейшего присоединения к уже развившемуся «букету» следующего органоспецифического аутоиммунного заболевания.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИЙ

Полиэндокринопатии разделяют на два основных типа: ПЭП1 и ПЭП2 [15]. Между этими типами существует принципиальная разница в патогенезе

и генетической предрасположенности. Так, ПЭП1 является моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования и с классическим набором заболеваний в своем составе. При этом заболевания развиваются в строгой очередности: сначала хронический кандидоз, за ним следует гипопаратиреоз, а затем — болезнь Аддисона. Для ПЭП1 обязательно наличие минимум двух из трех основных заболеваний. Кроме того, возможно присоединение любого числа «минорных» заболеваний [9]. ПЭП2 — синдром с полигенным характером предрасположенности и с различными комбинациями заболеваний, входящих в его состав [15].

Клинически более удобной оказалась классификация, основанная на сочетаниях различных заболеваний, симптомы которых могут проявляться в рамках ПЭП2. В соответствии с этой классификацией (Neufeld и Blizzard), существует 4 типа полиэндокринопатий (табл. 1) [9]. Наличие основных заболеваний обязательно, а из минорных заболеваний может присутствовать одно или несколько.

Ассоциация аутоиммунных заболеваний, характерных для ПЭП, но не вошедших в синдромы ПЭП1–3, описывается как синдром ПЭП4 [9].

Как видно из представленной таблицы, при ПЭП основной аутоиммунной патологией являются эндокринологические аутоиммунные заболевания, а аутоиммунная патология неэндокринных органов входит в состав минорных заболеваний.

#### ПАТОГЕНЕЗ ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИЙ

Как уже было отмечено выше, между ПЭП1 и ПЭП2–4 существуют принципиальные различия по патогенезу и прежде всего генетической предрасположенности.

**Патогенез ПЭП1.** Причиной ПЭП1 является мутация аутоиммунного регуляторного гена AIRE (от *AutoImmune REgulatory gene*), отвечающего за представление собственных антигенов в тимусе. Так, Anderson et al. [5] показали, что при отсутствии гена AIRE в тимусе не происходит презентации тех аутоантигенов, которые являются мишенями при ПЭП1. Таким образом, причиной развития ПЭП1 является нарушение центрального уровня регуляции иммунологической толерантности.

**Патогенез ПЭП2–4.** Аутоиммунные органоспецифические заболевания, входящие в состав синдромов ПЭП2–4, представляют собой многостадийный процесс хронического аутоиммунного воспаления, зависимый от множества факторов. На каждой стадии патогенеза заболевание может быть обратимо, и лишь наличие нарушений регуляции иммунного ответа на нескольких уровнях приводит к развитию деструкции и появлению первых клинических признаков. Все аутоиммунные эндокринопатии имеют

## Классификация полиэндокринопатий

Вид ПЭП	Основные заболевания	«Минорные» заболевания	
ПЭП1	– кожно-слизистый кандидоз – хронический гипопаратиреоз – болезнь Аддисона	– аутоиммунный гипогонадизм – алоpecia, витилиго – хронический аутоиммунный гепатит – СД1 – аутоиммунные тиреопатии – пернициозная анемия, хронический аутоиммунный гастрит	
ПЭП2	– болезнь Аддисона – СД1 или аутоиммунные тиреопатии	– аутоиммунный гипогонадизм – алоpecia, витилиго – пернициозная анемия, хронический аутоиммунный гастрит – целиакия – миастения гравис	
ПЭП3	Аутоиммунные тиреопатии (АИТ, болезнь Грейвса, идиопатическая микседема, эндокринная офтальмопатия)	ПЭП3а	– СД1 – аутоиммунный гипогонадизм – лимфоцитарный гипопаратиреоз
		ПЭП3б	– хронический аутоиммунный гастрит – пернициозная анемия – целиакия – аутоиммунный гепатит – синдром раздраженной кишки
		ПЭП3с	– алоpecia, витилиго – миастения гравис – множественный склероз
		ПЭП3d	– системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка – диффузные болезни соединительной ткани – ревматоидный артрит – системная склеродермия – синдром Шюгрена – аутоиммунный васкулит

общие черты патогенеза, обуславливающие возможность одновременного или последовательного развития разных нозологических форм у одного пациента.

Пациенты с синдромами ПЭП2-4 имеют наследственную предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, а именно ассоциацию с HLA II класса. Примечательно, что эндокринопатии, наиболее часто сочетающиеся друг с другом, имеют одинаковые аллели HLA II класса. HLA ассоциация с DR5 описана для АИТ и пернициозной анемии [1, 33]. DR3 характерен для пациентов с СД1 и болезнью Аддисона, болезнью Грейвса, целиакией, а также встречается у пациентов с АИТ [1, 8, 18, 33]. DR2-ассоциация описана при пернициозной анемии и целиакии [1, 8, 18], DR4 – при СД1, целиакии, болезни Аддисона [1, 8, 18].

Кроме описанной выше ассоциации с молекулами HLA, в патогенезе аутоиммунных эндокринопатий участвуют и другие гены. Так, ген регуляторной молекулы CTLA-4, локализующийся на хромосоме 2q33, кодирует костимуляторные молекулы, которые ингибируют Т-клеточную активацию [27]. Этот ген связан с развитием СД1, АИТ, болезни Грейвса, болезни Аддисона [14, 24, 28].

Наличие генетической предрасположенности к аутоиммунным эндокринопатиям не является основной причиной развития этой патологии, это подтверждают работы по изучению гомозиготных близнецов, а также родственников первой линии родства. Как в случае ПЭП, так и при изолированных аутоиммунных эндокринопатиях среди гомозиготных близнецов сопоставимость составляет от 30 до 70% [7, 15].

Родственники больных аутоиммунными эндокринопатиями чаще, чем в общей популяции, имеют ту же HLA-обусловленную предрасположенность к аутоиммунным эндокринопатиям [17], но при этом большинство из них не заболевает аутоиммунной патологией (хотя заболеваемость среди родственников выше, чем в популяции) [21]. Этот факт может быть обусловлен двумя основными причинами: возможным наличием второго, «протективного» аллеля, ассоциация с которым характеризуется снижением риска развития заболевания, за счет регуляции толерантности на центральном либо периферическом уровне, а также участием в патогенезе заболевания других факторов, связанных с воздействием внешней среды [17, 21].

Сравнительно недавно был описан один из важнейших механизмов регуляции ауто толерантности на периферическом уровне, который осуществляется регуляторными CD4+CD25+ Т-лимфоцитами. Было обнаружено, что аутореактивные Т-клетки от пациентов с аутоиммунными заболеваниями легче активируются, чем такие же клетки, полученные от здоровых доноров [31]. Это наблюдение позволило предположить у пациентов с аутоиммунными заболеваниями недостаточность супрессорной функции регуляторных Т-клеток, что в дальнейшем подтвердилось многочисленными опытами на животных моделях, на человеческих Т-клетках *in vitro* [8], а также изучением популяции регуляторных CD4+CD25+ Т-клеток у пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями. У пациентов с ПЭП-4, а также у пациентов с изолированными формами заболеваний, входящих в состав этих синдромов, описаны нарушения супрессорной функции CD4+CD25+ Т-клеток [8, 20].

Следующим этапом патогенеза ПЭП является инициация аутоиммунного повреждения при низком уровне иммунного ответа. На этом этапе основную роль играют факторы внешней среды. Вирусная или бактериальная инфекция, факторы диеты – их воздействие приводит к тому, что из поврежденного органа освобождается большое количество нативных и измененных аутоантигенов, таких как тиреоглобулин и тиреопероксидаза щитовидной железы, глутамат-декарбоксилаза и тирозинфосфатазоподобный белок поджелудочной железы, ферменты стероидогенеза в надпочечниках. Факторы внешней среды также могут воздействовать путем развития молекулярной мимикрии между микробными и собственными антигенами, путем индукции CD8+ Т-клеточного ответа на вирусные антигены, экспрессированные на поверхности инфицированной клетки [8]. Высокая концентрация перекрестно-реагирующих микробных антигенов приводит к появлению на антиген-презентирующих клетках такого количества подвергшихся процессингу экзогенных пептидов, которого окажется достаточно для активации непримированных аутореактивных Т-клеток [2]. В отличие от общей популяции, у генетически предрасположенных пациентов репертуар Т- и В-клеток включает в себя большое количество лимфоцитов, распознающих аутоантигены. Таким образом, наличие генетической предрасположенности приводит к тому, что вероятность встречи аутореактивной Т-клетки со «своим» аутоантигеном многократно возрастает.

Кроме негативного влияния факторов внешней среды, вызывающих инициацию аутоиммунного процесса, вирусные и бактериальные инфекции могут «защищать» организм от развития аутоиммунного заболевания. Эта парадоксальная роль инфекционных агентов объясняется «гигиенической» теорией.

Многочисленные популяционные исследования показали рост аутоиммунных и аллергических заболеваний в странах с высоким уровнем жизни, а плохие социоэкономические условия оказались связаны с пониженным риском развития аутоиммунных процессов [6]. Наиболее ярко эта закономерность представлена в работе Bodansky et al. [12]. Заболеваемость СД1 имеет ярко выраженные географические различия, что традиционно связывалось с наличием разной генетической предрасположенности у разных этнических групп. Но в дальнейшем было обнаружено, что в ряде случаев место проживания имеет большее значение, чем генетические факторы. Частота развития СД1 в Англии у детей эмигрантов из Пакистана оказалась сопоставима с распространенностью СД1 у их сверстников, коренных жителей Англии, и была равна 11,7 на 100 000. Это в 10 раз выше, чем заболеваемость СД1 у детей в Пакистане в тот же временной промежуток (1 на 100 000). В развивающихся странах с плохими социоэкономическими условиями дети чаще подвержены паразитарным инвазиям, бактериальным инфекциям, кроме того, низкий уровень медицинской помощи приводит к более редкому назначению антибиотиков. Согласно гигиенической теории, перенесенные в раннем детстве инфекции «обучают» иммунную систему, как правильно реагировать на антигены. Применение антибиотиков, особенно в первый год жизни, провоцирующее развитие дисбактериоза, высокий уровень гигиены, сопровождающийся отсутствием кишечных инфекций и паразитарных инвазий, а также более позднее заселение желудочно-кишечного тракта микробами-комменсалами приводят к нарушению этого «обучения» [6].

Механизмы, благодаря которым инфекции и паразиты могут играть протективную роль в развитии аутоиммунной патологии, окончательно не ясны. Большое значение имеет баланс цитокинов, в частности противовоспалительная активность IL-10. Большинство бактерий напрямую стимулируют секрецию IL-10 макрофагами, моноцитами и дендритными клетками. Другие иммунные клетки, такие как CD4+ Т-клетки, В-клетки, натуральные киллеры и нейтрофилы, также могут синтезировать IL-10 [34]. Повышенная продукция IL-10 наблюдается при многих инфекционных болезнях, и этот цитокин помогает подавить развитие иммунопатологических осложнений [23]. Биологические эффекты IL-10 проявляются в ингибировании активации макрофагов (подавлении их костимуляторной активности и продукции провоспалительных цитокинов), ингибировании дифференцировки дендритных клеток, подавлении экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах, подавлении продукции цитокинов Т-хелперами 1 типа, индукции антиген-специфической анергии у CD4+ клеток [23, 34].

Другой механизм протективного действия связан с Toll-like рецепторами (TLR). Эти рецепторы связываются с многочисленными бактериальными компонентами: TLR2 является рецептором для пептидогликана и бактериальных липопротеинов, TLR4 – рецептор полисахаридов Грамм-негативных бактерий, TLR5 – рецептор флагеллина, а TLR9 реагирует с CpG последовательностью бактериальной ДНК. TLR2, и TLR4 также реагируют с белком теплового шока HSP60 [36]. Активация TLR, расположенных на макрофагах, дендритных клетках, а также на регуляторных CD4+CD25+ Т-клетках, приводит к подавлению аллергических и аутоиммунных процессов, что было показано в ряде исследований на животных моделях и человеческих иммунных клетках *in vitro* [36].

На данном этапе в крови пациента могут быть обнаружены аутоантитела, но их титр обычно невысок, и зачастую они исчезают из циркуляции через несколько месяцев, что может быть обусловлено воздействием регуляторных механизмов. При нарушении аутоотолерантности не происходит подавления аутоиммунного ответа, наблюдается дисбаланс в цитокиновой сети регуляции, неадекватная экспрессия МНС II, нарушена нормальная ауторегуляторная активность Т-клеток с супрессорной функцией, что приводит к дальнейшему развитию аутоиммунного процесса [2].

Следующим этапом патогенеза является антиген-обусловленное аутоиммунное разрушение клеток органа-мишени. В процессе может участвовать система комплемента (комлемент-зависимая антителоопосредованная цитотоксичность), происходит инфильтрация органа-мишени иммунными клетками: макрофагами, CD8+ цитотоксическими Т-клетками, натуральными киллерами, значительная роль принадлежит CD4+ регуляторным клеткам. Активированные В-клетки производят аутоантитела, которые определяются в сыворотке в диагностически значимом титре. Некоторое время процесс аутоиммунного разрушения может происходить субклинически, затем при увеличении уровня повреждения и снижении компенсаторных возможностей органа-мишени происходит клиническая манифестация заболевания.

Обнаружение аутоантител на этой стадии патогенеза свидетельствует о наличии активного аутоиммунного процесса в соответствующем органе, что позволяет использовать аутоантитела для диагностики заболевания. Гибель клеток органа-мишени происходит путем прямого цитотоксического действия Т-клеток, инициации апоптоза, антителоопосредованной Т-клеточной цитотоксичности [9, 33]. Провоспалительные цитокины, продуцируемые в пораженном органе, стимулируют активацию аутоиммунного процесса, выработку аутоантител

активированными В-клетками и цитотоксическую активность Т-клеток, макрофагов. Апоптоз клеток органа-мишени может привести к полному отсутствию функционирующих клеток, что было описано при болезни Аддисона и при СД1 [9, 33].

Далее происходит развитие ассоциированных аутоиммунных заболеваний, являющееся дебютом ПЭП. Высвобождение разнообразных аутоантигенов, происходящее вследствие разрушения клеток органа-мишени, приводит к вовлечению в патологический аутоиммунный процесс новых аутореактивных клонов Т-клеток. Этот процесс может быть обусловлен наличием кросс-реактивных эпитопов. Согласно гипотезе о кросс-реактивности, аутоиммунное воспаление, происходящее в одном органе и освобождающее аутоантигены этого органа или ткани, может провоцировать запуск аутоиммунного механизма, направленного против нескольких разных тканей и органов, антигены которых имеют такой же Т-клеточно связывающий мотив [35].

#### СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Основную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, образующих синдромы ПЭП, играет клеточное звено иммунитета, но в аутоиммунный процесс всегда вовлечены оба звена [2, 21]. Проявлением активации В-клеточного звена является выработка соответствующих аутоантител. Аутоиммунные заболевания, виды аутоантител и соответствующие им аутоантигены, выявляемые при ПЭП, представлены в табл. 2.

Перечисленные аутоантитела могут быть обнаружены в сыворотке пациента различными методами, основным из которых является метод непрямой иммунофлюоресценции. Преимущество данного метода состоит в том, что в качестве источника нативных антигенов применяются нефиксированные криосрезы тканей, и эта особенность субстрата позволяет в большинстве случаев избежать проблем с денатурацией антигена. Кроме того, в субстрате сохраняется гистологическая структура ткани, и это позволяет точно определить локализацию иммунных комплексов антиген-аутоантитела. Особенности метода и набор аутоантител, доступный для выявления, позволяют использовать метод непрямой иммунофлюоресценции в качестве основного при проведении иммунологического обследования больных с ПЭП или с подозрением на ПЭП.

С целью изучения информативности определения аутоантител при ПЭП и разработки алгоритма серологического обследования пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями нами было обследовано 798 человек: 698 пациентов основной группы с СД1,

Антитела, обнаруживаемые при ПЭП (по Humbel R. L., 1999 [7], с изм. и доп.)

Аутоиммунное заболевание	Антигены	Аутоантитела
СД1	Инсулин, GAD, IA-2 и другие	АОЛ <sup>а</sup> , антитела к инсулину, анти- GAD, анти- IA-2
Болезнь Грейвса	Рецептор ТТГ, флавопротеин и G2s (антиген глазных мышц)	Антитела к рецептору ТТГ
АИТ	Пероксидаза тиреоцитов, тиреоглобулин	АТП <sup>б</sup> , антитела к тиреоглобулину
Пернициозная анемия, аутоиммунный гастрит	Na/K-АТФаза, внутренний фактор	АПКЖ <sup>в</sup>
Целиакия	Тканевая трансглутаминаза	АЭА <sup>г</sup> , антитела к tTG, антитела к глиадину
Болезнь Аддисона	21-гидроксилаза	АКН <sup>д</sup> , антитела к 21-гидроксилазе
Аутоиммунный гипогонадизм	17-гидроксилаза, 20-22 десмолаза, P450 scc	АКН, антитела к стероидпродуцирующим клеткам гонад, к 17-гидроксилазе, к 20-22 десмолазе, к P450 scc

<sup>а</sup> АОЛ – антитела к островкам Лангерганса поджелудочной железы, выявляемые методом непрямой иммунофлюоресценции. Международное название этих аутоантител ICA (от Islet Cell Antibody);

<sup>б</sup> АТП – антитела к тиреопероксидазе;

<sup>в</sup> АПКЖ – антитела к париетальным клеткам желудка, выявляемые методом непрямой иммунофлюоресценции;

<sup>г</sup> АЭА – антитела к эндомизию, выявляемые методом непрямой иммунофлюоресценции;

<sup>д</sup> АКН – антитела к коре надпочечников, выявляемые методом непрямой иммунофлюоресценции.

Таблица 3

Общая характеристика обследованных групп пациентов

Основные характеристики	Возрастные группы	
	Дети	Взрослые
	Основная группа	
Количество больных, чел.	619	79
Средний возраст, лет (M±m)	11,37±0,16	35,00±1,59
Соотношение полов, % мужчин	43,3	38,0
Нозологические группы:		
– СД1, чел.	528	67
– ПЭП3а, чел.	20	12
– аутоиммунные тиреопатии, чел.	46	0
– нарушение углеводного обмена, чел.	20	0
– подозрение на дебют б. Аддисона, чел.	5	0
	Контрольная группа	
Количество, чел.	30	70
Средний возраст, лет (M±m)	9,13±1,09	35,13±1,24
Соотношение полов, % мужчин	43,3	67,1

ПЭП3а – полиэндокринопатия 3а типа.

аутоиммунными тиреопатиями, синдромом ПЭП3а, и 100 человек группы контроля (табл. 3). Синдром ПЭП3а в данной работе представлял собой сочетание СД1 с АИТ либо болезнью Грейвса.

**Сахарный диабет и ПЭП3а.** В зависимости от наличия стажа СД1 больные были разделены на две группы: впервые выявленный (СДвв) и текущий СД1 (СДтек). Средний стаж заболевания у детей с СДтек составил 4,38±0,20 года, у взрослых – 10,42±1,12 года. В группу ПЭП3а вошли 35 человек, из них 23 ребенка (13,11±0,67 года, 3 мальчика и 20 девочек) и 12 взрослых (45,58±2,62 года, все женщины). У детей

аутоиммунная тиреопатия была представлена АИТ, у взрослых в 10 случаях был АИТ, в 2 – болезнь Грейвса.

У всех больных с СД1 и ПЭП3а учитывали состояние углеводного обмена при поступлении, наличие, количество и характер хронических диабетических осложнений, длительность СД1, потребность в экзогенном инсулине.

**Тиреопатии.** В этой группе из 46 человек было 6 мальчиков и 40 девочек, у 14 была болезнь Грейвса, у 32 – АИТ. Средний возраст составил 14,66±0,47 года.

Сопутствующая патология и встречаемость некоторых ее видов в группах детей (n=486)

Сопутствующие заболевания	Группы больных, количество человек		
	СД1	ПЭПЗа	Тиреопатии
Наличие любой сопутствующей патологии	445	11	30
Задержка роста	10	0	0
Задержка полового развития	11	2	2
Анемия (кроме посттравматической)	17	2	4
Заболевания желудочно-кишечного тракта, из них:	148	5	20
– хронический гастрит/гастродуоденит	51	3	10
– дискинезия желчевыводящих путей	84	1	6
– диабетическая энтеропатия	28	0	Не встречается
– язвенная болезнь желудка и/или 12-п кишки	1	0	1
– целиакия	0	0	2
– другие заболевания желудочно-кишечного тракта	23	1	3

У детей всех групп учитывалась сопутствующая патология (табл. 4).

У пациентов проводили общеклинические исследования: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. По показаниям выполняли инструментальные исследования, в том числе фиброгастродуоденоскопию с урезным тестом, проводили консультации специалистов. При необходимости определяли уровень гормонов щитовидной железы, коры надпочечников. Иммунологическое обследование представляло собой изучение в сыворотке пациентов спектра аутоантител, характерных для заболеваний, наиболее часто встречающихся при ПЭП. Изучалось наличие антител к островкам Лангерганса поджелудочной железы (АОЛ), к тиреопероксидазе (АТП), к париетальным клеткам желудка (АПКЖ), к эндомиозию (АЭА), а также к стероидпродуцирующим клеткам надпочечников (АКН). Для обнаружения данного спектра аутоантител использовали метод непрямой иммунофлюоресценции. Все тесты были стандартизованы в соответствии с международными стандартами качества с помощью

коммерческих контролей либо референтных сывороток.

Полученные в работе данные обрабатывали с помощью статистических программ SPSS (версия 13.0) и STATISTICA (версия 6.0). Для описания качественных данных использовали частотный анализ, сравнение групп проводили тестом хи-квадрат. Для описания количественных признаков использовали стандартные показатели дескриптивной статистики. Все количественные признаки в работе представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего. Уровень значимости ( $p$ ) принимали равным 0,05, что является стандартным уровнем для медико-биологических исследований.

**Встречаемость основных и дополнительных аутоантител у пациентов с эндокринопатиями.** Встречаемость аутоантител изучалась в 673 образцах сыворотки от 562 пациентов основной группы и в 100 образцах от 100 человек группы контроля (табл. 5) [4].

У пациентов обследуемых групп были выявлены как антитела, специфичные для имеющейся аутоим-

Таблица 5

Встречаемость аутоантител при аутоиммунных эндокринопатиях

Вид антител	Встречаемость аутоантител, % в группах обследованных				
	Контроль (здоровые)	СД1 <sup>а</sup>	Тиреопатии	ПЭПЗа	
				Дети	Взрослые
АОЛ	0	51,4 <sup>б</sup>	0	43,5 <sup>б</sup>	25,0 <sup>б</sup>
АТП	2	6	54,3 <sup>б</sup>	62,9 <sup>б</sup>	33,3 <sup>б</sup>
АПКЖ	4	4,3	10,9 <sup>б</sup>	13,0 <sup>б</sup>	Нет данных
АЭА	0	3,3 <sup>б</sup>	0	0	Нет данных
АКН	0	1,1	0	0	Нет данных

<sup>а</sup> – Данные по встречаемости АОЛ приведены для группы детей и взрослых с СД1 вместе. Данные по встречаемости остальных антител при СД1 приведены только для группы детей с СД1;

<sup>б</sup> – достоверные различия по сравнению с группой контроля при  $p < 0,05$  (хи-квадрат).

мунной патологии, такие как АОЛ при СД1, так и антитела, являющиеся дополнительными, характерные для других аутоиммунных заболеваний, клинические признаки которых на момент обследования отсутствовали.

Как основные, так и дополнительные аутоантитела у пациентов с эндокринопатиями и ПЭПЗа встречались чаще, чем в группе контроля. Это отличие было достоверным в случае АОЛ и АЭА в группе СД1, а также для АТП и АПКЖ у больных с аутоиммунными тиреопатиями и ПЭПЗа.

Для того чтобы проверить, действительно ли дополнительные аутоантитела являются маркерами уже существующего патологического процесса в соответствующем органе-мишени, была изучена взаимосвязь их наличия с некоторыми характерными клиническими показателями, а для изучения возможного прогностического значения дополнительных аутоантител часть пациентов наблюдалась в динамике в течение 1–3 лет.

Для изучения возможной прогностической роли аутоантител при отсутствии клинической картины заболевания дополнительно были исследованы 25 образцов сыворотки от детей, госпитализированных с подозрением на СД1, а также с подозрением на дебют болезни Аддисона. В дальнейшем эти пациенты наблюдались в течение двух лет.

**Антитела к островковым клеткам Лангерганса (АОЛ).** Субстратом для выявления этих аутоантител являются срезы человеческой поджелудочной железы [13]. Метод выявления АОЛ имеет некоторые особенности, связанные с высокой зависимостью конечного титра аутоантител от качества субстрата. Для исключения расхождений между разными лабораториями используются разведения референтной сыворотки, позволяющие определять количество антител не в титрах, а в международных единицах JDF (*Juvenile Diabetes Foundation*) [13].

Для оценки риска развития СД1 в популяции АОЛ оказались непригодны. Относительно редкая встречаемость заболевания, несколько ограниченная чувствительность метода даже в сочетании с его высокой специфичностью дают процент ошибки, превосходящий прогностическое значение метода [19]. Кроме этого, определение АОЛ при ПЭП имеет различия в прогностическом значении между пациентами с ПЭП1 и с ПЭП2-4. Было показано, что АОЛ могут быть обнаружены приблизительно у 41% пациентов с ПЭП1 [30], хотя при этом типе ПЭП СД1 развивается сравнительно редко, менее чем в 18% случаев [30], и положительное прогностическое значение АОЛ при ПЭП1 составляет всего 27%. Это связано с тем, что антитела, обнаруживаемые при ПЭП1 и при ПЭП2-4, направлены к разным антигенам, и с помощью других методов выявления эти подвиды аутоантител можно различить [21, 30]. Таким образом, у пациентов с ПЭП1 выявление АОЛ не позволяет предсказать риск развития СД1.

В нашей работе АОЛ были обнаружены лишь у пациентов с СД1 и ПЭПЗа [4]. Встречаемость АОЛ между группами с СД1 и ПЭПЗа, а также между группами детей и взрослых достоверно не различалась. Было обнаружено, что АОЛ достоверно чаще встречаются в дебюте СД1. В группе детей с СДвв у 68,8% были АОЛ, а при СДтек – у 34% ( $p=0,0001$ , хи-квадрат). У взрослых с СДвв АОЛ встречались с частотой 80%, а в группе СДтек – у 35,9% пациентов ( $p=0,002$ , хи-квадрат). Полученные нами данные согласуются с данными литературы о том, что максимальная частота серопозитивных пациентов наблюдается в дебюте заболевания [21, 30].

Для изучения возможной прогностической ценности выявления АОЛ нами были также обследованы 20 детей с нарушениями углеводного обмена и подозрением на дебют СД1, 10 мальчиков и 10 девочек, средний возраст  $12,85 \pm 0,59$  года. Ни один ребенок

Таблица 6

Клинические данные детей с нарушением углеводного обмена и с наличием АОЛ

№ образца крови	Пол	Возраст, лет	АОЛ (ед. JDF)	Глюкоза, ммоль/л	Сопутствующие заболевания	Клинический диагноз при выписке
1	Ж	14	20	5,2	Диффузный нетоксический зоб, эутиреоз, ДЖВП	Нарушение углеводного обмена
2	М	11	110	6,2	Хр. гастродуоденит, ожирение 1 ст.	Нарушение углеводного обмена
3	Ж	17	30	6,2	Вегето-сосудистая дистония	Нарушение углеводного обмена по диабетическому типу
4	М	14	148	3,83	Хр. гастродуоденит, ДЖВП. Генерализованный кандидоз в детстве, пигментные пятна, подозрение на дебют болезни Аддисона	Хр. гастродуоденит, ДЖВП

JDF – Juvenile Diabetes Foundation, стандартные международные единицы для измерения количества АОЛ методом непрямой иммунофлюоресценции;

ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей.

не имел «больших симптомов» СД1: жажды, полиурии, похудания. Эпизоды гипергликемии оказались единичными, глюкозотолерантный тест не давал убедительных данных за наличие СД1. В результате обследования ни одному ребенку не был поставлен диагноз СД1, и дети были выписаны под наблюдение районного эндокринолога. При серологическом обследовании этой группы АОЛ были обнаружены у 4 человек: двоих мальчиков и двоих девочек. Клинические данные детей представлены в табл. 6.

Через 3 мес пациент с образцом крови №2 был госпитализирован в реанимационное отделение по поводу дебюта СД1, в состоянии кетоацидоза. У остальных 16 детей за 2 года наблюдений дебюта СД1 не было. Через 1 год у пациента №4 развился дебют болезни Аддисона, поэтому для данного больного, как уже указывалось выше, с помощью АОЛ невозможно предсказать риск развития СД1.

Таким образом, несмотря на ограниченную прогностическую ценность АОЛ у пациентов с ПЭП1, а также неинформативность серологического скрининга популяции, существует группа больных, для которых определение этих аутоантител может помочь в определении риска развития СД1. К этой группе относятся дети с нарушениями углеводного обмена, у которых отсутствует явная клиническая картина дебюта СД1.

**Антитела к тиреопероксидазе (АТП).** Наиболее распространенными аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы являются АИТ и болезнь Грейвса. Два основных вида тиреоидных антигенов это тиреопероксидаза и тиреоглобулин. Антитела к тиреопероксидазе (АТП) обнаруживаются как у больных с АИТ, так и у больных с болезнью Грейвса, но прогностическое значение АТП имеют лишь для развития АИТ [29]. Ежегодный риск развития АИТ при обнаружении АТП зависит от уровня тиреотропного гормона. Если он в норме, то ежегодный риск развития АИТ равен 2,6%. Если уровень тиреотропного гормона повышен, то ежегодный риск развития АИТ увеличивается до 4,3% [29].

В нашей работе наблюдалась закономерно более высокая встречаемость АТП в тех группах пациентов, для которых эти аутоантитела являются основными: при аутоиммунных тиреопатиях и у больных с ПЭП3а [4]. При СД1 АТП встречались достоверно реже ( $p=0,001$ , хи-квадрат). Между собой по встречаемости АТП больные с ПЭП3а и изолированными тиреопатиями не отличались. В группе пациентов с тиреопатиями не было достоверных различий по встречаемости АТП между больными с АИТ и болезнью Грейвса.

Встречаемость АТП среди детей с СД1 была равна 6% (11 из 183 человек). Средний возраст серопозитивных по АТП составил  $13,14 \pm 1,02$  года, в группе

было 7 мальчиков и 4 девочки. У 2 больных был дебют СД1, остальные имели средний стаж заболевания  $3,92 \pm 0,94$  года. Для изучения прогностической ценности обнаружения АТП за серопозитивными и серонегативными пациентами в течение 2 лет производилось наблюдение. У 2 человек из 11 менее чем за два года развился АИТ. У мальчика 15 лет, (титр АТП 1/160) дебют АИТ произошел через 1 год и 9 мес, а у девочки 9 лет (титр АТП 1/160) – через 6 мес. У 1 больной АТП антитела оказались транзиторными и через 9 мес исчезли (девочка 14 лет, титр АТП 1/40). У остальных за 2 года наблюдения АИТ не развился. Следует отметить, что из наблюдавшихся в динамике 87 детей с СД1, у которых на момент первого обследования не было АТП, АИТ развился всего у одного (девочка, 15 лет, АИТ развился через 1 год). Таким образом, антитела к тиреопероксидазе щитовидной железы являются ценным серологическим маркером риска развития АИТ в группе пациентов с СД1.

**Антитела к париетальным клеткам желудка (АПКЖ).** Пернициозная анемия – это аутоиммунное заболевание, сопровождающееся развитием дефицита витамина В12 [26]. Пернициозная анемия обычно является осложнением предсуществующего атрофического гастрита, который сопровождается ахлоргидрией. И пернициозная анемия, и атрофический гастрит нередко встречаются в составе синдромов ПЭП. Серологическими маркерами этих заболеваний являются АПКЖ. Эти аутоантитела обычно направлены против желудочной Na/K-АТФазы (протоновая помпа париетальных клеток) и, реже, против внутреннего фактора [21]. Первоначально развивается аутоиммунный атрофический гастрит, сопровождающийся ахлоргидрией, которая может привести к развитию дефицита железа и, соответственно, к железодефицитной анемии [16]. Таким образом, у больного может сначала развиться аутоиммунный гастрит, затем железодефицитная анемия и затем – В12-дефицитная анемия.

В общей популяции частота встречаемости АПКЖ растет от 3% в возрасте 30 лет до 10% к 80-летнему возрасту [26]. Показано, что прогностическая ценность АПКЖ значительно возрастает при наличии сочетанной аутоиммунной патологии, такой как СД1 и/или аутоиммунные тиреопатии. При этом обнаружение АПКЖ с высокой степенью вероятности говорит о том, что у больного имеются соответствующие функциональные изменения уже на момент обследования, либо они появятся позже. Так, в работе Maclaren et al. АПКЖ при СД1 были обнаружены в 10% случаев, и у большинства серопозитивных пациентов развилась ахлоргидрия [22].

По нашим данным [4], у детей с СД1 АПКЖ встречались достоверно реже, чем в группе тирео-



паций: 4,3% при СД1 против 10,9% при тиреопатиях и 13% при ПЭП ( $p=0,044$ , хи-квадрат). При анализе клинических особенностей детей с АПКЖ было обнаружено, что наличие АПКЖ сочеталось с наличием гастрита и гастродуоденита: в этой группе АПКЖ встречались в 10,9% случаев, а в группе без гастрита – в 4,5% ( $p=0,034$ , хи-квадрат). Кроме этого, АПКЖ сочетались с анемией: так, у больных с анемией АПКЖ встречались в 31,8% случаев, в то время как у больных без анемии – в 4% ( $p=0,0001$ , хи-квадрат).

Среди больных с АПКЖ, не имеющих на момент обследования никаких симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, не имеющих анемии и наблюдавшихся в динамике ( $n=4$ ), менее чем за год у 2 развился хронический гастродуоденит, а у 1 через 8 мес развилась анемия. Следует отметить, что из группы детей с СД1, которые наблюдались в динамике и не имели АПКЖ (94 человека), у 12 детей уже на момент обследования был выявлен хронический гастрит либо хронический гастродуоденит. Из оставшихся 82 человек в течение 2 лет только у 7 детей развился хронический гастрит либо хронический гастродуоденит, а у 75 человек не было отмечено этих заболеваний. Приведенные данные показывают, что обнаружение АПКЖ у пациентов с аутоиммунной эндокринной патологией имеет значительную клиническую и прогностическую ценность. Так, уже на момент обследования наличие АПКЖ связано с проявлениями гастрита и гастродуоденита, анемии, а наблюдение за больными в динамике показывает повышенный риск развития этих заболеваний у серопозитивных по АПКЖ больных.

**Антитела к эндомиозию (АЭА)** являются серологическим маркером целиакии. Диагностическая специфичность АЭА у больных с целиакией, которые еще не начали соблюдать диету, достигает 99%, а чувствительность метода равна 94% [21].

Предсказательная ценность АЭА неоднозначна и зависит от нескольких факторов. Так, в одном из исследований было показано, что антитела к эндомиозию имели 100% чувствительность, если сыворотка пациента оставалась серопозитивной более чем 4 года, но общее положительное предсказательное значение было равным только 27%. При этом ни один из пациентов с транзиторными антителами не имел атрофии ворсинок, что позволило предположить необходимость длительного хронического аутоиммунного воспаления для развития этого признака [21]. Отмечено, что частота встречаемости целиакии среди больных СД1 примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции [21]. При этом особенностью целиакии, сочетающейся с СД1, является гораздо более частое бессимптомное течение заболевания [32], и ориентироваться на клинические данные, выбирая

пациентов для серологического скрининга, в данном случае неоправданно. С другой стороны, данные литературы показывают, что прогностическое значение обнаружения АЭА в случае уже имеющейся аутоиммунной патологии чрезвычайно велико. Так, у пациентов с СД1 или аутоиммунной тиреопатией наличие АЭА сопровождалось целиакией в 91–100% случаев, что было подтверждено результатами биопсии [32].

Наши данные показали высокий процент встречаемости АЭА в группе детей с СД1 и отсутствие каких-либо явных симптомов целиакии у этих пациентов [4]. Антитела были обнаружены у 12 человек из 365 (3,3%). В группе контроля, состоящей из детей с СД1 без каких-либо заболеваний желудочно-кишечного тракта, АЭА встречались в 2,5%, в основной группе – в 4,1%, различия недостоверны ( $p=0,383$ , хи-квадрат). Не было отмечено связи АЭА с наличием гастрита, гастродуоденита, дискинезии желчевыводящих путей, диабетической энтеропатии. Не было получено данных за связь АЭА с задержкой роста, полового развития. Вероятно, в исследованной нами популяции больных с СД1 наблюдалась отмеченная некоторыми исследователями высокая встречаемость бессимптомной формы целиакии [32], требующая идентификации с помощью биопсии.

**Антитела к стероидпродуцирующим клеткам коры надпочечников (АКН)** являются серологическим маркером болезни Аддисона, кроме того, они встречаются при аутоиммунном гипогонадизме. Болезнь Аддисона – редкое заболевание. Частота 4–11 случаев на 100 000 наблюдается в северных европейских странах и около 5 случаев на 100 000 – в США [9]. В сочетании с аутоиммунными эндокринопатиями частота встречаемости болезни Аддисона увеличивается минимум на порядок. Так, в популяции больных с целиакией болезнь Аддисона была обнаружена у 2 человек из 700 (0,29%) [21], а у больных с СД1, по данным разных авторов, болезнь Аддисона встречалась в 0,44–4,2% случаев [16].

Антигенами для АКН являются ферменты стероидогенеза. В связи с тем, что в коре надпочечников представлен весь набор ферментов, в том числе и специфичных для половых желез, обнаружение АКН методом непрямой иммунофлюоресценции позволяет выявить «группы риска» и по болезни Аддисона, и по аутоиммунному гипогонадизму [9].

Как показали длительные наблюдения за пациентами с АКН, прогностическое значение этих аутоантител у детей более выражено, чем у взрослых. Так, в группе серопозитивных по АКН детей с различными органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями средний ежегодный риск развития болезни Аддисона был равен 34%, а вероятность развития болезни в течение 11 лет достигла 100% [11]. У взрослых пациентов с теми же заболеваниями

и с АКН ежегодный риск развития первичной недостаточности надпочечников был равен 4,9%, а суммарный риск в течение 11 лет составил 31,6% [10].

В данном исследовании АКН были обнаружены у двух детей с СД1 из 182 обследованных: у мальчика 13 лет (титр АКН 1/80) и у девочки 14 лет (титр АКН 1/640). При этом у мальчика не было никакой сопутствующей патологии, а у девочки наблюдалась задержка роста и полового развития. Учитывая особенность выявления АКН на субстрате надпочечников, описанную выше, можно предположить, что причиной задержки полового развития в наблюдавшемся случае был аутоиммунный гипогонадизм [4].

Аутоиммунный гипогонадизм приводит к задержке полового развития либо к его нарушению, а в дальнейшем – к бесплодию. Несмотря на то, что при СД1 нарушения репродуктивной функции являются частым осложнением [25], аутоиммунная природа заболевания обычно остается нераспознанной. Данные о встречаемости аутоиммунного гипогонадизма при СД1 в доступных на настоящий момент литературных источниках практически не представлены, и наше исследование позволяет обратить внимание на необходимость дальнейшего изучения этой проблемы. Принимая во внимание, что серологический скрининг на АКН дает возможность также выявить пациентов с высоким риском развития болезни Аддисона, опасной своим дебютом в виде острой надпочечниковой недостаточности, необходимость определения АКН у пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями не должна вызывать сомнений.

Несмотря на то, что болезнь Аддисона является редким заболеванием, за 3 года текущей работы удалось собрать группу из пяти детей (средний возраст  $14,80 \pm 0,86$  года, 3 мальчика и 2 девочки), госпитализированных в связи с подозрением на дебют этой болезни [4]. Так как известно, что для детей в популяции предсказательная ценность АКН высока [11], представляло особый интерес оценить этот показатель в группе детей с подозрением на уже имеющееся заболевание. Данные клинического и гормонального обследования подтвердили наличие болезни Аддисона у одного пациента, который был серонегативен по АКН. У остальных детей данных за недостаточность надпочечников получено не было, и они были выписаны из стационара. Из этих четырех человек у одного были обнаружены АКН, в титре 1/80 (образец сыворотки №4). Больной был выписан с диагнозом «хронический гастродуоденит, ДЖВП», а через 1 год произошла его повторная госпитализация по поводу дебюта болезни Аддисона, в состоянии острой надпочечниковой недостаточности.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами было показано, что аутоантитела, характерные для соответствующих заболеваний, такие

как АОЛ при СД1 и АТП при тиреопатиях, наиболее часто встречаются при «своей» патологии, при этом максимальный процент серопозитивных пациентов отмечается в дебюте заболевания. Эти особенности встречаемости аутоантител традиционно используются в диагностике аутоиммунных эндокринных заболеваний. Кроме того, при аутоиммунных эндокринопатиях была отмечена достоверно более высокая, чем в группе контроля, встречаемость аутоантител, характерных для других аутоиммунных заболеваний, входящих в синдромы ПЭП. Суммарная встречаемость дополнительных аутоантител, при отсутствии аутоиммунного заболевания, которое они характеризуют, в группах пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями составила: у детей с СД1 – 14,7%, у детей с аутоиммунными тиреопатиями – 10,9% (см. табл. 5). Это значит, что приблизительно каждый седьмой ребенок с СД1 и каждый десятый с тиреопатией потенциально имеют сочетанную аутоиммунную патологию. При наличии уже развившегося синдрома ПЭПа опасность присоединения новой аутоиммунной патологии не уменьшается: у 13% детей с ПЭПа были обнаружены АПКЖ.

Анализ взаимосвязи клинических данных и серологического статуса пациента позволил показать, что дополнительные аутоантитела могут свидетельствовать о субклиническом течении второго аутоиммунного заболевания, то есть позволяют выявить пациентов с субклиническим течением ПЭП. Так, во всех группах пациентов была обнаружена достоверная ассоциация наличия АПКЖ и аутоиммунного гастрита, гастродуоденита, анемии. Длительное наблюдение в динамике дало возможность выявить высокую прогностическую ценность дополнительных аутоантител у пациентов с эндокринопатиями: у пациентов с наличием АТП, АПКЖ в менее чем за 2 года развивался АИТ, появлялись клинические признаки поражения желудочно-кишечного тракта, анемия. В то же время у серонегативных по этим антителам пациентов данные заболевания развивались значительно реже.

Таким образом, можно заключить, что аутоантитела, обнаруживаемые при аутоиммунных эндокринопатиях, являются свидетелями аутоиммунного процесса, происходящего в соответствующем органе-мишени. Если эти аутоантитела являются дополнительными и выявляются у пациента с другой аутоиммунной патологией, то их обнаружение указывает на высокий риск развития либо на субклиническое течение второго либо третьего аутоиммунного заболевания. В этом заключается принципиальное различие в прогностической ценности аутоантител, случайно выявляемых при серологическом популяционном скрининге, и антител, обнаруживаемых у пациентов с уже имеющимся аутоиммунным заболеванием.

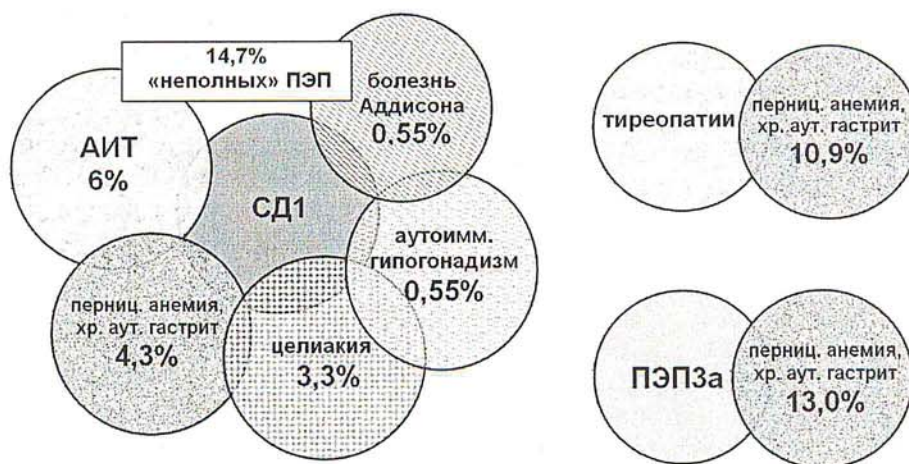


Рис. 1. Риск развития сочетанной патологии при аутоиммунных эндокринопатиях

При изучении пациентов с нарушениями углеводного обмена и с подозрением на болезнь Аддисона было показано, что обнаружение характерных серологических маркеров (АОЛ для СД1 и АКН для болезни Аддисона) помогает выявить пациентов с высоким риском развития соответствующего заболевания. При этом серологическая картина может опережать клиническую на срок до одного года. Это особенно важно в педиатрической практике, и особенно значимо для заболеваний, дебют которых часто сопровождается опасными для жизни состояниями, такими как диабетический кетоацидоз или острая надпочечниковая недостаточность.

Полученные нами данные можно представить в виде схемы, отражающей риск развития сочетанной патологии при аутоиммунных эндокринопатиях. Этот риск оценивается с помощью изучения спектра аутоантител (рис. 1).

Высокая клинико-патогенетическая значимость дополнительных аутоантител при аутоиммунных эндокринопатиях подчеркивается понятием «неполного» синдрома ПЭП [9]. «Неполный» синдром ПЭП

наблюдается у пациентов с изолированным аутоиммунным заболеванием и наличием дополнительных аутоантител, являющихся маркером высокого риска развития клинически выраженной ПЭП, что дает возможность клиницисту на основании серологического обследования отнести пациента к группе риска по развитию определенного вида ПЭП.

На основании полученных данных нами был разработан алгоритм серологического обследования пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями: СД1, тиреопатиями, а также с синдромом ПЭПЗа, который может использоваться для исключения субклинической формы ПЭП и для выявления риска развития ПЭП (рис. 2). Отсутствие всех перечисленных на схеме аутоантител позволяет исключить риск развития наиболее часто встречающихся синдромов ПЭП. Этот серологический скрининг в детском возрасте целесообразно проводить с периодичностью один раз в год, во взрослом – в дебюте основного заболевания, а в дальнейшем – один раз в пять лет.



Рис. 2. Алгоритм серологического обследования пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями

## Литература

1. *Вест С. Дж.* Секреты ревматологии: Пер. с англ. М.–СПб.: Изд-во БИНОМ–Невский диалект, 1999. 768 с.
2. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология: Пер. с англ. М.: Мир, 2000. 592 с.
3. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. проф. Н. Т. Старковой. СПб.: Питер, 1996. 540 с.
4. *Тихомирова (Акимова) Т.А., Латин С.В., Тоголян Арег А.* Лабораторная диагностика полиэндокринопатий // Клин. лаб. диагн. 2007 (в печати)
5. *Anderson M. S., Venanzi E. S., Klein L., Chen Z. et al.* Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein // *Science*. 2002. Vol. 298. P. 1395–1401.
6. *Bach J. F.* The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. P. 911–920.
7. *Bach J. F.* Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease // *Endocr. Rev.* 1994. Vol. 15. P. 516–542.
8. *Barker J. M., Eisenbarth G. S.* Autoimmune polyendocrine syndromes. In: Eisenbarth G. S., ed. Type 1 diabetes: molecular, cellular, and clinical immunology. Denver: Barbara Davis Center for Childhood Diabetes. 2003 (Web only). at <http://www.barbaradaviscenter.org>.
9. *Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R.* Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction // *Endocr. Rev.* 2002. Vol. 23. P. 327–364.
10. *Betterle C., Volpato M., Rees-Smith B., Furmaniak J. et al.* Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 932–938.
11. *Betterle C., Volpato M., Rees Smith B., Furmaniak J. et al.* II. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases: markers of high progression to clinical Addison's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 939–942.
12. *Bodansky H. J., Staines A., Stephenson C., Haigh D. et al.* Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin-dependent diabetes in a transmigratory population // *BMJ*. 1992. Vol. 304. P. 1020–1022.
13. *Bonifacio E., Bingley P. J., Shattock M., Dean B. M. et al.* Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes // *Lancet*. 1990. Vol. 335. P. 147–149.
14. *Donner H., Braun J., Seidl C., Rau H. et al.* Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 4130–4132.
15. *Eisenbarth G. S., Gottlieb P. A.* Autoimmune Polyendocrine Syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2068–2079.
16. *Ergun-Longmire B., Kukreja A., Maclaren N.* Chapter 6 Autoimmune endocrine disorders. In: *Pediatric endocrinology/ Editor by Maria New.* (Web only) at <http://www.endotext.org/index.htm>
17. *Kamradt T., Mitchinson N. A.* Tolerance and autoimmunity // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. P. 655–664.
18. *Klein J., Sato A.* The HLA system. Second of two parts // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 782–786.
19. *Knip M., Karjalainen J., Ekerblom H. K.* Islet cell antibodies are less predictive of IDDM among unaffected children in the general population than in sibs of children with diabetes // *Diabetes Care*. 1998. Vol. 21. P. 1670–1673.
20. *Kriegel M. A., Lohmann T., Gabler C., Blank N. et al.* Defective suppressor function of human CD4+ CD25+ regulatory T cells in autoimmune polyglandular syndrome type II // *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 199 (9). P. 1285–1291.
21. *Leslie D., Lipsky P., Notkins A. L.* Autoantibodies as predictors of disease // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 1417–1422.
22. *Maclaren N. K., Riley W. J.* Thyroid, gastric, and adrenal autoimmunities associated with insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 1985. Vol. 8 (1). P. 34–38.
23. *Moore K. W., de Waal Malefyt R., Coffman R. L., O'Garra A.* Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor // *Ann. Rev. Immunol.* 2001. Vol. 19. P. 683–765.
24. *Nistico L., Buzzetti R., Pritchard L. E., van der Auwera B. et al.* The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Belgian Diabetes Registry // *Hum. Mol. Genet.* 1996. Vol. 5. P. 1075–1080.
25. *Salerno M., Argenziano A., Di Maio S., Gasparini N. et al.* Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20 (5). P. 721–724.
26. *Toh B. H., Van Driel I. R., Gleeson P. A.* Pernicious anemia // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. P. 1441–1448.
27. *Ueda H., Howson J. M., Esposito L., Heward J. et al.* Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease // *Nature*. 2003. Vol. 423. P. 506–511.
28. *Vaidya B., Imrie H., Geatch D. R., Perros P. et al.* Association analysis of the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) and autoimmune regulator-1 (AIRE-1) genes in sporadic autoimmune Addison's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 688–691.
29. *Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M., Appleton D. et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1995. Vol. 43. P. 55–68.

30. Velloso L. A., Winqvist O., Gustafsson J., Kampe O. et al. Autoantibodies against a novel 51 kDa islet antigen and glutamate decarboxylase isoforms in autoimmune polyendocrine syndrome type I // *Diabetologia*. 1994. Vol. 37. P. 61–69.
31. Viglietta V., Kent S. C., Orban T., Hafler D. A. GAD65-reactive T cells are activated in patients with autoimmune type 1a diabetes // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. P. 895–903
32. Vitoria J. C., Castano L., Itxaso R., Bilbao J. Association of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Celiac Disease: A Study Based on Serologic Markers // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998. Vol. 27 (1). P. 47–52.
33. Weetman A. P., McGregor A. M. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding // *Endocr. Rev.* 1994. Vol. 15. P. 788–830.
34. Wills-Karp M., Santeliz J., Karp C. L. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis // *Nat. Rev. Immunol.* 2001. Vol. 1 (1). P. 69–75.
35. Wucherpfennig K. W. Structural basis of molecular mimicry // *J. Autoimmun.* 2001. Vol. 16 (3). P. 293–302.
36. Zanin-Zhorov A., Cahalon L., Tal G., Margalit R. et al. Heat shock protein 60 activates cytokine-associated negative regulator SOCS3 in T cells: effects on signaling, chemotaxis, and inflammation // *J. Immunol.* 2005. Vol. 175. P. 276–285.

© А. А. Тотолян, Т. В. Гупалова, В. Г. Палагнюк, 2008

## ДИАГНОСТИКА МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ КАК КРИТЕРИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Академик РАМН ТОТОЛЯН А. А., ГУПАЛОВА Т. В., ПАЛАГНЮК В. Г.

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург

**Тотолян А. А., Гупалова Т. В., Палагнюк В. Г.** Диагностика микроальбуминурии как критерия риска развития диабетической нефропатии // *Мед. акад. журн.* 2008. Т. 8. № 1. С. 101–108. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

На основе генной инженерии разработан новый принцип и технология определения белков в жидкостях организма – рецепторно-ферментный анализ (РФА). На его базе созданы тесты для качественного и количественного определения альбумина в моче и для диагностики микроальбуминурии как основного критерия риска развития диабетической нефропатии (ДН) при сахарном диабете (СД) I и II типов – осложнения, приводящего к развитию почечной недостаточности, нуждающейся в дорогостоящей заместительной терапии. Новые тесты эффективно выявляют микроальбуминурию у больных СД на доклинической стадии ДН, еще доступной лекарственной терапии. Тесты апробированы в клинико-лабораторных условиях. Они применяются отдельно и сочетано, сначала для полуквантитетного тестирования микроальбуминурии, а затем для количественного подтверждения диагноза и своевременного лечения. Метод выгодно отличается от зарубежных аналогов тем, что не требует иммунных сывороток и обладает высокой специфичностью, достаточно чувствителен, доступен в силу простоты и экономичности. До настоящего времени РФА в качестве средства диагностики микроальбуминурии нигде в мире не применялся. Внедрение новых диагностических тест-систем является необходимым условием их широкого использования в диспансерных обследованиях больных СД с целью обнаружения микроальбуминурии и последующего выделения групп риска развития ДН. Ее скрининг, мониторинг и лечение должны положительно сказаться на уровне инвалидизации и смертности от ДН, а также снизить количество дорогостоящих процедур по гемодиализу и пересадке почки, проводимых по жизненным показаниям.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, микроальбуминурия, диабетическая нефропатия, рецепторно-ферментный анализ, мониторинг.

**Totolian A. A., Gupalova T. V., Palagnuk V. G.** Microalbuminuria as a risk criterion for diabetic nephropathy development // *Med. Acad. Journ.* 2008. Vol. 8. № 1. P. 101–108. Institute of Experimental Medicine RAMS, St. Petersburg.

By genetic engineering the new principle and technology for determination of proteins in the biological liquids – enzyme-linked receptor sorbent assay (ELRSA) – was developed. On its basis the tests were created for quality and quantity albumin determination in urine and for diagnosis of micrialbuminuria as a main criterion of diabetic nephropathy (DN) development – serious complication which leads to renal insufficiency at diabetes mellitus (DM) types I and II, requiring expensive replacement therapy. New tests effectively reveal microalbuminuria at DM patients before the beginning of clinical stage of DN, when the treatment is accessible yet. Tests passed clinical-laboratory approbation. They can be used independently or in combination, first for semi-quantity testing of microalbuminuria and then for diagnosis verification and opportune treatment. Tests are different from the foreign analogs. They do not need immune sera and have high specificity and sensitivity. They are accessible because of simplicity and economicity. Till now ELRSA has not been used anywhere in the world. Inculcating of new diagnostic test-systems is the only condition of their wide usage in out-patient clinical inspections with the aim to reveal microalbuminuria among patients suffering from DM and following determination of risk groups of DN development. The screening, monitoring and treatment of patients with DN have to have positive reflection on the level of invalidity and mortality from DN and to reduce the number of expensive therapeutic procedures (haemodialysis and kidney transplantation) usually made by vital indication.

*Key words:* diabetes, microalbuminuria, diabetic nephropathy, enzyme-linked receptor sorbent assay.

## ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика осложнений сахарного диабета (СД) имеет особое значение. Это связано с распространенностью СД в мире (более 100 млн больных, в т.ч. в РФ официально зарегистрировано более 2 млн). Ежегодно число больных возрастает на 7–12% [4, 9]. Диабетическая нефропатия (ДН) – основная причина хронической и терминальной почечной недостаточности. Каждый третий больной, нуждающийся в заместительной терапии (хронический гемодиализ и пересадка почек), – это больной СД.

Современные исследования показали, что ДН в равной мере осложняет СД I и II типов. Начало заболевания характеризуется клубочковой гиперfiltrацией, увеличенным плазмотокком и гипертрофией почек. В последующем наблюдается длительный период «мнимого благополучия», когда поражение почек клинически не обнаруживается. Он сменяется периодом клинических проявлений с протеинурией, повышением АД и снижением функции почек. С появлением протеинурии снижение функции почек имеет линейную зависимость: СКФ (скорость клубочковой фильтрации) уменьшается на 1 мл/мин ежемесячно. Хроническая недостаточность почек проявляется в снижении СКФ (менее 10 мл/мин), повышении уровня креатинина крови, повышении АД и развивается спустя 5–7 лет после протеинурии [5, 8]. В клинической практике ДН классифицируют по С.Е. Mogensen. В ее основе лежат различные признаки ДН, а также сроки их появления (табл. 1).

Выделяют два периода ДН: доклинический, когда изменения в почках не выявляются традиционными методами (он включает стадии гиперфункции, начальных структурных изменений ткани и начальной нефропатии), и клинически выраженный, характе-

ризующийся развитой нефропатией и уремией. Поэтому ранняя диагностика ДН в доклинической стадии неинвазивными, доступными и достоверными методами является весьма актуальной задачей. Это связано с данными, указывающими на возможность замедления развития ДН и отсрочки уремической стадии на неопределенно длительный срок. Такой эффект может быть достигнут лишь при своевременном лечении ДН [3, 13].

Согласно С. Е. Mogensen, диагностическим критерием доклинической стадии ДН является микроальбуминурия – экскреция сывороточного альбумина с мочой в диапазоне 30–300 мг/сут, т.е. между величинами экскреции в норме (0–30 мг/сут) и при выраженной протеинурии (более 300 мг/сут) [12]. Выраженная протеинурия, как признак поражения почек, выявляемый «традиционными» методами (биуретовый метод), долгое время считалась начальным признаком ДН. Новые методы количественного определения (менее 1 мкг/мл) белка в моче позволили пересмотреть эту догму. Можно утверждать, что выявление микроальбуминурии стало переломным пунктом в изучении ДН, так как именно она, а не протеинурия, служит признаком развития ДН и прогностическим критерием в процессе лечения ДН. Раннее ее выявление позволяет медикаментозно корригировать прогрессирование нефропатии с лучшим прогностическим эффектом [7, 14].

В 1996 г. в Отделе молекулярной микробиологии НИИЭМ РАМН был получен рекомбинантный альбуминсвязывающий полипептид (т.н. альбуминовый рецептор) G белка стрептококка группы G, связывающий только один белок плазмы человека – альбумин, что позволило применить его в тест-системах для измерения альбумина в биологических жидкостях (патент РФ № 2065746 от 27.08.96). При

Таблица 1

Стадии развития диабетической нефропатии

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика ДН	Сроки развития
Стадия гиперфункции почек	Увеличение СКФ (> 140 мл/мин) Увеличение почечного кровотока Гипертрофия почек Нормальная экскреция альбумина с мочой	В дебюте СД
Стадия начальных структурных изменений ткани почек	Утолщение базальной мембраны капилляров клубочков Расширение мезангиума Сохранение высокой СКФ Нормальные показатели экскреции альбумина с мочой	2–5 лет от начала СД
Стадия начинающейся нефропатии	Микроальбуминурия СКФ высокая или незначительно сниженная	5–15 лет от начала СД
Стадия выраженной нефропатии	Протеинурия (экскреция альбумина с мочой > 300 мг/сут) Нормальная или сниженная СКФ Артериальная гипертензия	10–25 лет от начала СД
Стадия уремии	Снижение СКФ (< 10 мл/мин) Артериальная гипертензия Азотемия	5–7 лет после появления протеинурии

этом был использован новый подход – рецепторно-ферментный анализ (РФА), в котором обычные для иммунологических тестов антитела к альбумину были заменены на рекомбинантный альбумин-связывающий полипептид, полученный на основе G-белка. Основанный на лиганд-рецепторном взаимодействии РФА оказался высокочувствительным и свободным от неспецифических фоновых проявлений иммунологических реакций (например, ИФА), простым в выполнении и экономичным. На его основе удалось разработать метод, исполненный в двух вариантах: полуколичественном РФА на нитроцеллюлозных (НЦ) мембранах и конкурентном РФА для определения концентрации альбумина в моче и диагностики микроальбуминурии [1, 11].

РФА полезен для выявления микроальбуминурии как при индивидуальных, так и при популяционных обследованиях, чем выгодно отличается от дорогих импортных иммунологических тестов, применение которых для скрининга ДН и его мониторинга вряд ли возможно в больших масштабах, в первую очередь из-за дороговизны. В нашей стране проблема контроля за больными диабетом и мониторинга микроальбуминурии не решена из-за отсутствия унифицированной методики, сочетающей высокую чувствительность, специфичность и экономическую доступность. РФА-тесты необходимы для скрининга больных СД на микроальбуминурию и формирования групп риска развития ДН в целях предупреждения инвалидизации и снижения смертности от СД. Эта задача согласуется с предпринимаемыми в стране усилиями по снижению предотвратимой смертности в рамках федеральных программ «Снижение предотвратимой смертности граждан России» и «Сахарный диабет».

Цель и задачи работы состояли в разработке и доказательстве целесообразности применения качественной и количественной тест-систем РФА для диагностики микроальбуминурии при скрининге боль-

ных СД I и II типа и в определении уровня экскреции альбумина с мочой при мониторинге больных ДН в процессе лечения.

#### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Характеристика связывающих свойств и специфичности альбуминового рецептора.** Специфичность альбуминового рецептора в отношении – альбумина была показана в электрофорезе в полиакриламидном геле с переносом на НЦ мембрану разделенных белков плазмы. Взаимодействие мембраны с альбуминовым рецептором, меченным пероксидазой, выявило только одну зону, соответствующую альбумину. Это позволило использовать альбуминовый рецептор в тестах для диагностики микроальбуминурии [10].

Кроме того, способность альбуминового рецептора связывать коммерческий (Sigma, США) альбумин человека (ЧСА) изучали двумя методами. В первом альбуминовый рецептор, иммобилизованный на твердой фазе, связывал различные количества альбумина. Во втором – немеченый альбумин, сорбированный на твердой фазе, присоединял молекулы альбуминового рецептора, который связывал меченый пероксидазой альбумин.

**Диагностическая тест-система для качественного определения альбумина в моче методом РФА на НЦ-мембране.** Принцип метода заключается в нанесении макромолекул белка, в нашем случае альбумина, находящегося в исследуемой пробе мочи, на иммобилизованную матрицу – НЦ-мембрану – с последующей идентификацией альбумина меченым альбуминовым рецептором. Контрольные разведения ЧСА позволили построить калибровочную кривую и подобрать концентрацию меченого пероксидазой альбуминового рецептора.

На рис. 1 приведена НЦ-мембрана, на которую нанесены пробы мочи с различной концентрацией

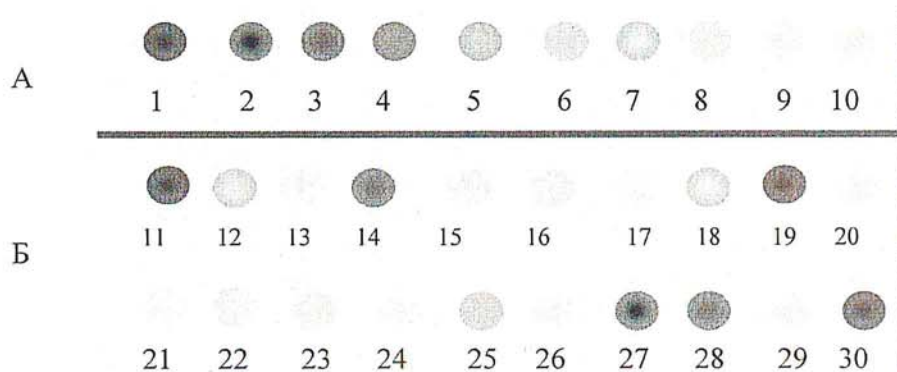


Рис. 1. Схема определения концентрации альбумина в моче в РФА на НЦ-мембране.

А (пятна 1–10) – контрольные разведения ЧСА в концентрациях: 1 – 1000 мкг/мл; 2 – 500 мкг/мл; 3 – 250 мкг/мл; 4 – 125 мкг/мл; 5 – 62,5 мкг/мл; 6 – 31,25 мкг/мл; 7 – 15,6 мкг/мл; 8 – 7,8 мкг/мл; 9 – 3,9 мкг/мл; 10 – 1,95 мкг/мл.

Б (пятна 11–30) – пробы мочи, нанесенные на НЦ-мембрану

альбумина, и выполнен анализ в соответствии с указанным принципом.

При визуальной оценке интенсивности окрашивания пятен исследуемых проб мочи в сравнении с пятнами контрольных разведений ЧСА можно выделить три группы пятен: (i) интенсивно окрашенные, соответствующие макроальбуминурии (более 1000 мкг/мл), (ii) практически не окрашенные, соответствующие альбумину в пределах нормы (менее 30 мкг/мл), и (iii) соответствующие диапазону микроальбуминурии (30–300 мкг/мл).

Для полуколичественного определения концентрации альбумина в пробах можно использовать разные приемы денситометрии. По показателям денситометрии разведений ЧСА и проб мочи, полученным при сканировании мембраны, строят график зависимости оптической плотности контрольных пятен от концентрации в них ЧСА и таким образом находят концентрацию альбумина в пробах.

Метод РФА на НЦ-мембранах нужен для скрининга ДН у больных СД по критерию ее ранней диагностики – микроальбуминурии. Однако лечение с целью предотвращения прогрессирования ДН требовало установить не только наличие, но и уровень альбумина в моче. На следующем этапе был разработан количественный РФА-тест на твердой фазе.

**Диагностическая тест-система для количественного определения альбумина в моче методом конкурентного РФА.** Альбуминовый рецептор или альбумин сорбировали на планшетах фирм «Дайнатек», «Медполимер», «Titertek» и «Hitachi». РФА-тест для количественной оценки альбумина строили в двух вариантах по принципу конкурентного ИФА [2, 10].

1. *Метод РФА с использованием иммобилизованного на твердой фазе альбуминового рецептора и меченого альбумина.* Принцип метода: на поверхность планшета сорбировали альбуминовый рецептор, а альбумин пробы мочи вносили одновременно с ЧСА, меченым пероксидазой. Таким образом, меченый ЧСА и альбумин пробы конкурировали за альбуминовый рецептор. Ферментативная активность комплекса сорбированного рецептора с конъюгатом была обратно пропорциональна концентрации альбумина в пробе мочи.

2. *Метод РФА с использованием иммобилизованного на твердой фазе альбумина и меченого альбуминового рецептора.* Принцип метода: на поверхность планшета сорбировали ЧСА, а альбумин пробы мочи добавляли одновременно с меченым альбуминовым рецептором. Таким образом, иммобилизованный ЧСА конкурировал с альбумином пробы за меченый рецептор. Ферментативная активность комплекса сорбированного альбумина с конъюгатом

была обратно пропорциональна концентрации альбумина в пробе мочи.

После подбора оптимальных условий реакции строили калибровочные кривые зависимости оптической плотности от концентрации ЧСА в контрольных пробах (от 0,5 до 100 мкг/мл). Результаты до-казали, что альбуминовый рецептор может быть использован как специфический реагент для количественного определения альбумина. При иммобилизации рецептора возможно определять альбумин в моче в минимальной концентрации – 0,5 мкг/мл, а при иммобилизации альбумина – 1 мкг/мл. Оба варианта РФА выявляли альбумин в моче в диапазоне экскреции альбумина как в норме, так и при микроальбуминурии. Предел чувствительности составлял 100 мкг/мл. Мочу с большей концентрацией альбумина следовало предварительно разводить физиологическим раствором. Для работы был выбран первый вариант с более высокой чувствительностью.

Контрольные замеры показали, что значения концентрации альбумина в пробах мочи совпадали с теоретически рассчитанными концентрациями альбумина. Каких-либо фоновых реакций при оценке качества конъюгата и субстрата не обнаружено. Определена чувствительность тест-системы (0,5 мкг/мл альбумина), достаточная для ее использования на практике. Полученные результаты позволили заключить, что РФА-тесты обладают необходимой чувствительностью и специфичностью для выявления микроальбуминурии.

**Клиническая апробация разработанных тест-систем РФА у больных СД.** Тест-системы для диагностики микроальбуминурии апробировали в клинических условиях. Определяли уровень экскреции альбумина в моче за сутки, предварительно для сравнения установив известными методами концентрацию белка в ней. Было показано, что при суточной потере белка с мочой от 9530 до 400 мг/сут (биуретовый метод), суточная экскреция альбумина, рассчитанная в РФА на НЦ-мембранах, оказалась равной от 9000 до 200 мг/сут, а в РФА на планшете – от 9100 до 180 мг/сут. У больных со следовыми количествами белка была выявлена микроальбуминурия, при этом экскреция альбумина в РФА на НЦ-мембранах составила 150–60 мг/сут, а в РФА на планшетах – 147–58 мг/сут. У пациентов, у которых биуретовым методом белок не определялся, также выявлялась микроальбуминурия в РФА. Достоверность полученных данных подтверждена и другими методами (нефелометрия с антителами к ЧСА, «Micral-test»). Чувствительность РФА-тестов позволяет определять альбумин в моче в диапазоне нормальных показателей и микроальбуминурии, что однозначно указывает на возможность применения отечественных тестов для диагностики ДН в доклинической стадии. Целесооб-



разно применять обе тест-системы: РФА на НЦ-мембране – на первом этапе, с целью скрининга больных с микроальбуминурией, РФА на планшетах – на следующем этапе, для количественной характеристики микроальбуминурии, подтверждения диагноза и контроля этого показателя в процессе лечения.

Оба теста применяли при обследовании 72 больных СД I и II типа. Выделены две группы больных с подтвержденными микро- и макроальбуминурией. При применении препарата сулодексид («Вессел дуэ Ф», Альфа Вассерман, Италия) для лечения ДН динамику экскреции альбумина с суточной мочой определяли для оценки эффективности препарата и тест-систем. В обеих группах на фоне сулодексида отмечалось снижение уровня экскреции. При микроальбуминурии снижение экскреции наступало уже через неделю (у 11 человек из 17 – 64,7%) и продолжалось 3 нед. По окончании курса уровень экскреции альбумина отчетливо снизился у 14 больных (82,3%), в том числе у 7 (41,2%) более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. У оставшихся 3 больных (17,6%) показатели экскреции альбумина не изменились. Через 3 нед после окончания приема препарата у 5 больных (29,4%) экскреция альбумина увеличилась, а у 9 (52,9%) продолжала незначительно снижаться. Через 6 нед после приема препарата у 12 больных (70,6%) экскреция альбумина несколько возросла, оставаясь ниже исходной. У больных с макроальбуминурией (3 человека) выявлено снижение экскреции в первые 3 нед с медленной регрессией к начальным показателям в следующие 3 нед.

У всех больных с микроальбуминурией отчетливое снижение экскреции альбумина отмечено в начале приема препарата и достигало максимума к окончанию курса. К 9-й нед все больные сохраняли экскрецию альбумина на уровне ниже исходного, однако с тенденцией к некоторому увеличению по сравнению с показателями 3-й нед (табл. 2).

Эффективность конкурентного РФА в качестве диагностикума для динамического контроля экскреции альбумина является очевидной при лечении ДН сулодексидом. В итоге апробация тест-систем РФА показала целесообразность их последовательного применения. На первом этапе для выявления больных группы риска развития ДН, у которых экскреция находится в диапазоне микроальбуминурии (30–

300 мг/сут), необходимо использовать РФА-тест на НЦ-мембранах. Уже при скрининге оказалось возможным разделить больных на группы: с микроальбуминурией, макроальбуминурией и с нормальными показателями, что весьма важно, поскольку терапевтическая тактика для больных каждой группы принципиально различается. На втором этапе с целью достоверной диагностики микроальбуминурии необходимо количественное определение экскреции альбумина в РФА-тесте на планшетах. Эти результаты позволили (в соответствии с Сент-Винсентской декларацией 1989 г.) предложить программу скрининга и мониторинга микроальбуминурии у больных СД, которая была одобрена главным диабетологом Санкт-Петербурга в 1998 г. На рис. 2 дана схема основных этапов этой программы.

Программа скрининга и мониторинга выполняется для достоверного обнаружения микроальбуминурии или персистирующей протеинурии у пациентов риска развития ДН [2]. В соответствии с Сент-Винсентской декларацией исследование экскреции альбумина проводится следующим образом: у больных ИЗСД, с развившимся диабетом после 12 лет, ежегодно через 5 лет с момента установления диагноза; у больных ИЗСД, с развившимся диабетом до 12 лет, ежегодно с момента установления диагноза; у больных ИНЗСД 1 раз в год с момента установления диагноза СД. Такая периодичность обследования больных ИЗСД объясняется тем, что при СД, развившимся после 12-летнего возраста, увеличение экскреции альбумина не наблюдается в течение 5 лет от начала заболевания; более тщательной оценки показателя требуют пациенты с развившимся ИЗСД до 12 лет. В случае ИНЗСД периодичность обследования на микроальбуминурию вызвана трудностью определения начала болезни у конкретного пациента в силу того, что диабет долгое время остается незамеченными и клинически оценивается спустя годы от начала реально существующего заболевания [6].

Строгая последовательность в обследовании больного СД объясняется тем, что диагноз микроальбуминурии является ответственным клиническим заключением и требует от врача целенаправленных действий, а для больного представляет серьезную психологическую нагрузку. Поэтому ложноположительный или ложноотрицательный диагноз микроальбуминурии в равной мере нежелательны, ибо

Таблица 2

Динамика альбуминурии у больных на фоне лечения

Группа больных	Экскреция альбумина с мочой (мкг/мин)					
	До лечения	1-я нед	2-я нед	3-я нед	6-я нед	9-я нед
ИНЗСД II типа (макроальбуминурия)	226,3±10,5	179,2±6,5	167,4±8,5	98,7±12,5	146,7±9,8	167,3±6,3
ИНЗСД II типа (микроальбуминурия)	120,9±8,7	106,4±9,7	92,1±9,4	74,5±11,3	73,3±10,4	88,1±11,2
ИЗСД I типа (дети) (микроальбуминурия)	68,2±5,7	35,0±8,7	30,9±9,3	29,7±10,1	33,9±11,5	38,8±11,6

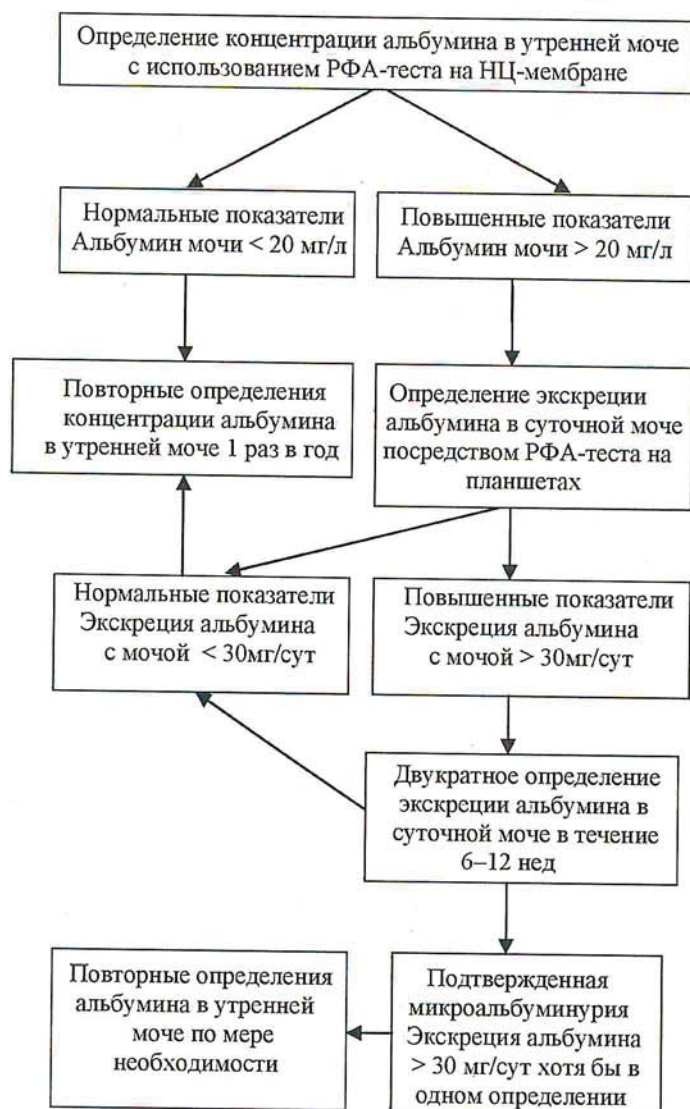


Рис. 2. Программа скрининга и мониторинга диабетической нефропатии

чреватой неправильной тактикой лечения и существенно влияют на прогноз заболевания. Тщательность в диагностике связана еще и с физиологической вариабельностью микроальбуминурии в течение суток у конкретного пациента. Чтобы свести к минимуму вероятность ложного результата теста, необходимо в каждом случае учитывать наличие у пациента факторов, способных изменять экскрецию альбумина в сторону увеличения и уменьшения (табл. 3).

К настоящему времени созданы следующие предпосылки для внедрения методов РФА в практику здравоохранения:

– путем клонирования в *E. coli* фрагмента гена G-белка, кодирующего полипептидный рецептор для связывания ЧСА, создан активный штамм-продуцент моноспецифичного рекомбинантного альбуминового рецептора (pAP);

Таблица 3

Факторы, влияющие на экскрецию альбумина с мочой

Факторы, увеличивающие экскрецию	Факторы, уменьшающие экскрецию
Высокая физическая нагрузка Высокобелковая диета Лихорадка Инфекции мочеполовых путей Гематурия Загрязнение вагинальным секретом	Низкобелковая диета Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл, эналаприл) Низкомолекулярные гепарины (сулодексид) Применение нестероидных противовоспалительных препаратов

– посредством аффинной и высокоэффективной монолитной дисковой хроматографии получен высокоочищенный моноспецифичный рАР;

– на основе высокой аффинности моноспецифичного рАР разработаны тест-системы РФА для качественного определения микроальбуминурии на НЦ-мембране при скрининговых исследованиях и для количественной оценки микроальбуминурии методом конкурентного анализа на полистироловых планшетах;

– чувствительность тестов соответствует 0,5 мкг/мл и выявляет концентрацию альбумина в диапазоне нормальной экскреции и в диапазоне микроальбуминурии;

– по достоверности результатов методы РФА-тестирования не уступали зарубежным методам: нефелометрия с антителами к ЧСА и Micral-test;

– тест-системы испытаны в ряде клиник Санкт-Петербурга, в Медицинской академии последипломного образования (Санкт-Петербург) и в Центре эндокринологии РАМН (Москва); показана их диагностическая ценность для выявления микроальбуминурии у больных сахарным диабетом и для мониторинга в процессе лечения;

– с участием фирмы «Абрис+» начат выпуск экспериментальных серий тест-систем для определения микроальбуминурии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый принцип и технология определения белка крови альбумина в биологических жидкостях – рецепторно-ферментный анализ. На его основе создана и клинически апробирована тест-система для качественной и количественной диагностики микроальбуминурии при СД I и II типов – основного критерия ДН на доклинической стадии этого осложнения, приводящего к развитию почечной недостаточности, нуждающейся в дорогостоящей заместительной терапии. Диспансерное наблюдение больных диабетом позволит выявлять микроальбуминурию на стадии, доступной медикаментозной терапии, и снизить показатели инвалидизации и смертности от СД. Метод может быть применен в рамках федеральной программы «Сахарный диабет» в двух формах: для качественного (скрининг) и количественного анализа. Метод и тест-системы выгодно отличаются от зарубежных аналогов тем, что не требуют иммунных сывороток, высоко специфичны, достаточно чувствительны, доступны в использовании и экономичны.

До настоящего времени в мире метод РФА для диагностики микроальбуминурии не применяется. Создание и производство разработанных диагностических наборов РФА являются необходимыми условиями их широкого использования в стране и, возможно, импорта. Организация массовых, простых

и доступных скрининговых исследований мочи с целью выявления микроальбуминурии у больных СД, последующего выделения групп риска развития ДН, ее лечение и мониторинг должны положительно отразиться на уровнях инвалидизации и смертности от ДН, а также снизить число дорогостоящих, производимых по жизненным показаниям процедур по гемодиализу и пересадке почки.

#### Литература

1. Гупалова Т. В., Орлова С. Н., Палагнюк В. Г. и др. Определение микроальбуминурии с помощью стрептококкового альбуминового рецептора // Клини. лабор. диагностика. 1997. № 2. С. 14–18.
2. Палагнюк В. Г., Гупалова Т. В., Орлова С. Н., Тотolian А. А. Программа скрининга диабетической нефропатии в Санкт-Петербурге // Сборник трудов V ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. СПб., 1997. С. 83–87.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум паблишинг, 2000. 239 с.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Миленная Т. М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. М.: Медицина, 2001. 175 с.
5. Диабетическая нефропатия. Патогенез, клиника, диагностика, принципы лечения: Справочное пособие для врачей / Сост. Т. В. Моргунова. Уфа: Изд-во БГМУ, 2001.
6. Преображенский Д. В., Маренич А. В., Романова Н. Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение. Ч. I // Рос. кардиол. журн. 2000. № 3. С. 56–59.
7. Преображенский Д. В., Маренич А. В., Романова Н. Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение // Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального образования: Материалы 4-й Уральской научно-практической конференции. Челябинск, 2002. С. 84–88.
8. Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в России // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы 4-го Всероссийского конгресса эндокринологов. СПб., 2001. С. 237.
9. Diabetic nephropathy // Diabetes Care. 2000. Vol. 23. Suppl. 1. P. 69–72.
10. Gupalova T. V., Parchomenko T. V., Orlova S. N. Fluorescent analysis of albumin from serum of patients after affinity chromatography with albumin receptor // III Congress of EDTA European renal association. Amsterdam, 1995. P. 132.
11. Gupalova T. V., Palagnuk V. G., Volchek N. A., Totolian A. A. Usage of receptor proteins of streptococci in laboratory medicine // 17 International and 13 European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 1 International Congress of Clinical Molecular Biology. Firenze, 1999. P. 462.

12. Harwell T. S., McDowall J. M., Eyer N. et al. Laboratory testing for microalbuminuria in the general community // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 7. P. 1028–1030.
13. Joss N., Paterson K. R., Deighan C. J. et al. Diabetic nephropathy: How effective is treatment in clinical practice? // *Quart. J. Med.* 2002. Vol. 95. № 1. P. 41–49.
14. Tabaei B. P., Al-Kassab A. S., Ilag L. L. et al. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24. № 9. P. 1560–1566.
15. Thomas S., Viberti G. Proteinuria in diabetes // *J. Roy. Coll. Physicians. London*. 2000. Vol. 34. № 4. P. 336–339.

© Т. Н. Трофимова, Н. В. Смоленцева, 2008

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ТРОФИМОВА Т. Н., СМОЛЕНЦЕВА Н. В.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»,  
Санкт-Петербург

**Трофимова Т. Н., Смоленцева Н. В.** Оценка эффективности лучевых методов исследования в диагностике новообразований надпочечников // *Мед. академ. журн.* 2008. Т. 8. № 1. С. 108–115. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 193015, ул. Кирочная, 41.

На основе анализа результатов комплексного клиничко-лучевого обследования пациентов с новообразованиями надпочечников уточнена лучевая семиотика опухолей с различной гистологической структурой и характером гормональной активности. Особое внимание уделено инциденталомам. Показаны возможности лучевых технологий в определении морфологической принадлежности опухоли. Произведена оценка эффективности УЗИ, КТ, МРТ в диагностике новообразований надпочечников. Разработан алгоритм обследования этого контингента больных.

*Ключевые слова:* КТ, МРТ, УЗИ, опухоли надпочечников, диагностическая эффективность.

**Trofimova T. N., Smolentseva N. V.** Diagnostics efficacy of radiological investigations of adrenal neoplasmas // *Med. Acad. Journ.* 2008. Vol. 8. № 1. P. 108–115. Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg.

On the basis of the analysis of results of complex investigation of patients with neoplasmas of adrenal glands the radiological semiotics of tumours with various histologic structure and character of hormonal activity is specified. The special attention is given incidentalomas. Opportunities of radiological technologies in definition of a morphological accessory of a tumour are shown. The estimation of efficiency of ultrasonic, CT, MRI in diagnostics of neoplasmas of adrenal glands is made. The algorithm of inspection this group of patients is developed.

*Key words:* CT, MRI, Ultrasound, adrenal tumors, diagnostical efficacy.

### ВВЕДЕНИЕ

Успех лечения эндокринологических пациентов зависит от своевременности и точности проводимых диагностических мероприятий. В комплексе методов обследования визуализационные технологии (КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ и т. д.) занимают одно из ведущих мест. При этом основным принципом является использование оптимального метода. Несмотря на большое количество исследований, посвященных лучевой диагностике в эндокринологии, в настоящее время не в полной мере используются возможности методов интраскопии для морфологической оценки патологических процессов, растет необходимость повышения диагностической эффективности лучевых технологий, разработки стандартов и совершенствования алгоритмов обследования больных.

Целью проведенного исследования была сравнительная оценка диагностической эффективности трех наиболее широко распространенных методов

лучевой диагностики: ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в выявлении опухолей надпочечников.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование базируется на результатах комплексного клиничко-лучевого исследования 174 пациентов с новообразованиями надпочечников в возрасте от 15 до 78 лет, из них 131 (75,3%) женщина и 43 (24,7%) мужчины.

По признаку гормональной активности обследованные пациенты были разделены на группы:

- с гормонально-активными опухолями надпочечников – 52 человека;
- со случайно выявленными новообразованиями надпочечников, без клинических проявлений гормональной активности (инциденталомы) – 122 человека.

Критерием отбора пациентов первой группы являлось наличие клинической картины того или иного синдрома, связанного с гиперпродукцией гормонов надпочечников, подтвержденного лабораторными данными. Оценка гормональных показателей производилась путем определения в крови базального уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в 08.00, суточного ритма секреции кортизола в 08.00 ( $K_y$ ) и 20.00 ( $K_a$ ), альдостерона, активности ренина плазмы крови. Изучение функционального состояния системы гипофиз — кора надпочечников проводилось с помощью функциональных проб на подавление кортизола с 2 мг и 8 мг дексаметазона. Для выявления феохромоцитомы исследовалось содержание адреналина и норадреналина в суточной моче. Определение концентрации кортизола в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных тест-наборов фирмы «Immunotech», АКТГ — радиоиммунологическим методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы «Cis Bio International». Исследование суточной экскреции катехоламинов в моче осуществлялось методом флюорометрии.

Для изучения надпочечникового стероидогенеза у больных с инциденталомами проводили количественное определение кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S) в крови, свободного кортизола и свободного кортизона в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с получением хроматографических профилей кортикостероидов. Исследование выполнялось с помощью жидкостного хроматографа фирмы «LKB» (Чехия).

Распределение больных по характеру заболевания представлено в табл. 1.

В соответствии с клиническими показаниями всем пациентам первой группы было произведено оперативное лечение с удалением опухоли надпочечника. При гистологической верификации опухолей было установлено, что у больных ПГА заболевание в 20 случаях развивалось на фоне доброкачественной аденомы надпочечника, в 1 наблюдении выявлена альдостеронпродуцирующая аденокарцинома. Среди

пациентов с СИК у 14 больных диагностирована аденома коркового вещества надпочечника, в 1 случае — адренокортикальная карцинома.

Среди обследованных пациентов с инциденталомами надпочечников 73 человека были оперированы, остальные больные (49 человек) находились под динамическим наблюдением, включающим лабораторные и лучевые методы исследования.

В зависимости от гистологической структуры удаленного новообразования оперированные больные с гормонально-неактивными опухолями надпочечников были распределены на подгруппы (табл. 2).

Всем больным было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнена в 76 случаях. Ультразвуковое исследование надпочечников осуществлялось на ультразвуковых аппаратах «LOGIQ-500» и «LOGIQ-100» компании «General Electric», ультразвуковом аппарате «Aloka-SSD-500» (Япония). Применялись конвексные датчики для абдоминального сканирования с частотой 3,5 и 5 МГц, секторные датчики с частотой 5 МГц.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) выполнялась на рентгеновском компьютерном томографе «SOMATOM AR» фирмы «Siemens». РКТ области надпочечников осуществлялась срезами толщиной 3 или 5 мм с уменьшением поля зрения (FOV) до 20–25 см.

Магнитно-резонансная томография надпочечников проводилась на МР-томографе «Vectra» 0,5 Тл компании «General Electric». Исследование включало в себя выполнение следующих импульсных последовательностей: T1 ВИ, T2 ВИ и STIR ИП в аксиальной плоскости сканирования, T1 ВИ и T2 ВИ в корональной плоскости сканирования.

В случае выявления патологического образования надпочечника при всех методах лучевого исследования измерялись его размеры в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, отмечались особенности структуры, четкость контуров, взаимоотношение с окружающими паренхиматозными органами и сосудистыми структурами. Эхография позволяла оценить экзогенность опухоли. Для выявления кровотока в опухоли использовалось цветовое (ЦДК) и энерге-

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим формам

Нозологическая форма	Количество больных	
	абс. число	%
Первичный гиперальдостеронизм (ПГА)	21	29,0
Синдром Иценко-Кушинга (СИК)	15	40,0
Феохромоцитома	16	31,0
Всего	52	100,0

Таблица 2

Гистологическая структура инциденталом

Гистологический тип опухоли	Количество больных	
	абс. число	%
Аденомы	39	53,4
Аденокарциномы	14	19,2
Кисты	14	19,2
Редкие опухоли	6	8,2
Всего	73	100,0

тическое (ЭДК) доплеровское картирование. При КТ определялась плотность различных отделов новообразования, при МРТ оценивались характеристики интенсивности сигнала на различных импульсных последовательностях.

Оценка эффективности современных методов лучевого исследования (УЗИ, КТ, МРТ) проводилась на основании сравнения признаков опухолей, выявленных каждым из методов лучевой диагностики с результатами послеоперационного гистологического исследования макропрепарата, что являлось референтным тестом. Сравнивались следующие характеристики новообразований надпочечников:

- размер (для анализа использовался максимальный размер);
- структура (в целях исключения неоднозначной трактовки пограничных вариантов визуализации использовались два крайних варианта структуры: однородная и неоднородная);
- наличие капсулы;
- инвазия опухоли в окружающие ткани.

Для оценки диагностической эффективности УЗИ, КТ и МРТ использовали следующие показатели:

1. Показатель чувствительности – определялся как относительная величина частоты положительных ответов в группе с истинной патологией. Показатель характеризует способность методики распознавать патологию, когда она есть.

2. Показатель специфичности – определялся как относительная величина частоты отрицательных ответов в группе без патологии. Данный показатель характеризует способность методики давать отрицательный результат при отсутствии патологии.

3. Уровень ложноотрицательных ответов – определялся как относительная величина частоты отрицательных ответов в группе с истинной патологией. Отражает вероятность не распознать патологию с использованием данной методики (ошибка первого рода).

4. Уровень ложноположительных ответов – определялся как относительная величина частоты отрицательных ответов в группе без патологии. Отражает вероятность не распознать отсутствие патологии с использованием данной методики (ошибка второго рода).

5. Для интегральной оценки эффективности использованных методов лучевого исследования применялся показатель диагностической эффективности, определяемый как относительная величина частоты правильных ответов в общем количестве наблюдений. Данный показатель характеризует общую «точность» метода исследования [1].

Сравнение эффективностей лучевых методов в оценке размеров новообразований производилось

путем сравнения зарегистрированных максимальных размеров с размером макропрепарата. Рассчитывалась ошибка оценки (разность между реальным размером и данными, полученными лучевыми методами) и производилась проверка гипотезы о значимости различия количественных показателей по непараметрическому критерию Манна-Уитни [1, 2, 3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром ПГА в 95% наблюдений развивался на фоне доброкачественной аденомы коры надпочечника, причем светлоклеточный тип строения аденомы превалировал над смешанноклеточным (70% и 30% соответственно). У одного пациента была выявлена адренкортикальная карцинома. В лучевом изображении доброкачественные альдостеромы надпочечников характеризовались небольшими размерами (в среднем  $2,7 \pm 1,5$  см), имели однородную структуру, четкие, ровные контуры. Эхогенность опухолей была сниженной. При ЭДК в 1/3 опухолей был зафиксирован перинодулярный кровоток. КТ выявила характерный признак альдостеронпродуцирующих аденом, а именно низкие показатели плотности (в среднем  $3,24 \pm 1,27$  НУ), способность умеренно накапливать контрастное вещество (со средним градиентом плотности  $6,77$  НУ). При МРТ опухоли обладали гипоинтенсивным сигналом на T1 ВИ, гипо-, изоинтенсивным сигналом на T2 ВИ и STIR ИП.

Среди кортизолпродуцирующих опухолей, приводящих к развитию СИК, преобладали доброкачественные аденомы коры надпочечников (в 14 из 15 случаях заболевания). У одного пациента заболевание развилось на фоне адренкортикальной карциномы. Адренкортикальные аденомы имели как светлоклеточный, так и смешанноклеточный тип строения, однако доля смешанноклеточных опухолей оказалась значительно больше (86% случаев). При лучевом исследовании кортизолпродуцирующие аденомы имели средний размер  $3,85 \pm 1,65$  см. В трети наблюдений структура опухолей была неоднородной. Новообразования обычно имели сниженную эхогенность. У половины пациентов доплеровское картирование зафиксировало перинодулярный кровоток в опухолевом узле. В 20% случаев визуализировалась тонкая капсула. Средние показатели плотности кортизолпродуцирующих аденом составили  $19,38 \pm 3,08$  НУ, при этом после введения контрастного вещества они повышались в среднем на  $11,05$  НУ. МРТ была выполнена в 2 наблюдениях, поэтому статистический анализ МРТ-признаков аденом при СИК нами не проводился.

Феохромоцитомы надпочечника в лучевом изображении отличались крупными размерами (в среднем  $7 \pm 2,86$  см), неровными контурами, четкой визуализацией капсулы. Большинство новообразований

(73,7%) имели неоднородную структуру. В каждой пятой опухоли выявлялись кальцинаты. При УЗИ преобладали опухоли повышенной эхогенности с гипоэхогенными включениями. Важным отличительным признаком феохромоцитом было наличие в опухоли кровотока, который имел как перинодулярный, так и интранодулярный характер. Анализ денситометрических показателей феохромоцитом показал, что опухоли имеют высокую плотность (в среднем  $25,4 \pm 8,69$  HU), обладают способностью значительно накапливать контрастное вещество (с градиентом плотности 15 HU). МРТ позволила выявить отличительную особенность феохромоцитом, а именно гиперинтенсивный сигнал от опухолевого узла на T2 ВИ и STIR ИП.

Разработка лучевой семиотики инциденталом осуществлялась в зависимости от гистологической принадлежности опухоли. Среди гормонально-неактивных аденом коркового вещества надпочечников светлоклеточный вариант строения опухоли преобладал над смешанноклеточным (69% и 39% соответственно). В лучевом изображении опухоли характеризовались небольшими размерами (в среднем  $3,42 \pm 0,02$  см), в 2/3 случаев они имели однородную структуру. Более чем в 1/3 наблюдений визуализировалась тонкая капсула. Эхогенность большинства опухолей была снижена. Кровоток в аденомах был выявлен в 14,5% случаев, причем во всех наблюдениях он имел перинодулярный характер. Плотность аденом в среднем составила  $8,9 \pm 7,3$  HU и после введения контрастного вещества менялась незначительно (средний градиент плотности 3 HU). При МРТ опухоли имели гипоинтенсивный сигнал на T1 ВИ, гипо-, изоинтенсивный сигнал на T2 ВИ и STIR ИП.

Рак коры надпочечников при лучевом исследовании отличался крупными размерами (в среднем  $7,13 \pm 0,42$  см). В 25% случаев опухоль имела многоузловое строение. Большинство новообразований характеризовалось неоднородной структурой с включением кальцинатов, наличием крупных зон распада в опухолевом узле. Капсула опухоли, как правило, не визуализировалась. ЦДК и ЭДК позволили выявить отличительный лучевой признак аденокарцином, а именно наличие смешанного кровотока, который был зафиксирован в 75% наблюдений. Типичными признаками аденокарцином при КТ были высокие показатели плотности — в среднем  $30,9 \pm 17,7$  HU и существенное изменение денситометрических характеристик после введения контрастного вещества (градиент плотности 14,5 HU). При МРТ опухоли имели гиперинтенсивный сигнал на T2 ВИ и STIR ИП, что отличало аденокарциному от доброкачественных опухолей коры надпочечников.

Для определения диагностической эффективности различных методов лучевой диагностики были проанализированы отдельные характеристики новообразований надпочечников.

1. **Эффективность оценки размеров опухолей надпочечников.** Оценка эффективности методов лучевой диагностики в определении размеров опухолей производилась с учетом как клинико-морфологического вида опухоли, так и всех опухолей в целом.

Для гормонально-неактивных новообразований надпочечников получены следующие ошибки оценки максимальных размеров с учетом сравниваемых методов лучевой диагностики (табл. 3).

Как видно из табл. 3 наибольшая ошибка оценки максимального размера опухоли отмечалась для УЗИ —  $15,5 \pm 1,73$  мм, что статистически достоверно больше, чем ошибка КТ —  $6,9 \pm 0,93$  мм и МРТ —  $8,9 \pm 2,26$  мм ( $p < 0,001$ ). Различие в ошибках КТ и МРТ недостоверно ( $p > 0,05$ ).

Более глубокий анализ ошибок оценки размеров инциденталом надпочечников с учетом их гистологического типа показал, что наименьшая ошибка оценки выявлена у аденом при использовании МРТ —  $5,4 \pm 0,98$  мм. Вместе с тем полученный показатель достоверно не различался с ошибкой УЗИ —  $7,7 \pm 2,7$  мм и КТ —  $6,1 \pm 0,86$  мм ( $p > 0,05$ ). При оценке размеров аденокарцином оказалось, что КТ и МРТ имеют статистически не достоверно различающиеся погрешности: КТ —  $7,9 \pm 2,35$  мм, МРТ —  $10,6 \pm 3,76$  мм ( $p > 0,05$ ). Ошибка УЗИ ( $15,7 \pm 2,70$  мм) значимо превышала ошибку КТ и МРТ ( $p < 0,001$ ). В оценке размеров кист УЗИ и КТ имели статистически не достоверно различавшиеся погрешности: УЗИ —  $11,7 \pm 2,94$  мм, КТ —  $8,1 \pm 2,91$  мм ( $p > 0,05$ ).

Сравнение ошибок оценки размеров гормонально-активных опухолей производилось отдельно для трех клинических групп: больных с синдромом ПГА, СИК и феохромоцитомой.

У больных, страдающих синдромом ПГА, УЗИ давало наибольшую ошибку измерения максималь-

Таблица 3

Ошибка оценки максимальных размеров гормонально-неактивных опухолей для УЗИ, КТ и МРТ и уровень значимости различия ошибок оценки

Метод лучевого исследования	УЗИ	КТ	МРТ
Ошибка оценки, мм	$15,5 \pm 1,73^*$	$6,9 \pm 0,93$	$8,9 \pm 2,26$
УЗИ		$p < 0,001$	$p < 0,001$
КТ			$p > 0,05$

\* Приведены среднее арифметическое значение показателя и среднеквадратическая ошибка среднего значения ( $\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$ ).

ного размера –  $14,5 \pm 3,77$  мм, что достоверно ( $p < 0,05$ ) превышает ошибку МРТ –  $2,8 \pm 1,65$  мм. Ошибка КТ занимала промежуточное положение –  $6,4 \pm 1,89$  мм и не имела статистически значимого различия с ошибками оценки УЗИ и МРТ ( $p > 0,05$ ).

Для группы больных с феохромоцитомой МРТ показала наименьшую ошибку оценки максимального размера опухоли –  $3,74 \pm 1,84$  мм, что статистически значимо различалось с данными УЗИ и КТ ( $p < 0,05$ ). Ошибка оценки максимального размера при УЗИ и КТ практически одинакова и не имела достоверного различия ( $p > 0,05$ ).

Ошибка оценки размера опухоли у больных СИК больше для УЗИ –  $16,1 \pm 5,15$  мм, чем для КТ –  $8,9 \pm 2,41$  мм, но данные различия статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ). Ошибка оценки размеров опухоли при помощи МРТ не приводилась ввиду малого числа наблюдений пациентов данной группы.

Рассматривая все опухоли без группировки по клиническим группам, были получены следующие средние ошибки оценки максимальных размеров (табл. 4).

Наибольшая ошибка оценки максимального размера опухоли отмечалась при УЗИ –  $14,9 \pm 1,33$  мм, что статистически достоверно больше, чем ошибка КТ –  $7,3 \pm 0,74$  мм и МРТ –  $6,5 \pm 1,40$  мм ( $p < 0,001$ ). Небольшое различие в ошибках КТ и МРТ недостоверно ( $p > 0,05$ ).

Результаты анализа сравнительной эффективности лучевых методов в оценке размеров опухолей наглядно продемонстрированы на рис. 1.

УЗИ при исследовании всех типов новообразований надпочечников имело достоверно большее значение средней ошибки оценки размера опухоли, за исключением диагностики больных с феохромо-

Таблица 4

Ошибки оценки максимальных размеров опухолей для УЗИ, КТ и МРТ и уровень значимости различия ошибок оценки

Метод лучевого исследования	УЗИ	КТ	МРТ
Ошибка оценки, мм	$14,9 \pm 1,33$	$7,3 \pm 0,74$	$6,5 \pm 1,40$
УЗИ		$p < 0,001$	$p < 0,001$
КТ			$p > 0,05$

цитомой. Обращала внимание низкая эффективность УЗИ в оценке размеров опухолей малого диаметра. Диагностическая эффективность компьютерной томографии в целом близка к МРТ. Между тем отмечается расхождение для ряда клинических групп, например, больных ПГА и феохромоцитомой. МРТ показала наибольшую эффективность в оценке размеров опухолей у больных ПГА и феохромоцитомой, ошибка данного метода исследования была в 2–3 раза меньше, чем ошибка УЗИ и КТ.

Таким образом, оценку размеров опухолей надпочечников целесообразно производить с использованием методов КТ и МРТ. Для больных первичным гиперальдостеронизмом и феохромоцитомой рекомендована МРТ.

**2. Эффективность оценки структуры опухолей надпочечников.** Выполненное ранее исследование показало, что структура новообразования варьирует в зависимости от гистологического строения опухоли [4]. В связи с этим мы посчитали целесообразным оценить точность методов лучевого

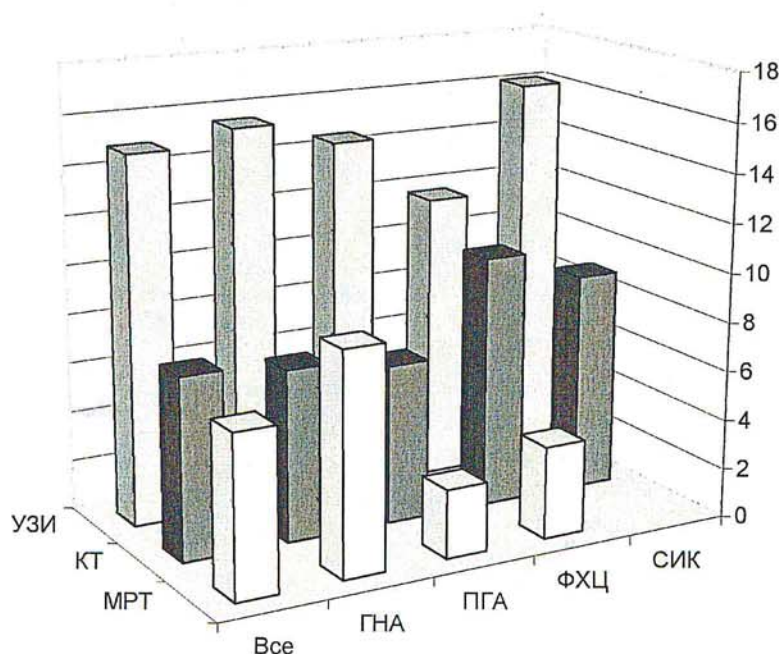


Рис. 1. Диаграмма средних ошибок оценки максимального размера опухолей надпочечников



Эффективность диагностики неоднородности структуры гормонально-неактивных опухолей методами лучевого исследования

Показатели	Вид исследования, число наблюдений		
	УЗИ, n=62	КТ, n=67	МРТ, n=20
Чувствительность	68,6%	91,2%	80,0%
Специфичность	92,3%	97,4%	98,3%
Диагностическая эффективность	81,1%	95,5%	89,3%
Уровень ложноотрицательных ответов	31,4%	8,2%	20,0%
Уровень ложноположительных ответов	7,7%	2,6%	0%

исследования в выявлении неоднородности структуры опухолей надпочечников у больных различных клиничко-морфологических групп (табл. 5).

Наибольшее значение чувствительности и диагностической эффективности имела КТ, причем эти показатели достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем соответствующие показатели УЗИ. МРТ показала наиболее высокую специфичность и наименьший уровень ложноположительных ответов (самая низкая гипердиагностика), чувствительность уступает компьютерной томографии, но достоверного различия с показателями для УЗИ и КТ нет ( $p > 0,05$ ). Более подробное рассмотрение эффективности лучевых методов при диагностике инциденталом надпочечников (с учетом гистологического типа) также подтвердило высокую чувствительность, специфичность и диагностическую эффективность КТ и МРТ в сравнении с УЗИ.

В проведенном исследовании у больных ПГА аденомы надпочечников в абсолютном большинстве случаев имели однородную структуру, что было подтверждено всеми использованными методами лучевой диагностики. Лишь у одного больного с аденокарциномой надпочечника выявлена гетерогенность структуры опухоли, подтвержденная морфологическим исследованием.

Небольшое число наблюдений опухолей с использованием МРТ у больных СИК не позволило получить характеристики эффективности для данного вида лучевой диагностики, поэтому сравнительный анализ осуществлялся для КТ и УЗИ. Оба метода продемонстрировали одинаковые показатели чувствительности (75%). Специфичность и диагностическая эффективность КТ превышала УЗИ (97,3%

и 90,9% против 85,7% и 81,8%), однако статистически достоверного различия показателей не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Определение структуры опухолей у больных с феохромоцитомой не представило затруднений для всех методов лучевой диагностики: УЗИ, КТ и МРТ показали 100% чувствительность и специфичность.

Сравнение показателей эффективности УЗИ, КТ и МРТ для выявления неоднородности структуры опухолей без группировки по клиническим группам представлено в табл. 6.

Итак, компьютерная томография имеет наилучшие показатели диагностической эффективности при выявлении неоднородности структуры опухоли: чувствительность – 92,2% и диагностическая эффективность – 95,0% достоверно ( $p < 0,05$ ) различаются с соответствующими показателями УЗИ (76,9% и 85,7%). Магнитно-резонансная томография показала меньшую чувствительность и диагностическую эффективность при незначительно большей специфичности, однако данные различия статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ).

3. *Эффективность методов лучевого исследования в выявлении капсулы новообразования надпочечника.* Необходимо отметить, что, по данным гистологического исследования удаленных новообразований, во всех рассмотренных случаях было выявлено наличие капсулы. Таким образом, мы имели возможность оценить только чувствительность методов лучевой диагностики в визуализации данного структурного элемента опухоли (табл. 7).

КТ по сравнению с МРТ и УЗИ имела наибольшую чувствительность в выявлении капсулы во всех

Таблица 6

Эффективность диагностики неоднородности структуры опухолей

Показатели	Вид исследования, число наблюдений		
	УЗИ, n=107	КТ, n=122	МРТ, n=38
Чувствительность	76,9%	92,2%	86,4%
Специфичность	93,3%	97,1%	98,0%
Диагностическая эффективность	85,7%	95,0%	93,6%
Уровень ложноотрицательных ответов	23,1%	7,8%	13,6%
Уровень ложноположительных ответов	6,7%	2,9%	0%

Чувствительность лучевых методов исследования в выявлении капсулы опухоли

Клинические группы опухолей	Вид исследования, число наблюдений		
	УЗИ	КТ	МРТ
Гормонально-неактивные опухоли	65,0% n=62	79,9% n=67	74,1% n=20
Первичный гиперальдостеронизм	54,6% n=12	73,3% n=21	55,6% n=9
Синдром Иценко-Кушинга	66,7% n=15	76,7% n=15	Н/д n=2
Феохромоцитома	75,5% n=18	94,3% n=19	93,5% n=7
Для всех опухолей	64,0% n=107	82,1% n=122	76,1% n=38

клинических группах опухолей. При этом получено статистически значимое различие между данными о чувствительности КТ и УЗИ для гормонально-неактивных опухолей надпочечников (79,9% и 65,0%), а также для всех опухолей без деления на клинические группы (82,1% и 64,0% для КТ и УЗИ соответственно). Самый высокий показатель чувствительности методов лучевой диагностики получен для выявления капсулы феохромоцитомы (УЗИ – 75,5%, КТ – 94,3%, МРТ – 93,5%).

Подробный анализ чувствительности методов лучевой диагностики в выявлении капсул инциденталом надпочечников показал, что КТ имеет наиболее высокие показатели чувствительности в группах больных с аденомами и аденокарциномами (79,5% и 87,5% соответственно). Капсула кист более отчетливо фиксировалась с помощью УЗИ (85,7%).

Таким образом, методы лучевой диагностики лучше всего позволяют визуализировать капсулу феохромоцитомы. Наибольшую чувствительность в выявлении капсулы практически всех видов новообразований надпочечников имеет КТ, наименьшую – УЗИ (за исключением визуализации капсулы кист). МРТ не продемонстрировала отличительных возможностей в визуализации капсулы новообразований. Следует заметить, что методы лучевого исследования имели невысокие показатели чувствительности в выявлении капсулы опухолей, поэтому

этот признак может иметь вспомогательное значение в дифференциальной диагностике новообразований надпочечников.

**4. Эффективность методов лучевого исследования в выявлении инвазивного роста опухолей надпочечников.** В проведенном исследовании случаи инвазии опухолей надпочечников в окружающие ткани встречались редко. По данным гистологического исследования опухолей, из 128 удаленных новообразований только в 12 выявлен инвазивный рост, что составляет 9,4%. Наиболее часто инвазивный рост отмечался при гормонально-неактивных аденокарциномах (7 из 12 случаев инвазии), в 3 наблюдениях – с феохромоцитомами и 1 случае – альдостеронпродуцирующей аденокарциномы. Результаты оценки эффективности методов лучевой диагностики в выявлении инвазии опухолей продемонстрированы в табл. 8.

Наибольшую диагностическую эффективность выявления инвазии имела МРТ (95,7%), наименьшую – УЗИ с результатом 91,0%, КТ по данному показателю приближается к МРТ (93,2%). Обращала на себя внимание низкая чувствительность УЗИ в выявлении инвазии, она составляет всего 38,8%. Ввиду малого числа случаев инвазивного распространения опухолей доказать статистическую достоверность различия показателей эффективности диагностики

Таблица 8

Эффективность диагностики инвазии опухолей лучевыми методами исследования

Показатели	Вид исследования, число наблюдений		
	УЗИ, n=107	КТ, n=122	МРТ, n=38
Чувствительность	38,8%	50,0%	60,0%
Специфичность	99,0%	98,1%	100,0%
Диагностическая эффективность	91,0%	93,2%	95,7%
Уровень ложноотрицательных ответов	69,2%	50,0%	40,0%
Уровень ложноположительных ответов	1,0%	1,9%	0,0%

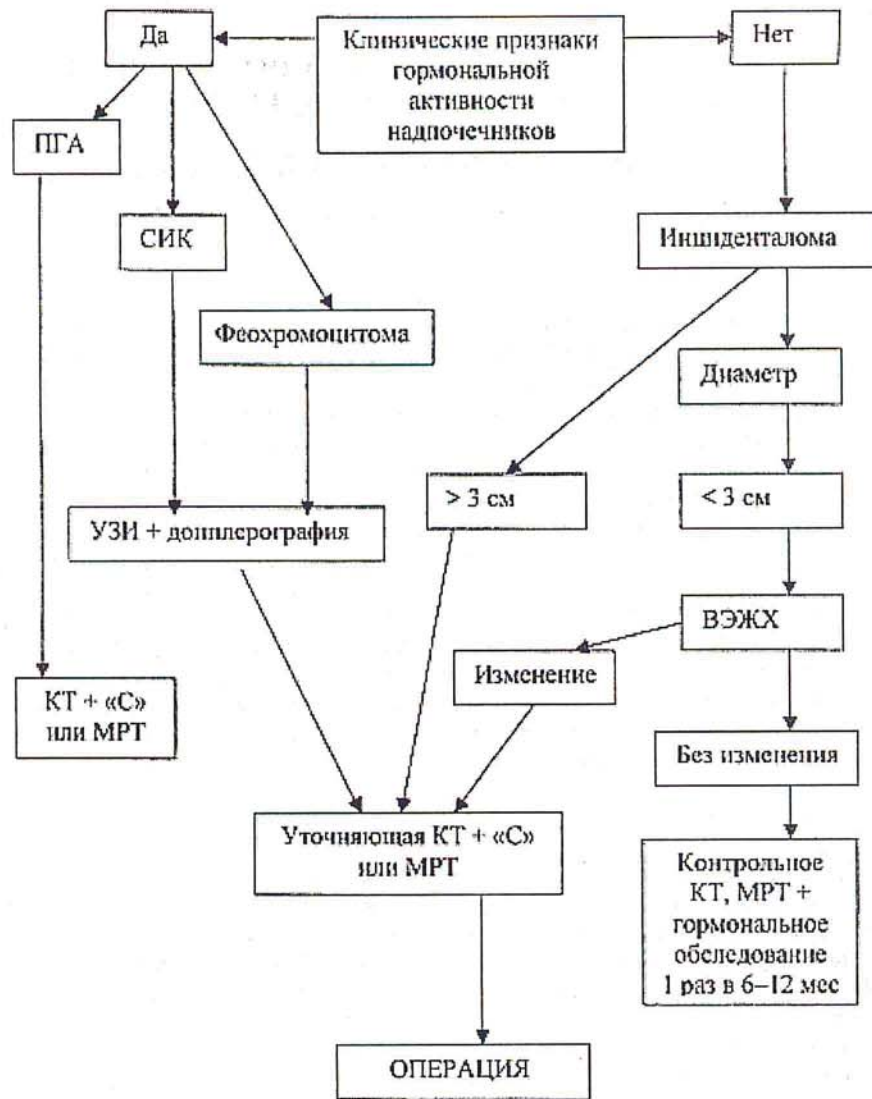


Рис. 2. Алгоритм лучевого обследования пациентов с новообразованиями надпочечников

для разных методов лучевого исследования невозможно.

Таким образом, методы лучевого исследования обладали высокими диагностическими возможностями в определении структурных элементов новообразований надпочечников, по совокупности которых можно определить морфологическую принадлежность опухоли. Наиболее эффективными диагностическими методами являются КТ и МРТ. Именно они наиболее точно характеризуют основные параметры новообразований, а их возможности сопоставимы. УЗИ позволяет составить представление о выявленной опухоли, но результаты статистического анализа данных указывают на более низкие показатели диагностической эффективности эхографии в сравнении с КТ или МРТ. Потому для улучшения качества обследования пациентов с новообразованиями надпочечников УЗИ необходимо дополнять КТ или МРТ.

На основании результатов проведенного исследования был разработан алгоритм лучевого обследования пациентов с новообразованиями надпочечников (рис. 2).

#### Литература

1. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: Гэотар, Медицина, 2000. 256 с.
2. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований: Лекции для адъюнктов и аспирантов. СПб.: ВмедА, 2002. 266 с.
3. Лядов В. Р. Основы теории вероятностей и математической статистики: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Предисловие проф. В. И. Кувакина. СПб.: Фонд «Инициатива», 1998. 108 с.
4. Смоленцева Н. В. Возможности методов лучевого исследования в диагностике новообразований надпочечников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. 21 с.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК ОСНОВНОЙ КОМПОНЕНТ ПАТОГЕНЕЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Академик РАМН БЕЛЯКОВ Н. А., ЧУБРИЕВА С. Ю.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»,  
Санкт-Петербург

**Беляков Н.А., Чубриева С.Ю.** Сахарный диабет как основной компонент патогенеза метаболического синдрома // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 116–127. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, 41.

Метаболический синдром, протекающий латентно в течение длительного времени, является ранней стадией развития сахарного диабета 2 типа. Гиперинсулинемия представляет собой компенсационный механизм, который возникает в ответ на повышение уровня глюкозы в крови. Люди, у которых развивается сахарный диабет 2 типа, обычно проходят через стадии избыточного адипогенеза, модуляции ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, инсулинорезистентности, гиперинсулиемии, увеличения нагрузки на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и стадию их повреждения, что приводит к прогрессивному снижению секреции инсулина, повышению уровня глюкозы после приема пищи и натошак. Снижение секреции инсулина, приводящее к гипергликемии, происходит довольно поздно и является отличительным признаком между пациентами с метаболическим синдромом и пациентами с явным диабетом. Модуляция ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, является ключевой фазой инициации метаболического синдрома. Далее существуют два основных пути развития метаболического синдрома: а) с сохранением функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и гиперпродукцией инсулина, которая может компенсировать резистентность к нему; б) с массивным повреждением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к прогрессивному снижению секреции инсулина и к гипергликемии.

**Ключевые слова:** метаболический синдром; сахарный диабет; инсулинорезистентность; гиперинсулинемия; ядерные рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR).

**Belyakov N. A., Tchoubrieva S. Yu.** Relationship of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 116–127. St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, St.-Petersburg, 191015.

Metabolic syndrome, being latent for a long time, is an early stage of type 2 diabetes mellitus. Hyperinsulinemia is a compensation mechanism starting at blood glucose elevation. Type 2 diabetes mellitus development usually includes cascade of excessive adipogenesis, peroxisome proliferator activated receptors modulation, insulin resistance, hyperinsulinemia, pancreatic beta-cells overload and damage, that causes progressive reduction of insulin secretion, postprandial and fasting blood glucose elevation. Reduction of insulin secretion, resulting in hyperglycemia, occurs rather late and serves as a landmark between metabolic syndrome and overt diabetes. Peroxisome proliferator activated receptors modulation is a key phase of metabolic syndrome initiation. There are two further directions of metabolic syndrome development: a) pancreatic beta-cells survival and insulin hyperproduction compensating insulin resistance; b) massive damaging of pancreatic beta-cells resulting in progressive reduction of insulin secretion and hyperglycemia.

**Key words:** metabolic syndrome, diabetes mellitus, insulin resistance, hyperinsulinemia, peroxisome proliferator activated receptors (PPAR).

### Проблема сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома в современном мире

Сахарный диабет 2-го типа (СД-2) является глобальной проблемой здравоохранения XXI века с большим количеством микро- и макрососудистых осложнений и высокой смертностью. В настоящее время 5,1% населения земного шара страдает сахарным диабетом, в основном СД-2, который составляет 97% всех случаев диабета [13]. Предполагается, что к 2010 г. количество больных СД может составить 230 млн человек, к 2025 г. – 333 млн человек [31]. Частота встречаемости СД-2 в Европе – от 3 до 10%; нарушение толерантности к углеводам может быть диагностировано у 14% взрослого населения мира. В Австралии распространенность сахарного диабета

составила 7,4%, при этом в 90% случаев СД-2; нарушения метаболизма глюкозы (нарушений толерантности к глюкозе и нарушенной гликемии натощак) встречаются у 16,4% населения [30]. В США 5% населения [69], в Тонге 15,1% страдает СД-2 [23]. В Монголии СД отмечается у 2,9% населения; нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) присутствует у 10,2% [63]. В России около 8 млн (5%) человек страдает сахарным диабетом, из них 90% – СД-2. В Литовской Республике распространенность СД-2 составила 5,0%, НТГ – 22,3%, нарушенной гликемии натощак – 10,8% [6].

Фактическая распространенность сахарного диабета в 2–3 раза превышает его регистрируемую распространенность при обращаемости. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что только в

США насчитывалось более 10 млн больных СД-2 и 5,4 млн человек, у которых диабет не был документирован в медицинских учреждениях. От 30 до 90% больных СД-2 не знают о своей болезни. В Монголии [63] и Австралии [30] на один случай выявленного СД приходится один случай скрытого. В других странах доля нераспознанного СД еще выше – 80% в Тонге [23] и 60–90% в Африке [12].

Исследователи указывают на увеличение доли СД-2 среди детского населения. Так, в США заболеваемость СД-2 среди подростков по сравнению с 1982 г. увеличилась в 10 раз. При этом среди подростков с впервые выявленным заболеванием отмечается ожирение со средним значением индекса массы тела (ИМТ) 37 кг/м<sup>2</sup>. В проспективном исследовании было показано, что у 11% подростков 10–18 лет был выявлен СД-2, в большинстве случаев у лиц с избыточной массой тела и ожирением [25]. Предполагается, что механизмы развития СД-2 при ожирении у подростков могут быть такими же, как и у взрослых людей [29].

В настоящее время широкая распространенность метаболического синдрома (МС) приобретает характер эпидемии. Исследования, выполненные в Финляндии и Швеции (2001), установили, что МС встречается у 10–15% лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, у 42–64% лиц с нарушенной гликемией натощак/НТГ и у 78–84% пациентов с СД-2 [43]. По данным J. Despres и A. Marette (1994), распространенность МС составляет 15–20%, а согласно данным A. Natali и E. Ferrannini (2004) – 15–25% [28, 52]. Распространенность МС среди китайцев в возрасте старше 20 лет составила 10,2% [44]; среди корейцев – 20% [55]. Распространенность МС в Hoorn Study (2005) по критериям Американских клинических рекомендаций по лечению взрослых (NCEP-АТР III, 2001) составила 19% у мужчин и 26% у женщин. При использовании критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999) и Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ, 2002) распространенность МС составила 32 и 41% у мужчин и 26 и 35% у женщин соответственно [26]. Распространенность МС в Финляндии составила 13% по критериям NCEP-АТР III, 9,8% – по критериям Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR, 1999) и 14,3% – по критериям Международной федерации диабетологов (IDF, 2005) [50].

В США (2002) метаболический синдром с учетом возраста присутствует у 23,7% взрослого населения с некоторым превалированием у мужчин (24%) (у женщин – 23,4%) [33]. Однако распространенность МС в популяции афроамериканцев на 57% выше у женщин, чем у мужчин, а среди американок мексиканского происхождения на 26% выше, чем у

мужчин той же этнической группы. Проявления МС были выявлены у американских подростков 9–19 лет как при наличии ожирения, так и без него. Так, по данным S. Cook и соавт. (2003), у 4% подростков с нормальной массой тела и почти у 30% подростков с ожирением встречаются клинические проявления МС [24]. Присутствие МС прогрессивно возрастает от 5% у мужчин и 6% у женщин с нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>), соответственно от 22% и 28% у лиц с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) и от 60% и 50% при ожирении (ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>) [56].

В исследовании M.R.G. Araneta и соавт. (2000) среди женщин филиппинского происхождения ожирение (ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) отмечалось лишь в 8,8% случаев, а среди женщин белой расы – в 14% случаев [14]. При этом у женщин филиппинского происхождения были отмечены пониженное содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в крови и более высокая распространенность СД 2-го типа (36% по сравнению с 9% у женщин белой расы) и метаболического синдрома (34% против 13%). Таким образом, у лиц азиатского происхождения МС может развиваться при отсутствии ожирения. По критериям ВОЗ, разработанным для этнических групп Азиатско-Тихоокеанского региона, у женщин репродуктивного возраста, проживающих в данном регионе, МС отмечается в 8,7% случаев при ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>. В целом у женщин азиатского происхождения МС отмечается при нормальной массе тела в 3,1% случаев, при избыточной массе тела – в 16,4% случаев, при ожирении – в 19,2% случаев. В популяции китайцев абсолютный риск развития СД, НТГ и МС был повышен у взрослых лиц с ИМТ более 23 кг/м<sup>2</sup> [44].

По данным эпидемиологических исследований, СД-2, связанный с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью (ИР), чаще встречается у индейцев Пима или американцев мексиканского и японского происхождения, чем среди людей европеоидной расы. Самая высокая распространенность МС была отмечена у азиатов: по критериям ВОЗ у 46% мужчин и 31% женщин; по критериям АТР III-NCEP у 29% и 32% соответственно. Самая низкая распространенность МС была установлена у женщин европейского происхождения: по критериям ВОЗ у 9%; по критериям АТР III-NCEP у 14% [65].

Вероятность развития как метаболического синдрома, так и СД-2 значительно увеличивается с возрастом. По данным N. Mattsson и соавт. (2007), распространенность МС у лиц мужского пола увеличилась в 4 раза и нарастала с возрастом от 4 до 25,2% (24–39 лет) по критериям IDF (2005). У 24-летних мужчин в течение 15 лет распространенность МС возросла от 1,0 до 7,5% [50]. Частота встречаемости

МС среди лиц 20–29 лет составляет 6,7%, в возрасте 60–69 лет – 43,5% и в возрасте 70 лет и старше – 42,0% [33], более 20% лиц старше 60 лет имеют СД-2 [30].

Фактическая распространенность МС, так же как и СД-2, превышает его регистрируемую распространенность. В Италии при обследовании населения по критериям NCEP-АТР III (2001) и Международной федерации диабетологов (IDF, 2005) МС оказался недиагностированным у 16,4% и 28,0% соответственно. В частности, недиагностированный МС имел место у 5,2% и 8,9% лиц с нормальной массой тела, у 26,6% и 45,3% у лиц с избыточной массой тела или ожирением. При этом у 52% лиц с повышенной массой тела в 85% был выявлен МС и у 19% лиц с нормальной массой тела и низкой физической активностью в 12,5% случаев диагностирован МС [20]. Эпидемиология МС в различных регионах подробно освещена в обзоре Е.В. Шляхто и А.О. Конради (2007) [11].

По нашим данным, частота полного МС среди лиц женского пола составила 26% для подросткового и 54% для репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. У мужчин в возрасте 40–60 лет, страдающих ишемической болезнью сердца, полный метаболический синдром отмечался в 62% случаев.

#### **Необходимость исследования клинических проявлений, диагностических критериев и патогенеза метаболического синдрома**

Во многих исследованиях подтвержден высокий риск развития СД-2 у пациентов с метаболическим синдромом. Так, относительный риск развития диабета спустя 8 лет был в 4 раза повышен во Framingham Heart Study Offspring Study [68]; в 3,5 раза – в WOSCOPS [59]; в 2 раза – в Strong Heart Study [58]; в 5,9 раза повышен при сочетании 3 компонентов и в 17,9 раза – при сочетании 4 и более компонентов метаболического синдрома в Beaver Dam Study [46]; в 1,5 раза – в Pima Indian Study [38] и в 6,3 раза – в San Antonio Heart Study [48]. Другие исследования также подтвердили высокий риск развития СД-2 у пациентов с МС.

Недавно для критериев NCEP-АТР III и IDF с помощью факторного анализа было выявлено 2 весомых фактора. Фактор 1, ассоциированный с гипергликемией натощак, артериальной гипертензией и окружностью талии, помогал идентифицировать лиц с МС гораздо лучше, чем фактор 2 (гипоальфахолестеринемия и гипертриглицеридемия). Когда дислипидемией считали низкий уровень ХСЛПВП и высокий уровень триглицеридов, то для обоих критериев определялся всего один весомый фактор. При этом структура данного фактора сохранялась и при до-

бавлении гиперурикемии в качестве 5-го компонента МС. Такое модифицированное определение МС не уступало критериям NCEP-АТР III и IDF при диагностике НТГ и повышения АлАТ. Таким образом, модификация критериев NCEP-АТР III и IDF необходима для выявления одного фактора. Альтернативные определения МС, включающие дополнительные компоненты (такие как гиперурикемия), полностью соответствуют структуре одного фактора и не уступают оригинальным критериям [49].

Риск развития СД-2 у лиц европейского происхождения в пересчете на популяцию составил 60% у мужчин и 45% у женщин, что указывает на то, что большая доля заболевших СД-2 имели ранее МС. При этом отмечался больший риск развития именно СД-2, чем сердечно-сосудистых заболеваний, что указывает на важность развития ИР в патогенезе метаболического синдрома [68]. Эти данные важны для профилактики, коррекции образа жизни и применения лекарственных препаратов с целью эффективного предотвращения или замедления развития заболевания.

Метаболический синдром, протекающий латентно в течение длительного времени, является одновременно и ранней стадией развития СД-2 и атеросклероза. До настоящего момента этиология МС остается до конца не установленной. Было предпринято несколько попыток разработки диагностических критериев МС. В табл. 1 представлен обобщенный вариант компонентов МС и их характеристика по различным критериям.

При принятии критериев 2005 г. Международной федерацией диабетологов, в которых достаточно превышения уровня глюкозы в плазме крови натощак более 5,6 ммоль/л, особо подчеркивается актуальность исследования проявлений МС в разных этнических группах по всему миру с целью дальнейшего дополнения и уточнения критериев МС.

Таким образом, изучение особенностей клинических проявлений, диагностики и патогенеза метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний, имеет большое клиническое значение, так как, с одной стороны, это состояние может быть обратимым, т. е. при соответствующей профилактике и лечении можно предотвратить или уменьшить выраженность основных его проявлений, а с другой стороны, оно предшествует и способствует возникновению таких заболеваний, как СД-2 и атеросклероз.

#### **Этапы определения понятия «метаболический синдром», имеющего в своем составе НТГ и СД 2-го типа**

Взаимосвязь между ожирением и СД была впервые описана А. Bouchardat в 1875 г. [21]. Отечественные ученые, такие как Г. Ф. Ланг (1922) и Е. М. Тареев

Компоненты метаболического синдрома и их характеристика по различным критериям

Компоненты МС	Количественная характеристика
<p><i>Нарушения углеводного обмена</i></p> <p>1. Гликемия натощак</p> <p>2. Нарушенная толерантность к глюкозе</p> <p>3. Инсулинорезистентность</p> <p>4. Гиперинсулинемия</p> <p>5. Сахарный диабет 2-го типа</p>	<p><math>\geq 6,1</math> ммоль/л (<math>\geq 110</math> мг/дл) и <math>&lt; 7,0</math> (<math>\geq 126</math> мг/дл) <sup>(1)</sup></p> <p><math>\geq 6,1</math> ммоль/л (<math>\geq 110</math> мг/дл) <sup>(2) (6)</sup></p> <p><math>\geq 5,6</math> ммоль/л (<math>\geq 100</math> мг/дл) <sup>(5)</sup></p> <p><math>&lt; 7,0</math> ммоль/л (<math>&lt; 126</math> мг/дл) натощак и <math>\geq 7,8</math> ммоль/л (140 мг/дл) и <math>&lt; 11,1</math> ммоль/л (200 мг/дл) через 2 часа после нагрузки глюкозой <sup>(1)</sup></p> <p><math>\geq 7,0</math> ммоль/л (126 мг/дл) натощак и <math>\geq 11,1</math> ммоль/л (200 мг/дл) через 2 часа</p>
<p><i>Нарушения липидного обмена</i></p> <p>1. Триглицериды</p> <p>2. ХС ЛПВП</p>	<p><math>\geq 1,7</math> ммоль/л (150 мг/дл) <sup>(1) (2) (3) (4) (5)</sup></p> <p><math>&gt; 2,0</math> ммоль/л <sup>(6)</sup></p> <p><math>&lt; 0,9</math> ммоль/л (35 мг/дл) для мужчин, <math>&lt; 1,0</math> ммоль/л (39 мг/дл) для женщин <sup>(1) (4)</sup></p> <p><math>&lt; 1,03</math> ммоль/л (<math>&lt; 40</math> мг/дл) для мужчин; <math>&lt; 1,29</math> ммоль/л (<math>&lt; 50</math> мг/дл) для женщин <sup>(2) (5)</sup></p> <p><math>&lt; 0,9</math> ммоль/л (35 мг/дл) для мужчин; <math>&lt; 45</math> мг/дл для женщин <sup>(3)</sup></p> <p><math>&lt; 1,0</math> ммоль/л (39 мг/дл) <sup>(6)</sup></p>
<p><i>Абдоминальное ожирение</i></p>	<p>отношение талия-бедро (ОТБ): муж. <math>&gt; 0,9</math>; жен. <math>&gt; 0,85</math> и/или ИМТ <math>&gt; 30</math> кг/м<sup>2</sup> <sup>(1)</sup></p> <p>окружность талии: муж. <math>&gt; 102</math> см, жен. <math>&gt; 88</math> см <sup>(2) (3)</sup></p> <p>окружность талии: у мужчин <math>\geq 94</math> см; у женщин <math>\geq 80</math> см европейского происхождения <sup>(5) (6)</sup></p>
<p><i>Артериальная гипертензия</i></p>	<p><math>&gt; 160/90</math> мм рт. ст. <sup>(1)</sup></p> <p><math>\geq 130/85</math> мм рт. ст. <sup>(2) (3) (5)</sup></p>
<p><i>Дополнительные критерии</i></p>	<p>Микроальбуминурия <sup>(1) (3)</sup></p> <p>Гиперурикемия <sup>(3)</sup></p> <p>Гиперкоагуляция <sup>(3)</sup></p> <p>Синдром поликистозных яичников <sup>(3)</sup></p> <p>Дисфункция эндотелия <sup>(3)</sup></p> <p>Ишемическая болезнь сердца <sup>(3)</sup></p>

*Примечание.* 1) Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ, 1998); 2) Американские клинические рекомендации по лечению взрослых (NCEP-ATP III, 2001); 3) Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE, 2002); 4) модифицированные критерии ВОЗ; 5) критерии Международной федерации диабетологов (IDF, 2005); 6) критерии Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR, 1999).

(1948), также обратили внимание на частое сочетание артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, нарушений липидного и пуринового обмена [8, 9]. В течение многих лет пациенты с нарушениями нескольких видов обмена при сочетании ожирения, СД и артериальной гипертензии лечились во многих клиниках, и для врачей это обстоятельство стало достаточно привычным. Разными авторами для описания данного комплекса нарушений было предложено большое количество названий: синдром инсулинорезистентности [37], плюриметаболический синдром [27], дисметаболический синдром [35] и др. Термин «синдром инсулинорезистентности» отражает центральную роль ИР в развитии указанных нарушений. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала к использованию термин «метаболический синдром», так как многими авторами пред-

полагается центральная роль скорее абдоминального ожирения, чем ИР в развитии данной патологии.

В настоящее время, рассматривая клинические проявления МС, мы имеем дело не столько с симптомами, сколько с сочетанием нескольких заболеваний, которые объединяются понятием хронического метаболического дисбаланса. Метаболический дисбаланс затрагивает несколько видов обмена – углеводный, жировой, белковый, а также связанные с ними электролитный, пуриновый и др. Возникающие при этом нарушения приводят к развитию различных заболеваний: атеросклероза с поражением сосудов и развитием ишемических нарушений в органах и тканях, СД-2 и др. Ранее отдельные звенья МС рассматривались нашей исследовательской группой в ряде публикаций [1–5, 10].

МС можно рассматривать как сочетание различных метаболических нарушений и/или заболеваний с патологическими проявлениями. Поскольку в одну совокупность объединили на равных правах заболевания (нозологические формы), симптомы и патологические проявления, ранее нами было предложено распределить эти компоненты на несколько уровней патогенеза метаболического синдрома (схема 1) [2].

При наличии нескольких уровней патогенеза МС необходимо различать причины развития процесса (прежде всего, генетические) и запускающие факторы (например, гиподинамия и хронический стресс), которые могут действовать на разных уровнях. Исходя из этого подхода, определение МС может выглядеть следующим образом:

Метаболический синдром – это совокупность нарушений гормональной регуляции углеводного, жирового, белкового и других видов обмена, которые в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности и внешнего воздействия (снижение физической активности, стресс, избыточное высококалорийное питание и др.) могут привести к развитию различных заболеваний, в частности СД-2, гипертонической болезни, ожирения, атеросклероза, и последующих осложнений преимущественно ишемического генеза, а также к развитию подагры, неалкогольного стеатоза печени и др.

### Инсулинорезистентность как основной механизм развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа

Инсулинорезистентность предшествует развитию СД-2. Однако следует признать, что как незначитель-

ная, так и тяжелая ИР может быть обнаружена у лиц, у которых никогда в течение жизни не развивается диабет. Многочисленные проведенные исследования указывают на генетические факторы как источник большинства этих нормальных вариаций ИР [62].

Стимулируемый инсулином захват глюкозы имеет широкую вариабельность между индивидуумами. Большое разнообразие нормальных вариаций подтверждено С. Hollenbeck и G.M. Reaven (1987), которые измеряли *in vivo* чувствительность инсулина, используя эугликемический клэмп-тест, в группе здоровых людей без ожирения и с нормальной толерантностью к глюкозе. Было показано, что степень ИР, наблюдаемая у нормальных индивидуумов, может равняться той, что отмечена у пациентов с СД-2 [41].

Инсулинорезистентность – ключевая стадия метаболического синдрома, которая является основным фактором в развитии СД-2 [64]. По современным представлениям, ИР может быть обусловлена необратимыми (первичные нарушения) и обратимыми (вторичные нарушения) факторами.

К обратимым факторам относятся: возраст (пубертат, беременность, пожилой возраст), употребление большого количества жирной пищи, гиподинамия, стрессы, алкоголь, курение, а также эндокринные заболевания, например, синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы, глюкагонома, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз.

К необратимым относятся генетические факторы ИР (нарушение рецепторных и пострецепторных сигнальных механизмов действия инсулина). За последние годы появилось значительное количество работ, посвященных изучению роли генетичес-

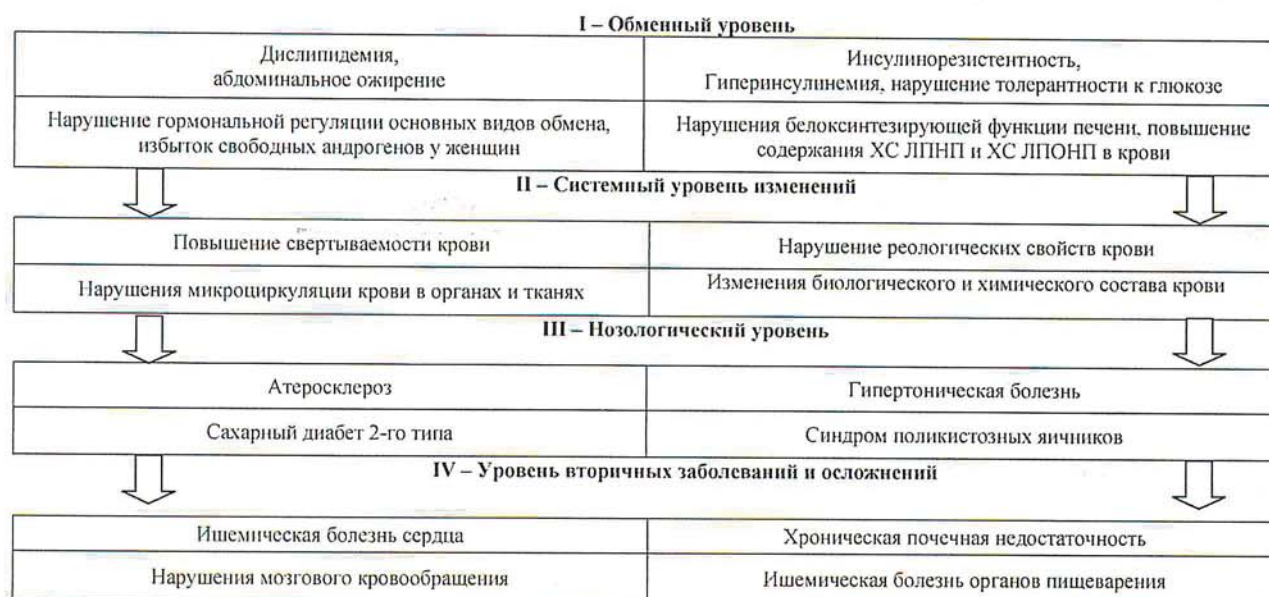


Схема 1. Уровни патогенеза метаболического синдрома [Беляков Н.А. и др., 2005]



ких аномалий при нарушениях обмена липидов и глюкозы, принимающих участие в патогенезе МС и СД-2. Можно полагать, что генетические механизмы или способствуют развитию ИР, или снижают возможности компенсации различных нарушений, вызванных ИР. Генетические факторы риска могут заключаться в конституциональных особенностях состава мышечных волокон, распределения жира, активности и чувствительности к инсулину основных ферментов углеводного и жирового обмена. Ключевым вопросом остается, является ли это генетическое влияние, главным образом, результатом действия большого количества генов, каждый из которых лишь незначительно влияет на чувствительность к инсулину (так называемые полигены), или результатом действия относительно малого количества генов с мощным влиянием.

Имеются многочисленные доказательства, что наиболее распространенные формы ИР находятся под сильным влиянием наследственности. Эта концепция подтверждается с разных сторон. Во-первых, не имеющие диабета родственники у пациентов с СД-2 имеют более выраженную ИР, чем в контрольной группе людей, не имеющих сахарного диабета. Во-вторых, вариабельность чувствительности к инсулину внутри семей значительно меньше, чем между семьями, и в третьих, на основании исследования близнецов и расширенных родословных было выявлено, что ИР имеет существенную наследственную составляющую [62].

Во многих исследованиях отмечено, что не имеющие диабета родственники пациентов с СД-2 имеют и более высокий уровень инсулина, и более выраженную ИР, чем в контрольной группе. Концентрация инсулина натощак среди не имеющих диабета мексиканцев резко нарастает в зависимости от наличия или отсутствия СД-2 у одного или обоих родителей [36]. Так как пациенты с СД-2 почти всегда имеют ИР, эти результаты подразумевают, что ИР встречается более часто среди потомков пациентов с СД-2.

К. Osei и соавт. (1991) было установлено, что чувствительность к инсулину ( $S_I$ ) у лиц без диабета, но имеющих СД-2 по крайней мере у одного из родителей, была на 45% ниже, чем у представителей контрольной группы соответствующего возраста, пола и массы тела, но не имеющих семейного анамнеза по диабету [54]. Эти исследователи пришли к выводу, что семейный анамнез обуславливает 27% вариабельности чувствительности к инсулину. Характерно, что в данном исследовании не было обнаружено различий эффективности глюкозы ( $S_G$ ), которая отражает инсулиннезависимую утилизацию глюкозы. Однако в другом исследовании с использованием метода минимальной модели не было об-

наружено различий чувствительности к инсулину между лицами без диабета, но с наличием диабета у обоих родителей, и контрольной группой [45].

Сниженная чувствительность к инсулину у здоровых родственников родителей с СД-2 была также продемонстрирована при использовании метода эугликемического клэмпса. В Финляндии J. Eriksson и соавт. (1989) провели сравнительный анализ чувствительности к инсулину среди здоровых родственников первой степени пациентов, страдающих диабетом, и лиц контрольной группы, совпадающих по остальным параметрам, но без семейного анамнеза по диабету [32]. В результате исследования отмечалось ступенчатое снижение стимулируемой инсулином утилизации глюкозы при переходе от контрольной группы в начале к здоровым родственникам лиц с диабетом, потом к родственникам, имеющим НТГ, и далее к лицам с явным диабетом. Такое снижение почти полностью обусловлено уменьшением неокислительной утилизации глюкозы, которая снижена примерно на 50% у родственников лиц с диабетом, как имеющих нарушенную толерантность к глюкозе, так и без нее. И действительно, неокислительная утилизация глюкозы у родственников первой степени снижена почти как у самих пациентов. И наоборот, окисление глюкозы у родственников и в контрольной группе почти не отличается, и очень незначительно, хотя и статистически значимо, снижено у пациентов с явным диабетом. В данном исследовании секрецию инсулина также оценивали по методу гипергликемического клэмпса и обнаружили, что у родственников первой степени с нормальной толерантностью к глюкозе она не отличается от нормы. У родственников с НТГ была снижена первая фаза секреции инсулина, хотя вторая фаза оставалась в норме.

Другим подходом к оценке функции островковых  $\beta$ -клеток и чувствительности к инсулину является «продолжительная инфузия глюкозы с модельной оценкой» («continuous infusion of glucose with model assessment») – SIGMA. Применяя данный метод, S. P. O'Rahilly и соавт. (1986) обследовали не имеющих диабета родственников первой степени лиц с СД-2 и обнаружили у них снижение чувствительности к инсулину по сравнению с контрольной группой [53]. Как и в упоминавшемся исследовании J. Eriksson и соавт. (1989), функция островковых клеток у родственников с НТГ была снижена.

Сниженная чувствительность к инсулину также была обнаружена у родственников первой степени лиц китайского происхождения, страдающих СД-2. L.T. Ho и соавт. (1989) провели сравнительный анализ не имеющих диабета потомков, у которых по крайней мере один из родителей страдал СД-2, и контрольной группой не имеющих диабета лиц, у которых оба родителя имели нормальную толерантность

к глюкозе [40]. У потомков были отмечены более высокие уровни глюкозы плазмы крови, несмотря на достижение слегка повышенного уровня инсулина. Это свидетельствует о том, что у них значительно более выражена ИР, чем в контрольной группе. Эта категория представляет особый интерес по причине наличия у них нормальной массы тела (ИМТ около 21 кг/м<sup>2</sup>). Это может указывать на то, что наблюдаемое у родственников лиц с диабетом увеличение ИР не всегда зависит от ожирения.

Развитию ИР может способствовать нарушенная экспрессия ряда генов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы и липидов: субстрата-1 инсулинового рецептора (IRS-1); гликогенсинтетазы; гормоночувствительной липазы;  $\beta_3$ -адренорецепторов; липопротеидлипазы; фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ); разобщающего протеина-1; ангиотензин-превращающего фермента; протеина-2, связывающего жирные кислоты (FABP2), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (увеличение экспрессии Rad-белка и разобщающего протеина-1 как ингибиторов тирозинкиназы инсулиновых рецепторов в мышечной ткани).

Первоначально наследственный характер ИР был подтвержден при развитии СД-2 у монозиготных близнецов, у которых сопряженность по этому заболеванию достигала 90%. В дальнейшем были установлены возможные генетические причины развития ИР. Так, был идентифицирован полиморфизм структуры  $\beta_3$ -адренорецептора (замена триптофана на аргинин в 64-м кодоне), и установлена связь этой мутации с развитием ИР [34]. Известно, что  $\beta_3$ -адренорецептор активирует гормоночувствительную липазу, которая приводит к гидролизу триглицеридов и появлению в циркуляции свободных жирных кислот, способствующих развитию ИР в печени и мышечной ткани. Некоторые исследователи подтвердили, что мутация Trp64Arg в гене  $\beta_3$ -адренорецептора может играть определенную роль в формировании нарушения чувствительности периферических тканей к инсулину [7]. Однако другие исследователи не выявили связи между полиморфизмом  $\beta_3$ -адренорецепторов и ожирением [61]. Был обнаружен полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора, который связан с увеличением секреции кортизола, а также полиморфизм генов допаминовых и лептиновых рецепторов, который может быть связан с повышенной активностью симпатического отдела нервной системы при МС. Обратная связь в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе становится неэффективной при полиморфизме в 5 локусе гена глюкокортикоидного рецептора. Это нарушение сопровождается ИР и абдоминальным ожирением и отмечается у 14% мужского населения Швеции [19].

Одним из генов, для которых были получены относительно непротиворечивые результаты, является ген протеина-2, связывающего жирные кислоты (FABP2), экспрессия которого происходит в тонкой кишке. Свидетельства в пользу того, что генетическая вариабельность локуса FABP2 может играть роль в развитии ИР, были впервые доложены М. Prochazka и соавт. (1993), которые провели анализ сцепления ИР, определяемой методом зугликемического клэмп-а, в парах родных братьев и сестер среди индейцев Пима, не страдающих диабетом [57]. У родных братьев и сестер, которые имели оба одинаковых аллеля в области хромосомы 4q26-31, была выявлена более сходная концентрация инсулина в крови натощак и максимальный эффект действия инсулина, чем у тех, у кого в данной области был только один или вообще не было одинаковых аллелей. Среди американцев мексиканского происхождения В.Д. Mitchell и соавт. (1995) провели комбинированный анализ сегрегации и сцепления концентраций инсулина через 2 ч после нагрузки глюкозой и обнаружили сцепление данного признака с микросателлитным маркером, плотно связанным с локусом FABP2 [51]. При построении оптимальной модели оказалось, что данный локус обуславливает 32% общей фенотипической вариабельности 2-часовых концентраций инсулина. L. J. Vaier и соавт. (1995) идентифицировали вариант гена FABP2, который предположительно ассоциирован с ИР [16]. Этот вариант характеризуется заменой треонина на аланин в 54 кодоне данного гена. Треонинсодержащий вариант относительно широко распространен в популяции, встречаясь приблизительно у 30% как индейцев Пима, так и людей белой расы. Этот аллель ассоциирован *in vivo* с более высокими уровнями инсулина натощак, с увеличенной скоростью окисления жиров и со сниженной скоростью стимулированного инсулином захвата глюкозы при измерении по методу зугликемического клэмп-а. Более того, треонинсодержащий белок имеет в 2 раза более высокий аффинитет к жирным кислотам с длинной цепью, чем аланинсодержащий вариант.

В трех европейских популяциях (Финляндия, Уэльс и Великобритания в целом) не было найдено ассоциации между либо ИР, либо уровнем инсулина при оценке по гомеостатической модели и полиморфизмом тринуклеотидных повторов, сцепленных с геном FABP2 [42]. Однако при объединении данных из трех популяций была отмечена значимая ассоциация между одним из аллелей и СД-2. Важно подчеркнуть, что в данном исследовании проводился анализ ассоциаций среди лиц без родственных связей, и в гораздо меньшей степени – анализ сцепления среди родственников. Даже если функциональный вариант гена FABP2 вносит свой вклад в развитие ИР, ассоциации данного типа не были бы обнаружены, если

бы исследуемый маркер не находился в неравновесности по сцеплению с функциональным участком.

Следует отметить, что для всех этих генов не было достигнуто консенсуса по их относительной роли (если таковая вообще существует) в качестве причины ИР. Почти во всех случаях дополнительные исследования полиморфизма генов-кандидатов в других популяциях не подтверждали первоначальные результаты, а в некоторых случаях значимая ассоциация наблюдалась только в подгруппах популяции (например, при ожирении).

#### **PPAR – ключевой момент инициации метаболического синдрома и развития сахарного диабета 2-го типа**

После открытия ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), стал более понятен патогенез метаболического синдрома [15, 18]. PPAR представляют собой активированные лигандом факторы транскрипции, принадлежащие к суперсемейству ядерных рецепторов, которые включают также рецепторы к стероидам и гормонам щитовидной железы. Являясь факторами транскрипции, PPAR регулируют экспрессию многочисленных генов и оказывают влияние на контроль уровня глюкозы, метаболизм липидов, тонус сосудов, воспаление [64].

В настоящее время известно 3 подтипа ядерных рецепторов PPAR:  $\alpha$  (NR1C1),  $\gamma$  (NR1C3) и  $\delta$  (известного как  $\beta$ , или NR1C2).

Первыми были идентифицированы PPAR $\alpha$ , которые были обнаружены в печени, сердце, скелетных мышцах, проксимальных канальцах почек, жировой ткани, в эндотелии сосудов [64]. Активированные PPAR $\alpha$  стимулируют экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм жирных кислот и метаболизм липопротеинов. Активаторы PPAR $\alpha$ , типа нормолипидемической фибровой кислоты, снижают концентрацию триглицеридов, увеличивая экспрессию липопротеинлипазы и уменьшая концентрацию apo C-III. Кроме того, они увеличивают количество ХС ЛПВП, увеличивая экспрессию apo A-I и apo A-II. Активация PPAR $\alpha$  фибровыми кислотами улучшает чувствительность к инсулину и снижает тромбоз и воспаление в сосудах. Лиганды PPAR $\alpha$  также являются медиаторами потенциальных защитных изменений в экспрессии нескольких белков, не участвующих в метаболизме липидов, но вовлеченных в патогенез заболеваний сердца. Результаты клинических исследований с использованием фибратов (безафибрата и гемфиброзила) свидетельствуют о том, что эти препараты могут обладать существенным защитным эффектом по отношению к патологии сердечно-сосудистых заболеваний [67]. В настоящее время

PPAR $\alpha$  являются мишенью для гиполипидемической терапии с использованием фибратов.

При последующих клонированиях были обнаружены  $\gamma$  и  $\delta$  – изоформы ядерных рецепторов PPAR. Ген PPAR $\gamma$  кодирует продукцию двух протеинов (PPAR $\gamma$ 1 и PPAR $\gamma$ 2). PPAR $\gamma$  были экспрессированы в основном в жировой ткани (PPAR $\gamma$ 2) и в меньшей степени в макрофагах, мышцах и печени. Активация изоформ PPAR $\gamma$  улучшает чувствительность к инсулину, снижает воспаление, уровни свободных жирных кислот в плазме и уровень артериального давления. Они ингибируют атерогенез, улучшают функцию эндотелия, что снижает сердечно-сосудистую заболеваемость. Группа тиазолидиндионов, инсулин-сенситизирующих (сенситайзеров) препаратов, представляет собой PPAR $\gamma$ -лиганды, которые оказывают положительное действие на липидный обмен у пациентов с диабетом и ингибируют прогрессирование атеросклероза в экспериментах на животных.

Было показано, что PPAR $\gamma$  играют ключевую роль в адипогенезе, и сделано предположение о том, что он является основным регулятором реализации «экономной генетической программы», способствующей эффективному сохранению энергии. Согласно гипотезе о «генах экономии», выживание в условиях отсутствия регулярного питания требует увеличения хранения избыточной энергии, например, в виде брюшного жира. Реализация данного генотипа, направленного на сохранение энергии, при избытке пищи является вредным и вызывает резистентность к инсулину и впоследствии СД-2 [15].

Помимо PPAR, существует множество других потенциальных «генов экономии», включая те, которые регулируют липолиз или кодируют бета3-адренергический рецептор, гормончувствительную липазу и липопротеинлипазу. СД-2 развивается как следствие столкновения между защитными механизмами в определенных условиях («генами экономии») и неадекватными условиями окружающей среды (избыток продуктов питания и гиподинамия).

Кроме метаболической функции (сахарный диабет и ожирение), PPAR $\gamma$  являются мощным регулятором общей транскрипции многочисленных клеточных процессов, оказывая значительное влияние на контроль клеточного цикла, канцерогенез, воспаление, атеросклероз и иммуномодуляцию. Это способствует исследованиям первичной связи данного рецептора с адаптацией клеточного и тканевого гомеостаза к энергетическим запасам организма [64].

PPAR $\delta$  были обнаружены 15 лет назад [47, 60], однако их широкое распространение в тканях организма свидетельствовало о выполнении ими общих функций [47]. Недавно методом выключения действия данного гена (knock-out) у мышей были обнаружены множественные аномалии, включая дефекты

плаценты, вызывающие гибель плода; уменьшение массы жировой ткани; дефекты миелинизации; нарушенный воспалительный ответ и нарушенное заживление ран [17]. Эти исследования показали, что PPAR $\delta$  являются ключевым регулятором компонентов МС с потенциальной возможностью терапевтического воздействия. Так, PPAR $\delta$  были обнаружены в головном мозге, печени,  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, сосудистых клетках скелетных мышц.

### Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа, связь с PPAR

Гиперинсулинемия представляет собой компенсаторный механизм, который возникает в ответ на повышение уровня глюкозы в крови. Люди, у которых развивается СД-2, обычно проходят через стадии избыточного адипогенеза, модуляции ядерных рецепторов, активируемых активатором пероксисом, ИР, гиперинсулинемии, увеличения нагрузки на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и стадию их повреждения, что приводит к прогрессивному снижению секреции инсулина, нарушению уровня глюкозы после приема пищи и натошак [15, 39]. Предполагается, что уровень глюкозы натошак остается в норме, а гиперсекреция инсулина может компенсировать резистентность к нему. Снижение секреции инсулина, приводящее к гипергликемии, происходит довольно поздно и фактически отделяет пациентов с МС от пациентов с явным диабетом.

На схеме 2 представлена взаимосвязь МС, ИР, гиперинсулинемии и гипергликемии (СД-2). PPAR являются ключевой фазой инициации МС.

Далее существует 2 основных пути развития МС:

1) с сохранением функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и гиперпродукцией инсулина, которая может компенсировать резистентность к нему. Данный путь приводит к осложнениям МС, проявляющимся в крупных сосудах;

2) с массивным повреждением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к прогрессивному снижению секреции инсулина и к гипергликемии. Этот путь ведет к формированию осложнений как на капиллярном уровне, так и в крупных сосудах.

Вследствие важной роли PPAR в развитии МС, СД-2 и сердечно-сосудистых заболеваний, целенаправленное воздействие на рецепторы PPAR может стать важным компонентом лечения. В свою очередь, лечение МС может служить средством профилактики или улучшения течения сердечно-сосудистой патологии и СД-2 [22, 66]. Очевидно, основной составляющей программы лечения МС должно являться изменение диеты и увеличение физической активности. Так, результаты программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program) показали, что индивидуальные, систематические и интенсивные вмешательства в образ жизни (включая изменение диеты, увеличение физической активности, снижение массы тела) являются самыми эффективными средствами профилактики СД-2 в популяциях с высокой степенью риска (к сожалению, их не легко использовать в общей практике) [66]. Фармакологические вмешательства с помощью лекарственных препаратов, которые влияют на первичный метаболизм глюкозы (метформин и акарбоза) или вызывают снижение массы тела (орлистат, наряду с изменением диеты), также могут эффективно замедлять развитие СД 2-го типа [22, 66].

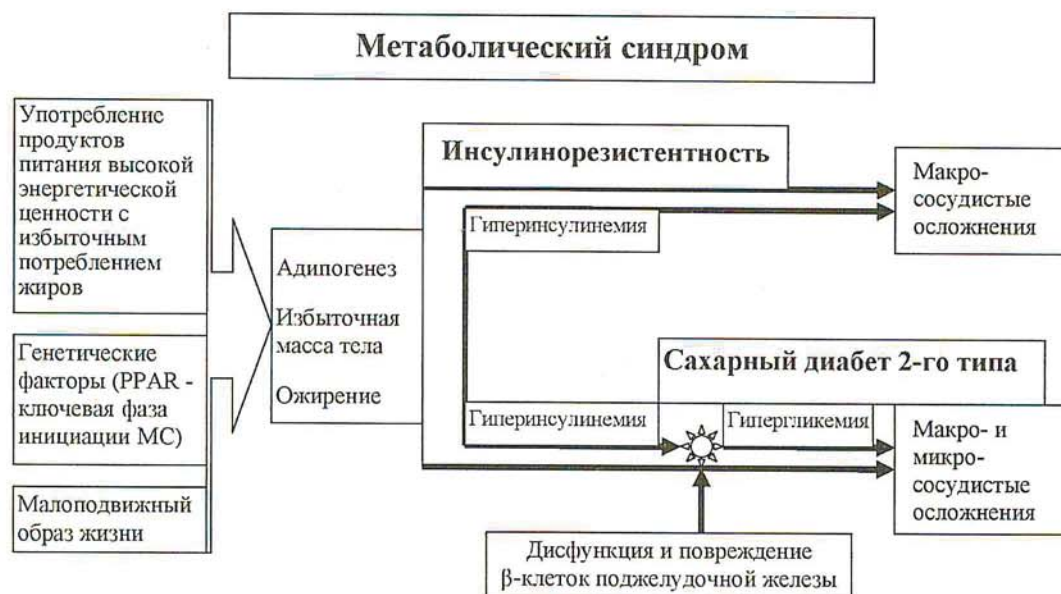


Схема 2. Взаимосвязь МС, ИР, ГИ и гипергликемии (СД 2-го типа) (Tenenbaum A. et. al., 2003, с изм.)

Таким образом, МС является распространенным явлением среди лиц разного возраста и пола. На фоне нарушений различных видов обмена при МС основным патогенетическим звеном являются расстройства метаболизма углеводов, которые имеют сложную природу и замыкаются на следующие тканевые уровни:  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, продуцирующие инсулин; кровь и другие биологические жидкости, являющиеся транспортером инсулина и глюкозы; рецепторный аппарат клеток, реализующий действие инсулина. ИР, изменение активности рецепторов PPAR и ожирение являются центральными компонентами данного синдрома. Повышение и последующее снижение секреции инсулина, приводящее к гипергликемии, отделяет пациентов с МС от пациентов с явным сахарным диабетом. Учет роли рецепторов PPAR в патогенезе МС и СД-2 может стать основой для всестороннего подхода к их лечению.

#### Литература

1. Беляков Н. А., Мазуров В. И., Чубриева С. Ю. Метаболический синдром. Часть 1 // Эфферентная терапия. 2000. Т. 6. № 2. С. 3–15.
2. Беляков Н. А., Сеидова Г. Б., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В. Метаболический синдром у женщин. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. 440 с.
3. Беляков Н. А., Чубриева С. Ю. Метаболический синдром и атеросклероз // Мед. академ. журн. 2007. Т. 7. № 1. С. 45–60.
4. Беляков Н. А., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В. Инсулинорезистентность и синдром поликистозных яичников. Часть I. Исторические данные, распространенность, терминология и классификация, клеточные и молекулярные механизмы, клинические признаки и диагностические критерии // Эфферентная терапия. 2002. Т. 8. № 2. С. 3–11.
5. Беляков Н. А., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В. Синдром поликистозных яичников как фактор риска сосудистых, метаболических и гинекологических заболеваний // Мед. академ. журн. 2003. Т. 3. № 2. С. 19–35.
6. Бутнориене Ю., Норкус А., Шульцайте Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа и других нарушений углеводного обмена в одном из районов Литовской Республики // Пробл. эндокринологии. 2006. № 3. С. 17–21.
7. Жукова А. В., Нефедова Ю. Б., Винник Т. А. и др. Анализ углеводного метаболизма у лиц, страдающих гипертонической болезнью, в зависимости от TRP64ARG полиморфизма  $\beta_3$ -адренорецептора // Артериальная гипертензия. 1999. № 5. С. 19–20.
8. Ланг Г. Ф. О гипертонии // Архив государственного клинического института для усовершенствования врачей. Л., 1922. Т. 1. С. 16–66.
9. Тареев Е. М. Гипертоническая болезнь. М., 1948.
10. Чубриева С. Ю., Глухов Н. В. Роль лептина в развитии метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста // Мед. академ. журн. 2006. Т. 6. № 4. С. 88–98.
11. Шляхто Е. В., Конради А. О. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость используемых критериев и прогностическое значение // Артериальная гипертензия. 2007. Т. 13. № 2. С. 95–112.
12. Amoah A. G., Owusu S. K., Adjei S. Diabetes in Ghana: a community based prevalence study in Greater Accra // Diabetes Res. Clin. Pract. 2002. Vol. 56. № 3. P. 197–205.
13. Amos A. F., McCarty D. J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010 // Diabet. Med. 1997. Vol. 14 (Suppl. 5). S1–85.
14. Araneta M. R. G., Wingard D. L., Barrett-Connor E. Type 2 diabetes and metabolic syndrome in Filipina-American women // Diabetes Care. 2000. Vol. 25. P. 494–499.
15. Auwerx J. PPAR gamma, the ultimate thrifty gene // Diabetologia. 1999. Vol. 42. P. 1033–1049.
16. Baier L. J., Sacchettini J. C., Knowler W. C. et al. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 95. P. 1281–1287.
17. Barak Y., Liao D., He W. et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor delta on placental adiposity, and colorectal cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002. Vol. 99. № 1. P. 303–308.
18. Berger J., Moller D. E. The mechanisms of action of PPARs // Annu. Rev. Med. 2002. Vol. 53. P. 409–435.
19. Bjorntorp P., Rosmond R. The metabolic syndrome – a neuroendocrine disorder? // Br. J. Nutr. 2000. Vol. 83 (Suppl. 1). P. 49–57.
20. Bo S., Ciccone G., Pearce N. et al. Prevalence of undiagnosed metabolic syndrome in a population of adult asymptomatic subjects // Diabet. Res. Clin. Pract. 2007. Vol. 75. № 3. P. 362–365.
21. Bouchardat A. De la glycosurie ou diabete sucre. Paris: Germer-Bailliere, 1875.
22. Chiasson J. L., Josse R. G., Gomis R. et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 2072–2077.
23. Colagiuri S., Colagiuri R., Na'ati S. et al. The Prevalence of Diabetes in the Kingdom of Tonga // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. № 8. P. 1378–1383.
24. Cook S., Weitzman M., Auinger P. et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2003. Vol. 157. P. 821–827.
25. Craig M. E., Femia G., Broyda V. et al. Type 2 diabetes in Indigenous and non-Indigenous children and adolescents in New South Wales // MJA. 2007. Vol. 186. № 10. P. 497–499.

26. Dekker J. M., Girman C., Rhodes T. et al. Metabolic Syndrome and 10-Year Cardiovascular Disease Risk in the Hoorn Study // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 666–673.
27. Descovich G. C., Benassi B., Cancelli V. et al. An epidemic view of the plurimetabolic syndrome // *Diabetes, Obesity and Hyperlipidemias. V. The Plurimetabolic Syndrome* / Crepaleli G., Tiengo A., Manzato E. (eds). Amsterdam, Netherlands. Elsevier Science. 1993. P. 31–39.
28. Despres J., Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk // *Curr. Opin. Lipid*. 1994. Vol. 5. P. 274–289.
29. Dietz W. H. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease // *Pediatrics*. 1998. Vol. 101. P. 518–525.
30. Dunstan D., Zimmet P., Welborn T. et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 829–834.
31. Electronic version of Diabetes Atlas: [www.idf.org/e-atlas](http://www.idf.org/e-atlas).
32. Eriksson J., Franssila-Kallunki A., Ekstrand A. et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus // *New Eng. J. Med*. 1989. Vol. 321. P. 337–343.
33. Ford E. S., Giles W. H., Dietz W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA*. 2002. Vol. 287. № 3. P. 356–359.
34. Garcia-Rubi E., Starling R., Tchernof A. et al. Trp64-Arg variant of the  $\beta 3$ -adrenoreceptor and insulin resistance in obese postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1998. Vol. 83. P. 4002–4005.
35. Groop L., Orho-Melandar M. The dysmetabolic syndrome // *J. Intern. Med*. 2001. Vol. 250. P. 105–120.
36. Haffner S. M., Stern M. P., Hazuda H. P. et al. Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents // *New Eng. J. Med*. 1988. Vol. 319. P. 1297–1301.
37. Haffner S. M., Valdez R. A., Morales P. A. et al. Decreased sex hormone-binding globulin predicts non-insulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1993. Vol. 77. P. 56–60.
38. Hanson R. L., Imperatore G., Bennett P. H. et al. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes // *Diabetes*. 2002. Vol. 51. P. 3120–3127.
39. Hayden M. R., Tyagi S. C. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *Atherosclerosis Cardiovasc. Diabetol*. 2002. Vol. 1. P. 3.
40. Ho L. T., Chang Z. Y., Wang J. T. et al. Insulin insensitivity in offspring of parents with type 2 diabetic mellitus // *Diabet. Med*. 1989. Vol. 7. P. 31–34.
41. Hollenbeck C., Reaven G. M. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1987. Vol. 64. P. 1169–1173.
42. Humphreys P., McCarthy M., Tuomilehto J. et al. Chromosome 4q locus associated with insulin resistance in Pima Indians. Studies in three European NIDDM populations // *Diabetes*. 1994. Vol. 43. P. 800–804.
43. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes. Care*. 2001. Vol. 24. № 4. P. 683–689.
44. Jia W. P., Xiang K. S., Chen L. et al. Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years of age in Shanghai, China // *Obesity Rev*. 2002. Vol. 3. № 3. P. 157–165.
45. Johnston C., Ward W. K., Beard J. C. et al. Islet function and insulin sensitivity in nondiabetic offspring of conjugal type 2 diabetic patients // *Diabetes Med*. 1990. Vol. 7. P. 119–125.
46. Klein B. E., Klein R., Lee K. E. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam // *Diabet. Care*. 2002. Vol. 25. P. 1790–1794.
47. Kliewer S. A., Forman B. M., Blumberg B. et al. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994. Vol. 91. № 15. P. 7355–7359.
48. Lorenzo C., Okoloise M., Williams K. et al. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio Heart Study // *Diabetes. Care*. 2003. Vol. 26. P. 3153–3159.
49. Mannucci E., Monami M., Rotella C. M. How many components for the metabolic syndrome? Results of exploratory factor analysis in the FIBAR study // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2007. doi:10.1016/j.numecd.2006.09.003
50. Mattsson N., Rönnemaa T., Juonala M. et al. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study // *J. Intern. Med*. 2007. Vol. 261 (2). P. 159–169.
51. Mitchell B. D., Kammerer C. M., O'Connell P. et al. Evidence for linkage of post-challenge insulin levels with intestinal fatty acid binding protein (FABP2) in Mexican Americans // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. P. 1046–1053.
52. Natali A., Ferrannini E. Hypertension, insulin resistance, and metabolic syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am*. 2004. Vol. 33. № 2. P. 427–429.
53. O'Rahilly S. P., Nugent Z., Rudenski A. S. et al. Beta-cell dysfunction, rather than insulin sensitivity, is the primary defect in familial type 2 diabetes // *Lancet*. 1986. Vol. 2. P. 360–364.
54. Osei K., Cottrell D. A., Orabella M. M. Insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body fat distribution pattern in nondiabetic offspring of patients with NIDDM // *Diabetes Care*. 1991. Vol. 14. P. 890–896.

55. Park H. S. Epidemiology of metabolic syndrome among South Koreans // Korean. J. Obes. 2002. Vol. 11. P. 203–211.
56. Park Y. W., Zhu S., Palaniappan L. et al. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // Arch. Intern Med. 2003. Vol. 163. P. 427–436.
57. Prochazka M., Lillioja S., Tail J. F. et al. Linkage of chromosomal markers on 4q with a putative gene determining maximal insulin action in Pima Indians // Diabetes. 1993. Vol. 42. P. 514–519.
58. Resnick H. E., Jones K., Ruotolo G. et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the strong heart study // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 861–867.
59. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O. et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 414–419.
60. Schmidt A., Endo N., Rutledge S. J. et al. Identification of a new member of the steroid hormone receptor superfamily that is activated by a peroxisome proliferators and fatty acids // Mol. Endocrinol. 1992. Vol. 6. № 10. P. 1634–1641.
61. Sipilainen R., Uusitupa M., Heikkinen S. et al. Polymorphism of the  $\beta_3$ -adrenergic receptor gene affects basal metabolic rate in obese Finns // Diabetes. 1997. Vol. 46. P. 77–80.
62. Stern M. P., Mitchell B. D. Genetics of insulin resistance // Insulin resistance: the metabolic syndrome X / ed. G. M. Reaven, A. Laws. Humana Press, 1999. P. 3–18.
63. Suvd J., Gerel B., Otgooloi H. et al. Glucose intolerance and associated factors in Mongolia: results of a national survey // Diabet. Med. 2002. Vol. 19. № 6. P. 502–508.
64. Tenenbaum A., Fisman E. Z., Motro M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on peroxisome proliferators activated receptors (PPAR) // Cardiovasc. Diabetol. 2003. Vol. 2. P. 4.
65. Tillin T., Forouhi N., Johnston D. G. et al. Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study // Diabetologia. 2005. Vol. 48 (4). P. 649–656.
66. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J. G. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 1343–1350.
67. Vosper H., Khoudoli G., Graham T. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists, hyperlipidaemia, and atherosclerosis // Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 95. P. 47–62.
68. Wilson P. W., D'Agostino R. B., Parise H. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus // Circulation. 2005. Vol. 112. № 20. P. 3066–3072.
69. Zimmet P., Alberti K., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. 2001. Vol. 414. P. 782–787.

© А. М. Зайчик, 2008

## МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЙ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ЗАЙЧИК А. М.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»,  
Санкт-Петербург

**Зайчик А. М.** Молекулярно-биологические основы нарушений гуморальной регуляции при сахарном диабете // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 127–138. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, 41.

Обзор литературы посвящен рассмотрению молекулярно-биологических основ нарушений гуморальной регуляции при сахарном диабете 1 и 2 типа. Обсуждается роль генетических факторов, клеточных и гуморальных иммунопатологических механизмов поражения клеток поджелудочной железы, состояние других звеньев эндокринной системы, нейроэндокринные изменения и нарушения различных видов обмена.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, генетические маркеры, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, гормональные и метаболические нарушения.

**Zaichik A. M.** Molecular and biological basis of humoral regulation disturbances in diabetes mellitus // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 127–138. St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, St. Petersburg, 191015.

A review of literature covering the molecular and biological basis of humoral regulation disturbances in type 1 and type 2 diabetes mellitus. The role of genetic factors, cellular and humoral immunopathologic mechanisms of pancreatic cells damage, state of other parts of endocrine system, neuroendocrine changes and metabolic disturbances are discussed.

*Key words:* diabetes mellitus, genetic markers, cellular immunity, humoral immunity, hormonal and metabolic disturbances.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

СД 1 типа составляет в целом от 10 до 20% всех случаев СД и особенно значим в детской и подростковой медицине.

Этиология СД 1 типа мультифакториальна. Большинство авторов считают, что ряд экзогенных факторов, включая вирусы и химические диabetогены, способен спровоцировать цитоллиз островковых В-клеток, вызывая аутоиммунный процесс. Однако подобная провокация аутоиммунного цитолиза возможна только в организме генетически предрасположенных индивидов, с наследственными особенностями регуляции иммунного ответа. При этом не все предрасположенные заболевают, что указывает на роль экзогенных факторов. Взаимодействие генов и среды подобного характера известно как мультифакториальное наследование или аддитивно-полигенное наследование с пороговым эффектом и провоцирующей ролью факторов среды. Характерной особенностью СД 1 типа является то, что внешнее провоцирующее воздействие, как правило, имеет наиболее важное значение в течение раннего и сравнительно ограниченного периода онтогенеза. Именно поэтому больные СД 1 типа чаще заболевают в молодом возрасте [5].

**Генетические маркеры повышенного риска при СД 1 типа.** К группе риска по СД 1 типа должны быть отнесены в первую очередь носители определенных генетических маркеров, особенно контактировавшие с вирусными и химическими диabetогенами. Конкордантность монозиготных близнецов по СД 1 типа не превышает 30–54%. В отличие от некоторых форм СД 2 типа и диабета взрослых в юности, СД 1 типа не менделирует. В настоящее время насчитывают до 20 различных хромосомных участков, проявляющих признаки положительной сцепленности с заболеванием. У детей ближайших кровных родственников больных СД 1 типа частота заболевания составляет около 6%.

Согласно современным оценкам, исключительный вклад в мультифакториальную предрасположенность вносит регион генов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) в коротком плече 6-й хромосомы между локусами DR и В<sub>F</sub>. При СД 1 типа часто встречаются гены, кодирующие белки DR<sub>1,3,4</sub>, которые *per se*, видимо, прямо не определяют подверженности СД 1 типа. Но гены DQ, наследуемые сцепленно с ними, диктуют эту подверженность. Наличие аспарагиновой кислоты в 57-м положении β-цепи белка DQ препятствует развитию СД 1 типа. Если же в этом положении стоит любая другая аминокислота, подверженность организма СД 1 типа возрастает [2].

Полагают, что сцепление локусов белков ГКГС 2 класса и СД 1 типа объясняется иммунологическими

функциями белков ГКГС. Белки ГКГС 2 класса служат для связывания пептидных фрагментов экзоцеллюлярных антигенов при их презентации в иммунном ответе. 57-й аминокислотный остаток пептида, кодируемого геном HLA-DQ-b1\*3.2, пространственно находится как раз в том участке молекулы белка ГКГС 2 класса, который связывает презентруемые фрагменты антигенов. Считается, что при наличии в этом положении *не аспарагиновой, а иной* аминокислоты (в частности, у человека – серина, аланина или валина) происходит перекрестная презентация чужих и своих эпитопов и провоцируется аутоиммунный процесс.

Среди европеоидов почти 95% больных, страдающих СД 1 типа, являются носителями антигенов ГКГС DR<sub>3</sub>, DR<sub>4</sub> или их комбинации.

Среднемировой популяционный процент носителей этого гаплотипа не более 4%, в североевропейских регионах он поднимается до 45%. Как уже отмечалось выше, при рассмотрении классификации СД по наличию генетических маркеров и особенностям картины болезни СД 1 типа подразделяют на подтипы 1a и 1b.

Районы минимального и максимального распространения гаплотипов, ассоциированных с СД 1 типа, совпадают с максимальной (Скандинавия) и минимальной (Корея) пораженностью этой болезнью.

В ответ на экзогенные стимулы гены ГКГС в В-клетках панкреатических островков экспрессируются в зависимости от структуры, и это может определять их связь с СД 1 типа. Так, гены ГКГС 1 класса кодируют белки, участвующие в презентации пептидов из состава собственных белков. Это придает им центральную роль в регуляции аутоагрессивности и в устранении клеток, поврежденных вирусами. Предполагается, что дефект белков ГКГС 1 класса приводит к их избыточной или аномальной экспрессии на В-клетках панкреатических островков, обуславливая аутоаллергический процесс. У мышей линии NOD (non-obese diabetes – диабет без ожирения) аутоиммунный диабет возникает спонтанно. У них обнаружены аномалии базальной экспрессии антигенов ГКГС 1 класса.

За пределами локуса ГКГС также существуют гены, связанные со склонностью заболеть СД 1 типа. Это гены 5'-фланкирующей области, соседствующей с геном инсулина. Их вклад в мультифакториальное сцепление оценивается приблизительно в 10%, что ставит данный локус на второе место по значимости среди регионов неравновесного сцепления. Условное обозначение данного хромосомного региона – IDDM2 или 11p15, что отражает его расположение в одиннадцатой хромосоме. В этой же хромосоме вблизи рассматриваемого локуса находится ген инсу-



линоподобного фактора роста 2. Инсулиновому гену предшествует олигонуклеотид из 14 пар азотистых оснований. Его молекулярная масса у 99% индивидов либо более 1600 D, либо менее 600 D. Подавляющее большинство больных СД 1 типа имеют только короткий вариант. Лица, имеющие длинный вариант или оба, болеют СД 1 типа значительно реже. Любопытно, что вирусы могут иметь последовательность, сходную с коротким олигонуклеотидом. Аутоантитела спонтанно диабетических мышей NOD распознают общие эпитопы на молекулах инсулина и антигена ретровирусов р73. Гены этой области у больных СД 1 типа могут быть связаны с патогенезом болезни как через особенности процессинга инсулина, так и через индукцию перекрестного аутоиммунного ответа на В-клетки у носителей ретровируса [2].

Остальные локусы сцепления вносят в мультифакториальную предрасположенность существенно меньший вклад.

Даже индивид, обладающий аллелями, сцепленными с высоким риском СД 1 типа, может прожить долгую жизнь и не заболеть сахарным диабетом. Предрасположенность создает лишь определенную высокую вероятность заболевания. Для реализации этой печальной возможности нужны события, которые для индивидуального онтогенеза случайны [1].

**Иммунопатологические механизмы СД 1 типа.** При СД 1 типа отмечаются многочисленные проявления клеточного и гуморального аутоиммунитета против антигенов В-клеток и иных элементов панкреатических островков, а также против некоторых неостровковых антигенов. Аутоиммунная агрессия при СД 1 типа предшествует каким бы то ни было нарушениям толерантности к глюкозе, причем опережение может составлять до 10 лет, хотя чаще бывает в сроки от 2 до 36 мес перед установлением нарушений углеводного обмена.

К началу явного диабета, в зависимости от чувствительности применяемых методов, у 80–100% пациентов обнаруживаются проявления гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) против островков. При СД 1 типа 1a на протяжении первых 2–5 лет болезни явления аутоиммунитета смягчаются до выявляемости 20–30%. При СД 1 типа 1b проявления аутоиммуноагрессии держатся долго на стабильном уровне, и до половины таких больных имеют высокоположительные иммунотесты независимо от длительности заболевания.

**Клеточный аутоиммунитет при СД 1 типа.** Клеточные механизмы аутоиммунной агрессии — главная причина деструкции В-клеток в ходе СД 1 типа [2].

В иммунологическую и начальную гипергликемическую фазу болезни отмечаются:

- инсулит с характерной моноклеарной клеточной инфильтрацией, протекающий на фоне изменения субпопуляционных соотношений лимфоцитов;
- повышенный уровень лимфоцитарной цитотоксичности в культурах панкреатических В-клеток;
- высокая активность НК-клеток (нормальных киллеров);
- повышенная активность цитотоксических Т-лимфоцитов *in vivo*;
- повышенная активность антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) против островковых клеток;
- усиленный ответ лимфоцитов на фитогемагглютинин (ФГА) (что, впрочем, характерно только для компенсированного состояния обмена глюкозы и сменяется депрессией при декомпенсации);
- цитотоксические Т-лимфоциты больных СД 1 типа вызывают освобождение инсулина из В-клеток поджелудочной железы *in vitro*;
- описаны клоны Т-клеток от больных СД 1 типа, цитотоксичные *in vitro* для клеток инсуломы;
- среди CD<sub>4</sub>-положительных клеток у больных СД 1 типа преобладают CD45R+ лимфоциты, выполняющие функцию индукторов/супрессоров и активирующие киллерную CD8+ активность.

**Гуморальный иммунитет при СД 1 типа.** Гуморальный аутоиммунитет при СД 1 типа также изменен, и в настоящее время считается доказанным участие в развитии этого заболевания аутоаллергии типа ГНТ. У здоровых лиц аутоантитела против В-клеток встречаются не более чем в 0,5% случаев. Но их встречаемость в 10–30 раз больше у ближайших родственников больных и в 60 раз выше у больных с органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями без СД 1 типа, при прегнодиабете процент антителоположительных сывороток достигает 10%, при СД 2 типа — 20%, а при СД 1 типа — 100% в III стадию болезни. Появление аутоантител предшествует морфологической картине инсулита при СД 1 типа [2].

При СД 1 типа регулярно обнаруживаются аутоантитела против большой группы панкреатических и внепанкреатических антигенов:

- поверхностных антигенов островковых клеток (AISA);
- цитоплазматических антигенов островковых клеток (AICA);
- ядерных антигенов островковых клеток (AINA);
- собственного инсулина (AIA);
- ряд антител неорганоспецифического и панкреатотропного неостровкового характера;
- органоспецифические непанкреатотропные аутоантитела.

Аутоантитела против поверхностных антигенов островковых клеток (AISA) – выявляются у 75–90% пациентов со свежим СД 1 типа методом непрямой иммунофлюоресценции и локализуются на плазматических мембранах островковых клеток. Они направлены против невидоспецифических антигенов, что позволяет с успехом диагностировать их наличие не только на срезах человеческой поджелудочной железы, но и в пробах с сывороткой пациента и органами свиньи, крысы, морской свинки, обезьяны, мыши.

Антигены-мишени AISA представляют собой различные мембранные гликоконъюгаты: гликопротеиды (gp100, gp26, gp120), гликолипиды, моносиалганглиозиды (GT3 и GM2-1). Ганглиозиды островков, являющиеся мишенями аутоантител, выделены из панкреатической ткани, и показано, что их метаболизм зависит от глюкозы. Интересно, что и результаты определения аутоантител к островкам зависят от степени гипергликемии и метаболической компенсации диабета. Практически все подобные антигены содержат остатки сиаловой кислоты и выделяются на колонках с человеческими AISA. Обнаруженные антитела к мембранным гликопротеидам В-клеток в 88% случаев принадлежат к IgG и в 25% — к IgM.

AISA часто бывают нетканеспецифичными. В связи со своей универсальной ролью в структуре поверхностных клеточных рецепторов, ганглиозиды и гликоконъюгаты, против которых они направлены, входят в состав плазматической мембраны (ПМ) ряда эндокриноцитов, нейронов и клеток апудоцитарного происхождения. В ряде случаев аутоантитела к поверхности В-клеток у больных СД 1 типа и животных-моделей СД 1 типа могут быть направлены против белков, входящих в состав секреторных гранул инсулина, в частности, карбоксипептидазы *H* или против изоформы транспортера глюкозы — *Glu T2*, экспрессия которого у крыс ВВ понижена [2].

Доказано, что AISA — аутоантитела к цитоплазме клеток островков также невидоспецифичны. Они регистрируются в начале болезни методом непрямой иммунофлюоресценции или иммуноцитохимически на нефиксированных срезах. Антиген AISA – белок с молекулярной массой 64 кД – был идентифицирован и оказался ферментом глутаматдекарбоксилазой (ГДК), ответственным за синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). ГДК встречается и во многих других тканях (стероидпродуцирующие клетки, нефроциты, гепатоциты) Особенно широко она представлена в нейронах. В островках синтез ГАМК под действием местной ГДК может играть определенную регуляторную роль, влияя на выработку глюкагона и соматостатина. На основании опытов с перфузией островков ГАМК предположили, что, при отсутствии глюкозы, этот метаболит может утили-

зироваться В-клетками с энергетическими целями. ГДК экспрессирована в В-клетках, но не в других гормонально-активных элементах островка.

Описан синдром одеревенелости (англ.: *Stiffman syndrome*), при котором имеются аутоантитела к ГДК, перекрестно реагирующие с антигенами многих эндокринных желез. AISA при данном синдроме наблюдаются регулярно, а частота СД 1 типа приближается к 30%. Аутоантитела больных СД 1 типа распознают ГДК из В-клеток человека, крысы и свиньи. Описаны две изоформы ГДК – GAD 65 и GAD 67. GAD 65 широко представлена в В-клетках. Считают, что это наиболее вероятный антиген-мишень при СД 1 типа.

Попытки увязать различный риск СД 1 типа с различиями в наборе аутоиммунных анти-ГДК-антител показали, что аутоантитела GAD 65 гетерогенны и узнают эпитоп либо E1 (между 240 и 435 аминокислотой), либо E2 (между аминокислотными остатками 451 и 570). Цель подобной детализации – создание такого дифференциального иммунологического теста, который разграничивал бы пациентов, имеющих проявления аутоиммунитета к островкам, позволяя выделить группу высокого и группу умеренного риска СД 1 типа. Наибольшей прогностической ценностью обладают, по-видимому, аутоантитела к фрагменту ГДК, полученному трипсиновым перевариванием, – пептиду 37 кД. Наличие таких аутоантител у детей очень тесно коррелирует с последующим развитием СД 1 типа. AISA – это исключительно IgG. Аутоантитела как AISA, так и AISA встречаются у спонтанно-диабетических крыс линии ВВ.

AIA – это аутоантитела к собственному инсулину больных СД 1 типа. Долгое время считалось, что антитела к инсулину возникают только в результате инсулинотерапии, особенно, если применяемые инсулины ксеногенны. Однако первичная аутоаллергия на собственный инсулин – не редкость у больных СД 1 типа, никогда инсулинотерапии не получавших [7]. Инсулин – поверхностный антиген, присутствующий в мембране В-клеток. При СД 1 типа он может быть объектом аутоиммунной атаки. Клональность антиинсулиновых аутоантител ограничена, и они связывают инсулиновые эпитопы, отличные от тех, которые взаимодействуют с антителами, возникающими при инсулинотерапии. AIA избирательно взаимодействуют с В-клетками. Нередко в ходе развития СД 1 типа отмечают аутоантитела к проинсулину. Изредка антиинсулиновые аутоантитела обнаруживаются даже у здоровых лиц, никогда не получавших инсулина и, что особенно важно, их наличие типично для больных в ранних стадиях СД 1 типа.

По данным Диабетологического центра им. Джослина (США), 100% детей до 5 лет, болеваю-

ших СД 1 типа, имеют AIA в латентную стадию болезни. По некоторым данным, AIA более стабильны в ходе болезни, чем AISA, и их содержание прямо коррелирует с вероятностью развития некоторых осложнений [5]. Имеется генетическая модель СД 1 типа у животных, вызванная спонтанной выработкой AIA (крысы WBH/Kobe).

Инсулин как антиген может презентироваться и процессироваться иммунокомпетентными клетками, но весьма вероятно, что сами островковые В-клетки, при условии aberrантной экспрессии DR-белков, могут представлять инсулиновый аутоантиген. AIA проникают через плаценту, но могут оказать у новорожденных лишь кратковременный эффект. Помимо AIA, при СД 1 типа наблюдаются аутоантитела и к другим гормонам островков: к панкреатическому полипептиду (у 80%), глюкагону (15%), соматостатину (10%), кальцитонину.

AINA – антиостровковые антиядерные аутоантитела впервые были найдены на ранних стадиях СД 1 типа у детей. Вопрос об их органоспецифичности не выяснен. Хотя значительная часть сывороток больных СД 1 типа и лиц из групп высокого риска содержит AINA, многие диabetологи считают их лишь сопутствующим феноменом (рис. 1) [1].

Среди других аутоантител, обнаруживаемых при СД 1 типа, встречаются аутоантитела к неостровковой ткани поджелудочной железы, в частности к цитокератину панкреатических клеток (у новорожденных с СД 1 типа и их родственников). Более 30% больных имеют аутоантитела к иммуноглобулинам, отличающиеся от ревматоидных факторов, а также аутоантитела IgM против лимфоцитарных мембран Т- и В-лимфоцитов.

Почти 40% больных СД 1 типа, леченных инсулином, имеют аутоантитела к рецептору этого гормона. Очевидно, что эти аутоантитела могут возникать

у больных СД 1 типа по антиидиотипическому механизму – в ответ на антитела против инсулина, как попытка компенсации избыточного аутоиммунитета. Эти аутоантитела к рецептору инсулина могут обладать *in vivo* блокирующей активностью в отношении инсулинового рецептора и вызывать инсулинорезистентность, но возможны и инсулиномиметические эффекты антител к рецептору в отношении метаболического и морфогенетического действия инсулина; это может составлять основу патогенеза *лабильного диабета* с колеблющейся потребностью в экзогенном инсулине.

Аутоантиидиотипические антирецепторные антитела, стимулирующие антиинсулиновый рецептор, найдены у больных сахарным диабетом, и показана их способность вызывать гипогликемический эффект [12]. Y. Shechter и соавт. (1988) получили антиидиотипические антитела против антител к инсулину в эксперименте и убедительно продемонстрировали, что эти антиидиотипы обладают преходящим инсулиномиметическим действием на клетки-мишени в культуре адипоцитов (рис. 2) [8].

Кроме антипанкреатической аутоаллергии, у больных СД 1 типа и их родственников имеет место выработка аутоантител ко многим другим клеткам и органам: к гипофизу, к корковому и мозговому веществу надпочечников, к неорганоспецифическим ядерным антигенам печени, белкам цитоскелета. Обнаружена продукция блокирующих аутоантител к щитовидной железе. Все это существенно для характеристики плюригландулярной полиэндокринной аутоиммуннопатии при СД 1 типа подтипа 1b и связано с патогенезом осложнений болезни. Кроме того, при СД 1 типа выявлены аутоантитела к антигенам ГКГС (DQ региона) и к гормонам тимуса, которые могут вносить свой вклад в механизмы диабетического вторичного иммунодефицита. Все это свидетельствует о том, что при СД 1 типа в целом нарушена идиотип-антиидиотипическая сеть комплементарных взаимодействий антител и биорегуляторов.

Важными участниками аутоиммунного процесса при СД 1 типа могут быть аутоантитела к собственному сывороточному альбумину пациентов, а также антитела к бычьему сывороточному альбумину (БСА). Эти иммуноглобулины часто регистрируются с помощью иммуноферментного и радиоиммунологического методов в сыворотках в догипергликемические стадии СД 1 типа, особенно у детей и у носителей антигена ГКГС D<sub>3</sub>. Предполагается, что антиальбуминовые иммуноглобулины способны перекрестно реагировать с белком р69 из состава В-клеток. Количество циркулирующих иммунных комплексов у пациентов с СД 1 типа чаще всего повышено.

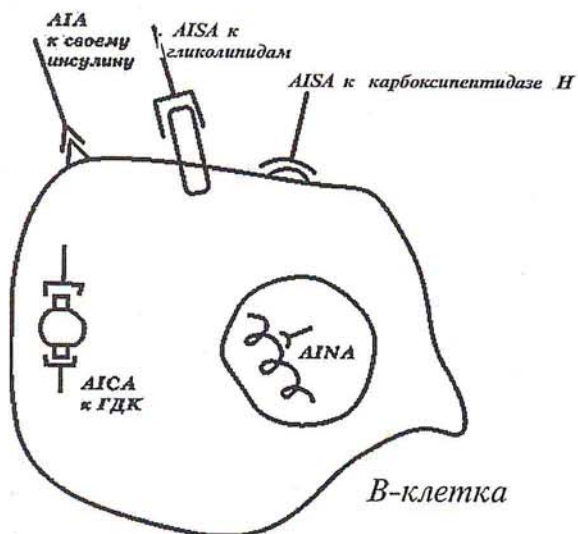


Рис. 1. Мишени аутоантител при СД 1 типа

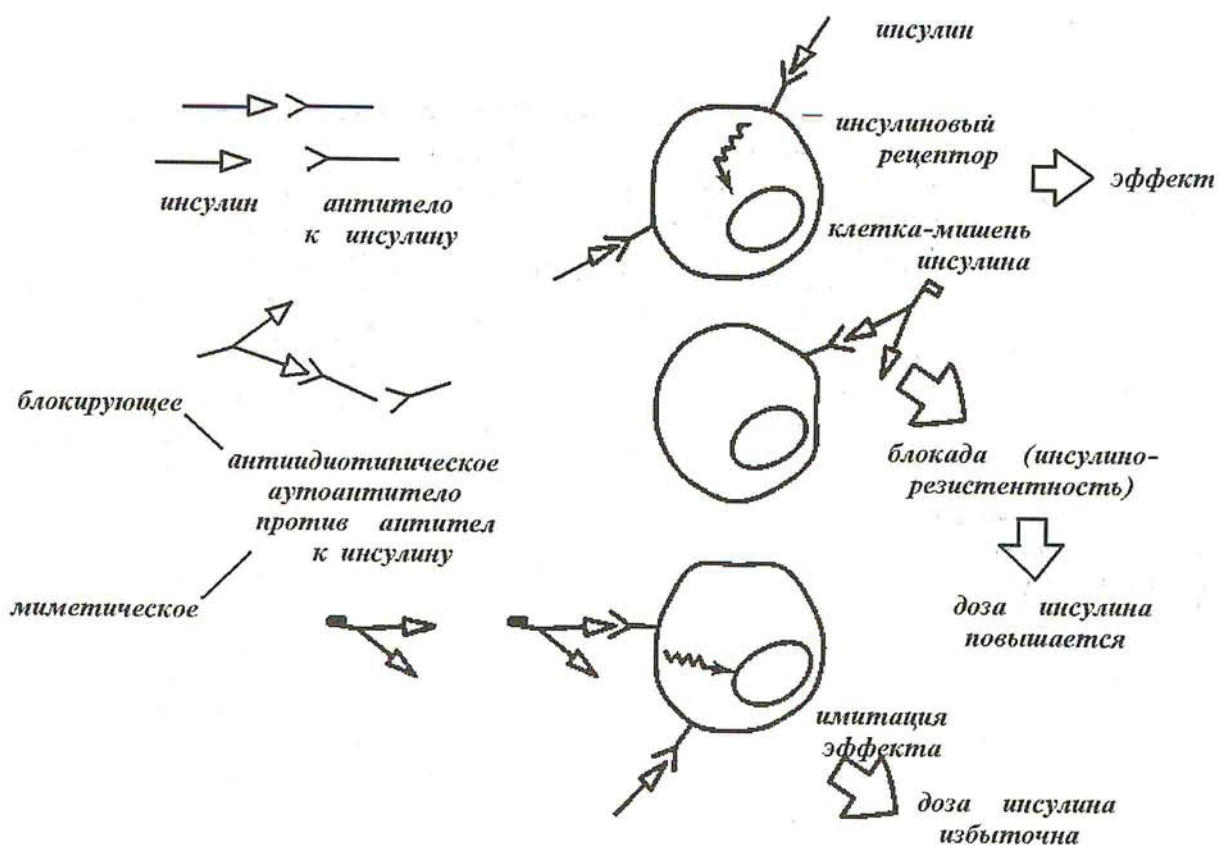


Рис. 2. Антиидиотипический механизм лабильного сахарного диабета

При СД 1 типа имеется увеличение общего содержания В-лимфоцитов и В-лимфоцитов, активно продуцирующих иммуноглобулины. Особенно интересны данные о значительном повышении при СД 1 типа количества  $CD_5^+$ -положительных В-лимфоцитов, поскольку именно они присутствуют в избытке при многих иных аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунный тиреоидит, системные неорганоспецифические заболевания соединительной ткани) и ответственны за синтез так называемых естественных аутоантител, принадлежащих к низкоаффинным IgM, перекрестно распознающим многие свои и экзогенные антигены. Эти иммуноглобулины кодируются генами зародышевой линии Vn3-n5. Подобные лимфоциты у здоровых взрослых составляют 10–20%, а более значительные их количества обнаруживаются в норме лишь в раннем постнатальном онтогенезе.

**Механизмы действия аутоиммунных эффекторов на островки.** Инсулинопродуцирующие клетки панкреатических островков атакуются цитотоксическими Т-лимфоцитами вследствие экспрессии на мембране островковых В-клеток отсутствующих в норме DR-белков. Причиной аномальной экспрессии может быть действие вирусов, влияние интерферонов, кахексина, интерлейкинов или дру-

гих лимфо- и монокинов. Не исключена и экспрессия неоантигенов-продуктов латентного вирусного генома. Аномалии экспрессии генов ГКГС 2 класса предшествуют инсулиту и касаются только инсулинпродуцирующих В-клеток и эндотелиоцитов сосудов поджелудочной железы.

Гуморальные механизмы могут вызывать деструкцию островковых В-клеток путем комплементзависимого клеточного лизиса или антителоопосредованной клеточной цитотоксичности. Так, при впервые выявленном СД 1 типа, отмечаются признаки активации комплемента по классическому и альтернативному пути и комплементопосредованный лизис В-клеток. Аутоиммунные эффекторы приводят к накоплению в островках интерлейкина-1 (IL-1 или ИЛ-1). Доказано, что IL-1 снижает освобождение инсулина В-клетками, уменьшает их чувствительность к глюкозе и к неглюкозным стимулам и обладает прямым повреждающим действием на В-клетки. Следовательно, через IL-1 освобождение инсулина при СД 1 типа может быть заторможено раньше, чем наступит деструкция В-клеток. Действие IL-1 в большинстве случаев опосредовано липидными модуляторами. При СД 1 типа в островках накапливаются факторы активации тромбоцитов и простагландины,

подавляющие острую фазу инсулинового ответа на глюкозу. Антагонисты циклооксигеназы, например аспирин, облегчают течение СД 1 типа.

ИЛ-1, ФНО $\alpha$ , лимфотоксин и интерферон- $\gamma$ , выделяемые при инсулите лимфоцитами и макрофагами, обладают синергичным потенцирующим цитотоксическим, антипролиферативным и антисекреторным эффектом на островковые В-клетки. Не случаен и тот факт, что в пораженных островках, несмотря на клеточную деструкцию и большое количество медиаторов пролиферации, практически полностью отсутствуют митозы. По аналогии с атрофическими тиропатиями, при которых обнаружены аутоантитела-блокаторы роста железы, можно ожидать обнаружения аутоиммунных агентов СД 1 типа, выключающих митотическую активность В-клеток.

Гуморальные эффекторы аутоаллергии, вероятно, не исчерпывают свое действие на В-клетки индукцией цитолитического эффекта. В последнее время стало известно, что некоторые фракции IgG из сывороток больных с СД 1 типа стимулируют высвобождение инсулина *in vivo* и *in vitro* без сопутствующего цитолиза. Обнаружены иммуноглобулины-блокаторы освобождения инсулина, не вызывающие деструкции клеток-мишеней. Для антител против компонентов глюкозного рецептора и/или глюкозопереносящих белков взаимодействие с аутоантигенами будет приводить к функциональному блоку ответа В-клеток на глюкозу, без их разрушения. Аутоантитела к ГДК могут, вероятно, вмешиваться в паракринную регуляцию инсулиновой секреции, а аутоантитела к карбоксипептидазе Н – в секрецию инсулина.

При всем разнообразии последствий взаимодействия гормонообразующих клеток с аутоиммунными эффекторами, начиная от лизиса и кончая стимуляцией или торможением роста и гормонопродукции, наибольшее значение при СД 1 типа принадлежит избирательной аутоиммунной деструкции: к началу явного диабета масса железы снижается в 2, масса островков – в 3,3, а масса В-клеток – более чем в 850 раз [2].

Интегральные представления сторонников аутоиммунной теории патогенеза СД 1 типа можно свести к следующей схеме [2]:

1) индивид, генетически предрасположенный к СД 1 типа, подвергается воздействию чужеродного антигена, обладающего близким сходством с неким компонентом В-клеток панкреатических островков;

2) на поверхности профессиональных местных антиген-представляющих клеток, презентующих антиген, появляется этот экзоцеллюлярный антиген в сочетании с молекулами белков ГКГС класса 1;

3) после узнавания комплекса CD4+ и CD8+ лимфоцитами возникает мощный и продолжительный иммунный ответ против антигена;

4) специфические к чужеродному антигену цитотоксические лимфоциты и антитела с током крови поступают в панкреатические островки и атакуют В-клетки, несущие чужеродный антиген. Поврежденные В-клетки усиливают продукцию белков ГКГС класса 1 и класса 2. Появление большего количества белков класса 1 усиливает атаку цитотоксических Т-лимфоцитов;

5) появление белков ГКГС класса II на клетках, не относящихся к иммунной системе, в норме должно возбуждать супрессорную активность. При СД 1 типа это приводит к обратному результату: вследствие генетического дефекта иммунной системы супрессорный ответ не реализуется, напротив, иммунный ответ усиливается. Из-за aberrантной экспрессии антигенов ГКГС на самих В-клетках, молекулы их эндоцеллюлярного антигена, сходного с экзогенным, могут оказаться в сочетании с гликопротеидами ГКГС класса 2 (такими, как DQ3.2) на клеточной поверхности – и тогда они презентуются CD4+ лимфоцитам таким образом, что иммунные эффекторы «путают» их со своими антигенами;

6) антитела против чужеродного антигена и аутоантитела против своих, перекрестно-реагирующих компонентов могут «метить» В-клетки с последующей активацией системы комплемента или привлечением НК-клеток и цитолизом. ИЛ-1, выделяемый активированными макрофагами, способен самостоятельно повреждать В-клетки и тормозить их пролиферативную и секреторную активность;

7) поврежденные В-клетки и активированные макрофаги производят значительное количество свободных радикалов, неспецифически повреждающих новые В-клетки, которые особо чувствительны к их действию;

8) белки теплового шока, ганглиозиды и проинсулин поврежденных В-клеток могут появляться на их поверхности или выделяться наружу. Макрофаги поглощают их и представляют Т-хелперам как «чужеродные» неоантигены (в норме не встречающиеся на поверхности В-клеток) – это вызывает новый раунд иммунной атаки.

**Эндокринный статус при СД 1 типа.** Среди пептидных гормонов наиболее значительным и многообразным физиологическим действием на островковый аппарат обладают гормоны энтеринной системы и нейропептиды. Хорошо известен факт более сильной стимуляции секреции инсулина при пероральном приеме глюкозы по сравнению с внутривенным (в классической литературе – *инкретиновый эффект*).

Наиболее сильным стимулятором секреции инсулина среди гормонов энтеринной системы считается *желудочный ингибирующий полипептид* (GIP). Его содержание в порталной крови растет после приема пищи, он увеличивает секрецию инсулина дозозависимым образом. GIP стимулирует анаболизм, увеличивает скорость кругооборота липопротеидов, потенцирует липидмобилизующие эффекты и ингибирует глюкагонзависимый липолиз. Для проявления инсулинотропного действия GIP необходима гипергликемия насыщения.

*Холецистокинин* (ССК) – в физиологических концентрациях стимулирует выработку всех основных островковых гормонов, эффект этот особенно заметен у новорожденных и сопровождается торможением аппетита и усилением выработки пролактина и адренкортикотропного гормона (АКТГ).

*Вазоактивный интестинальный полипептид* (VIP) – имеет рецепторы на В-клетках, стимулирует выработку инсулина и может действовать как индуктор дифференцировки. Параллельно VIP увеличивает продукцию лютеинизирующего гормона, соматотропина и пролактина в аденогипофизе.

*Секретин* (SC) – стимулирует выработку инсулина *in vivo* и *in vitro*. ССК, VIP и SC не увеличивают свое содержание в крови при насыщении, что не позволяет считать их столь же значимыми проводниками инкретинового эффекта, как GIP.

*Гастрин*, участвующий в усилении освобождения инсулина и глюкагона в ответ на смешанную пищу и аминокислоты, стимулирует выработку соматотропина.

*Мотилин* – стимулирует выработку соматотропина и обладает соматотропноподобным действием на островки.

*Галанин* – вызывает наибольший интерес среди панкреатических нейропептидов. Выделяется пептидэргическими нейронами и непосредственно влияет на островковые клетки. Считается, что роль его особенно велика при стрессорных воздействиях на островки. Галанин при внутривенном введении значительно повышает уровень соматотропина, вероятно ингибируя образование соматостатина D-клетками, и является одновременно стимулятором аппетита.

*Галаниноподобный пептид* (GALP) – экспрессируется в аркуатном ядре гипоталамуса и стимулирует продукцию гонадолиберина. При сахарном диабете снижается экспрессия гена GALP, что можно предотвратить введением инсулина и лептина. Нарушение репродуктивной функции при диабете принято объяснять центральной нейропатией. Однако конкретные механизмы данного процесса оставались невыясненными. Было установлено, что эндогенный или экзогенный GALP может стимулировать репро-

дуктивную функцию, нарушенную при сахарном диабете, путем стимуляции продукции гонадолиберина [11].

СД 1 типа у мышей сопровождается понижением продукции *энкефалинов* в панкреатических островках.

*Нейропептид Y* угнетает стимулированный ответ глюкагона на аминокислоты и одновременно повышает аппетит.

*IL-1* в малых дозах, в ранние сроки после введения и в условиях гипергликемии стимулирует, а в противоположных ситуациях – понижает освобождение инсулина из островков у крыс, не влияя на освобождение глюкагона (это имеет физиологический смысл в продроме инфекций и при лихорадке).

Сахарный диабет как состояние, сопровождающееся хроническим стрессом, приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Так, состояние гипогликемии является мощным стимулом продукции глюкокортикоидов. Основными нейропептидными гормонами паравентрикулярного ядра гипоталамуса, вовлеченными в активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, являются кортиколиберин и аргинин-вазопрессин. Механизмы активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при сахарном диабете остаются не до конца выясненными. Предполагается участие в этом процессе аргинин-вазопрессина, поскольку осмотический диурез вследствие гипергликемии стимулирует продукцию вазопрессина. Более того, роль вазопрессина сохраняется даже после повторного лечения инсулином. Так, D. Zelena и соавт. (2006) установили, что при сахарном диабете в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, кроме аргинин-вазопрессина и других пептидов паравентрикулярного ядра гипоталамуса, большую роль играют альтернативные механизмы стимуляции (вероятно, через периферические медиаторы), независимые от паравентрикулярного ядра [13].

*Часть АКТГ* – полипептид 19-39 имеет рецепторы на В-клетках и иногда рассматривается в качестве основного кандидата на роль центрального гипофизарного регулятора работы инсулинпродуцирующих клеток.

*Соматотропин* (СТГ), как и АКТГ, вырабатывается в ответ на гипогликемию, что, в свою очередь, влияет на островки. Он снижает метаболическое действие инсулина, являясь контринсулярным гормоном, мощно стимулирующим липолиз, кетогенез и глюконеогенез.

Влияние инсулинопенического диабета, индуцированного стрептозотоцином, на ось гормона роста у мышей и крыс в разных исследованиях оценивалось неоднозначно. E. Kim и соавт. (2006) установили, что инсулинопения, гипергликемия и сниженные уровни

циркулирующего ИФР-1 не являются первичными медиаторами гипоталамо-гипофизарных изменений в оси гормона роста при стрептозотоциновом диабете. Эти изменения сопровождались снижением массы тела и во многом были обусловлены катаболическим состоянием, возникающим при голодании или при инъекции стрептозотоцина [4].

*Инсулин* и система «соматотропин – инсулиноподобные факторы роста» (ИФР) – две родственные эндокринные системы, пересекающиеся на многих уровнях. ИФР-1 и его рецепторы имеют высокое сходство и перекрестную реактивность с инсулином и его рецептором. ИФР-1 определяет чувствительность островков к СТГ. Существует связь между нарушениями в системе «соматотропин – инсулиноподобные факторы роста» и патогенезом осложнений СД 1 типа.

Плацентарный аналог СТГ – *хорионический гонадотропин* (ХГ) и пролактин, называемый иногда «малый СТГ», действуют на островки подобно СТГ.

*Лютеинизирующий гормон* (ЛГ) – через стимуляцию синтеза прогестерона активизирует освобождение инсулина.

*Тироидные гормоны*: тироксин ( $T_4$ ) и трийодтиронин ( $T_3$ ) – увеличивают базальный и стимулированный синтез инсулина и глюкагона, но снижают эффект инсулина. При гипертирозе функция В-клеток повышена, но и резистентность к инсулину увеличена, что приводит к гиперинсулинемии и гипер-С-пептидемии.

Гормоны липидной природы также способны влиять на работу панкреатических островков. Все производные циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, особенно *простагландины* ( $PgE_2$ ,  $PgA$ ), снижают стимулированную глюкозой секрецию инсулина и увеличивают базальную выработку глюкагона и соматостатина. Особенно велико их воздействие на первую фазу инсулиновой секреции. Продукты липооксигеназного пути, особенно лейкотриены (Lt) и 15-гидропероксиэйкозатетраеновые кислоты, стимулируют инсулиновый ответ. Простагландины снимают влияние GIP на секрецию инсулина.

*Витамин D* (через обмен кальция) – усиливает секрецию инсулина. Метаболизм этого тканевого гормона частично находится под контролем инсулина, который влияет на этап повторного гидроксилирования витамина D. В связи с этим при СД 1 типа у детей рахит отягощает течение болезни и создается порочный круг, связанный с патогенезом диабетической остеопатии.

Общеизвестно контринсулярное действие глюкокортикоидов, конкурирующих с инсулином за гексокиназу и мощно стимулирующих *глюконеогенез*.

Особняком стоит гидрокортизон, тормозящий *in vivo* распад инсулина.

*Прогестерон* уменьшает скорость пролиферации В-клеток, но усиливает освобождение инсулина.

*Андрогены* снижают уровни секреции инсулина и его эффекты.

*Катехоламины* (КА), действуя в минимальных концентрациях, ингибируют освобождение инсулина и снижают его эффект, не влияя на содержание глюкагона, хотя и служат его синергистами, а также тормозят образование соматостатина. В средних концентрациях, действуя как нейромедиаторы, КА еще сильнее тормозят секрецию инсулина (рецепторно опосредованный  $\alpha$ -эффект), усиливают выработку глюкагона (рецепторно опосредованный  $\beta$ -эффект) и повышают уровень соматостатина ( $\alpha/\beta$ -эффект). Таким образом, нейротрансмиссерное действие  $\beta$ -адреномиметиков – инсулинотропное, а  $\alpha$ -адреномиметиков – антиинсулиновое.

Серотонин у человека увеличивает, а *дофамин* снижает освобождение инсулина. При этом дофамин ингибирует выброс соматостатина и стимулирует освобождение глюкагона, действуя через адренорецепторы.

**Вторичные изменения нейроэндокринной системы при СД 1 типа.** Аномалии в концентрациях и эффективности гормонов и нейромедиаторов при СД 1 типа могут быть результатом вторичных нарушений в нейроэндокринной системе [1].

Отклонения в концентрации гормонов могут быть результатом системного аутоиммунного процесса, охватывающего при СД 1 типа 1b ряд органов и тканей. Это относится к гормонам надпочечников, гипофиза, щитовидной и паращитовидных желез. У больного в этом случае должны быть клинические проявления аутоаллергии.

Отклонения в концентрации гормонов могут отражать поражение нейроэндокринного аппарата вследствие развития типовых осложнений СД 1 типа. По мере развития микроангиопатии, прогрессирующее нарушение функций почек и гипоталамо-гипофизарной области мозга ведет к закономерно формирующемуся «медленному» пангипопитуитаризму и изменению состояния системы ренин-ангиотензин-альдостерон.

При поздно выявленном, недостаточно компенсированном или лабильном диабете, из-за длительной гипергликемии, происходит гликирование ряда белков, включая гормоны, прогормоны и их рецепторы. При этом обычно имеются высокие интегральные показатели гипергликемии: гликозилированный гемоглобин выше 9,0%, гиперфруктозаминемия. Данное явление может сопровождаться неэффективностью действия гормонов на мишени, задержкой протектиолиза прогормонов или аутоиммунной инактивацией

гликозилированных белков. Типичными примерами служат характерные для СД 1 типа замедление перехода проренина в ренин и пониженная активность соматомединов при нормальном уровне СТГ.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

СД 2 типа – гетерогенная по этиологии и патогенезу группа заболеваний, характеризующихся мультифакториальной наследственной предрасположенностью, относительной инсулиновой недостаточностью и инсулинорезистентностью.

Значительное количество больных СД 2 типа, кроме резистентности к инсулину и ожирения, имеет еще и характерную комбинацию расстройств:

- гиперлиппротеидемию IV или V типов;
- артериальную гипертензию; ускоренный атеросклероз; гиперурикемию; микроальбуминурию; ожирение андройдного типа; стеатоз печени;
- гиперкоагуляцию и недостаточность фибринолиза;
- избыток производства адипоцитами некоторых провоспалительных контринсулярных цитокинов (*кахексин*, *ИЛ-6*, *резистин*) и дефицит производства ими противовоспалительного инсулин-сенсibiliзирующего цитокина (*адипонектина*). Так, комбинированный подъем  $IL-1\beta$  и  $IL-6$  является фактором, увеличивающим риск развития сахарного диабета 2 типа [10].

Частое сочетание этих расстройств позволило некоторым авторам объединить их в единый синдром – *метаболический X-синдром*. Помимо X-синдрома, известны и другие четко установленные или предполагаемые причины инсулинорезистентности и относительной инсулиновой недостаточности:

- недостаточный ответ В-клеток на глюкозный сигнал без их деструкции;
- неправильный синтез проинсулина либо нарушение его протеолиза;
- избыток циркулирующих антагонистов инсулина;
- аномалии инсулиновых рецепторов; блокада инсулиновых рецепторов;
- пострецепторные блоки разного уровня в клетках-мишенях.

Все эти дефекты, вероятно, генетически детерминированы и по крайней мере большинство из них моногенно. Хотя каждый из подобных механизмов встречается редко, в сумме эта гетерогенная группа составляет существенную часть больных с диагнозом СД 2 типа.

**Генетика СД 2 типа.** Семейный риск при СД 2 типа очень значителен: до 40% сибсов и 1/3 потомства у больных имеет интолерантность к глюкозе [6].

В отличие от СД 1 типа, для СД 2 типа выявлены регионы, где проявляется эффект родоначальника и последствия инбридинга (остров Науру, где СД больны 83% коренных жителей и район расселения индейцев пима, в Северной Америке, среди которых до 86% больны СД). Несмотря на это, лишь для отдельных моногенных менделирующих разновидностей СД 2 типа установлен точный тип наследования. Так, при диабете взрослых в юности (*maturity onset diabetes of the young*, или MODY подтип 2) имеется высокопенетрантное аутосомно-доминантное наследование дефекта глюкокиназы, ген которой находится в коротком плече 7-й хромосомы.

Глюкокиназа – фермент, обуславливающий чувствительность островковых В-клеток и гепатоцитов к уровню глюкозы крови. Имеются веские основания полагать, что именно она представляет собой «глюкозный сенсор», определяющий чувствительность этих клеток к колебаниям уровня глюкозы в крови. Как следствие, данный дефект вызывает относительную неответственность В-клеток на глюкозный сигнал. У носителей дефекта развивается умеренно тяжелый ранний инсулиннезависимый диабет, однако данная аномалия у европеоидов не наблюдается при классическом позднем СД 2 типа, хотя такая корреляция отмечена у негров США, японцев и креолов острова Маврикий. Описано еще 5 подтипов MODY с дефектами разных транскрипционных факторов, делающими В-клетки «ленными» (MODY 1,3–6).

Аномалии самой молекулы инсулина могут возникать в результате мутации его структурного гена, что обуславливает возникновение биологически дефектных молекул инсулина. Так, описан случай, когда больной имел натошаковую гипергликемию ( $>11$  ммоль/л) и натошаковую гиперинсулинемию (около 100 мкЕД/мл), но проявлял нормальную чувствительность к экзогенно вводимому инсулину. Оказалось, что инсулин больного имел замещение лейцина на фенилаланин в биологически активном участке молекулы инсулина – в позиции 24 $\beta$ -цепи. Этот мутантный инсулин имел низкую биологическую активность и пониженную способность связывания с клетками-мишенями.

Описаны единичные случаи СД 2 типа при генетически обусловленном неполном превращении проинсулина в инсулин. Обычно это превращение происходит путем протеолиза, в В-клеточной грануле. В норме оно осуществляется почти полностью: только около 5% секреторного продукта В-клеток представлено проинсулином. В тех случаях, когда превращение проинсулина в инсулин происходит не полностью, избыток проинсулина секретируется в кровоток. Естественно, что в этих условиях для поддержания гомеостаза глюкозы секреция В-клеток должна заметно возрасти, поскольку биологи-



ческая активность проинсулина намного меньше, чем инсулина. Так как проинсулин в ходе иммуноконкурентного анализа дает перекрестную реакцию с инсулином, радиоиммунологически и иммуноферментно при этом выявляется гиперинсулинемическое состояние.

Больные такой формой СД 2 типа имеют дефект структурного гена проинсулина, что обуславливает аминокислотную замену в точке отщепления терминального С-пептида, а это, в свою очередь, препятствует процессу нормального превращения проинсулина в инсулин и терминальный С-пептид. При СД 2 типа в наибольшей степени нарушен неокислительный метаболизм глюкозы, особенно синтез гликогена, подавленный гораздо сильнее, чем захват глюкозы клетками и ее окисление до углекислого газа (СО<sub>2</sub>) и воды. Этот дефект наблюдается даже у нетучных нормогликемических родственников многих больных СД 2 типа. Здесь следует указать на возможную взаимосвязь между маркерным для данного синдрома аллелем гликогенсинтетазы А2 (30% частоты против 8% в контрольной группе) и высокой вероятностью развития СД 2 типа. Различные авторы указывают на возможное участие в патогенезе СД 2 типа генов транспортеров глюкозы, в частности GluT2, контролирующего проникновение глюкозы в гепатоциты и панкреациты, или GluT4, функционирующего в норме в липо- и миоцитах.

Не исключена решающая роль генетических аномалий возможного контринсулярного фактора В-клеток человека – *амилина*, известного также под названием амилоидогенного пептида. В норме амилин – пептид, содержащий 37 аминокислот, продуцируется, упаковывается и секретируется в небольших количествах, вместе с инсулином. У многих пациентов с СД 2 типа избыток амилина откладывается в синусоидных пространствах вокруг В-клеток. При этом из него формируется амилоид. Ведутся дискуссии о первичности отложений амилина или деструкции В-клеток. Показано, что амилин снижает ответ В-клеток на глюкозу, в частности, у свиней. Амилоидные отложения в островках больных СД 2 типа практически всегда содержат амилин. При СД 2 типа его секреция нарастает параллельно секреции инсулина. У больных инсулиннезависимым диабетом амилин находится в избытке в плазме. В самом островке накопление амилина может вызвать снижение секреторных потенциалов В-клеток. Амилин известен как «диабет-ассоциированный пептид» или гомолог *кокальцигенина*, он способствует гликогенолизу в мышцах.

У некоторых больных СД 2 типа обнаружены особенности гена, контролирующего процессинг рецептора инсулина (хромосома 19), и связанные с этим аномалии рецептора инсулина в его тирозинкиназной части. В отличие от тучных недиабетических пациентов, тучные больные СД имеют пониженную

тирозинкиназную активность в клетках-мишенях инсулина. Аномальный пептид инсулинового рецептора может служить маркером СД 2 типа в значительной (до 1/4) части случаев [6].

Выделен и секвенирован мембранный гликопротеин РС-1, ингибирующий тирозинкиназную активность рецепторов инсулина и в избытке экспрессированный в фибробластах и скелетных мышцах некоторых больных СД 2 типа. РС-1 способен снижать инсулинзависимую пролиферацию в культуре клеток карциномы молочной железы при его трансфекции.

Некоторые пациенты с СД 2 типа имеют избыточную экспрессию гена *Ras*, относящегося к *Ras*/ГТФ-азному суперсемейству и участвующему в работе системы внутриклеточного опосредования гормональных сигналов. Его продукт ингибирует инсулинзависимую активацию транспортера глюкозы GluT4. У некоторых больных СД 2 типа описан избыточный синтез α<sub>2</sub>-SH-гликопротеина, который клонирован, очищен и оказался блокатором инсулинорецепторной тирозинкиназной, но не тирозинаминотрансферазной активности.

**Морфология и гормонообразующая функция островков при СД 2 типа.** Для СД 2 типа характерны определенные особенности морфологии и функции островковых клеток [9]:

- относительная гиперглюкагонемия, несмотря на натошаковую гипергликемию;
- возрастание уровней глюкозы плазмы после введения глюкозы *per os* не уменьшает уровней иммунореактивного глюкагона плазмы;
- избыточен ответ А-клеток на аминокислоты (аргинин, аланин);
- инсулин даже в фармакологических дозах не изменяет аномального ответа А-клеток на аминокислоты;
- общий объем островковой ткани в поджелудочной железе заметно увеличен;
- увеличение общего объема островковой ткани происходит за счет возрастания в островках числа инсулинпродуцирующих В-клеток;
- базальная секреция инсулина при СД 2 типа, как минимум, нормальна, а по некоторым данным – увеличена [3];
- в ответ на глюкозную нагрузку ранняя фаза стимулированной инсулинопродукции повышена, поздняя – в абсолютном выражении характеризуется таким же, как в норме, или даже абсолютно большим приростом концентрации инсулина в крови. Сохранена и инсулиновая реакция на аргинин. Однако у подавляющего большинства больных СД 2 типа секреция инсулина в позднюю фазу ответа на глюкозу и аминокислоты относительно недостаточна в расчете на единицу прироста концентрации инсулиногенных субстратов [3];

- соматостатинпродуцирующие D-клетки резко уменьшены в количестве (относительно выраженной гиперплазии и гипертрофии В-клеток);
- гетероклеточные зоны панкреатических островков нарушаются вследствие резко возросшего представительства В-клеток в островке;
- относительное количество D-клеток оказывается настолько незначительным, что не может оказывать адекватного тормозного паракринного влияния на глюкагон-продуцирующие А-клетки;
- имеет место снижение продукции соматостатина и клинически эффективны некоторые стимуляторы его выработки;
- нередко отмечается амилиновый амилоидоз и фиброз островков.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучению проблемы сахарного диабета в настоящее время посвящены многочисленные исследования. Тем не менее задача еще далека от решения. Несмотря на активную разработку новых методов введения инсулина, методов контроля гликемии, появление новых лекарственных препаратов и форм, частота осложнений сахарного диабета как первого, так и второго типа остается достаточно высокой. По-видимому, будущее – за разработкой и внедрением методов регенерации собственной ткани поджелудочной железы путем направленной дифференцировки стволовых клеток с учетом их защиты от вышеописанных повреждающих механизмов.

### Литература

1. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. СПб.: ЭЛБИ, 2000.
2. Dotta F., Fondelli C., Di Mario U. Type 1 diabetes mellitus as a polygenic multifactorial disease: immunopathogenic mechanisms of beta-cell destruction // *Acta Biomed.* 2005. Vol. 76 (Suppl. 3). P. 14–18.
3. Gerich J. E. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity // *Endocrinol. Rev.* 1998. Vol. 19. № 4. P. 491–503.
4. Kim E., Sohn S., Lee M. et al. Differential responses of the growth hormone axis in two rat models of streptozotocin-induced insulinopenic diabetes // *J. Endocrinol.* 2006. Vol. 188. P. 263–270.
5. Notkins A. L., Lernmark A. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 1247–1252.
6. Owen K. R., McCarthy M. I. Genetics of type 2 diabetes // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2007. Vol. 17. № 3. P. 239–244.
7. Shechter Y., Elias D., Maron R., Cohen I. R. Mice immunized to insulin develop antibody to the insulin receptor // *J. Cell. Biochem.* 1983. Vol. 21. № 2. P. 179–185.
8. Shechter Y., Meyerovitch J., Amir S. The use of post-binding agents in studying insulin action and its relation to experimental diabetes // *Biochem. Pharmacol.* 1988. Vol. 37. № 10. P. 1891–1896.
9. Shi Y., Taylor S. I., Tan S. L., Sonenberg N. When translation meets metabolism: multiple links to diabetes // *Endocrinol. Rev.* 2003. Vol. 24. № 1. P. 91–101.
10. Spranger J., Kroke A., Mohlig M. et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes // *Diabetes.* 2003. Vol. 52. P. 812–817.
11. Stoyanovitch A. G., Johnson M. A., Clifton D. K. et al. Galanine-like peptide rescues reproductive function in the diabetic rat // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. P. 2471–2476.
12. Tardella L., Rossetti L., De Pirro R. et al. Circulating anti-insulin receptor antibodies in a patient suffering from lupus nephritis and hypoinsulinemic hypoglycaemia // *J. Clin. Lab. Immunol.* 1983. Vol. 12. № 3. P. 159–165.
13. Zelena D., Filaretova L., Mergl Z. et al. Hypothalamic paraventricular nucleus, but not vasopressin, participates in chronic hyperactivity of the HPA axis in diabetic rats // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 290. P. E243–E250.

## НОВЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА СВЯЗИ ОНКОПАТОЛОГИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Член-корреспондент РАМН СЕМИГЛАЗОВ В. Ф., БЕРШТЕЙН Л. М., СЕМЕНОВА Н. В.,  
КАРПОВА И. А., МЕРАБИШВИЛИ В. М.

ГУН «Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н. Н. Петрова»,  
Городской популяционный раковый регистр, Санкт-Петербург

**Семиглазов В. Ф., Берштейн Л. М., Семенова Н. В., Карпова И. А., Мерабишвили В. М.** Новые доказательства связи онкопатологии с сахарным диабетом // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 139-144. ГУН «Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, 197758, п/о Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68; Городской популяционный раковый регистр, Санкт-Петербург.

Эпидемиологическое исследование распространенности онкологической патологии на основании данных Городского популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга выявило связь онкопатологии с сахарным диабетом (исследовано 15183 больных сахарным диабетом). Наиболее часто у больных сахарным диабетом встречался рак предстательной железы, бронхолегочная карцинома, рак желудка, опухоли кожи и рак ободочной кишки (мужчины), рак молочной железы, рак тела матки, опухоли кожи, рак ободочной кишки и рак желудка (женщины). Сделан вывод о проведении параллельной профилактики онкопатологии и сахарного диабета.

**Ключевые слова:** онкопатология, сахарный диабет, регистр, профилактика.

**Semiglazov V. F., Bershtein L. M., Semionova N. V., Karpova I. A., Merabishvili V. M.** New evidence of connection between oncopathology and diabetes mellitus // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 139-144. N. N. Petrov Institute of Oncology, St. Petersburg, 197758; Population Cancer Register, St. Petersburg.

Epidemiological study of distribution of oncological pathology according to St. Petersburg Population Cancer Register revealed connection between oncopathology and diabetes mellitus (15183 patients with diabetes mellitus were studied). The most distributed oncopathology in patients with diabetes mellitus was prostate cancer, bronchopulmonary carcinoma, stomach cancer, skin tumors and colon cancer (males) and lacteal gland cancer, uterus cancer, skin tumors, colon cancer and stomach cancer (females). It is suggested that the parallel preventive events may be to decrease oncopathology and diabetes mellitus.

**Key words:** oncopathology, diabetes mellitus, register, prevention.

Заболеемость сахарным диабетом, хотя, как правило, и находится на более низком уровне, чем заболеемость злокачественными новообразованиями, относится к числу тех параметров, которые, несомненно, имеют и медицинское, и социальное значение и по которым можно косвенно судить о состоянии здравоохранения и качестве оказываемой профилактической и медицинской помощи [2, 14]. Сахарный диабет подразделяется на два основных типа (СД1 и СД2), которые характеризуются различиями в важных элементах патогенеза, частоте выявления, среднем возрасте заболевших в момент клинического дебюта процесса, склонности к избыточной массе тела и в целом ряде иных существенных моментов [2]. Особенности СД2, которые могут быть обозначены как знаковые и имеют безусловную важность для последующего изложения (т. е. для оценки связи с онкологической заболеемостью), являются резистентность периферических тканей к инсулину и сохраняющаяся на протяжении длительного времени гиперинсулинемия, которая, тем не менее, в конечном итоге сменяется инсулиновой недостаточностью.

На рубеже двух столетий, предыдущего и нынешнего, был опубликован достаточно обоснованный

прогноз, в соответствии с которым к 2025 г. число больных диабетом возрастет в мире от нынешних 190 млн до 324 млн человек [10]. Предполагается, что эта эпидемия сахарного диабета будет и дальше стимулироваться параллельным увеличением доли углеводов в пище и нарастающей гиподинамией, а также рядом других факторов, имеющих отношение как к образу и увеличению (тем не менее!) средней продолжительности жизни, так и к генетическим особенностям современного человека [7, 14]. С учетом подобного заключения понятно, что особое внимание привлекает к себе тот факт, что, как следует из результатов эпидемиологических исследований, проведенных на протяжении нескольких последних десятилетий, лица, страдающие сахарным диабетом, в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию, по крайней мере, ряда злокачественных новообразований. Среди последних нередко упоминаются рак печени, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки, в то время как в отношении целого ряда других опухолей опубликованные сведения варьируют от указания на наличие умеренной позитивной взаимосвязи с предсуществовавшим сахарным диабетом до отрицания каких-либо четких закономерностей.

Данному вопросу посвящено немалое число обзоров (причем преимущественно зарубежных авторов), по крайней мере часть из которых заслуживает упоминания [4, 6, 8]. Как выясняется, постепенно уточняющуюся картину, действительно, не следует рисовать лишь одной краской, а при попытке истолкования и дальнейшего накопления материалов желательнее обращать внимание на различные аспекты проблемы и на различные подходы к ней. В этом отношении существенно отметить, что на начальном этапе связи между заболеваемостью сахарным диабетом и раком исследовались, главным образом, в работах, проводившихся по типу «случай – контроль». Позднее все чаще стали появляться проспективные когортные исследования, важность которых не подвергается сомнению, однако разработки, проводившиеся на популяционном уровне с привлечением данных канцер-регистров и регистров заболеваемости сахарным диабетом, остаются весьма редкими и ограничиваются преимущественно регионом Скандинавии [11, 13].

Задача настоящей работы состояла в том, чтобы сопоставить сведения, имеющиеся в распоряжении городского регистра больных сахарным диабетом и Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, и оценить, какова по этим данным структура онкологической заболеваемости у больных диабетом. Подобное исследование в условиях Российской Федерации, насколько нам известно, проводилось впервые.

#### МАТЕРИАЛЫ, ИСПОЛЬЗОВАВШИЕСЯ ДЛЯ АНАЛИЗА

Следует напомнить, что городской Популяционный раковый регистр создан в июле 1993 г., а начало полномасштабной регистрации в нем онкологических больных датируется 1994 г. Регистр больных диабетом в городе официально существует с 2002 г., но достаточно активная работа по выявлению и регистрации заболеваемости диабетом проводилась сотрудниками Санкт-Петербургского территориального диабетологического центра начиная с 1998 г.

В настоящую разработку было включено 15 813 больных сахарным диабетом в возрасте от 18 до 92 лет. Таким образом, заболеваемость сахарным диабетом детей, равно как и их онкологическая заболеваемость, в этой работе анализу не подвергались. 7419 включенных в анализ больных проживали в Выборгском, 960 – в Курортном, 6174 – в Красногвардейском районе Санкт-Петербурга и 1260 человек – в Кронштадте. При «наложении» данных Популяционного ракового регистра и городского регистра сахарного диабета принимались во внимание ФИО больного, год рождения и адрес прописки; фиксировался также год (возраст больного), когда был установлен диа-

гноз сахарного диабета. Регистрация онкологических заболеваний (по году их выявления) производилась, как отмечалось выше, с 1994 г. и основывалась при обработке результатов на использовании кодов Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного популяционного анализа среди 15183 больных сахарным диабетом было выявлено 860 онкологических больных (или 5,4% от всей группы больных СД), у которых диагноз злокачественного новообразования установлен не ранее 1994 г. Среди этих 860 человек были 651 женщина и 209 мужчин (соотношение 3,11:1).

Сведения об обнаружении сахарного диабета до или в год установления диагноза злокачественной опухоли по годам представлены в табл. 1. Из этой таблицы следует, что, во-первых, при использованном методе анализа сахарный диабет в целом значительно чаще выявлялся до того, как были обнаружены клинические проявления онкологического заболевания, и, во-вторых, что в тот период, когда оба регистра функционировали одновременно и официально (2002–2006 гг.), частота выявления диабета непосредственно в тот год, когда была зарегистрирована и злокачественная опухоль, была, как правило, наиболее высокой и варьировала (по отношению ко всем случаям СД) от 6,6 до 17,8%.

За этот же почти 5-летний период (с 2002 г. по июнь 2006 г.) было выявлено и наибольшее количество больных диабетом, заболевших злокачественным новообразованием (458 чел., или 53,2% от всех установленных в интервале 1994–2006 гг. больных с сочетанием диабета и злокачественной опухоли).

Представление о зависимости частоты обнаружения диабета и рака от возраста, когда у больных диабетом в ходе популяционного исследования было выявлено злокачественное новообразование, дает табл. 2. Очевидно, что анализируемый параметр наиболее высок у лиц старше 50 лет, превышая соответствующее значение в возрасте до 39 лет в 4,3 раза.

Один из значимых аспектов проблемы состоит в характеристике тех особенностей структуры онкологической заболеваемости у больных диабетом, которые выявляются в результате популяционного анализа (табл. 3, 4). Из представленных данных, во-первых, следует, что у мужчин в «первую пятерку» при таком типе анализа входят рак предстательной железы (С61), бронхолегочная карцинома (С34), рак желудка (С16), опухоли кожи (С44) и рак ободочной кишки (С18). У женщин, страдающих диабетом, лидируют рак молочной железы (С50), рак тела матки (С54), опухоли кожи (С44), рак ободочной кишки

Распределение больных сахарным диабетом относительно года выявления злокачественного новообразования

Год выявления опухоли	Срок выявления диабета		
	Всего случаев диабета, оба пола	Обнаружение диабета до установления диагноза ЗНО*	Обнаружение диабета в год установления диагноза ЗНО*
1994	29	29(100,0%)	0 (0%)
1995	20	19 (95,0%)	1 (5,0%)
1996	43	41 (95,3%)	2 (4,7%)
1997	36	34 (94,5%)	2 (5,5%)
1998	70	66 (94,3%)	4 (5,7%)
1999	60	57 (95%)	3 (5,0%)
2000	69	65 (94,2%)	4 (5,8%)
2001	75	69 (92,0%)	6 (8,0%)
2002	78	70 (89,7%)	8 (10,3%)
2003	91	85 (93,4%)	6 (6,6%)
2004	118	97 (82,2%)	21 (17,8%)
2005	118	103 (87,3%)	15 (12,7%)
2006	53	46 (86,8%)	7(13,2%)
Итого	860	781 (90,8%)	79 (9,2%)

\* ЗНО – злокачественное новообразование.

Таблица 2

Распределение больных сахарным диабетом по возрастным группам в зависимости от того, когда был установлен диагноз злокачественной опухоли

Возрастная группа, лет	Число больных с сочетанием СД и ЗНО	Число больных СД того же возраста	Частота выявления сочетания
18–39 лет	8	604	1,32%
40–49 лет	51	1402	3,63%
50 лет и старше	809	14411	5,61%

(С 18) и желудка (С 16), а в объединенной группе, соответственно, рак молочной железы (С50), опухоли кожи (С44), рак тела матки (С54), рак ободочной кишки (С 18) и рак желудка (С 16). Во-вторых, такие новообразования, как рак молочной железы и рак тела матки, составляют почти 36% всей онкологической заболеваемости среди больных диабетом женщин и около 28% – среди больных диабетом обоего пола. Наконец, в-третьих, при анализе одноименных локализаций опухолей относительная частота сочетания диабета с бронхолегочным раком и раком желудка у мужчин значительно более высока, чем у женщин, и, напротив, в случае рака щитовидной железы (С73) и меланобластомы (С43) у женщин она достаточно заметно превосходит соответствующие значения у мужчин.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный популяционный анализ, основанный на сопоставлении данных, имеющихся в распоряжении Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга и городского регистра больных сахарным диабетом, позволил установить ряд особенностей,

возможно, в меньшей степени свойственных исследованиям, выполняемым по другим схемам. Так, частота злокачественных новообразований среди проанализированных 15 813 больных сахарным диабетом оказалась равной 5,4%. Проведенное исследование показало, что риск возникновения злокачественного новообразования у взрослых, больных диабетом, существенно выше, чем среди населения города соответствующей возрастной группы. Комментируя этот результат, который представляется «нормальным» или несколько заниженным как на основании имеющихся сведений о частоте сахарного диабета в популяции в целом [1], так и по данным о частоте сочетания диабета и рака в проспективных и «случай – контроль» исследованиях [4, 6, 8], можно, во-первых, еще раз вспомнить и подтвердить тезис о том, что уделом сахарного диабета является его гиподиагностика [2, 3, 14]. Во-вторых, важным моментом, который мог отразиться на результатах работы, явился тот факт, что одновременное существование двух регистров в Петербурге продолжается лишь около 5 лет (2002–2006 гг.) и именно в этот период времени доля случаев сахарного диабета, выявлен-

Структура онкологической заболеваемости у мужчин, больных диабетом

Код МКБ-10	Количество случаев	%
C61 Рак предстательной железы	27	12,9
C34 Рак бронха и легкого	25	12,0
C16 Рак желудка	24	11,5
C44 Злокачественные новообразования кожи	23	11,0
C18 Рак ободочной кишки	19	9,1
C25 Рак поджелудочной железы	18	8,6
C20 Рак прямой кишки	13	6,2
C64 Рак почки	12	5,7
C67 Рак мочевого пузыря	8	3,8
C19 Рак ректосигмоидного соединения	5	2,4
C22 Рак печени и внутрипеченочных желчных протоков	5	2,4
C91 Лимфолейкоз	5	2,4
C32 Рак гортани	4	1,9
C15 Рак пищевода	3	1,4
C00 Рак губы	2	1,0
C24 Рак желчевыводящих путей	2	1,0
C 43 Меланома	2	1,0
C71 Злокачественные новообразования головного мозга	1	0,5
C06 Злокачественные новообразования неуточненных отделов рта	1	0,5
C13 Злокачественные новообразования нижней части глотки	1	0,5
C21 Злокачественные новообразования ануса и анального канала	1	0,5
C41 Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей	1	0,5
C65 Злокачественные новообразования почечной лоханки	1	0,5
C68 Злокачественные новообразования других мочевых органов	1	0,5
C73 Рак щитовидной железы	1	0,5
C79 Вторичное злокачественное новообразование других локализаций	1	0,5
C 95 Лейкоз неуточненного клеточного типа	1	0,5
C 23 Злокачественные новообразования желчного пузыря	1	0,5
C60 Злокачественные новообразования полового члена	1	0,5

ного в год обнаружения злокачественного новообразования, была наиболее высокой (табл. 1). Как следствие, один из практических выводов сводится к тому, что нужно действительно полагать оправданным как скрининг диабета у онкологических больных (т. е. после обнаружения опухоли), так и периодический осмотр больных диабетом на предмет своевременного выявления у них онкологических заболеваний, что, собственно, достаточно хорошо известно, но целенаправленно не осуществляется.

Другой аспект, который выявился при подведении итогов работы и заслуживает упоминания, – это ожидавшееся и подтвердившееся увеличение частоты сочетаний диабета и рака по мере увеличения возраста обследуемых (табл. 2), что указывает на важность проведения только что упомянутых мероприятий именно у лиц в возрасте старше 40–50 лет.

Говоря о структуре онкологической заболеваемости, которая оказалась присуща больным сахарным диабетом по данным проведенного попу-

ляционного анализа, следует обратить внимание не только на «закономерное» ведущее положение рака молочной железы и тела матки (табл. 3), но и на частое сочетание диабета с бронхокарциномой (у мужчин), а также с раком желудка и злокачественными новообразованиями кожи (у обоих полов), т. е. с теми онкологическими заболеваниями, которые по сложившейся (и, возможно, ошибочной) традиции, как правило, не относят к гормонозависимым опухолям. Важным является также факт частого сочетания диабета с раком предстательной железы (табл. 3), хотя по относительно недавно представленным данным проспективных и «случай – контроль» исследований риск возникновения этой опухоли у больных диабетом снижен [9, 11]. Возможно, здесь следует принимать во внимание значимость длительности заболевания диабетом: чем она больше, тем меньше риск развития рака простаты, чему имеются свои объяснения [11].

Структура онкологической заболеваемости у женщин, больных диабетом

Код МКБ-10	Количество случаев	%
C50 Рак молочной железы	147	22,6
C54 Злокачественные новообразования тела матки	86	13,2
C44 Злокачественные новообразования кожи	69	10,6
C18 Рак ободочной кишки	59	9,1
C16 Рак желудка	34	5,2
C20 Рак прямой кишки	26	4,0
C56 Рак яичника	26	4,0
C25 Рак поджелудочной железы	25	3,8
C34 Рак бронха и легкого	22	3,4
C 64 Рак почки	19	2,9
C53 Рак шейки матки	15	2,3
C43 Меланома	15	2,3
C73 Рак щитовидной железы	14	2,2
C67 Рак мочевого пузыря	12	1,8
C91 Лимфолейкоз	9	1,4
C23 Злокачественные новообразования желчного пузыря	8	1,2
C22 Рак печени и внутрипеченочных желчных протоков	6	0,9
C85 Другие типы неходжкинской лимфомы	5	0,8
C51 Рак вульвы	4	0,6
C24 Рак желчевыводящих путей	4	0,6
C83 Диффузная неходжкинская лимфома	4	0,6
C69 Злокачественные новообразования глаза	3	0,5
C19 Рак ректосигмоидного соединения	3	0,5
C31 Злокачественные новообразования придаточных пазух	3	0,5
C55 Злокачественные новообразования матки неуточненной локализации	3	0,5
C71 Злокачественные новообразования головного мозга	3	0,5
D06 Рак шейки матки in situ	3	0,5
C07 Злокачественные новообразования околоушной слюнной железы	2	0,3
C92 Миелолейкоз	2	0,3
C81 Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)	2	0,3
C78 Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания	2	0,3
C49 Злокачественные новообразования соединительной ткани	2	0,3
C38 Злокачественные новообразования средостения	1	0,2
C48 Злокачественные новообразования забрюшинного пространства	1	0,2
C90 Множественная миелома	1	0,2
C82 Фолликулярная неходжкинская лимфома	1	0,2
C15 Рак пищевода	1	0,2
C79 Вторичное злокачественное новообразование других локализаций	1	0,2
C84 Периферические Т-клеточные лимфомы	1	0,2
C02 Злокачественные новообразования языка	1	0,2
C95 Лейкоз неуточненного клеточного типа	1	0,2
C41 Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей	1	0,2
C47 Злокачественные новообразования периферических нервов	1	0,2
C57 Злокачественные новообразования фаллопиевой трубы	1	0,2
D05 Рак молочной железы in situ	1	0,2
D07 Рак in situ других половых органов	1	0,2

Кстати, сведения не только о том, какова была длительность диабета, но и чем больные лечились (инсулин, бигуаниды, препараты сульфанилмочевины (САМ) и т. д.), должны обязательно приниматься во внимание при продолжении проведения настоящей разработки, поскольку, как выяснилось, длительное применение в лечебных целях антидиабетического бигуанида метформина обладает большим «противоопухолевым» эффектом, чем использование САМ и инсулинотерапии [5]. Естественно, оценивая частоту сочетания со злокачественными опухолями, следует принимать во внимание и тип диабета (в нашем материале 1624 больных имели СД1, а остальные 14 189 чел. – СД2), поскольку каждый из этих типов в данном отношении может обладать несомненными особенностями [6, 13]. Необходимо учитывать также индекс массы тела [12] и то обстоятельство, что своевременное выявление диабета и тщательный контроль гликемии положительным образом сказываются не только на профилактике возникновения злокачественных опухолей, но и на особенностях клинического течения последних [1, 8].

В целом представленные данные свидетельствуют об оправданности оценки на популяционном уровне сочетания заболеваемости сахарным диабетом и раком и могут оказаться полезными при обсуждении возможных мер профилактики и организационных мероприятий в системе здравоохранения города.

Авторы работы выражают свою искреннюю признательность Председателю Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга проф. Ю. А. Щербуку за поддержку в проведении настоящего исследования.

### Литература

1. Берштейн Л. М., Васильев Д. А., Цырлина Е. В. и др. Сахарный диабет у онкологических больных: как это влияет на их лечение и его результаты? // Труды 10-го Рос. онкол. конгр. М., 2006. С. 32–35.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг, 2003. 455 с.
3. Карпова И. А., Залевская А. Г. Программа скрининга сахарного диабета 2 типа в Санкт-Петербурге // Сах. диабет. 2001. Вып. 4. С. 2–7.
4. Adami H. O., McLaughlin J., Ekblom A. et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus // Cancer Causes Control. 2001. Vol. 2. P. 307–314.
5. Bowker S. L., Majumdar S. R., Veugelers P., Johnson J. A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 254–258.
6. Coughlin S. S., Calle E. E., Teras L. R. et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults // Am. J. Epidemiol. 2004. Vol. 159. P. 1160–1167.
7. Permutt M. A., Wasson J., Cox N. Genetic epidemiology of diabetes // J. Clin. Invest. 2005. Vol. 115. P. 1431–1439.
8. Richardson L. C., Pollack L. A. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer // Nature Clin. Pract. Oncol. 2005. Vol. 2. P. 48–53.
9. Rodriguez C., Patel A. V., Mondul A. M. et al. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men // Am. J. Epidemiol. 2005. Vol. 161. P. 147–152.
10. Sicree R. The prevalence of diabetes world-wide // Diabetes Atlas. 2nd ed. (ed. D. Gan). International Diabetes Federation. Brussels, 2003. P. 15–71.
11. Weiderpass E., Ye W., Vainio H. et al. Reduced risk of prostate cancer among patients with diabetes mellitus // Int. J. Cancer. 2002. Vol. 102. P. 258–261.
12. Williamson D., Flanders D., Thompson T. J. et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes // Diabetes Care. 2000. Vol. 23. P. 1499–1504.
13. Zendejdel K., Nyren O., Ostenson C. G. et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden // J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. P. 1797–1800.
14. Zimmet P., Alberti K., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. 2001. Vol. 414. P. 782–787.



## ВЛИЯНИЕ ТЕТРАПЕПТИДА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Член-корреспондент РАМН ХАВИНСОН В. Х., МАЛИНИН В. В.

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

**Хавинсон В. Х., Малинин В. В.** Влияние тетрапептида на течение экспериментального сахарного диабета // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 145–151. Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, 197110, пр. Динамо, 3.

При анализе аминокислотных последовательностей инсулинотропных полипептидов обнаружен общий для них короткий участок из четырех аминокислотных остатков. Синтезирован тетрапептид KEDWa, аналог этого участка, защищенный от действия протеиназ желудочно-кишечного тракта. Применение тетрапептида внутримышечно в течение 11 сут при аллоксановом диабете у крыс способствует частичному восстановлению синтеза инсулина. Наклон сахарной кривой при этом аналогичен наклону сахарной кривой здоровых животных. При введении тетрапептида перорально либо внутримышечно в течение 10 сут крысам с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом установлено, что при пероральном применении тетрапептид обладает выраженным гипогликемическим действием в период приема. При внутримышечном введении тетрапептид нормализовал адгезивность эндотелия микрососудов брыжейки, не влияя на проницаемость. Полученные результаты свидетельствуют о наличии гипогликемического и эндотелиопротекторного действия тетрапептида при экспериментальном сахарном диабете. Предложена гипотеза, что тетрапептид является активатором промотерного участка гена препроинсулина, комплементарно взаимодействуя с нуклеотидными последовательностями ggcagg и cctgcc ведущей цепи двойной спирали ДНК.

**Ключевые слова:** тетрапептид, аллоксан, стрептозотцин, сахарный диабет, гипергликемия, эндотелий, препроинсулин, промотер гена, комплементарность.

**Khavinson V. Kh., Malinin V. V.** Tetrapeptide effect on experimental diabetes mellitus // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 145–151. St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-Western Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 197110, St. Petersburg, Russia.

The analysis of amino acid sequences of insulinotropic polypeptides has revealed a common short segment, consisting of four amino acid residues. Tetrapeptide KEDWa, analogous to this segment and protected from the effects of amino acid proteinases, has been synthesized. Intramuscular administration of this tetrapeptide for 11 days to rats with alloxan diabetes partially restored the insulin synthesis. The degree of inclination of the sugar curve in this case was similar to that of healthy animals. Oral or intramuscular administration of the tetrapeptide for 10 days to rats with experimental streptozotocin diabetes showed, that orally administered tetrapeptide exerted a pronounced hypoglycaemic effect during its administration. Intramuscular administration normalized the adhesive ability of mesentery microvessels endothelium, at the same time not affecting their permeability. These results point out a hypoglycaemic and endothelioprotective effect of the tetrapeptide in case of experimental diabetes mellitus. It was suggested, that the tetrapeptide is an activator of promoter segment of preproinsulin gene, and that it complementarily interacts with nucleotide sequences ggcagg and cctgcc of the leading strand of the DNA double helix.

**Key words:** tetrapeptide, alloxan, streptozotocin, diabetes mellitus, hyperglycaemia, endothelium, preproinsulin, gene promoter, complementarity.

Сахарный диабет (СД) занимает третье место в мире по распространенности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. СД характеризуется абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, постоянной повышенной концентрацией глюкозы в крови и нарушением всех видов обмена веществ. Наиболее частой причиной инвалидизации и смертности больных СД являются диабетические ангиопатии – генерализованное повреждение кровеносных микрососудов, сочетающееся с нарушением гемостаза [1, 4, 12]. Известно, что при СД развиваются системные нарушения функции органов, обусловленные состоянием микроциркуляции и транскапиллярного обмена, ключевую роль в регуляции которых играет эндотелий. Пусковым

механизмом развития эндотелиальной дисфункции при СД являются метаболические нарушения, в первую очередь гипергликемия [20]. Диабетическая гипергликемия способствует увеличению синтеза мукополисахаридов, что приводит к повышению их уровня в сыворотке крови и отложению в микрососудах почек, сетчатки глаза и других органов. При дефиците инсулина превращение глюкозы в инсулин-независимых тканях происходит, главным образом, по полиольному пути с активацией фермента альдозоредуктазы, в результате чего в сосудистой стенке, хрусталике глаза, нервах и почках накапливается сорбитол и фруктоза в повышенных осмотически действенных концентрациях. Являясь гидрофильными, эти продукты полиолов способствуют раз-

виту гидропического отека клеток и нарушению активного транспорта веществ через мембраны [1]. Высокая концентрация глюкозы ведет также к неферментативному гликозилированию белков, липидов и других компонентов сосудистой стенки, что изменяет их антигенные и функциональные характеристики, вызывает нарушения проницаемости стенок микрососудов, сужение просвета и уменьшение площади их внутренней поверхности с развитием ишемии и нарушением трофики тканей. Одним из самых тяжелых осложнений СД является ангиосклероз [1, 16].

Исходя из вышеизложенного, важной задачей является поиск фармакологической коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции при СД. Современный период развития медицины характеризуется значительными достижениями в области создания лекарственных средств на основе пептидов, изучением их клинической эффективности и обоснованием целесообразности применения в комплексной терапии различных заболеваний и патологических состояний. Особую значимость приобретает разработка пероральных лекарственных форм пептидных препаратов [7]. Подобный подход основан на существовании в организме системы биорегуляции, действующей посредством клеточных медиаторов, представляющих собой короткие пептиды, функцией которых является селективная передача информации при взаимодействии клеток иммунной, нервной и других систем, и образующихся в реакциях ограниченного протеолиза из белков-предшественников в непосредственной близости от соответствующих рецептивных систем. Система пептидных гормонов желудочно-кишечного тракта представляет собой специфический эндокринный аппарат, который в значительной мере самостоятельно координирует последовательность и взаимодействие в функционировании желудка, поджелудочной железы, печени и кишечника. В экспериментах было показано, что ряд эндогенных пептидных гормонов стимулирует поджелудочную железу и выделение инсулина (инсулинотропный эффект) [5, 13, 22]. В частности, гастроингибирующий пептид (ГИП) стимулирует выделение инсулина при повышенной концентрации глюкозы. Аналогично действует инкретин, выделяемый двенадцатиперстной и тощей кишкой в ответ на присутствие глюкозы.

В настоящее время некоторые короткие пептиды рассматриваются как потенциальные средства для лечения СД. Установлено гипогликемическое действие декапептидного фрагмента инсулина [3], аналогов пептида р277 – эпитопа человеческого белка теплового шока (hsp 60) [6], фрагментов С-пептида инсулина [2], коротких инсулинопотенцирующих пептидов [18].

Одним из перспективных пептидных биорегуляторов является тетрапептид  $KEDW_a$ , синтезированный в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН [8]. Целью работы явилось молекулярно-генетическое обоснование синтеза тетрапептида  $KEDW_a$ , изучение его гипогликемического действия и влияния на функциональное состояние эндотелия при хронической гипергликемии в экспериментальных моделях аллоксанового и стрептозотоцинового СД у крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Молекулярно-генетическое обоснование синтеза тетрапептида  $KEDW_a$ .** Проведен поиск структуры короткого пептида, который мог бы действовать как миметик инсулинотропных полипептидов. С этой целью исследовали аминокислотную последовательность инкретина [17]:

MVALKTCSLL LVLLFLAVGL GEKEEVEFRS  
HAKFAGPRPR GPRYAEGTFI<sup>50</sup> SDYSIAMDKI  
ROODFVNWLL A QKGGKNDWK HNL TQREARA  
LELAGQSQRN<sup>100</sup> EEKEAQGSSL PKSLSDVDL  
RDLLIQELLA WMADQAELCR LRSQ<sup>144</sup>

В составе инкретина подчеркнута часть полипептидной цепи, которая соответствует аминокислотной последовательности ГИП, за исключением остатка аргинина в позиции 61, который в составе ГИП заменен на гистидин. Оба инсулинотропных гормона содержат в структуре короткий участок из четырех аминокислотных остатков  $KNDW$ , который не обнаружен в составе других регуляторных пептидов человека [11].

Из островков поджелудочной железы морского конька *Lophius americanus* был выделен регуляторный пептид YG, имеющий аминокислотную последовательность YPPKPETPGS NASPEDWASY QAAVRHYVNL ITRQRYG<sup>37</sup>. Он содержит участок цепи  $EDW$ , представляющий собой вариант последовательности  $NDW$ , в котором остаток аспарагина (N) заменен остатком глутаминовой кислоты E.

Рассматривая возможность использования короткого пептида  $KNDW$  в качестве миметика природных инсулинотропных пептидов, следует учитывать его уязвимость со стороны протеиназ желудочно-кишечного тракта.

Известно, что трипсин гидролизует пептидную связь лизина (и аргинина) с последующим аминокислотным остатком, так что связь  $KN$  может быть легко гидролизована трипсином из-за повышенной локальной плотности положительного заряда (лизин и амидная группа аспарагина). Замена аспарагинового остатка остатком глутаминовой кислоты обеспечивает локальную нейтрализацию заряда боковой группы лизина и защиту пептидной связи  $KE$  от действия трипсина. С другой стороны, пеп-

тидная связь **WK** и **WA** в составе природных полипептидов подвергается гидролизу химотрипсином. Химотрипсин специфически связывает большие гидрофобные боковые группы фенилаланина, тирозина и триптофана и разрывает их связь с последующим аминокислотным остатком, так что в условиях желудочно-кишечного тракта пептидная связь **WK** и **WA** представленных выше полипептидов подвергается гидролизу химотрипсином. Триптофан, расположенный на конце тетрапептида **KEDW**, не будет атакован химотрипсином. Однако целесообразно амидировать концевую карбоксильную группу триптофана для защиты от возможного действия эластазы поджелудочного сока.

Таким образом, в качестве синтетического миметика инсулинотропных гормонов был сконструирован и синтезирован по оптимальной схеме тетрапептид **KEDW<sub>a</sub>**, защищенный от действия протеиназ желудочно-кишечного тракта [21]. Его биологическая активность была исследована в экспериментальных моделях аллоксанового и стрептозотоцинового СД у крыс. Известно, что аллоксан и стрептозотозин обладают избирательным цитотоксическим действием на β-клетки поджелудочной железы крыс [19], и через 2–3 нед после их введения у экспериментальных животных развивается СД (перманентная гипергликемия, полиурия, глюкозурия).

**Аллоксановый диабет.** Эксперимент проведен на 18 белых беспородных крысах-самцах массой тела 340–410 г. После определения концентрации инсулина в крови животных их рандомизированно разделили на две группы: контрольную и опытную (8 и 10 крыс соответственно). Всем животным однократно внутривенно ввели по 1 мл раствора аллоксана в дозе 35 мг/кг веса. Через 15 сут у животных развился диабет, и концентрация инсулина в крови снизилась в 12–15 раз по сравнению с исходной (см. табл. 2). Затем животным контрольной группы начали вводить ежедневно внутривенно однократно по 0,3 мл 0,9% раствор NaCl, а животным опытной группы – тетрапептид **KEDW<sub>a</sub>** в дозе 3 мкг (в 0,3 мл 0,9% раствора NaCl) на крысу в течение 11 сут.

**Стрептозотоциновый диабет.** Исследование выполнено на крысах-самцах линии Вистар массой тела 170–210 г. С целью моделирования СД животным вводили стрептозотозин (50 мг/кг веса внутривенно однократно в 1 мл 0,9% раствора NaCl). После введения стрептозотоцина животным 1-й опытной группы вводили тетрапептид внутримышечно (10 мкг в 1 мл 0,9% раствора NaCl на 1 животное) ежедневно в течение 10 сут. Животным 2-й группы тетрапептид вводили перорально через зонд (100 мкг в 1 измельченной таблетке на 1 животное); объем вводимой взвеси составлял 2 мл ежедневно в течение 10 сут после введения стрептозотоцина. Крысы контрольной группы после введения стрептозотоцина по аналогичной схеме получали инъекции 0,9% раствора NaCl. Группой сравнения служили здоровые интактные животные. Каждая группа состояла из 20 животных. Определение глюкозы крови проводили натощак (корм убирала за 14 час) на 10, 15 и 20-е сут после введения стрептозотоцина. На 20-е сут после введения стрептозотоцина определяли диурез и глюкозу мочи. Исследование проницаемости и адгезивности эндотелия проводили на 20-е сут после введения стрептозотоцина.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью пакета многомерного статистического анализа и программы обработки электронных таблиц Microsoft Excel 7.0 для Windows 95. Достоверность различий всех анализируемых показателей оценивали, используя t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Аллоксановый диабет.** Установлено, что после окончания введения тетрапептида у животных опытной группы наблюдалось повышение концентрации инсулина в крови, тогда как в контрольной группе инсулин в крови полностью отсутствовал (табл. 1).

Таблица 1

Влияние тетрапептида **KEDW<sub>a</sub>** на уровень инсулина в крови крыс с аллоксановым диабетом

Группа животных	Уровень инсулина, мкМЕ/мл						
	исходный	через 15 сут после введения аллоксана	после окончания введения физ. р-ра или тетрапептида <b>KEDW<sub>a</sub></b> (сут)				
			1	9	18	28	44
Контроль (аллоксан+ физ. р-р)	24,3±2,1 (n=8)	2,0±0,7 (n=8)	0 (n=7)	0 (n=6)	0 (n=5)	0 (n=5)	0 (n=5)
Аллоксан+ тетрапептид <b>KEDW<sub>a</sub></b>	23,8±2,8 (n=10)	1,5±0,4 (n=10)	3,6±0,7* (n=8)	3,2±0,5* (n=7)	4,3±0,5* (n=7)	4,1±0,6* (n=7)	3,9±1,1* (n=7)

\* P<0,001 по сравнению с соответствующим показателем в контроле.

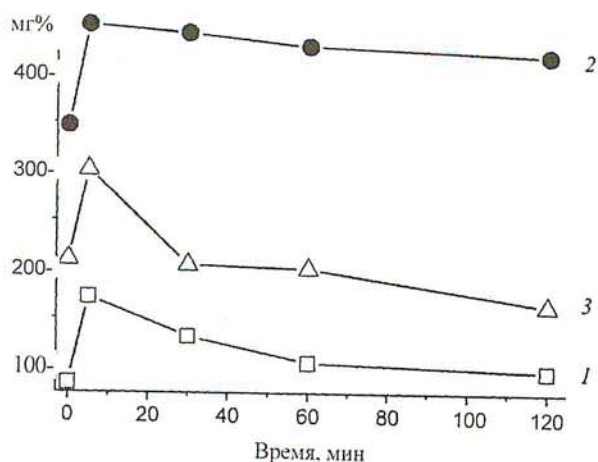


Рис. 1. Концентрация глюкозы в крови животных после ее внутривенного введения: 1 – здоровые крысы; 2 – крысы с аллоксановым диабетом (контроль); 3 – крысы с аллоксановым диабетом после введения тетрапептида KEDW<sub>a</sub>.

Все животные с аллоксановым диабетом через 44 дня после окончания введения тетрапептида были использованы для оценки динамики усвоения глюкозы. Для этого им вводили внутривенно 1 мл 2% раствора глюкозы и измеряли ее уровень в крови в течение 2 ч. В качестве второго контроля использовали здоровых крыс с нормальным уровнем глюкозы в крови. После введения глюкозы здоровым крысам ее концентрация в течение 2 ч уменьшилась практически до начального уровня (рис. 1, 1). Глюкоза, введенная животным с аллоксановым диабетом, получавшим пептид KEDW<sub>a</sub>, быстро усваивалась и через 2 ч ее концентрация была ниже начального значения (рис. 1, 3). Скорость усвоения глюкозы у крыс с экспериментальным диабетом, получивших курс лечения пептидом, была сопоставима с таковой у здоровых животных. При введении глюкозы крысам с аллоксановым диабетом (контрольная группа) начальная повышенная концентрация глюкозы в крови возрастала и в дальнейшем уменьшалась очень медленно, не достигая исходного значения (рис. 1, 2).

Механизм возникновения аллоксанового диабета заключается в следующем. Аллоксан по своему строению близок к природным пиримидиновым основаниям урацилу и тимину, поэтому может конкурировать с природными нуклеиновыми основаниями, встраиваясь по механизму интерколяции в структуры РНК и ДНК, и ингибировать синтез белков, в том числе инсулина. Вероятный механизм индукции биосинтеза инсулина пептидом KEDW<sub>a</sub>, по-видимому, обусловлен взаимодействием этого тетрапептида с промотерным участком гена препроинсулина. Связывание тетрапептида в большой канавке двойной спирали ДНК на промотерном участке гена, вероятно, может привести к конкурентному вытеснению ал-

локсана гидрофобной боковой группой остатка триптофана. Продуктом трансляции этого гена является препроинсулин. Сигнальный пептид этой молекулы облегчает мембранный переход предшественника инсулина и отщепляется после перехода. Полученная молекула проинсулина содержит пептидные цепи А и В, соединенные участком С. После энзиматического удаления этого участка между цепями А и В устанавливаются дисульфидные связи, специфические для природного инсулина.

Используя разработанный нами ранее подход к оценке комплементарных взаимодействий коротких пептидов с нуклеотидными последовательностями двойной спирали ДНК, мы определили последовательность нуклеотидов, которая может комплементарно связывать тетрапептид KEDW<sub>a</sub> в большой канавке ДНК [9, 10]. Эта последовательность состави-

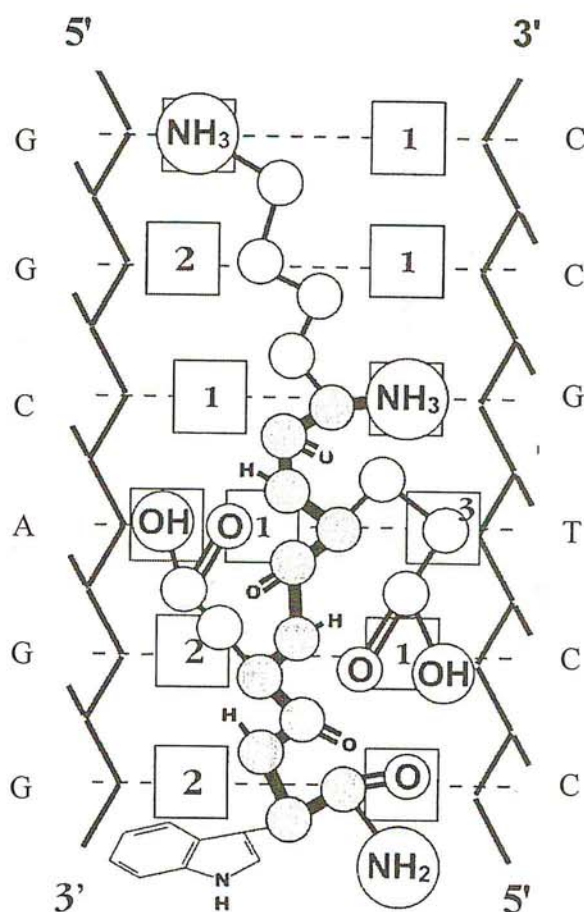


Рис. 2. Комплементарное связывание тетрапептида KEDW<sub>a</sub> с нуклеотидными основаниями в большой канавке двойной спирали ДНК: 1 – аминогруппы аденина и цитозина; 2 – атомы <sup>7</sup>N аденина и гуанина; 3 – метильная группа тимина. Пунктирные линии – плоскости нуклеотидных пар. Темные кружки – каркас основной пептидной цепи; светлые – атомы боковых групп аминокислотных остатков. Ароматическая группа триптофана расположена параллельно плоскости гуанина (перпендикулярно к плоскости рисунка), так как ориентируется стэкинг-эффектом

ла 6 пар оснований ggсagg и сctgcc на ведущей цепи ДНК гена препроинсулина [23]. На промотерном участке этого гена (2423 п. о.) было обнаружено 14 таких участков, что может служить основанием для экспериментальной проверки гипотезы. На рис. 2 представлена проекция боковых групп тетрапептида, взаимодействующих с функциональными группами нуклеотидной последовательности ggсagg двойной спирали ДНК.

Таким образом, на основании анализа структуры инсулинотропных полипептидов сконструирован тетрапептид KEDW<sub>a</sub>, обладающий способностью инициировать транскрипцию гена и синтез инсулина при аллоксановом диабете у крыс.

**Стрептозотоциновый диабет.** В результате проведенного исследования установлено, что на 10-е сут после введения стрептозотоцина у 30%, а на 20-е сут – у большей части экспериментальных животных, по данным биохимических анализов крови и мочи, был диагностирован СД, что соответствует литературным данным по данной модели (табл. 2, рис. 3). У животных, получавших тетрапептид перорально, на 10-е сут отмечен его выраженный гипогликемический эффект: число животных с гипергликемией было вдвое меньше, чем в контрольной группе после введения стрептозотоцина. После прекращения приема тетрапептида эффект не сохранялся, и к 20-м сут показатели у крыс этой группы практически не отличались от контроля (рис. 3).

К 20-м сут после введения стрептозотоцина показатели, отражающие морфофункциональное состояние эндотелия, значительно изменялись. Проницаемость сосудистой стенки у большей части животных с СД снижалась по сравнению с контролем.

Тетрапептид не оказывал влияния на этот показатель транскапиллярного обмена при внутримышечном и пероральном применении (табл. 2). Адгезивность эндотелия сосудистой стенки у животных, не получавших тетрапептид, снижалась. Внутримышечное введение тетрапептида восстанавливало адгезивные свойства эндотелия, при этом значения данного показателя практически не отличались от таковых у здоровых животных, причем вне зависимости от уровня глюкозы крови. При пероральном применении тетрапептид не оказывал влияния на адгезивность эндотелия (табл. 2). Таким образом, парентеральное введение тетрапептида оказывало долгосрочное эндотелиопротекторное влияние, а пероральный прием – кратковременный гипогликемический эффект (только в период приема тетрапептида).

По данным литературы, начальные морфофункциональные изменения сосудистой стенки обнаруживаются у крыс через 1–2 мес после введения стрептозотоцина. Описано накопление плотных гранул в цитоплазме и митохондриях эндотелиальных клеток капилляров сетчатки, а также утолщение базальной мембраны клубочковых капилляров в почках, коррелирующее с уровнем гликемии [14, 15, 24]. Выявлено, что изменения со стороны эндотелия при СД проявляются появлением отека эндотелиоцитов, снижением в них количества органелл и пиноцитозных пузырьков, увеличением количества цитоплазматических выростов и микроворсин, впадающих в просвет капилляра и препятствующих кровотоку. Некоторые капилляры полностью выключаются из кровотока в связи с обтурацией просвета. В результате этого число функционирующих капилляров уменьшается, что приводит к нарушению микроциркуляции и ишемии. Важную роль в механизме разви-

Таблица 2

Влияние тетрапептида KEDW<sub>a</sub> на уровень глюкозы крови, показатели адгезивности и проницаемости у животных с стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом

Показатели	Здоровые животные (n=20)	Контроль (стрептозотоцин+ физ. р-р) (n=20)	Стрептозотоцин + тетрапептид KEDW <sub>a</sub> при внутримышечном применении (n=20)	Стрептозотоцин + тетрапептид KEDW <sub>a</sub> при пероральном применении (n=20)
Глюкоза крови – исходный уровень, ммоль/л	4,2±0,4	4,5±0,3 <sup>+</sup>	4,5±0,4	4,6±0,4
Глюкоза крови, ммоль/л (20 сут)	4,5±0,3	8,2±4,7*	8,0±4,7*	5,6±1,5 <sup>##</sup>
Глюкоза крови, ммоль/л (20 сут)	4,4±0,5	9,1±4,8*	8,9 ±4,0**	9,2±5,3*
Диурез, мл/час (20 сут)	0,16±0,05	0,50 ±0,40**	0,61 ±0,52**	0,95 ±0,82**
Глюкоза мочи, ммоль/л (20 сут)	0	31,4±26,0**	31,4±26,0**	33,3±25,1**
Коэффициент проницаемости, ×10 <sup>-5</sup> см/с (20 сут)	1,03±0,21	0,72±0,32*	0,68±0,30*	0,65±0,36*
Адгезивность (20 сут)	1,93±0,34	1,30±0,58*	1,93±0,31 <sup>#</sup>	1,22±0,32**

\* P<0,05 по сравнению с соответствующим показателем у здоровых животных; \*\* P<0,01 по сравнению с соответствующим показателем у здоровых животных; <sup>#</sup> P<0,05 по сравнению с соответствующим показателем у животных контрольной группы после введения стрептозотоцина; <sup>##</sup> P<0,01 по сравнению с соответствующим показателем у животных контрольной группы после введения стрептозотоцина.

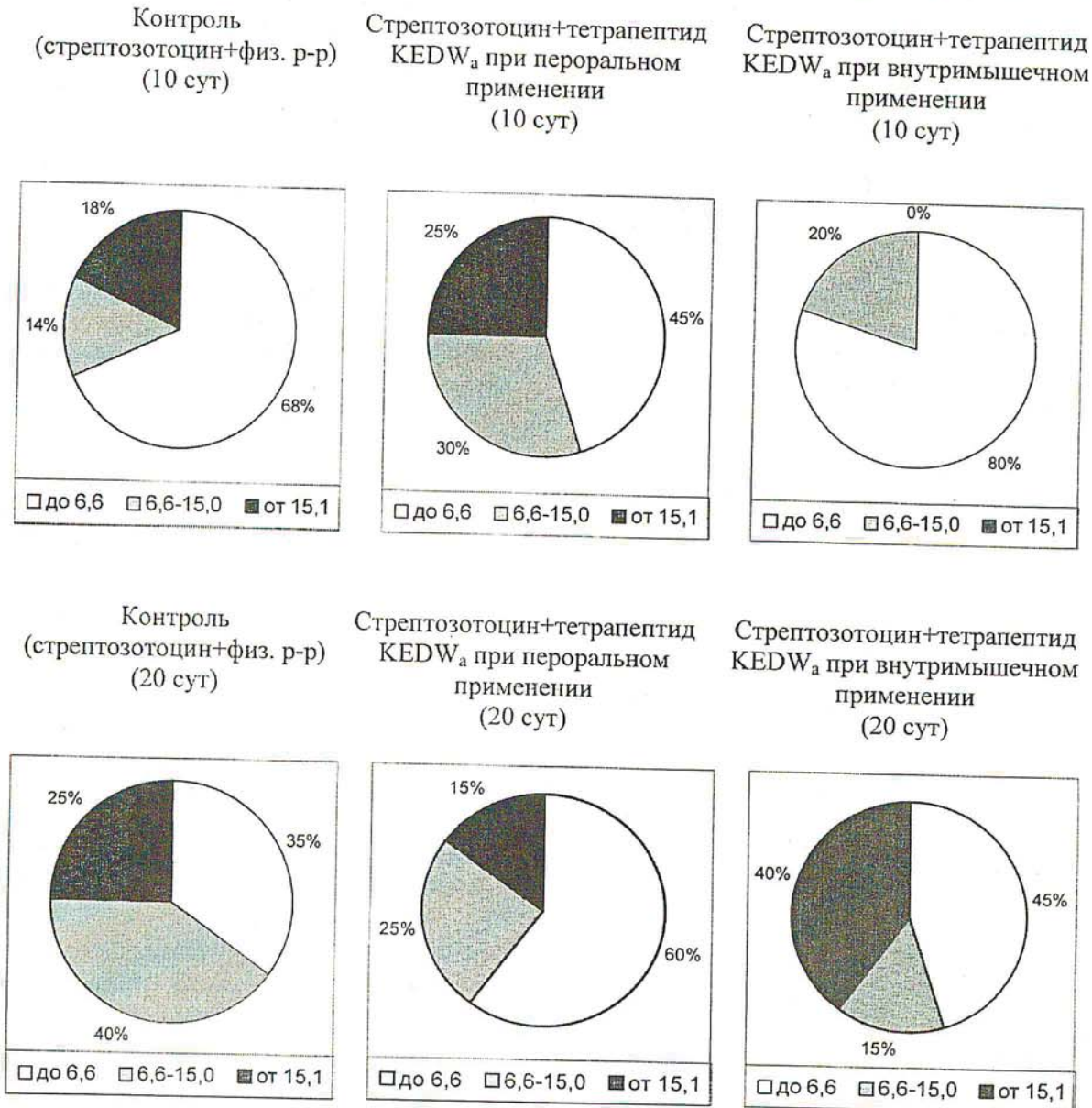


Рис. 3. Распределение животных с стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом по уровню гликемии (ммоль/л) в экспериментальных группах

тия нарушений микроциркуляции играют изменения реологических свойств крови и гемостаза [1, 4].

Результаты исследований в экспериментальных моделях аллоксанового и стрептозотоцинового СД у крыс показали, что тетрапептид KEDW<sub>a</sub> при кратковременном внутримышечном и пероральном применении оказывает значительное гипогликемическое и эндотелиопротекторное действие. Это открывает перспективу создания нового лекарственного препарата для использования в терапии больных СД.

Авторы выражают благодарность академику РАМН И. П. Ашмарину, профессору Л. К. Шагаевой, профессору Н. А. Гавришевой, канд. хим. наук Е. И. Григорьеву и канд. биол. наук А.М. Ульянову за помощь в работе.

### Литература

1. Балаболкин М. И. Патогенез и механизм развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология. 2000. № 10. С. 74–87.
2. Варен К., Йоханссон Б.-Л., Йернвалль Х. С-пептиды инсулина. Патент РФ № 99108434. 2001.
3. Дюмаев К. М., Князев В. А., Арчаков А. И. и др. Пептидный фрагмент, обладающий биологической активностью инсулина. Патент РФ № 2078769. 1997.
4. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатий. М.: Медицина, 1989. 287 с.
5. Климов П. К. Пептиды и пищеварительная система. Л.: Наука, 1983. 372 с.
6. Кохен А. Р., Елиас Д., Фридкин М. Аналоги пептида р277 и содержащие их фармацевтические компо-

- зиции для лечения и диагностики диабета. Патент РФ № 2159250 С2. 2000.
7. Тутельян В. А., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Физиологическая роль коротких пептидов в питании // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2003. Т. 135. № 1. С. 4–10.
  8. Хавинсон В. Х., Малинин В. В., Григорьев Е. И., Рыжаск Г. А. Тетрапептид, регулирующий уровень глюкозы при сахарном диабете, фармакологическое средство на его основе и способ его применения. Патент РФ № 2242241. 2004.
  9. Хавинсон В. Х., Шатаева Л. К., Бондарев И. Э. Модель взаимодействия регуляторных пептидов с двойной спиралью ДНК // Успехи соврем. биол. 2003. Т. 123. № 5. С. 467–474.
  10. Шатаева Л. К., Хавинсон В. Х., Ряднова И. Ю. Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы). СПб.: Наука, 2003. 222 с.
  11. Шатаева Л. К., Ряднова И. Ю., Хавинсон В. Х. Исследование информационной ценности олигопептидных блоков в регуляторных пептидах и белках // Успехи соврем. биол. 2002. Т. 122. № 3. С. 282–289.
  12. Arikawa E., Cheung C., Sekirov I. et al. Effects of endothelin receptor blockade on hypervasoactivity in streptozotocin-diabetic rats: vessel-specific involvement of thromboxane A2 // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2006. Vol. 84. № 8–9. P. 823–833.
  13. Ashcroft F. M., Ashcroft S. J. H. Mechanism of insulin secretion / Insulin: Molecular Biology to Pathology. Oxford: IRL Press, 1992. P. 97–150.
  14. Babel J., Leuenberger P. A long term study on the ocular lesions in streptozotocin diabetic rats // Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. 1974. Vol. 189. № 3. P. 191–209.
  15. Fox C. J., Darby S. C., Ireland J. T., Sonksen P. H. Blood glucose control and glomerular capillary basement membrane thickening in experimental diabetes // Br. Med. J. 1977. Vol. 2. № 6087. P. 605–607.
  16. Harhaj N. S., Felinski E. A., Wolpert E. B. et al. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. Vol. 47. № 11. P. 5106–5115.
  17. Higashimoto Y., Liddle R. A. Isolation and characterization of the gene encoding rat glucose-dependent insulinotropic peptide // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993. Vol. 193. № 1. P. 182–190.
  18. Ng Frank Man-Woon, Jiang Woei-Ji. Insulin potentiating peptides. EP 1268518. 2001.
  19. Rerup C., Tarding F. Streptozotocin- and alloxan-diabetes in mice // Eur. J. Pharmacol. 1969. Vol. 7. № 1. P. 89–96.
  20. Rodella L., Lamon B. D., Rezzani R. et al. Carbon monoxide and biliverdin prevent endothelial cell sloughing in rats with type I diabetes // Free Radic. Biol. Med. 2006. Vol. 40. № 12. P. 2198–2205.
  21. Sewald K., Jakubke H.-D. Peptides: Chemistry and Biology. WILEY-VCH Verlag GmH. Wemheim, 2002. 562 p.
  22. Tseng C. C., Jarboe L. A., Landau S. B. et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide: structure of the precursor and tissue-specific expression in rat // J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1993. Vol. 90. № 5. P. 1992–1996.
  23. Ullrich A., Dull T. J., Gray A. et al. Genetic variation in the human insulin gene // Science. 1980. Vol. 209. № 4456. P. 612–615.
  24. Wehner H., Majorek B. Early glomerular changes in streptozotocin diabetes of the guinea pig // Virchows Arch. 1975. Vol. 368. № 3. P. 179–189.

## ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Член-корреспондент РАМН *МАЗУРОВ В. И., ВОРОХОБИНА Н. В.,  
КУЗНЕЦОВА А. В., СЕМЕНОВА Н. В.*

*ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»,  
Санкт-Петербург*

**Мазуров В. И., Ворохобина Н. В., Кузнецова А. В., Семенова Н. В.** Инновационные технологии в лечении сахарного диабета // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 152–159. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, 41.

В обзоре рассматриваются методы управления сахарным диабетом – особенности лечения сахарного диабета и контроля гликемии – на современном этапе. В рамках данного обзора представлены в основном методы управления инсулинозависимым СД, поскольку в данной области внедрение новых способов лечения идет наиболее активно. В настоящее время научные исследования ведутся по нескольким направлениям – усовершенствование препаратов инсулинов, разработка новых способов введения инсулинов, восстановление функции  $\beta$ -клеток. Важной проблемой в диabetологии является дальнейшее совершенствование методов контроля гликемии. Определенный интерес представляет новая группа сахароснижающих препаратов – миметики инкретинов, которые могут стать основой патогенетического лечения СД 2 типа. Представлен также обзор инновационных технологий в лечении сахарного диабета, которые уже внедрены в клиническую практику в настоящее время или использование которых, по мнению авторов обзора, наиболее перспективно в ближайшем будущем.

**Ключевые слова:** аналоги инсулинов, инсулиновая помпа, ингаляционные инсулины, суточное мониторирование глюкозы, инкретины.

**Mazurov V. I., Vorokhobina N. V., Kuznetsova A. V., Semenova N. V.** Innovates technology in treatment of diabetes mellitus // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 152–159. State Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg.

In the present review pancreatic diabetes control methods (pancreatic diabetes treatment peculiarities and glycemia control) are considered on a modern stage. In the scope of the present review mostly control methods for insulin-dependent diabetes are presented as there is very active introduction of new treatment ways in this field is carried out. At the present moment researches are going in several ways: improvement of insulin preparations, development of new methods of the insulin introduction, recovery of  $\beta$ -cells. Further improvement of the glycemia control methods is the most important problem in the diabetology. A particular interest might have a new group of sugar-decreasing preparations – incretin mimetic – which might become the base for pathogenesis treatment of the type 2 PD. Review of innovative technologies in pancreatic diabetes treatment already implemented in clinical practice or use of which is very perspective by the authors' opinions is presented in this article.

**Key words:** insulin analogue, insulin pomp, inhalation insulin, daily glucose monitoring, incretin.

В настоящее время сахарный диабет (СД) занимает ведущее место среди хронических заболеваний у лиц различного возраста. В 2000 г. частота встречаемости СД 1 и 2 типа составила 2,8% (170 млн человек), к 2030 г., по прогнозам экспертов ВОЗ, – возрастет до 4,4% (366 млн человек) [34]. Поздние осложнения СД, такие как ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, являются главной причиной инвалидизации и смертности больных. СД занимает шестое место среди причин смерти и в 2–4 раза повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и инсульта [2]. Частота, тяжесть и прогрессирование многих диабетических осложнений определяются не только длительностью заболевания, но и выраженностью гипергликемии и метаболических нарушений.

До сих пор актуальными остаются вопросы улучшения контроля гликемии, своевременной диагностики доклинических стадий сосудистых осложне-

ний и их эффективное лечение. В настоящее время исследования ведутся в нескольких направлениях: 1) усовершенствование препаратов инсулина; 2) усовершенствование способов доставки инсулина; 3) совершенствование методов контроля гликемии; 4) разработка новых групп препаратов для лечения больных с СД; 5) усовершенствование методов трансплантации как культуры  $\beta$ -клеток, так и поджелудочной железы в целом.

Ранее созданные препараты инсулина короткого, промежуточного и длительного действия, вводимые в различных режимах, несмотря на высокую степень очистки и стабильность, не могут имитировать суточный профиль инсулина в крови у здоровых лиц – базальную секрецию и физиологические пики после приема пищи. В концентрированных растворах (100 ЕД/мл) инсулины склонны к образованию фибрилл, для предотвращения которых в состав лекарственных форм вводятся фенольный концентрат и цинк, спо-



собствующие образованию гексамеров. В кровотоке могут всасываться только мономеры, в связи с чем начало действия инсулина короткого действия при подкожном применении зависит от времени диссоциации гексамеров до мономеров, что обуславливает необходимость его введения за 30–40 мин до еды.

Одним из последних достижений в области оптимизации инсулинотерапии стала разработка *быстродействующих и базальных аналогов инсулина*. На протяжении последних 20 лет синтезировано более 1000 инсулиновых аналогов, но только 20 протестированы в клинических условиях. К настоящему времени в клинической практике разрешено использовать 3 аналога инсулина ультракороткого действия: *инсулин лизпро (Хумалог), инсулин аспарт (Новорапид), инсулин глулизин (Апидра)* и 2 длительно действующих аналога: *инсулин гларгин (Лантус) и инсулин детемир (Левемир)*.

Изменение природной последовательности аминокислот в структуре молекулы генно-инженерного человеческого инсулина короткого действия способствует увеличению диссоциации гексамеров, что обеспечивает более быстрое начало и меньшую продолжительность действия *аналогов инсулина ультракороткого действия (Хумалог, Новорапид, Апидра)* [23, 27]. Это позволяет вводить препарат непосредственно перед приемом пищи или сразу после еды, а не за 30–40 мин до еды, что снижает риск возникновения постпрандиальной гипергликемии и постабсорбционной гипогликемии.

В структуре молекулы *гларгина* замена аминокислоты глицин на аспарагин в 21 положении А-цепи и присоединение аспарагина к углеродному остатку В-цепи человеческого инсулина приводит к изменению изоэлектрической точки молекулы и образованию стабильного соединения, растворимого при pH 4,0, которое формирует в подкожной жировой клетчатке аморфные микропреципитаты, постепенно высвобождающие небольшие количества инсулина. Профиль действия гларгина в среднем составляет 24 ч (индивидуально варьирует от 16 до 30 ч) и носит беспиковый характер, что позволяет применять его однократно в сутки в качестве базального инсулина, характеризуется относительно постоянной концентрацией гормона в плазме крови [8, 9].

В молекуле *детемира* отсутствует аминокислота треонин в положении В30 и к аминокислоте лизин в положении В29 путем ацетилирования присоединен остаток жирной кислоты, содержащий 14 атомов углерода. После подкожного введения в присутствии цинка и фенола детемир формирует гексамеры, боковая цепочка остатка жирной кислоты усиливает агрегацию гексамеров, что ведет к замедлению его абсорбции. В мономерном состоянии цепь жирной кислоты в положении В29 связывается в подкожно-

жировой клетчатке с альбумином, за счет чего обеспечивается пролонгирование действия детемира. Циркулирующий детемир более чем на 98% связан с альбумином и только свободная (несвязанная) фракция способна взаимодействовать с рецептором инсулина. Детемир в присутствии цинка растворим при нейтральном pH, поэтому его подкожное депо остается жидким, в отличие от инсулина НПХ и гларгина, которые имеют кристаллическое депо [16, 23].

Наряду с применением схем инсулинотерапии с произвольным смешиванием инсулинов, в лечении СД используются *готовые смеси*, которые содержат фиксированное количество инсулина различной продолжительности действия. Современные двухфазные препараты инсулина (*НовоМикс, ХумалогМикс*) получают путем смешивания быстродействующего инсулинового аналога с протаминированным (длительнодействующим) инсулиновым аналогом. Быстродействующий компонент приводит к более быстрому и предсказуемому началу действия и быстрой элиминации в соответствии с физиологическим постпрандиальным пиком, в то время как протаминированный компонент обеспечивает плавный профиль базального инсулина. В ранее созданных готовых смесях большая часть приходилась на долю пролонгированного инсулина (70–90%). В настоящее время появились готовые аналоговые смеси с высоким содержанием быстродействующего компонента (*High Mix*); смеси инсулина 50/50, 70/30 и 75/25 содержат 50, 70 и 75% аналога ультракороткого действия соответственно [19, 24].

С целью достижения максимальной имитации эндогенной секреции инсулина в лечении больных СД в последние годы все более широкое применение находит метод непрерывного подкожного введения инсулина (НПВИ) с применением *инсулиновой помпы (дозатора)*. К преимуществам метода НПВИ относятся:

- использование инсулина ультракороткого действия в микродозах (шаг 0.1 ЕД), что предотвращает его депонирование в подкожной клетчатке, обеспечивает лучшее всасывание, а также снижает риск гипогликемии в результате «выброса» препарата из искусственно созданного депо;
- максимально приближенный к физиологической секреции режим введения инсулиновых препаратов: комбинация различных режимов введения инсулина ультракороткого действия имитирует циркадный ритм нормальной секреции инсулина, что позволяет более гибко регулировать содержание глюкозы крови при изменении режима питания, физических нагрузках;
- значительное снижение инвазивности лечения СД (вместо 4–5 обязательных инъекций инсули-



Нормальная секреция инсулина.



Имитация нормальной секреции инсулина с помощью инсулиновой помпы.

Рис. 1. Схема секреции инсулина в норме и при использовании инсулиновой помпы

на в день введение канюли-катетера 1 раз в 3 дня);

- менее выраженная периферическая гиперинсулинемия, что позволяет избежать развития инсулинорезистентности и, как следствие, передозировки инсулина.

Инсулиновая помпа предназначена для автоматического подкожного введения инсулина ультракороткого действия в базальном и болусном режимах. Дозы инсулина и время введения программируются самим пациентом, что позволяет учесть практически все известные особенности изменения гликемии в течение дня (рис. 1).

Непрерывная подача инсулина в микродозах в течение суток имитирует *базальную секрецию* инсулина. Дозировка программируется в соответствии с показателями гликемии вне приемов пищи, имеется возможность изменения скорости введения инсулина в зависимости от режима дня, физической нагрузки, что предотвращает развитие гипогликемии и избавляет от необходимости потреблять лишние хлебные единицы. В ситуации уже возникшей гипогликемии возможно полное временное отключение помпы. *Болусное введение* ультракороткого инсулина имитирует пищевую секрецию инсулина, при этом дозировка инсулина рассчитывается на каждый прием пищи в соответствии с показателями гликемии и углеводной нагрузкой.

В последние годы появилась уникальная возможность получить реальную картину течения СД и добиться его наиболее эффективного лечения с помощью *системы непрерывного длительного мониторинга уровня глюкозы (Continuous Glucose Monitoring System – CGMS)*. В течение 3 дней происходит круглосуточное измерение уровня глюкозы в крови (288 раз в сутки – каждые 5 мин) и запись результатов в память устройства. Прибор калибруется введением результатов измерений глюкозы по тест-полоскам. После завершения мониторинга

запоминающее устройство соединяется с компьютером, где установлена специальная программа, с помощью которой происходит считывание информации, и на экран монитора выводятся полученные данные – графики колебания уровня гликемии в течение суток при обычном образе жизни пациента, включая приемы пищи, физические упражнения, работу и сон (рис. 2).

К преимуществам использования CGMS можно отнести возможность получения средних, максимальных и минимальных значений гликемии, количества эпизодов гипогликемий и гипергликемий, показателей уровня препрандиальной и постпрандиальной гликемии. С помощью CGMS можно получить графическое изображение показателей гликемии каждого дня исследования, совмещенный график всех дней исследований, что позволяет выявить определенные индивидуальные закономерности углеводного обмена.

Неудовлетворительные показатели компенсации СД 2 типа ( $HbA1c > 8\%$ ) у больных, получающих максимальные дозировки пероральных сахароснижающих препаратов (ПСР), низкая приверженность этих пациентов к инсулинотерапии, инвазивность многократных инъекций инсулина в течение дня у больных с СД 1 типа, находящихся на интенсифицированной инсулинотерапии, привели к необходимости разработки альтернативных путей введения инсулина: ингаляционного, орального, кожного и назального.

Наиболее перспективным в настоящее время является введение *ингаляционного инсулина* через легкие с помощью специальных ингаляторов. Еще в 1925 г. Gansselen показал, что инсулин, введенный через легкие в виде аэрозоля, способен снижать уровень глюкозы в крови, а в 1971 г. Wiggley подтвердил такую возможность, получив аналогичные результаты. К преимуществам такого подхода относят значительно большую поверхность для абсорбции (40–140 м<sup>2</sup>), наличие в легких тонкого эпите-

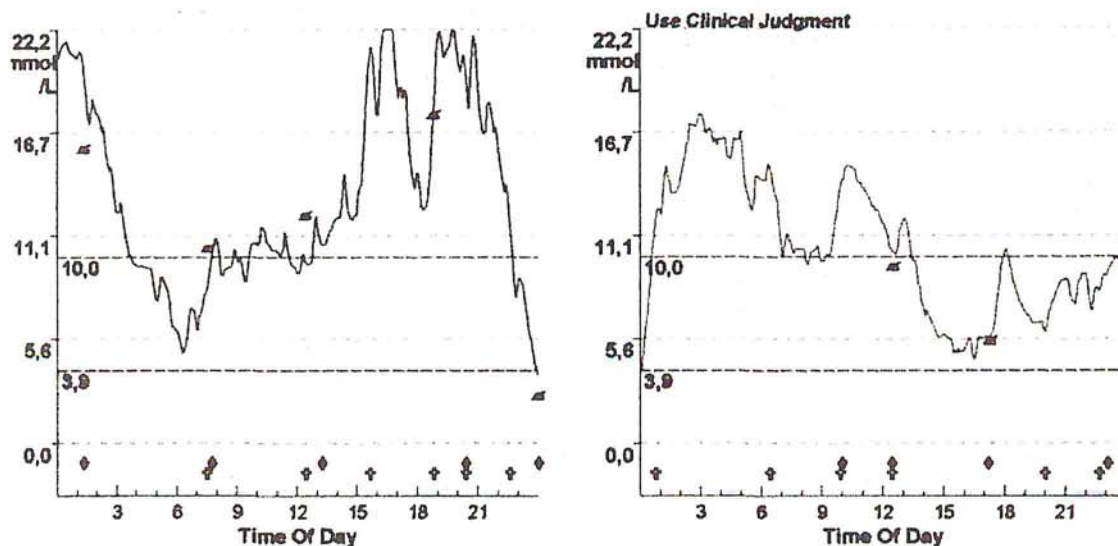


Рис. 2. График колебания уровня гликемии

лия (0,1–0,3 мкм), наличие около 500 млн альвеол, отсутствие немедленной деградации в печени при объемной скорости кровотока около 5 л в минуту наряду со значительно меньшей восприимчивостью к изменениям слизистой.

Внедрение в практику ингаляционного инсулина пока не отменяет необходимости в инъекциях базального инсулина. Эффект ингаляционного инсулина подобен эффекту аналогов инсулина ультракороткого действия, хотя профиль действия несколько отличен, что объясняется отсутствием жировой ткани в легких. Важно, что скорость наступления эффекта ингаляционного инсулина предсказуема, в отличие от препаратов, скорость действия которых зависит от места введения инсулина и, соответственно, от условий абсорбции.

Показано, что оптимальным сочетанием для пациентов с СД 1 типа является ингаляционный инсулин в сочетании с подкожным введением базального инсулина, при этом эффективность лечения была сравнима с интенсифицированной инсулинотерапией. Для пациентов с СД 2 типа возможно сочетание ингаляционного инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами (ПСП). Данная комбинация по эффективности лечения не уступает инъекционным инсулинам, вводимым при приемах пищи, превосходит ПСП при неэффективности диеты и физических упражнений и эквивалентна добавлению 2-го ПСП [14].

В современных ингаляционных системах инсулин (*инсулин Эскубера*) содержится в виде сухого порошка, который можно вводить в различных дозах. Сложность распыления инсулина заключается в возможности слипания частиц друг с другом. Изменение аэродинамического размера частиц, а именно

увеличение геометрического диаметра до 5 мкм и уменьшение плотности до 0,4 г/см<sup>3</sup> (*инсулин AIR*), уменьшает силу их сцепления и, таким образом, способствует лучшему рассеиванию и оптимальному распределению инсулина в глубоких отделах легких [10]. Исследования показали, что ингаляционные инсулины хорошо переносятся пациентами, около 10–40% вдыхаемой дозы абсорбируется в циркуляции, хотя эта величина может зависеть от используемой ингаляционной системы [29].

Существует ряд нерешенных проблем, связанных с применением ингаляционного инсулина: выработка антител к инсулину, развитие гипогликемии, зависимость ингаляций инсулина от функции легких, возможность использования ингаляционного инсулина при бронхиальной астме и других обструктивных заболеваниях легких, а также у курильщиков, при пневмонии и хроническом кашле. Все эти вопросы находятся на разных стадиях изучения и в настоящее время накапливают доказательную базу [15, 18, 28, 30, 31].

Сегодня хорошо известно, что СД 2 типа составляет более 90% всех случаев СД [21]. В последние годы СД 2 типа чаще диагностируется в молодом возрасте и тесно ассоциируется с ожирением [30]. Высокая частота микро- и макрососудистых осложнений этого заболевания приводит к значительному снижению продолжительности жизни. Результаты, полученные в рамках исследования DCCT (The Diabetes Control and Complication Trial), показали, что при нормализации уровня HbA1c снижается риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД в среднем на 50% [3, 4].

Самостоятельными патогенетическими факторами, индуцирующими развитие сосудистых осложне-

ний при СД 2 типа, наряду с гипергликемией, являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гиперлипидемия [1, 17, 24]. Глюкозотоксичность и липотоксичность вызывают как структурные повреждения, так и функциональные нарушения на уровне  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и способствуют развитию и прогрессированию заболевания. У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа отмечается снижение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы: секреция инсулина к моменту выявления заболевания составляет 50% нормы и в течение первых 6 лет заболевания снижается еще почти на 25% [32].

Выбор инсулинотерапии при СД 2 типа сопряжен с рядом осложняющих моментов, а именно: изменением привычного образа жизни пациента, необходимостью частого самоконтроля гликемии, достаточно сложными режимами введения, необходимостью обучения пациентов, а также высоким риском развития гипогликемических состояний. Кроме того, назначение инсулина зачастую воспринимается пациентом как конечный этап своего заболевания, что вызывает депрессии, пассивное и активное противодействие лечению и, как следствие, снижение эффективности.

Существующие пероральные сахароснижающие препараты не способны адекватно предотвращать прогрессирующую недостаточность панкреатических  $\beta$ -клеток, что в конечном итоге приводит к вторичной неэффективности препаратов и к необходимости назначать многим пациентам инсулинотерапию. Кроме того, препараты, стимулирующие секрецию инсулина, например производные сульфонилмочевины, увеличивают эту секрецию вне зависимости от уровня глюкозы. Их применение сопровождается

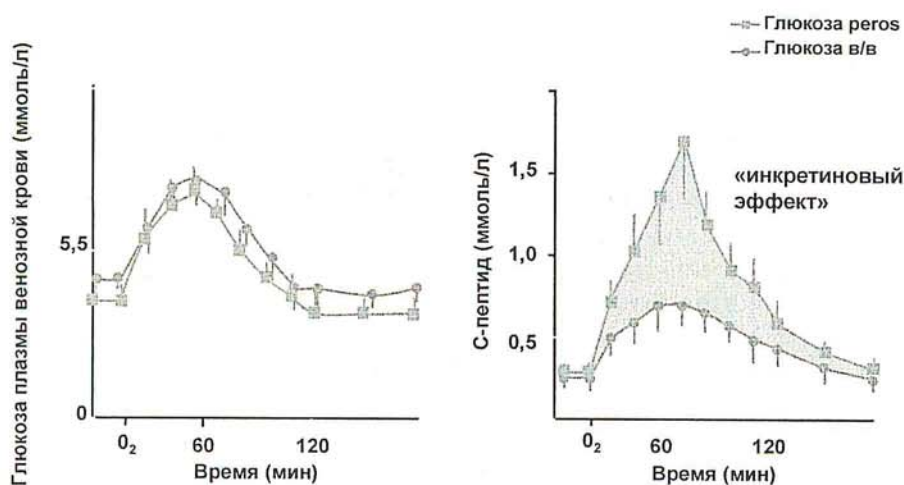
риском развития гипогликемии вследствие неадекватной секреции инсулина.

Перспективы развития современной диабетологии могут быть связаны с разработкой и внедрением в практику нового класса препаратов, способного стать «промежуточным этапом» между пероральной сахароснижающей терапией и назначением инсулина у пациентов с некомпенсированным СД. Огромным потенциалом в данном отношении обладает новая перспективная группа препаратов, основанная на «инкретиновом эффекте».

*Инкретины* – гормоны, вызывающие стимуляцию секреции инсулина после приема глюкозы внутрь. Elrick и соавт. [12] и McIntyre и соавт. [25] в 1964 г. показали, что пероральное введение глюкозы вызывает более выраженную стимуляцию высвобождения инсулина, чем ее внутривенное введение, феномен назван «инкретиновый эффект» (рис. 3).

У здоровых людей «инкретиновый эффект» составляет от 20 до 60% постпрандиальной секреции инсулина всего инсулинового ответа при пероральном приеме глюкозы [33]. У пациентов с СД 2 типа эффекты инкретинотропов нарушены. В настоящее время обнаружено два основных инкретина: *глюкагоноподобный пептид-1* и *глюкозозависимый инсулинотропный полипептид* (табл. 1).

ГПП-1 обуславливает большую часть «инкретинового эффекта» и обладает большим терапевтическим потенциалом, чем ГИП, для лечения СД 2 типа. Поэтому большой интерес с клинической точки зрения представляет разработка препаратов, действие которых основано на эффектах ГПП-1. В базальном состоянии натошак уровни как ГИП, так и ГПП-1 являются низкими и быстро поднимаются после приема пищи.



Среднее  $\pm$  Стандартная ошибка среднего (СОС); N = 6; \*P  $\leq$  0,05; 0,-0<sub>2</sub> = время введения глюкозы.  
Nauck M.A., et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 63: 492-498. Copyright 1986. The Endocrine Society

Рис. 3. «Инкретиновый эффект» демонстрирует ответ на прием глюкозы per os по сравнению с в/в введением

Сравнительная характеристика глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида

	Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)	Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП)
Синтезируется и высвобождается	L-клетками подвздошной кишки	K-клетками подвздошной кишки
Участки действия	$\beta$ - и $\alpha$ -клетки поджелудочной железы, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), ЦНС, легкие, сердце	$\beta$ -клетки поджелудочной железы, адипоциты
Опосредованность эффектов	через рецепторы	через рецепторы
«Инкретиновый эффект» снижен у пациентов с СД типа 2, при этом секреция	снижена, но его эффект сохранен	в норме, но его эффект снижен

ГПП-1 оказывает разнообразные эффекты, направленные на уменьшение гипергликемии: глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, глюкозозависимое подавление секреции глюкагона, замедление опорожнения желудка, улучшение работы  $\beta$ -клеток, увеличение массы  $\beta$ -клеток, повышение их функции и стимуляция неогенеза островков Лангерганса (исследования на животных). Кроме того, действие ГПП-1 связано с уменьшением потребления пищи и снижением массы тела [11].

Известно, что только 10–20% ГПП-1 достигает кровотока в интактной (биологически активной) форме. Это связано с очень коротким периодом жизни ГПП-1, менее 5 мин, вследствие быстрой деградации специфическим ферментом – *дипептидилпептидазой IV (ДПП-IV)* путем отщепления двух N-терминальных аминокислот [5]. Кроме того, и ГПП-1, и его метаболиты активно элиминируются почками [6]. Разработка молекул, подобных по структуре и действию ГПП-1, которые могут находиться в крови в течение нескольких часов, привела к получению нового класса лекарственных веществ.

Длительно действующие аналоги ГПП-1, или *миметики инкретинов*, представляют собой группу препаратов, которые, с одной стороны, воспроизводят положительные эффекты ГПП-1 на функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, с другой – резистентны к действию ДПП-IV. Первым представителем нового класса антидиабетических средств является *эксенатид (Баета)* – синтетический аналог протеина, выделенного из слюны гигантской ящерицы *Gila Monster*, обитающей в юго-западных районах США. В природных условиях это вещество помогает пресмыкающемуся, которое питается очень редко, но обильно, избегать резких перепадов концентрации глюкозы и поддерживать ее стабильный уровень в крови [26].

Эксенатид состоит из 39 аминокислотных остатков и по своей структуре на 53% идентичен нативному ГПП-1 [27]. Соединяясь с рецептором ГПП-1 в поджелудочной железе и других органах и тканях,

эксенатид оказывает разнообразные антигипергликемические и глюкозорегулирующие эффекты, сходные с действием ГПП-1: уменьшение гипергликемии натощак, нормализация постпрандиальных колебаний уровней глюкозы, подавление неадекватно повышенной секреции глюкагона, улучшение ответа  $\beta$ -клеток и увеличение секреции инсулина, снижение потребления пищи и массы тела, значительное снижение уровня HbA1c [7, 13, 20, 22, 23].

Терапевтическими возможностями препарата являются нормализация углеводного обмена: снижение уровня HbA1c и гликемии в сочетании со стабильной дозозависимой редуцией массы тела и низким риском гипогликемии. Терапия эксенатидом является патогенетической, так как направлена на восстановление естественных физиологических механизмов регуляции уровня глюкозы. Препарат применяется в фиксированных дозах, не требует сложного режима титрования и специального обучения пациентов, что особенно актуально для пожилых пациентов с СД типа 2. В настоящее время эксенатид позиционируется для лечения больных СД типа 2 с неудовлетворительным контролем гликемии пероральной сахароснижающей терапией, в том числе несколькими препаратами, в качестве этапа, предшествующего назначению инсулинотерапии.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования по изучению *группы препаратов, которые ингибируют действие фермента ДПП-IV* и способствуют замедлению деградации ГПП-1. Ингибирование ДПП-IV позволит преодолеть некоторые проблемы, связанные с клиническим применением ГПП-1 и его аналогов: отсутствие пероральных форм, быстрая деградация ГПП-1. Защита эндогенного ГПП-1 от деградации сможет увеличить его способность снижать постпрандиальную гипергликемию.

Таким образом, в ближайшем будущем врач-клиницисты получат новую возможность контроля за гликемией. Соединения, которые могут избирательно восстанавливать дефектную функцию гена и корректировать регуляцию ключевых сигнальных

молекул, а также способны устранять дефекты передачи сигнала, следует отнести к перспективным средствам лечения СД 2 типа, так как они будут повышать чувствительность тканей к инсулину.

На протяжении ряда лет определенные надежды связывают с таким перспективным методом лечения СД, как *трансплантация островков Лангерганса путем полной или сегментарной пересадки поджелудочной железы*. Однако для предотвращения отторжения трансплантата после такого вмешательства больным требуется постоянная иммуносупрессивная терапия. В настоящее время, учитывая определенные проблемы, связанные с получением донорской поджелудочной железы для трансплантации, применение этого метода лечения СД ограничено.

Перспективным направлением в достижении нормогликемии у больных с СД является использование *псевдо-β-клеток*, полученных с помощью генно-инженерной технологии и имитирующих опосредованную глюкозой секрецию инсулина. Известно, что посредством переноса гена клетки могут быть запрограммированы на синтез и секрецию инсулина. Серьезным достижением в этой области может быть разработка клеточной линии, которая реагировала бы на глюкозу и секретировала инсулин подобно тому, как это происходит в физиологических условиях. Идеально, чтобы эта клеточная линия была неиммуногенной и, следовательно, не подвергалась бы опасности отторжения. Исследования в этом направлении продолжаются.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью современного лечения СД является достижение и поддержание уровня гликемии в пределах нормы. Многочисленные исследования показали, что стойкая компенсация углеводного обмена приводит к предотвращению и существенному замедлению развития поздних осложнений СД.

Основные проблемы и будущие перспективы имеют несколько точек приложения:

1. Заместительная терапия препаратами инсулинов, новые пути и методы его введения (аналоги инсулина, ингаляционные, переральные инсулины, инсулиновые помпы).
2. Препараты, стимулирующие секрецию инсулина, – секретогоги.
3. Усиление инсулинового ответа (снижение инсулинорезистентности и продукции глюкозы печенью).
4. Замедление всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте.
5. Восстановление массы функционирующих β-клеток поджелудочной железы: стимуляция неогенеза, трансплантация β-клеток островков Лангерганса путем полной или сегментарной пересадки поджелудочной железы, создание генно-инженерных псевдо-β-клеток.

В своем обзоре мы остановились лишь на тех методах, которые в настоящее время уже внедрены в клиническую практику: аналоги инсулинов, новые микстовые инсулины, инсулиновые помпы, суточное мониторирование глюкозы. Учитывая большой интерес во всем мире к разработке новых путей доставки инсулинов, мы не обошли вниманием такой метод лечения СД, как применение ингаляционных инсулинов, который имеет, безусловно, большой ряд преимуществ, однако на данном этапе существует ряд проблем, ограничивающих его широкое применение. Обращает на себя внимание новая перспективная группа препаратов – миметики инкретинов, которые в перспективе, возможно, станут основой патогенетической терапии СД 2 типа.

Мы рассмотрели только некоторые перспективные направления и препараты, проходящие клинические испытания. В то же время существует целый ряд других возможностей, которые разрабатываются, и в скором времени у нас также будет возможность с ними ознакомиться.

#### Литература

1. Bolli G. B., Capani F., Kerr D. et al. Comparison of a multiple daily injection regimen with once-daily insulin glargine basal infusion: a randomized open, parallel study // *Diabetologia*. 2004. Vol. 837 (Suppl. 1). P. A301.
2. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet, 2003.
3. DCCT Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. P. 977–986.
4. DCCT Research Group. The absence of glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes*. 1996. № 45. P. 1289–1298.
5. Deacon C. F., Johnsen A. H., Holst J. J. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. P. 952–957.
6. Deacon C. F., Nauck M. A., Toft-Nielsen M. et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH<sub>2</sub>-terminus in type II diabetic patients and healthy subjects // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. P. 1126–1131.
7. Degn K. B., Brock B., Juhl C. B. et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia // *Diabetes*. 2004. Vol. 53 (9). P. 2397–2403.
8. Dreyer M., Pein M., Schmidt B. et al. Comparison of the pharmacokinetics/dynamics of GLY(A21)-ARG(B31, B32)-humans insulin (HOE71GT) with NPH-insulin following subcutaneous injection by using euglycemic clamp technique // *Diabetologia*. 1994. Vol. 37 (Suppl.). P. A78.

9. *Dunn C., Plosker G., Keating G. et al.* Insulin Glargine. An updated review of its in the management of diabetes mellitus // *Drugs*. 2003. Vol. 63. № 16. P. 1743–1778.
10. *Edwards et al.* // *Science*. 1997. Vol. 276. P. 1868–1871.
11. *Egan J. M., Clocquet A. R., Elahi D.* The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87 (3). P. 1282–1290.
12. *Elrick H., Stimmler L., Hlad C. J., Turner D. A.* Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1964. Vol. 24. P. 1076–1082.
13. *Fehse F. C., Trautmann M. E., Holst J. J. et al.* Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 5991–5997.
14. *Garg S., Rosenstock J., Silverman B. L. et al.* Efficacy and safety of preprandial human insulin inhalation powder versus injectable insulin in patients with type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. P. 891–899.
15. *Garg et al.* // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. P. 891–899.
16. *Hamilton-Wessler M., Ader M., Dea M. et al.* Mechanism of protracted metabolic effects of fatty acid acylated insulin, NN304 in dogs: retention of NN304 by albumin // *Diabetologia*. 1999. Vol. 42. P. 1254–1263.
17. *Hermans M. P., Nobels F. R., de Leeuw I.* Insulin lispro (Humalog®), a novel fast-acting insulin analogue for treatment of diabetes mellitus: overview of pharmacological a clinical data // *Acta Clinica Belgica*. 1999. Vol. 54. P. 233–240.
18. *Hollander et al.* // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 2356–2362.
19. *Jacobsen L. V., Sogaard B., Riis A.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart // *Eur. J. of Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 56. P. 399–403.
20. *Keating G. M.* Exenatide // *Drugs*. 2005. Vol. 65 (12). P. 1681–1692.
21. *Kenny S. J. et al.* NIH Publication № 95–1468. 1995.
22. *Kolterman O. G., Buse J. B., Fineman M. S. et al.* Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 3082–3089.
23. *Lindholm A.* New insulins in the treatment of diabetes mellitus // *Best Practice & Res. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 16. № 3. P. 475–492.
24. *Malone J. K., Yang H., Woodworth J. R. et al.* Humalog Mix 25 offers better mealtime glycaemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes // *Diabetes & Metabolism*. 2000. Vol. 26. P. 481–487.
25. *McIntyre N., Holdsworth C. D., Turner D. A.* New interpretation of oral glucose tolerance // *Lancet*. 1964. II. P. 20–21.
26. *Nielsen L. L., Young A. A., Parkers D. G.* Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes // *Regul. Rept.* 2004. Vol. 117. P. 77–88.
27. *Oiknine R., Bernbaum M., Mooradian A. D.* A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus // *Drugs*. 2005. Vol. 65. № 3. P. 325–340.
28. *Quattrin et al.* // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 2622–2627.
29. *Rave et al.* // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 2400–2405.
30. *Rosenstock et al.* // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. P. 549–558.
31. *Skyler et al.* // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. P. 1630–1635.
32. UKPDS 16 // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. P. 1249–1258.
33. *Vilsboll T.* // *Diabetologia*. 2004. Vol. 47. P. 357–366.
34. *Wild S. et al.* // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 1047–1053.

© В. А. Нагорнев, А. Д. Денисенко, 2008

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Академик РАМН НАГОРНЕВ В. А., ДЕНИСЕНКО А. Д.

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,  
Санкт-Петербург

**Нагорнев В. А., Денисенко А. Д.** Сахарный диабет и атеросклероз // *Мед. акад. журн.* 2008. Т. 8. № 1. С. 159–167.  
ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Акад. Павлова, 12.

Сахарный диабет является одним из основных риск-факторов проявления атеросклероза в различных артериальных системах, включая коронарные артерии сердца. Среди важных атерогенных эффектов диабета – развитие дислипидемии, главным образом гипертриглицеридемии и гипоальфа-липопротеинемии. При диабете резко усиливается неферментативное гликирование плазменных белков с образованием модифицированных (гликированных) липопротеинов низкой плотности (МЛПНП). Продукция антител к МЛПНП ведет к формированию иммунных комплексов, обладающих цитотоксичностью. Образование аутоиммунных комплексов с участием гликированных ЛПНП может усиливать их атерогенность и способствовать прогрессированию атеросклероза. Высказано предположение, что при сахарном диабете в стенке магистральных артерий происходит формирование двух процессов – образование атеросклеротических бляшек и фиброзных артериосклеротических бляшек с кальцинозом и пристеночным тромбозом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гликированные липопротеины, атерогенез, иммунное воспаление.

**Nagornev V. A., Denisenko A. D.** Diabetes mellitus and atherosclerosis // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 159–167. Research Institute of Experimental Medicine of the RAMS, St. Petersburg, 197376.

Diabetes mellitus is one of main risk factor of atherosclerosis. Development of dislipoproteinemia is one of the important atherogenic effect of diabetes. Diabetes is accompanied by nonenzymatic glycation of plasma proteins including low density lipoproteins (LDL). Antibody production against modified (glycated) LDL lead to formation of cytotoxic immune complexes. These events may aggravate atherosclerosis. It was supposed that in patients with diabetes there are formation of two times lesions in arteries: atherosclerotic plaques and arteriosclerotic fibrotic plaques complicated with calcium deposition and thrombosis.

**Key words:** atherogenesis, immune inflammation, diabetes mellitus, glycation low densitu lipoproteins.

Экспертная оценка ВОЗ распространенности сахарного диабета позволяет считать, что к 2010 г. в мире будет насчитываться более 230 млн, а к 2025 г. – 300 млн больных диабетом, из которых 80–90% будет приходиться на больных диабетом 2 типа [1].

Сахарный диабет является одним из основных риск-факторов проявления атеросклероза в различных артериальных системах, включая коронарные артерии сердца. Диабет характеризуется гипергликемией, которая может быть как инсулинзависимой (тип 1), так и инсулиннезависимой (тип 2 – эссенциальный). Хотя имеются различия в патогенезе 1 и 2 типа диабета, перекисное окисление липидов, избыточное образование свободных радикалов, выраженный апоптоз  $\beta$ -клеток позволяют предположить, что в механизмах развития обоих типов сахарного диабета много общего [5]. Наличие инсулинорезистентности в конечном итоге приводит к гипергликемии и сопровождается окислительным стрессом.

У всех диабетических пациентов выраженность сосудистых заболеваний в 2–3 раза выше, чем в основной популяции населения. Показано, что при диабете смертность от инфаркта миокарда в 2–3 раза выше по сравнению с недиабетическими пациентами [1] и в 3,8 раза выше риск фатальных негеморрагических инсультов [13]. Это же относится и к поражениям периферических сосудов. Например, у пациентов с несладким диабетом в 10–15 раз выше риск срочной ампутации нижних конечностей, чем у недиабетических пациентов [20].

Одним из важнейших атерогенных эффектов диабета является развитие дислипидемии, главным образом гипертриглицеридемии и гипоальфалипопroteinемии, особенно при диабете 2 типа (табл. 1).

Таблица 1

Влияние различных типов диабета на плазменные липиды и липопротеины (ЛП)

	Диабет 1 типа	Диабет 2 типа
ТГ	+ или Н	+
ХС	Н или –	+ или Н
ЛПОНП	+ или Н	+
ЛПНП	Н или –	+ или Н
ЛПВП	+ или Н	Н или –

*Примечание.* Следует иметь в виду, что часто уровень липидов или ЛП практически нормальный (Н), но состав ЛП изменен.

Наиболее выражены нарушения обмена липидов у лиц с дополнительными неблагоприятными факторами, такими как гипотиреозидизм, гомозиготность по апо E<sub>2</sub> или первичный дефект в катаболизме триглицеридов.

Недостаточность инсулина приводит к активации липолиза в жировой ткани, следовательно, секреция неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) из жировой ткани увеличивается при обоих типах диабета. Физиологический смысл увеличения секреции НЭЖК при диабете заключается в том, чтобы снабдить ткани источниками энергии, в которых они испытывают недостаток в связи с затруднением в проникновении глюкозы в клетки при дефиците инсулина. Повышенная концентрация НЭЖК в крови приводит к увеличению их поступления в печень, что, в свою очередь, приводит к активации синтеза триглицеридов (ТГ) и секреции ЛП [19]. С другой стороны, окисление жирных кислот в печени до ацетата приводит к стимуляции синтеза кетоновых тел (по другой версии – кетоновые тела являются продуктом неполного окисления жирных кислот).

Одним из наиболее принципиальных отличий двух типов диабета является тот факт, что при диабете 2 типа липогенез в печени (синтез триглицеридов) преобладает над кетогенезом, а при диабете 1 типа – наоборот. Примечательно, что при лечении инсулином диабета 1 типа увеличивается продукция печенью триглицеридов и снижается продукция кетоновых тел.

При не леченом диабете любого типа снижение активности липопротеинлипазы (ЛПЛ) приводит к возникновению дефекта в катаболизме плазменных ТГ, что утяжеляет гипертриглицеридемию, вызванную повышенной их продукцией печенью. И действительно, скорость удаления ТГ из плазмы крови является основной детерминантой уровня ТГ в крови у больных диабетом как натощак, так и после жировой нагрузки. В результате часто у больных диабетом 2 типа, а иногда и у больных диабетом 1 типа, развивается V тип дислипидемии (ДЛП). Иногда V тип встречается даже у больных с кетоацидозом.

Таким образом, суммируя все вышесказанное, следует заключить, что гипертриглицеридемия при диабете связана как с гиперпродукцией липопр-



теинов печени, так и с нарушением катаболизма богатых триглицеридами ЛП – хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Причем вклад того или другого механизма в развитие гипертриглицеридемии варьирует от пациента к пациенту.

Обычно менее выраженные, но не менее значимые по своим клиническим последствиям, у больных диабетом происходят нарушения метаболизма других классов липопротеинов, а именно липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности.

Инсулин стимулирует образование ЛПНП за счет активации липопротеинлипазы и ускорение превращения ЛПОНП в ЛПНП. Одновременно с этим инсулин увеличивает активность апо В<sub>2</sub>Е-рецепторов и, следовательно, ускоряет катаболизм ЛПНП. Отсюда очевидно, что недостаток инсулина или резистентность к нему приводят к нарушению этих процессов, т. е. к снижению скорости превращения ЛПОНП в ЛПНП (иногда к накоплению в крови промежуточных продуктов этого превращения – ЛП промежуточной плотности) и одновременно к снижению скорости катаболизма ЛПНП. В зависимости от преобладания того или другого процесса меняется и концентрация ЛПНП в крови. Кроме того, при плохо компенсированном сахарном диабете в связи с гипергликемией увеличивается неэнзиматическое гликирование плазменных белков, в том числе и апопротеина В, что также замедляет катаболизм ЛПНП (см. ниже).

У больных диабетом 2 типа чаще наблюдается повышение концентрации ЛПНП, а у пациентов с 1 типом – понижение (табл. 1).

Что же касается ЛПВП, то их концентрация снижается при обоих типах диабета из-за ускорения катаболизма [14].

Таким образом, сахарный диабет любого типа сопровождается нарушениями обмена липидов не менее выраженными, чем изменения углеводного обмена. Эти нарушения приводят к формированию в крови атерогенного профиля ЛП. Если при этом принять во внимание, что при диабете изменяется и метаболизм гликозаминогликанов в артериальной стенке, что приводит к повышению проницаемости сосудов для ЛП и к задержке их в интиме из-за увеличения к ним сродства межклеточного вещества, то все это объясняет, почему атеросклероз и его осложнения являются основной причиной смерти при диабете.

В последние годы большое значение в развитии дислипидемии при диабете отводится адипокинам – белкам, синтезирующимся в жировой ткани и регулирующим обмен липидов, в частности адипонектина, который в то же время оказывает тормозящее действие на активацию макрофагов [21],

тем самым блокируя экспрессию моноклеарными провоспалительных цитокинов.

В наших исследованиях мы установили, что у больных диабетом, наряду с увеличением концентрации инсулина и глюкозы, а также НЭЖК и ТГ, отмечено существенное снижение уровня адипонектина в плазме крови. Более того, обнаружена отрицательная корреляция между уровнем адипонектина и инсулина в крови ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ), следовательно, учитывая вышеприведенные данные, вероятно, происходит активация макрофагов с последующим включением Th1-иммунного ответа.

В ходе многовариантного линейного регрессионного анализа при включении в модель в качестве независимых переменных таких показателей, как пол, возраст, ИМТ, концентрации НЭЖК, ХС-ЛПВП, инсулина и адипонектина, а в качестве зависимой переменной — уровня ТГ было показано, что только уровни адипонектина ( $\beta = -0,30$ ,  $p = 0,02$ ), СЖК ( $\beta = 0,42$ ,  $p = 0,004$ ) и ХС ЛПВП ( $\beta = -0,25$ ,  $p = 0,04$ ) являлись независимыми детерминантами концентрации ТГ в крови (табл. 2). Это позволяет предположить, что подавление инсулином синтеза адипонектина является одним из важных механизмов развития дислипидемии при сахарном диабете 2 типа.

#### ГЛИКИРОВАНИЕ ЛИПОПРОТЕИНОВ И ИХ РОЛЬ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

Известно, что неферментативное гликирование плазменных белков резко усиливается при диабете. Этот процесс имеет важное патогенетическое значение в развитии микроангиопатий [22]. Однако в последнее время появляется все больше данных о важной роли гликированных белков в атерогенезе [12, 23]. В связи с этим в наших исследованиях мы

Таблица 2

Содержание адипонектина, липидов и глюкозы у пациентов с диабетом 2 типа

	Контроль	Диабет 2 типа
N	122	36
Инсулин (мкЕД/мл)	8,3±0,3	11,4±0,9*
Адипонектин (мкг/мл)	6,6±0,2	5,0±0,4*
Возраст (годы)	57,7±0,8	56,4±1,4
ИМТ	28,3±0,2	31,9±0,6*
Глюкоза (ммоль/л)	5,3±0,1	8,0±0,3*
НЭЖК (ммоль/л)	0,31±0,01	0,52±0,03*
Общий ХС (ммоль/л)	6,5±0,1	6,9±0,3
ТГ (ммоль/л)	2,4±0,1	4,2±0,4*
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	1,0±0,1	0,9±0,1
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	4,3±0,1	4,4±0,2
КА	5,3±0,1	6,3±0,4

Примечание.  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Влияние ЛПНП на включение  $^{14}\text{C}$ -олеиновой кислоты в эфиры холестерина разными типами клеток (нмоль олеиновой кислоты/мг белка клеток). Среднее из 6 опытов

Тип клеток	Нативные ЛПНП	Гликированные ЛПНП
Фибробласты кожи человека	8,10±0,45	3,17±0,02*
Перитонеальные макрофаги мыши	3,5±0,66	6,44±0,17*

Примечание.  $p < 0,05$  по сравнению с нативными ЛПНП.

изучали возможность гликирования ЛПНП, как наиболее атерогенного класса липопротеинов. Оказалось, что в плазме крови больных диабетом концентрация гликированных ЛПНП (модифицированные ЛПНП – мЛПНП) составляла в среднем 30 мкг/мл, тогда как у здоровых лиц такие ЛПНП не обнаруживались.

Модификация ЛПНП приводит к изменению их метаболических свойств, обычно характеризующихся снижением взаимодействия с апоВ,Е-рецепторами и усилением захвата мЛПНП макрофагами с помощью сквенджер-рецепторов. Чтобы проверить, как будет влиять гликирование ЛПНП на их взаимодействие с клетками, мы инкубировали нативные и гликированные ЛПНП с фибробластами кожи человека (захватывают ЛПНП с помощью апо В,Е-рецепторов) и с перитонеальными макрофагами мыши (захватывают ЛПНП преимущественно с помощью сквенджер-рецепторов). О скорости захвата судили по интенсивности синтеза эфиров холестерина клетками [7]. Оказалось, что гликирование ЛПНП подавляло их захват фибробластами с помощью апо В,Е-рецепторов, но активировало захват макрофагами с помощью сквенджер-рецепторов (табл. 3). Таким образом, гликирование ЛПНП значительно усиливало их атерогенность, способствуя формированию пенистых клеток, составляющих основу атеросклеротических бляшек.

Известно, что мЛПНП, в том числе и гликированные, распознаются иммунокомпетентными клетками как аутоантигены с развитием врожденного и адаптивного иммунного ответа. Как и следовало ожидать, концентрация антител к гликированным ЛПНП у больных диабетом была значительно выше, чем у здоровых лиц (табл. 4).

Продукция антител к мЛПНП ведет к формированию иммунных комплексов. И действительно,

образование иммунных комплексов, содержащих мЛПНП в качестве аутоантигена, в крови больных диабетом было значительно выше, чем у лиц без диабета (табл. 5). Если принять во внимание, что иммунные комплексы ЛПНП–АТ, как было показано ранее [2], обладают цитотоксичностью и вызывают апоптоз клеток, то формирование таких комплексов с участием гликированных ЛПНП может усиливать их атерогенность и способствовать прогрессированию атеросклероза.

Помимо того, взаимодействие гликированных белков, в том числе и мЛПНП (включают эпитопы апо В-белка), со специфическими рецепторами для таких белков на различных клетках приводит к активации ядерного фактора *NFκB* и активации экспрессии ряда цитокинов и адгезионных молекул [17, 18], что способствует развитию воспаления с Th1-иммунным ответом в атеросклеротических поражениях; неясным остается, насколько интенсивно при этом происходит экспрессия хемоадгезивных молекул и хемоаттрактантов на эндотелии.

#### ОСОБЕННОСТИ МОРФОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Как отмечено выше, образование гликозилированных мЛПНП сопровождается формированием иммунного комплекса, включающего мЛПНП. В таких условиях атерогенез должен прогрессировать в том же ключе, как это установлено при других формах модификации ЛПНП (малондиальдегид модифицированных). Механизмы развития иммунного воспаления при образовании мЛПНП подробно описаны [3, 4]. Накладывает ли диабет особый отпечаток на этот процесс? Какими явлениями можно объяснить более выраженное прогрессирование атеросклероза,

Таблица 4

Содержание антител к гликированным ЛПНП в сыворотке обследованных пациентов

Группы обследованных	Концентрация антител (IgG)
Больные диабетом 2 типа (n = 37)	324±78
Здоровые лица (n = 30)	35±23

Таблица 5

Содержание иммунных комплексов мЛПНП–IgG в сыворотке обследованных пациентов

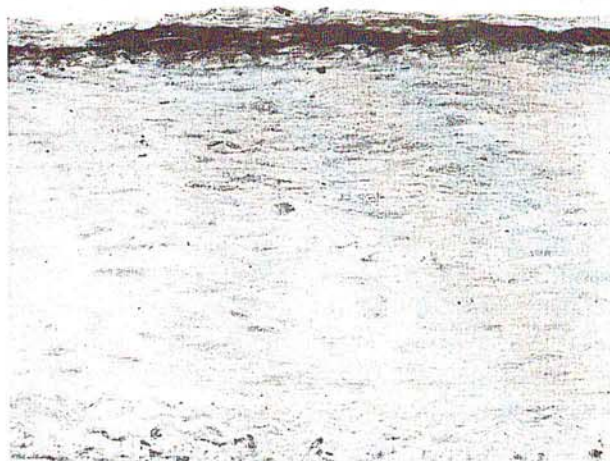
Группы обследованных	Концентрация
Больные диабетом 2 типа (n = 37)	176±45
Здоровые лица (n = 30)	32±1

являющегося основной причиной смерти больных диабетом?

Механизмы, характеризующие патогенез диабетсвязанной васкулопатии, до конца не ясны, они прежде всего могут включать изменения в функции эндотелия [11]. Проявлением дисфункции эндотелия является значительное увеличение в плазме фактора Виллибранда [10], являющегося адгезивным плазменным белком, который секретируется исключительно в эндотелиальных клетках и мегакариocyтах [16]. Его источником являются Вейбел-Паладиевы (Weibel Palade) тельца эндотелиальных клеток, как, впрочем, и для Р-селектина [21]. Таким образом, увеличение уровня фактора Виллибранда в крови отражает изменения функции эндотелия или его повреждение при различных заболеваниях, включая и оба типа диабета [6].

Ribau et al. [16] провели сопоставление уровня фактора Виллибранда в крови в связи с морфологическими изменениями в аортальном эндотелии в модельных экспериментах у диабетических крыс. Прежде всего, авторы не наблюдали десквамации эндотелия или адгезии тромбоцитов и показали, что фактор Виллибранда отражает только дисфункцию эндотелия, а не денудацию эндотелиальных клеток. В плазме фактор Виллибранда увеличивался только у диабетических животных от 1 нед до 4 мес опыта по сравнению с контрольной группой крыс; к 7 мес диабета эта разница исчезала.

Полученные экспериментальные данные подтверждают возможность того, что циркулирующий в крови у диабетических животных фактор Виллибранда отражает его реализацию из вновь синтезируемых Вейбел-Паладиевых телец в эндотелиocyтах. Однако такая картина характерна только для начальных стадий диабета и не является признаком прогрессирующей стадии заболевания, хотя может найти отражение на экспрессии хемоадгезивных белков эндотелиocyтами. Активированные при гликозилировании эндотелиальные клетки, интенсивно продуцирующие Вейбел-Паладиевы тельца, которые заполняют всю цитоплазму клетки, вряд ли в состоянии в полном объеме экспрессировать хемоаттрактанты, как это наблюдается при других формах образования мЛПНП. Это находит отражение и при иммуноморфологическом анализе секционного материала. В случаях сочетания атеросклероза и сахарного диабета в формирующихся и сформированных атеросклеротических бляшках присутствие мононуклеарных клеток (макрофагов и лимфоцитов) менее выражено, чем при отсутствии диабета в анамнезе (рис. 1 а, б). Ribau et al. [16] полагают, что гиперглицинемия может играть роль в индукции начального повреждения или дисфункции, но не денудации эндотелиальных клеток.



А



Б



В

Рис. 1. Атеросклероз, сахарный диабет 2 типа. Липидные пятна в а. basilaris:

А — отложение липидов вдоль внутренней эластической мембраны, 36 лет, окраска oil red O,  $\times 460$ ; Б — отложение липидов на внутренней эластической мембране, 69 лет, окраска oil red O,  $\times 460$ ; В — фрагментация, расщепление и частичный лизис внутренней эластической мембраны, 46 лет, окраска на эластину по Вейгерту-Харту,  $\times 640$

Данные о выраженном прогрессировании атеросклероза при диабете основаны главным образом на результатах биохимических и клинических показателей, часть из которых приведена выше, а также на данных экспериментальных исследований на кроликах и мышах, у которых развивается спонтанный диабет и моделируются атеросклеротические поражения артерий. Однако морфологические исследования экспериментальных моделей показывают, что поражения артерий отличаются от «классического атерогенеза» тем, что изменения во внутренней и средней оболочках артерий характеризуются значительными геморрагиями, что приводит к дестабилизации и повреждению эндотелия [9].

В то же время экспериментальные данные, полученные с аллоксан-вызванным диабетом у кроликов, содержащихся на атерогенном рационе, показали, что у этих животных атеросклероз был менее выражен, чем у недиабетических животных [8]. Это объясняется тем, что образующиеся липид-богатые крупные частицы, продуцируемые у диабетических кроликов, не в состоянии проникнуть в интиму через неповрежденный эндотелий крупных сосудов, в отличие от ЛПНП. Известно, что хиломикроны при атеросклерозе не проникают в стенку артерий. Действие гиперглициемии на диабетические макрососуды также полностью неясно.

В последние годы предложена новая мышьяная модель развития диабета 2 типа [15]. Однако при этом моделирование диабета в сочетании с атеросклерозом сопровождается выраженными геморрагиями в стенку артерий с повреждением эндотелия [9], т. е. происходит образование артериосклеротических поражений сосудов. Была даже опубликована статья под интригующим названием «Why does diabetes increase atherosclerosis? I don't know!» [9]. В статье И. И. Дедова [1], посвященной патогенезу сахарного диабета, отсутствуют сведения об особенностях развития атеросклероза при диабете, что, вероятно, объясняется сложностью данной проблемы.

Если анализировать «вклад» диабета в развитие атеросклероза по результатам морфологического анализа секционного материала, то трудно выделить особенности атерогенеза, характерные для диабета 1 или 2 типа. В частности, 1) при диабете площадь атеросклеротического поражения аорты занимает обычно не менее 60–70% общей площади сосуда, но и без диабета часто приходится наблюдать такую же картину; 2) при диабете отмечается образование фиброзных атеросклеротических бляшек и осложненных поражений с атероматозом, пристеночным тромбозом и кальцинозом стенки аорты, но и без диабета часто приходится наблюдать такую же картину, особенно у лиц пожилого возраста; 3) как отме-

чено выше, при диабете образуются мЛПНП с формированием аутоиммунного комплекса (табл. 5), но и без диабета образуются аутоиммунные комплексы, включающие мЛПНП в качестве антигена (отличие заключается только в способе модификации ЛПНП), следовательно в обоих случаях (при диабете и без него) должно развиваться иммунное воспаление в интима артерий с экспрессией провоспалительных цитокинов макрофагами и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами, т. е. атерогенез должен протекать примерно одинаково. Тогда в чем же проявляется разница развития атеросклероза, когда, по данным литературы, отмечается более выраженное прогрессирование атеросклероза при диабете, особенно 2 типа?

При изучении атеросклероза в магистральных артериях мышечно-эластического типа (аорте, коронарных и сонных артериях, сосудах нижних конечностей) трудно, а подчас и невозможно выделить особенности морфогенеза поражения артерий, характерные для диабета и отличные от «банального» атеросклероза, особенно в случаях «наслоения» гипертонической болезни. Такая возможность разграничения поражений появилась при анализе магистральных артерий, имеющих более простое анатомическое строение по сравнению с аортой и коронарными артериями, – речь идет о сосудах Веллизиева круга и в первую очередь касается а. basilaris.

При сахарном диабете 2 типа происходит избирательное отложение липидов в интиму вдоль внутренней эластической мембраны (l. elastica interna) при слабо выраженной инфильтрации субэндотелиального слоя клетками воспаления (рис. 1 а, б). Этот процесс сопровождается очаговой фрагментацией и лизисом эластической мембраны (рис. 1 в). В атеросклеротических бляшках также отмечается наибольшее скопление холестерина вдоль и на эластической мембране (рис. 2 а). При этом образование клеточных инфильтратов происходит за счет преимущественной миграции клеток из средней оболочки в интиму (рис. 3 а, б, в), среди которых преобладают гладкомышечные клетки (ГМК). Очаговый лизис внутренней эластической мембраны приводит к тому, что атерома формируется в глубине интимы или даже в средней оболочке (рис. 2 б, в), что не характерно для «банального» атеросклероза. При участии клеток интимы, мигрирующих из средней оболочки ГМК, формируют соединительнотканый слой, отделяющий бляшку от просвета сосуда (рис. 3, 4), а также образуются отдельные эластические волокна, перекрывающие дефект эластической мембраны (рис. 4 а, б). Слабо выраженная клеточная инфильтрация со стороны просвета сосуда, по-видимому, связана, с одной стороны, с функциональной «неполноценностью» эндотелия, покрывающего

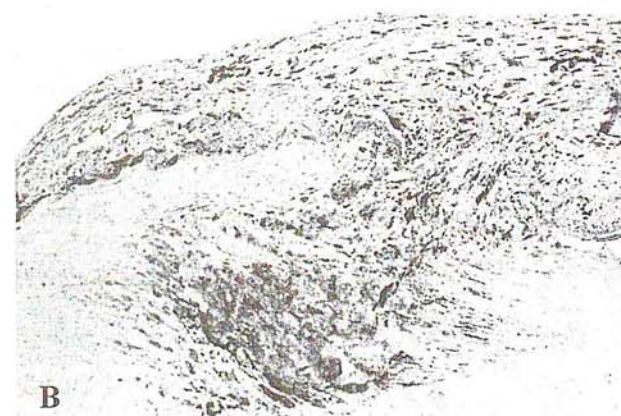
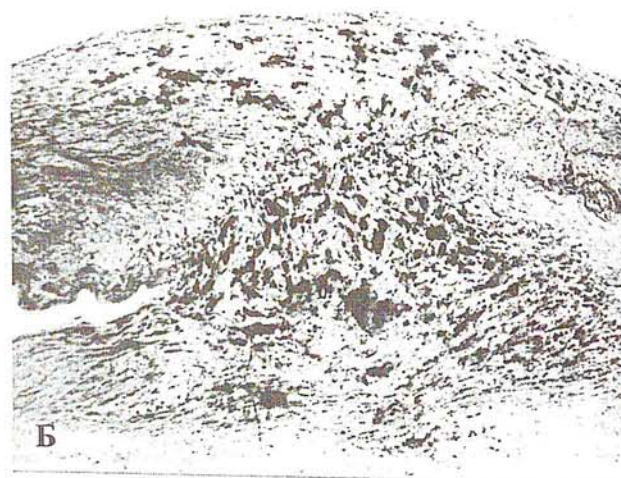
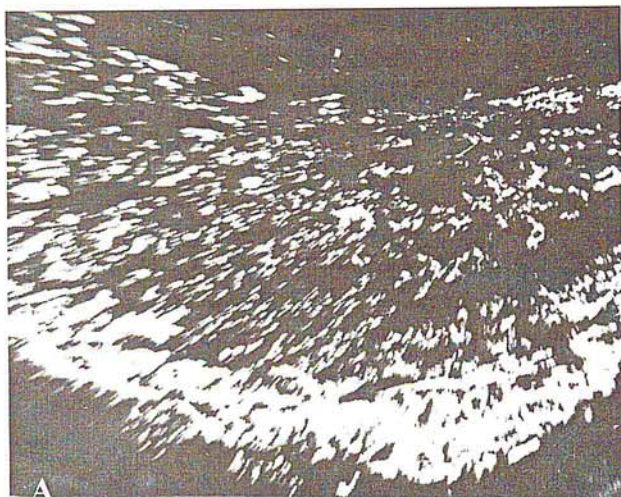


Рис. 2. Атеросклероз, сахарный диабет 2 типа. Атеросклеротические бляшки в а. basilaris:

А – преимущественное отложение холестерина вдоль внутренней эластической мембраны, поляризационная микроскопия,  $\times 116$ ; Б – образование атеромы в глубине интимы на границе и в средней оболочке, окраска на липиды oil red O,  $\times 240$ ; В – «провал» атеромы в среднюю оболочку, окраска на липиды oil red O,  $\times 240$

липидные пятна и бляшки (вероятно, как отмечено выше, из-за выраженного синтеза Вейбел-Паладиевых телец с продукцией фактора Виллибранда),

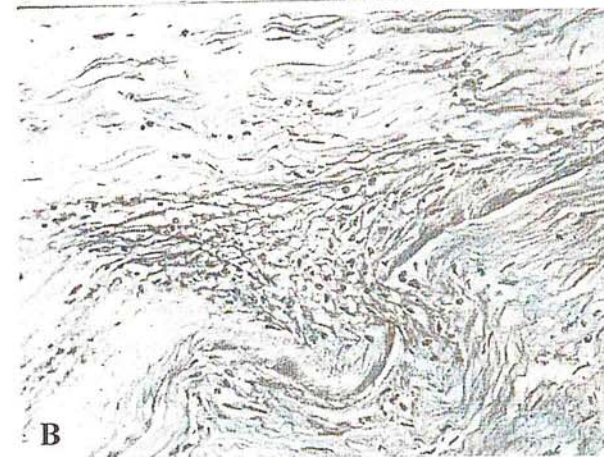
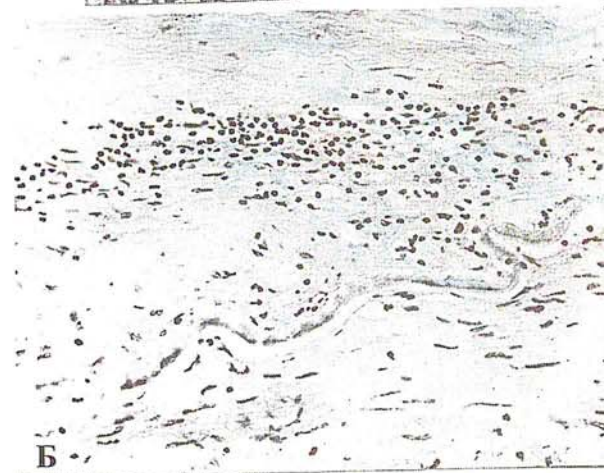


Рис. 3. Атеросклероз, сахарный диабет 2 типа. Фиброзные атеросклеротические бляшки в а. basilaris:

А – очаговый лизис внутренней эластической мембраны, миграция ГМК из средней оболочки в интиму через дефект мембраны, окраска по Ван Гизону,  $\times 460$ ; Б – образование клеточного инфильтрата в глубине бляшки с фиброзной атеросклеротической покрывкой, окраска гематоксилин-эозином,  $\times 240$ ; В – образование преколлагеновых волокон в зоне миграции ГМК из средней оболочки в интиму, окраска по Ван Гизону,  $\times 240$

а с другой – образованием фиброзной покрывки бляшек, не пропускающей макрофаги и лимфоциты в зону атерогенеза.



Рис. 4. Атеросклероз, сахарный диабет 2 типа. Фиброзные атеросклеротические бляшки в а. basilaris:

А – лизис и фрагментация внутренней эластической мембраны, образование эластических волокон над дефектом мембраны; Б – перекрытие дефекта внутренней эластической мембраны вновь образованным эластическим волокном. А, Б – окраска на эластину по Вейгерту-Харту,  $\times 460$



Рис. 5. Атеросклероз, сахарный диабет 2 типа. Выраженный кальциноз поверхности аорты, 67 лет. Сканирующая электронная микроскопия,  $\times 2400$

Что касается анализа магистральных артерий мышечно-эластического типа, то при сахарном диабете здесь можно выделить только одну характерную особенность – выраженный кальциноз поверхности

артерий (рис. 5). Но такая патология более характерна для артериосклероза, чем для атеросклероза.

На основании полученных данных можно высказать предположение, что при сахарном диабете в стенке магистральных артерий, ответственных за развитие атеросклероза, происходит формирование двух процессов – образование атеросклеротических бляшек и фиброзных артериосклеротических бляшек с кальцинозом и пристеночным тромбозом.

Чтобы разобраться в этих процессах, необходимо проведение дополнительных комплексных биохимических и морфологических исследований с учетом того, что диабет 2 типа может протекать как с измененным, так и неизменным метаболизмом липопротеинов.

### Литература

1. Дедов И. И., Балаболкин М. И. Патогенез сахарного диабета // Мед. академ. журн. 2006. Т. 6. № 3. С. 3–15.
2. Климов А. Н., Денисенко А. Д., Нагорнев В. А. Иммунокомплексы липопротеид-антитело // Иммунореактивность и атеросклероз / Ред. А. Н. Климов. Л., 1986. С. 107–128.
3. Климов А. Н., Нагорнев В. А., Денисенко А. Д. Изучение иммунологических механизмов развития атеросклероза и новые методы его диагностики и лечения // Мед. академ. журн. 2005. Т. 5. № 2. С. 18–32.
4. Нагорнев В. А. Патогенез атеросклероза. СПб., 2006.
5. Abbud Z. A., Shindler D. M., Wilson A. C., Rostis J. B. Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study // Am. Heart J. 1995. Vol. 130. P. 51–62.
6. Blann A. D., Mc Collum C. N. Von Willebrand factor, endothelial cell damage and atherosclerosis // Eur. J. Vasc. Surg. 1994. Vol. 8. P. 10–15.
7. Brown M. S. and Goldstein J. L. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implication for cholesterol deposition in atherosclerosis // Annu. Rev. Biochem. 1983. Vol. 52. P. 223–261.
8. Duff G. L., Brechin D. J. and Finkelstein W. E. The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. IV. The effect of insulin therapy on the inhibition of atherosclerosis in the alloxan-diabetic rabbits // J. Exp. Med. 1954. Vol. 100. P. 371–380.
9. Goldberg I. J. Why does diabetes increase atherosclerosis? I don't know // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 14. P. 613–615.
10. Gonzalez J., Colwell J. A., Sarji K. F. Effect of metabolic control with insulin on plasma von Willebrand factor activity (VI-IIR: WF) in diabetes mellitus // Thromb. Res. 1980. Vol. 17. P. 261–266.
11. Lorenzi M., Cagiero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus // Diabetes. 1991. Vol. 40. P. 653–659.

12. Nawroth P., Bierhaus A., Marrero M. et al. Atherosclerosis and restenosis: is there a role for RAGE? // *Curr. Diab. Rep.* 2005. Vol. 5. P. 11–16.
13. Neaton J. D., Wentworth D. N., Cutler J. et al. Risk factors death from defferent types of stroke. Multiple Risk Factor Internation Trial Research Group // *Ann. Epidemiol.* 1993. Vol. 3. P. 493–497.
14. O'Brien T., Nguyen T. T., Hallaway B. J. et al. HDL subparticles and coronary artery disease in NIDDM // *Atherosclerosis.* 1996. Vol. 121. № 2. P. 285–191.
15. Renard C. et al. Diabetes and diabetes-associated lipid abnormalities have distinct effects on initiation and progression of atherosclerotic lesions // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 144. P. 659–668.
16. Ribau J. C. O., Hatton M. W. C., Richardson M. Changes in the aortic endothelium and plasma von Willebrand factor levels during the onset and progression of insulin-dependent diabetes in BB rats // *Atherosclerosis.* 1998. Vol. 139. P. 291–299.
17. Schmidt A. M., Yan S. D., Wautier J. L., Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis // *Circ. Res.* 1999. Vol. 84. P. 489–497.
18. Schmidt A. M., Yan S. D., Yan S. F., Stern D. M. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands // *Biochim. Biophys. Acta.* 2000. Vol. 1498. P. 99–111.
19. Steiner G., Tkac I., Uffelman K. D., Lewis G. F. Important contribution of lipoprotein particle number to plasma triglyceride concentration in type 2 diabetes // *Atherosclerosis.* 1998. Vol. 137. № 1. P. 211–214
20. Siitonen O. I., Niskanen C. R., Laako M. et al. Lower-extremity amputations in diabetic and nondiabetic patients. A population based study in eastern Finland // *Diabetes Care.* 1993. Vol. 16. P. 16–21.
21. Tedgui A., and Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatoru pathways // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86. P. 515–581.
21. Wagner D. D. The Weibel-Palade body: The strong granule for von Willebrand factor and P-selectin // *Thromb. Haemost.* 1993. Vol. 70. P. 105–110.
22. Yamamoto Y., Kato I., Doi T. et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 108. P. 261–268.
23. Yan S. F., Ramasamy R., Naka Y., Schmidt A. M. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond // *Circ. Res.* 2003. Vol. 93. P. 1159–1169.

© А. В. Шабров, С. М. Котова, 2008

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Академик РАМН ШАБРОВ А. В., КОТОВА С. М.

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург

**Шабров А. В., Котова С. М.** Сахарный диабет и сердечно-сосудистая система // *Мед. акад. журн.* 2008. Т. 8. № 1. С. 167–172. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский пр., 47 (8).

В статье рассматриваются патогенетические механизмы развития микроангиопатии при сахарном диабете с позиции метаболических, ферментативных и гемодинамических нарушений. Особое внимание уделено механизмам вовлечения в данный процесс NO, простациклина, брадикинина и вазоконстрикторов (эндотелина-1, ангиотензина-1 и др.), а также системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Специально рассматриваются типичные клинические патологические феномены, характерные для сахарного диабета: диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, синдром диабетической стопы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, микроангиопатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, синдром диабетической стопы.

**Shabrov A. V., Kotova S. M.** Diabetes mellitus and cardiovascular system // *Med. Acad. Journ.* 2008. Vol. 8. №1. P. 167–172. I. I. Mechnikov State Medical Academy, St. Petersburg, 195067.

The pathogenetic mechanisms of microangiopathy in diabetes mellitus from the metabolic, enzymatic and hemodynamic point of view are considered in the article. The special attention is payed to NO, prostacycline, bradykinin and vasoconstrictors (endothelin-1, angiotensin-1 etc.) involvement in these processes as well as both the system of peroxic oxidation of lipids and antioxidative defence system. The typical clinical phenomena of diabetes mellitus (diabetic rethinopathy, diabetic nephropathy and diabetic foot syndrome) are examined too.

**Key words:** diabetes mellitus, microangiopathy, diabetic rethinopathy, diabetic nephropathy, diabetic foot syndrome.

Проблема сахарного диабета (СД) не теряет своей остроты, несмотря на совершенствование методов диагностики, внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, а также принятие в большинстве стран мира национальных программ по борьбе с этим недугом. Продолжает увеличиваться распространенность СД не только среди взрослого населения, но и среди детей и подростков [8, 26]. В настоящее время во всех странах мира насчитывается более 200 млн больных СД, по прогнозам экспертов ВОЗ к 2025 г. количество их превысит 300 млн человек. Высокая частота развития инвалидирующих поздних осложнений СД и сердечно-сосудистых заболеваний определяет высокую смертность данного контингента больных. Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца в 2,5–4 раза чаще встречаются среди больных СД, чем в популяции, довольно часто выявляется не только у пожилых людей, но и у лиц молодого возраста. Атеросклероз у больных СД встречается чаще, возникает в более молодом возрасте и протекает тяжелее, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, о чем свидетельствует клиническая практика и научные исследования [12, 19, 32]. СД является фактором риска церебрального атеросклероза. Распространенность инсультов в 4–5 раз выше у больных СД, в том числе у женщин, причем прогноз в этом случае значительно хуже. Отмечается более тяжелое течение заболевания, склонность к повторным инсультам, результатом чего является инвалидизация и высокая летальность [21, 23, 24]. Атеросклероз периферических сосудов также является одной из частых причин инвалидизации больных СД. Около 50% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей выполняется при СД [5, 6]. Как правило, атеросклероз сосудов нижних конечностей является отражением генерализованного атеросклеротического поражения сосудов в первую очередь коронарных и мозговых артерий. Наличие атеросклероза сосудов нижних конечностей у больных СД рассматривается многими авторами как фактор предрасположенности к летальному исходу при инфаркте миокарда и инсульте [16, 18, 29]. Таким образом, макрососудистые осложнения существенно влияют на продолжительность и качество жизни больных СД.

В настоящее время интенсивно изучаются механизмы, влияющие на появление и прогрессирование макрососудистых осложнений. Общеизвестными факторами риска развития макроангиопатии являются артериальная гипертензия, дислипидемия, отягощенная наследственность, ожирение, курение, недостаточный контроль гликемии [3].

Не менее значимыми в прогностическом плане являются патологические процессы, развивающиеся в сосудах мелкого калибра. Микроангиопатия явля-

ется специфическим осложнением СД. В настоящее время она рассматривается как неотъемлемая часть заболевания. Основу развития микроангиопатии составляет целый комплекс метаболических, ферментативных, гемодинамических нарушений. Отчетливо установлена тесная связь между гипергликемией и специфическими осложнениями СД. В условиях длительной гипергликемии глюкоза вступает в неферментативное взаимодействие со структурными и циркулирующими белками организма, изменяя их строение и функцию. На начальной стадии этот процесс обратим. При отсутствии компенсации углеводного обмена происходит накопление необратимых конечных продуктов гликозилирования, оказывающих повреждающее действие на эндотелий сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию с нарушением регуляции сосудистого тонуса, повышением проницаемости эндотелиального барьера для низкомолекулярных веществ, развитием гиперкоагуляции, тромбообразования [13, 19, 30].

Основу нарушений автономной регуляции тонуса сосудов составляет дисбаланс в секреции вазодилататоров – оксида азота (NO), простаглицлина, брадикинина и вазоконстрикторов – эндотелина-1, ангиотензина 2 и др. [19].

Наиболее ранними признаками эндотелиальной дисфункции является снижение синтеза оксида азота. Ослабление NO-зависимых вазодилаторных реакций у больных СД приводит к патологическому повышению сосудистого тонуса, гипоксии тканей. Проявлением дисфункции эндотелия является также гиперпродукция факторов коагуляции, ростовых факторов, изменение реологических свойств крови, предрасположенность к тромбозу и гипоксии тканей.

Существенную роль в развитии микроангиопатии играют нарушения в системе антиоксидантной защиты [8, 9, 10, 13, 14, 26]. Длительная гипергликемия способствует накоплению свободных радикалов, обладающих мощной окислительной активностью. Гликозилированные белки в большей степени подвержены окислению. Свободные радикалы способны связывать и денатурировать белки, вызывать их агрегацию, окислять липиды с образованием их перекисей. Выраженная мембранотоксичность свободных радикалов способствует нарушению гомеостаза в сосудах, повреждается эндотелий, стимулируются процессы апоптоза. Косвенным отражением оксидативного стресса является нарушение липидного обмена с накоплением атерогенных фракций холестерина. Избыточно гликозилированный коллаген сосудистой стенки приобретает повышенную способность связывать липопротеиды низкой плотности, тем самым стимулируя атерогенез. Свободные радикалы нарушают эндотелий-зависимый баланс факторов,



обеспечивающих систему коагуляция–фибринолиз, стимулируют продукцию трансформирующих ростовых факторов, снижают синтез гепаран-сульфата, обеспечивающего отрицательную зарядоселективность базальных мембран. Несмотря на то, что в организме человека существует надежный механизм защиты от повреждающего действия свободных радикалов, у больных СД часть этих механизмов теряет свою активность. Так, например, активность фермента супероксид-дисмутаза ингибируется гликозилированием. Восстановленный глутатион, который в норме способствует детоксикации органических перекисей с образованием окисленного глутатиона, также не выполняет этой функции. На фоне хронической гипергликемии в инсулиннезависимых тканях возрастает концентрация глюкозы и происходит активация полиолового пути обмена глюкозы с превращением ее в сорбитол под влиянием фермента альдоредуктазы. Повышенное потребление НАДФН при усиленной активности полиолового пути приводит к недостаточности НАДФН, необходимого для накопления таких антиоксидантов, как глутатион и витамин С. Полиоловый путь обмена глюкозы играет наибольшую роль в развитии диабетической ретинопатии и полинейропатии [10].

В осуществлении антиоксидантной защиты определенную роль играют различные протекторные системы, в том числе система оксида азота (NO). Но свободные радикалы могут разрушать его как непосредственно, так и за счет повреждения структуры эндотелия и снижения его NO-продуцирующей функции. Это, в свою очередь, сопровождается снижением антиоксидантной защиты.

Таким образом, длительная гипергликемия запускает целый каскад реакций, включающий неферментативное гликозилирование структурных и циркулирующих белков, развитие окислительного стресса, нарушение функции эндотелия. Формируются типичные признаки микроангиопатии – утолщение базальной мембраны сосудов, потеря ее эластичности, инфильтрация сосудистой стенки плазменными белками, сужение просвета сосуда, образование микротромбов, нарушение микроциркуляции, тканевая гипоксия. Микроангиопатия вносит свой вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза, определяя некоторые особенности его клинических проявлений.

Следует отметить, что микроангиопатия весьма часто сочетается с нейропатией. Эти два патологических процесса, как правило, взаимосвязаны, имеют общие механизмы развития, их взаимодействие усиливает повреждающий эффект на органы мишени. Результатом комплекса патологических процессов – гипергликемии, неферментативного гликозилирования белков, оксидативного стресса, активации

полиолового пути метаболизма глюкозы – является снижение эндоневрального кровотока, гипоксия нервных стволов, прогрессирующая демиелинизация нервных волокон, нарушение проведения импульсов по нервному волокну. Отмечена роль иммунных нарушений, генетической предрасположенности, факторов внешней среды (интоксикация, в т. ч. алкоголь, соли тяжелых металлов и др.) в развитии диабетической нейропатии.

Наличие нейропатии отрицательно влияет на качество жизни больных. Характерно многообразие клинических проявлений данного осложнения, отраженное в различных классификациях. Наиболее распространенными формами диабетической нейропатии, влияющими на течение и прогноз сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете, являются автономная вегетативная нейропатия и дистальная симметричная сенсомоторная нейропатия. Автономная нейропатия проявляется функциональными нарушениями иннервируемого органа – возможно развитие энтеропатии, атонии желудка и желчного пузыря, нарушение функции мочеполовой системы – импотенции, дизурических явлений и др.

Наибольшую клиническую значимость имеет развитие кардиальной автономной нейропатии, проявляющейся тахикардией покоя, ортостатической гипотонией, кардиалгией. Нередко имеет место безболевая ишемия, безболевые формы инфаркта миокарда. Кардиальная нейропатия играет определенную роль в снижении вариабельности сердечного ритма. Таким образом, диабетическая нейропатия, как правило сопутствующая микроангиопатии, является фактором риска кардиоваскулярных нарушений [24, 31].

Микроангиопатия – генерализованный процесс, но в большей степени поражаются сосуды сетчатки, почек и нижних конечностей.

#### ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

Диабетическая ретинопатия (ДР) относится к поздним осложнениям сахарного диабета. Но с полным основанием этот симптомокомплекс можно расценить как закономерный результат патологических изменений в сосудах сетчатки у больных СД. Частота этого осложнения возрастает по мере увеличения длительности СД. Через 30 лет от начала заболевания практически у всех пациентов имеются признаки ДР. Поражение сосудов сетчатки – самая частая причина инвалидизации пациентов с СД трудоспособного возраста. Патологические механизмы ДР являются общими для всех вариантов микроангиопатии. Длительная гипергликемия приводит к накоплению конечных продуктов гликозилирования белка, эндотелиальной дисфункции, полиоловому пути превращения глюкозы с накоплением сорбитола, отеку

сосудистой стенки, гипоксии тканей, усилению агрегации тромбоцитов, активации факторов коагуляции, образованию микротромбов. Гистологически ретинопатия имеет все проявления микроангиопатии – утолщение базальной мембраны, пролиферация эндотелия, формирование микроаневризм, уменьшение количества перicyтов.

Прогрессирование патологического процесса характеризуется повреждением эндотелия, усилением агрегации тромбоцитов, активацией факторов коагуляции, образованием микротромбов, формированием артерио-венозных шунтов. Окклюзия сосудов является причиной появления неперфузируемых зон сетчатки, развитием гипоксии, стимулирующей образование ростовых факторов и процессы неоваскуляризации. Новообразованные сосуды, имеющие неполноценную сосудистую стенку, служат причиной обширных кровоизлияний с последующим образованием соединительнотканых тяжей. Согласно классификации E. Kohner и M. Porta (1991), выделяют 3 стадии ДР: непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную. Первые две стадии различаются лишь количеством симптомов, присущих ДР. Эти стадии характеризуются расширением венул, появлением микроаневризм, кровоизлияний, «твердых» и «мягких» экссудатов. Как правило, присутствует отек сетчатки, который может приводить к значительному снижению остроты зрения в случае его локализации в макулярной области. Качественным отличием пролиферативной стадии является наличие процессов неоваскуляризации и фиброзной пролиферации. Новообразованные сосуды чаще появляются вблизи диска зрительного нерва, по ходу крупных ветвей ретинальных сосудов. К последствиям пролиферативной ДР относятся обширные кровоизлияния, тракционная отслойка сетчатки, рубец радужки и вторичная глаукома [2]. Серьезным, прогностически значимым осложнением ДР является макулопатия, которая может быть обусловлена отеком или ишемией. Макулопатия может наблюдаться в любой стадии и, как правило, сопровождается снижением зрения.

Таким образом, диабетическая ретинопатия представляет собой частный случай диабетической микроангиопатии и ее последствий. Существуют особенности строения и функции сетчатки, объясняющие частоту вовлечения ее в патологический процесс при СД. К факторам предрасположенности относится исключительно высокая интенсивность ретинального метаболизма, сочетание процессов биологического окисления с гликолизом, дихотомическое деление артериальных сосудов, концевой характер ретинальных зон, неравномерность распределения микрососудов в различных отделах сетчатки, плотное соединение эндотелиальных клеток, изолированность сетчатки от соседней с ней хориоидеи, ограничивающие возмож-

ность быстрого удаления продуктов патологического обмена [7]. Основой профилактики и лечения ДР является оптимальная компенсация СД. Следует отметить, что такие сопутствующие заболевания или осложнения СД, как артериальная гипертензия, поражение почек, гиперлипидемия, влияют на состояние сетчатки, поэтому их своевременное выявление и лечение улучшают прогноз ДР. Предпринимаются попытки использования разных лекарственных средств, влияющих на микроциркуляцию, – ангиопротекторов, антиоксидантов, антиагрегантов, ингибиторов альдореуктазы. Эффективность большинства лекарственных средств не подтверждена серьезными клиническими исследованиями. В настоящее время общепринятым методом профилактики ДР является идеальная компенсация СД, а методом лечения в препролиферативной и пролиферативной стадиях – лазерная фотокоагуляция сетчатки [2].

### ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета, влекущее за собой раннюю инвалидизацию больных и их гибель от терминальной почечной недостаточности [4]. В развитых странах более половины больных, получающих гемодиализ, страдают сахарным диабетом. Сведения о частоте ДН варьируют в различных регионах, что отчасти объясняется латентным течением этой патологии в течение длительного времени.

Классификация стадий диабетической нефропатии:

- стадия микроальбуминурии;
- стадия протеинурии с сохранной фильтрационной функцией почек;
- стадия хронической почечной недостаточности.

Клинические признаки нефропатии нередко появляются через 10–15 лет от дебюта СД, хотя структурные изменения почек наблюдаются значительно раньше. Доклинические стадии характеризуются гиперфильтрацией, гиперфункцией почек, появлением микроальбуминурии. Гистологически выявляются признаки микроангиопатии – утолщение базальной мембраны капилляров клубочков, клеточная пролиферация эндотелия, увеличение объема мезангиального матрикса. Появление микроальбуминурии (экскреция альбумина с мочой 30–300 мг/сут) является важным этапом в развитии ДН. Несмотря на то, что при этом сохраняется нормальная или умеренно повышенная скорость клубочковой фильтрации и отсутствуют явные клинические симптомы поражения почек, многие авторы указывают на чрезвычайную важность микроальбуминурии как предиктора выраженной нефропатии. Принято считать, что стадия микроальбуминурии – последняя

обратимая стадия диабетической нефропатии [22, 25, 27]. В последние годы была отмечена взаимосвязь микроальбуминурии с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. Во многих исследованиях показано, что с появлением микроальбуминурии быстро прогрессирует ретинопатия и нейропатия, нарастает степень эндотелиальной дисфункции, ухудшаются реологические свойства крови, ускоряются процессы атерогенеза, появляется артериальная гипертензия [15, 17, 28]. Стадия протеинурии характеризуется постепенным формированием нефротического компонента, нарастанием клинических проявлений, прогрессированием других микро- и макрососудистых осложнений СД – ретинопатии, нейропатии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии. Скорость клубочковой фильтрации неуклонно снижается, нарастает диспротеинемия, гиперхолестеринемия. Самочувствие больных ухудшается. На стадии хронической почечной недостаточности артериальная гипертензия нередко приобретает злокачественное течение, появляются гипопротейнемические отеки, нередко появляются признаки сердечной недостаточности, анемия, нарушение электролитного баланса, метаболизма костной ткани. При снижении СКФ менее 10 мл/мин развивается уремия. ДН является частью генерализованной диабетической микроангиопатии, развивающейся по общим принципам. Пусковым механизмом является гипергликемия, приводящая к активации процессов гликозилирования белков базальной мембраны с изменением их структуры и функции, потерей отрицательного заряда, повышением проницаемости сосудистой стенки, увеличением объема мезангиального матрикса. Циркулирующие в крови конечные продукты гликозилирования стимулируют процессы перекисного окисления липидов, взаимодействуют с атерогенными фракциями липидов, способствуя их накоплению. Большую роль в прогрессировании ДН играет внутриклубочковая гипертензия, обусловленная высокой активностью почечной ренин-ангиотензиновой системы и наличием дисбаланса тонуса афферентной и эфферентной артериол клубочка (релаксация приносящей артериолы и констрикция выносящей). Артериальная гипертензия является мощным фактором прогрессирования ДН.

Основными принципами лечения ДН являются: компенсация углеводного обмена, достижение нормогликемии, контроль артериальной гипертензии (препараты выбора – ингибиторы АПФ), нормализация липидного спектра крови, санация инфекции мочевых путей.

#### СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Синдром диабетической стопы (СДС) объединяет патологические изменения макро- и микрососудисто-

го русла, периферической нервной системы, костно-суставного аппарата, приводящие к язвенно-некротическому поражению стоп или развитию гангрены. Преобладание того или иного патологического механизма определяет клиническую симптоматику, скорость прогрессирования и прогноз заболевания [1]. В зависимости от выраженности одного из основных механизмов развития синдрома диабетической стопы выделяют нейропатическую, ишемическую и нейроишемическую формы этого осложнения. Наиболее тяжелая нейроишемическая форма отмечается в 20–25% случаев, достигая 50% у лиц старшего возраста при сахарном диабете 2 типа.

Диабетическая макроангиопатия, как составная часть СДС, морфологически мало отличается от атеросклеротического процесса. Но для больных с СД характерен диффузный характер поражения артерий, распространение патологического процесса на периферические артериальные сегменты. Практически не встречаются варианты изолированного поражения артерий нижних конечностей. Как правило, этот вариант СДС развивается у лиц с выраженными проявлениями ишемической болезни сердца, церебральным атеросклерозом. Сочетание макроангиопатии с нейропатией может смягчать болевой синдром, маскировать другие проявления заболевания, в том числе деструктивные процессы, способствует развитию деформации стоп. Следствием вегетативной нейропатии является обездвиживание меди артерий (склероз Менкеберга). Присутствие микроангиопатии утяжеляет трофические нарушения. Причиной ампутации может быть критическая ишемия с развитием гангрены, присоединение инфекции на фоне выраженной соматической патологии.

Нейропатическая форма протекает более благоприятно, она чаще наблюдается у людей более молодого возраста. И хотя язвенные поражения при этом требуют длительной настойчивой терапии, необходимость в ампутации возникает редко.

Основные принципы лечения СДС: строгая компенсация углеводного обмена, нормализация липидного спектра, контроль артериального давления, отказ от курения. Важное значение имеет длительная разгрузка конечности, местное лечение, антибактериальная терапия по показаниям, использование препаратов, улучшающих реологические свойства крови. При необходимости выполняется сосудистая реконструкция.

В заключение необходимо отметить, что постоянное совершенствование методов терапии сахарного диабета позволило существенно улучшить прогноз заболевания. В то же время увеличение продолжительности жизни больных сахарным диабетом ставит перед медицинской общественностью новые проблемы – проблемы лечения и профилактики поздних со-

судистых осложнений заболевания. На сегодняшний день представляется совершенно справедливым суждение о сахарном диабете как важной сердечно-сосудистой проблеме, от решения которой будет зависеть судьба 200 млн пациентов с сахарным диабетом.

### Литература

1. Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю., Дедов И. И. Синдром диабетической стопы // Сахарный диабет. 2001. Т. 2. № 11. С. 2–10.
2. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е., Лисочкина А. Б. Проблемы диагностики и лечения диабетической ретинопатии // Ученые записки СПбГМУ. 1997. Т. 4. № 1. С. 74–81.
3. Дедов И. И., Александров А. А. Диабетическое сердце: основные закономерности. М., 2004.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. М., 2000. 239 с.
5. Кудрякова С. В., Сунцов Ю. В. Смертность среди больных сахарным диабетом по данным территориального регистра // Сахарный диабет. 2001. № 1. С. 57–59.
6. Кудрякова С. В., Сунцов Ю. И., Рыжкова С. Г. Распространенность осложнений сахарного диабета по данным регистра // Пробл. эндокринолог. 1995. Т. 41. № 4. С. 8–11.
7. Нестеров А. П. Диабетическое поражение органов зрения // Пробл. эндокринолог. 1997. Т. 43. № 3. С. 16–19.
8. Щербачева Л. И., Кураева Т. Л., Ширяева Т. Ю и др. Эпидемиологическая характеристика сахарного диабета I типа у детей в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2004. № 3. С. 2–7.
9. Baynes J. W., Thorpe S. R. Oxidative stress in diabetes // Antioxidants in diabetes management. Ed.: L. Packer, N. Y. M. Dekker Inc. 2000. P. 77–92.
10. Cines D. B., Pollak E. S., Buck C. A. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // Blood. 1998. Vol. 91. № 10. P. 3527–3561.
11. Diabetes Epidemiology Research International Group Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries // Diabetes. 1999. Vol. 39. №7. P. 858–864.
12. Deckert T., Poulsen J. E., Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one // Diabetologia. 1978. № 14. P. 363.
13. Deedwania P. C. Diabetes is a vascular disease: the role of endothelial dysfunction in pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes // Cardiol. Clin. 2004. Vol. 22 (4). P. 505–509.
14. Ferderbar S., Pereira E. C., Apolinario E. Cholesterol oxides as biomarkers of oxidative stress in type 1 and type 2 diabetes mellitus // Diabetes Metab. Res. Rev. 2006. Vol. 24.
15. Gerstein H. C., Mann J. E., Pogue I. et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators // Diabetes Care. 2000. Vol. 23. P. 1049–1052.
16. Grimaldi A., Heurtier A. Epidemiology of cardiovascular complications of diabetes // Diabetes Metab. 1999. Vol. 25. № 3. P. 12–20.
17. Hernander C., Chlacon P., Marti R. Relationship of lipoprotein and its phenotypes with the albumin excretion rate in diabetic patients: a multivariate analysis // Nephron. 2000. May. Vol. 85 (1). P. 27–33.
18. Hennersdorf M. G., Kelm M., Schannwell C. M. Cardiac complications in diabetes mellitus // Med. Klin. (Munich). 2000. Vol. 95 (9). P. 487–495.
19. Hopfner R. L., Gopalakrishnan H. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications // Diabetologia. 1999. Vol. 42 (12). P. 1383–1394.
20. Konduracka E., Galicka-Latala D., Piwowarska W. Myocardial and coronary vessel dysfunction in diabetes I patients // Przegl. Lek. 2002. Vol. 59. № 7. P. 514–518.
21. Lafferty A. R., Werther G. A., Clarke C. F. Ambulatory blood pressure, microalbuminuria and autonomic neuropathy in adolescents with type 1 diabetes // Diabetes Care. 2000. Vol. 23. № 4. P. 533–538.
22. Krolewski A. S., Laffel L. M., Krolewski M. et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // New Engl. J. Med. 1995. Vol. 332. № 19. P. 1251–1255.
23. Larsen J. R., Brekke M., Bergengen L. et al. Mean HbA1c over 18 years predicts carotid intima media thickness in women with type 1 diabetes // Diabetologia. 2005. Vol. 48. № 4. P. 776–779.
24. Malik R. A., Newrick P. G., Sharma A. K. et al. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy // Diabetologia. 1987. Vol. 30. P. 538–551.
25. Mathiensen E. R. Microalbuminuria in insulin-dependent diabetes – strategies to prevent diabetic nephropathy // Nephron. 1993. Vol. 65. P. 511–521.
26. Mehta J. L., Rasouli N., Sinha A. K. et al. Oxidative stress in diabetes: A mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2006. Vol. 38. № 5–6. P. 794–803.
27. Mongensen C. E., Keane W. F., Bennett P. H. et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria // Lancet. 1995. Vol. 1. P. 1080–1084.
28. Pont'uch P. Microalbuminuria – a risk factor for diabetic nephropathy and cardiovascular disease // Vnitr. Lek. 2001. May. Vol. 47 (5). P. 307–310.
29. Rossing P., Hougaard P., Borch-Johnsen K. et al. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study // BMJ. 1996. Vol. 28. № 313 (7060). P. 779–784.
30. Selvin E., Coresh S., Shahar E. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Lancet Neurol. 2005. Vol. 4. № 12. P. 821–826.
31. Viberti G. C. Pathophysiology of diabetic nephropathy // Medicographia. 1997. Vol. 19. P. 116–121.
32. Wan-Nazaimoon W-M., Letchuman R., Noraini N. Systolic hypertension and duration of diabetes mellitus are important determinants of retinopathy and microalbuminuria in young diabetics // Diabetes Res. Clin. Pract. 1999. Dec. Vol. 46 (3). P. 213–221.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ (СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ)

Член-корреспондент РАМН **ОДИНАК М. М., ЖИВОЛУПОВ С. А., ТОКАРЕВА Д. В.**

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,  
Санкт-Петербург

**Одинак М. М., Живолупов С. А., Токарева Д. В.** Современные представления об этиопатогенезе и лечении дисметаболических полиневропатий (спорные вопросы диагностики и терапии) // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 173–180. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6.

Пациенты с заболеваниями периферической нервной системы (ПНС) составляют основную массу больных в неврологических стационарах. Наиболее тяжелой формой поражения ПНС являются полиневропатии. Дисметаболические полиневропатии отличаются многообразием клинических вариантов и общностью закономерности развития блока неральной проводимости возбуждения, определяемой особенностями дегенеративно-регенеративных изменений нервной системы, вызванных действием различных патогенетических факторов. Выявление причины формирования денервационного и деафферентационного синдромов – трудная клиническая задача, часто требующая всестороннего клинико-неврологического, лабораторного и инструментального обследования. Однако у некоторых больных даже после максимально возможного обследования ее так и не удается установить. Сравнительный анализ клинических проявлений блокады неральной проводимости различного генеза позволил углубить представления о патогенезе заболеваний периферической нервной системы, создать предпосылки для усовершенствования стратегии и тактики лечения вышеуказанной патологии.

*Ключевые слова:* полиневропатия, аксонопатия, демиелинизация.

**Odinak M. M., Zhivolupov S. A., Tokareva D. V.** Contemporary notions about the aetiopathogenesis and treatment of dismetabolic polyneuropathies (vexed questions of diagnostics and treatment) // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 173–180. Military Medicine Academy, St. Petersburg, 194044.

Patients with diseases of peripheral nervous system (PNS) make up the basic mass of patients in neurological hospitals. The most severe form of PNS affection is polyneuropathy. Dismetabolic polyneuropathies are remarkable for the variety of clinical variants and commonality of regularity of development of neural conductivity block, which is determined by peculiarities of denervative - regenerative changes in nervous system that are caused by different pathogenetic factors. Revelation of causes that form denervation and deafferentation syndromes is a hard clinical task, which often demands thorough clinical-neurological, laboratory and instrumental investigations. However even after the most careful investigation, there still remains some patients with no established cause of disease. Comparative analysis of clinical manifestations of neural conductivity block caused by different reasons allowed to enlarge the concept of pathogenesis of diseases of peripheral nervous system, to create prerequisites for improving the strategy and the tactics of treatment of aforesaid pathology.

*Key words:* polyneuropathy, axonopathy, demyelination.

Пациенты с заболеваниями периферической нервной системы составляют основную массу больных (от 65 до 80%) в неврологических стационарах, независимо от специализации медицинского учреждения. Это связано с тем, что болезням ПНС принадлежит 48% в структуре нервных болезней и они занимают третье место (5,8%) после гриппа и бытового травматизма в общей структуре заболеваемости гражданского населения, а среди хронических заболеваний человека – первое место [2]. Наиболее тяжелой формой поражений ПНС являются полиневропатии, потому что они, во-первых, проявляются более распространенными расстройствами, чем другие клинические формы; во-вторых, нередко приводят к летальным исходам.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние годы в изучении данной патологии,

многие вопросы, в частности дифференциальная диагностика, прогнозирование течения и результатов лечения заболевания, не разработаны. Используемое повсеместно традиционное предсказывание исхода заболевания и дифференциальная диагностика, зависящие от опыта и квалификации врача, качества и полноты медицинской информации, оказываются довольно субъективными [6]. Особенно это относится к метаболическим (обменным) полиневропатиям: диагностировать синдром полиневропатии сравнительно несложно, более трудная задача – определить ее этиопатогенетическую форму. Даже при максимально тщательном исследовании не менее чем в половине случаев причина возникновения заболевания остается неизвестной не только на уровне поликлинического звена, но и в специализированных медицинских стационарах [6].

Полиневропатии в большинстве случаев проявляются симметричными сенсорными или моторными расстройствами или чаще их сочетанием. Дистальные сухожильные рефлексы, особенно ахилловы, обычно отсутствуют. Чувствительные нарушения отличаются патогномичной «географией» – носят характер «носков» и «перчаток». Изолированные формы двигательной или чувствительной полиневропатии возникают редко. Вегетативные расстройства обычно являются частью генерализованной полиневропатии и как изолированный синдром (вегетативная полиневропатия) встречаются очень редко.

В случае вовлечения в патологический процесс, помимо периферических нервов, спинномозговых корешков целесообразно использование термина «полирадикулоневропатия». В этих случаях у больных в клинической картине обычно доминирует поражение проксимальной мускулатуры, часто встречается краниальная невропатия, а в цереброспинальной жидкости обнаруживается повышенное содержание белка. При полиневропатиях, как правило, доминирует поражение ног. Начало заболевания с рук и их преимущественное повреждение иногда наблюдается при свинцовой и порфирийной невропатии, при В12-дефицитной невропатии и синдроме Гийена-Барре. Прогрессирующая вегетативная недостаточность наблюдается при диабете, амилоидозе, порфирии, алкоголизме, карциноматозной сенсорной невропатии, острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, некоторых наследственных формах и др. Поражение вегетативной нервной системы приводит к ортостатической гипотензии, нарушению сердечного ритма, нарушению потоотделения, дисфункции тазовых органов (около 30 синдромов). Утолщение периферических нервов, выявляемое при их пальпации, встречается при лепре, амилоидозе, болезни Рефсума, хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, гипертрофической форме болезни Шарко-Мари-Тута. Различают четыре типа течения полиневропатии: острый (симптомы развиваются быстрее, чем за неделю), подострый (не более 1 мес), хронический (более месяца) и рецидивирующий, когда повторные обострения возникают на протяжении многих лет.

При полиневропатиях часто встречается болевой синдром. Интенсивность и характер болей зависят в основном от остроты патологического процесса, а также от типа и величины пораженных волокон. Так, при диабетической невропатии, протекающей с поражением тонких нервных волокон, болевой синдром является ведущим, особенно в дебюте заболевания. Гипергликемия может снижать болевой порог и уменьшать антиноцицептивный эффект анальгетиков, поэтому при диабетических невропатиях нормализация глюкозы крови может привести

к существенному уменьшению боли. Хроническая идиопатическая сенсорная невропатия проявляется атаксией, обусловленной поражением толстых миелиновых волокон; больных беспокоят парестезия, нарушение проприоцептивной чувствительности, но боли отсутствуют. Гиперпатия, дизестезия и аллодиния при невропатиях обычно отражают регенерацию аксонов в поврежденном сегменте нерва. Возникающие в процессе регенеративного спрутинга (англ. *sprout* – прорасти) отростки могут быть источником эктопической спонтанной биоэлектрической активности; формируется эфпатическая трансмиссия возбуждения (передача нервного импульса при прямом контакте аксонов без участия медиатора), приводящая к появлению спонтанных болевых ощущений. Двигательные нарушения при полиневропатиях чаще развиваются в дистальных сегментах конечностей. Однако при некоторых видах полиневропатий (порфирийной, синдроме Гийена-Барре) проксимальные группы мышц могут поражаться сильнее, чем дистальные. При поражении спинномозговых корешков на фоне моторного дефицита могут появляться фасцикуляции.

Дифференциальная диагностика полиневропатий, как ни парадоксально, основана на результатах выявления соматической патологии и сопоставления динамики ее развития с характером формирования полиневропатического симптомокомплекса. Например, диабетические невропатии – одно из наиболее часто встречающихся поздних осложнений при сахарном диабете, которое определяет прогноз течения заболевания (болевая форма полиневропатии, нейротрофические язвы) и смертность; автономная полиневропатия статистически значимо связана с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых осложнений [1, 10, 13].

Сведения о частоте развития диабетических ПНП противоречивы, что обусловлено различными критериями ее диагностики. По-видимому, более адекватные данные представлены в работах J. Pirart (1978), который выявил признаки невропатии при клиническом обследовании у 8% больных диабетом во время установления диагноза и у 50% пациентов с длительностью заболевания свыше 25 лет [4, 7, 8]. После рутинного клинического обследования признаки невропатии обнаруживаются примерно у 50% больных диабетом. Более детальное обследование с использованием кардиоваскулярных тестов и ЭНМГ выявляет патологические изменения со стороны нервной системы в 90% случаев [3]. Аналогичная ситуация возникает при других метаболических полиневропатиях с той лишь разницей, что соматическая патология накладывает свой отпечаток в виде сопутствующей симптоматики.

Наследственные полиневропатии отличаются дебютом в раннем возрасте, что облегчает диагностику, особенно в связи с возможностью применения генетических методов исследования. Инфекционные и аутоиммунные полиневропатии (синдром Гийена-Барре) диагностируются на основании анамнестических данных и результатов бактериологических исследований. Наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике токсических полиневропатий, потому что часто факт отравления отрицается пациентами вплоть до развития токсической аллопеции.

К редким формам полиневропатий относится РОEMS-синдром. Аббревиатура отражает 5 наиболее важных признаков болезни (англ. *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes*). Постепенно нарастающая симметрическая смешанная полиневропатия, которой сопутствуют уплотнение и гиперпигментация кожи, увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов, эндокринные нарушения (импотенция, гинекомастия, аменорея, диабет и гипотиреозидизм). Кроме этого, у пациентов наблюдаются «барабанные» пальцы, невысокая лихорадка, потливость, периферические отеки, асцит, плевральный выпот, застойные диски зрительных нервов. Обнаружение М-градиента при иммуноэлектрофорезе белков крови является маркером болезни и позволяет отнести РОEMS-синдром к группе моноклональных гаммапатий. Поскольку у больных встречается поражение костей скелета, не исключена взаимосвязь данного синдрома с миеломной болезнью, хотя при биопсии костного мозга не обнаруживаются характерные для миеломы изменения.

Поражение ПНС в рамках паранеопластического синдрома возникает вследствие иммунологических нарушений и может проявляться в виде синдрома Гийена-Барре, подострой моторной нейронопатии, подострой сенсорной нейронопатии, подострой или хронической сенсорной полиневропатии, мультиневропатии, невралгической амиотрофии, периферической вегетативной недостаточности, карциноматозной невромиопатии.

Итак, полиневропатию следует рассматривать как синдром в рамках основного заболевания, а не как самостоятельную болезнь. В связи с этим встает вопрос о топической диагностике и причинах однотипности неврологических расстройств (полиневритическая форма поражения ПНС) при различных по патогенезу заболеваниях.

Патогенез большинства форм полиневропатий остается до конца не изучен. Однако на том или ином этапе развития этих патологических состояний, вне зависимости от того, являются они результатом токсических, сосудистых, воспалительных, аутоиммун-

ных, первично дегенеративных, дисметаболических (оксидативный стресс, снижение уровня фактора роста нервов) или других процессов, поражаются как миелиновая оболочка, так и аксоны нервов [5, 10]. Среди существующих точек зрения о непосредственном механизме поражения нервных волокон превалирует невральная гипотеза, согласно которой аксонопатия и миелинопатия возникают вследствие воздействия поражающих факторов на дистальные сегменты нервных стволов. Однако данная гипотеза не объясняет избирательность вовлечения нервных волокон в патологический процесс.

В связи с этим нами был проведен сравнительный и корреляционный анализ клинических проявлений, их электрофизиологических коррелятов при травматических и дисметаболических (алкогольных, диабетических) невропатиях для усовершенствования современных представлений об их патогенезе.

Выбор данных групп пострадавших обусловлен тем, что если патогенез дисметаболических невропатий до сих пор окончательно не установлен, то травматические поражения ПНС достаточно изучены, разработаны клиничко-электрофизиологические маркеры аксонопатии (аксонотмезиса) и миелинопатии (очаговой демиелинизации) [4]. Проведено комплексное обследование (клиничко-неврологическое и ЭНМГ) 79 пациентов с диабетическими, алкогольными полиневропатиями и травматическими поражениями ПНС (контрольную группу составили 40 здоровых человек). Алкогольные полиневропатии изучались у 25 пациентов, диабетические — у 24 пациентов, в группу обследованных пострадавших с травматическими невропатиями и плексопатиями вошли 30 пациентов.

На первой стадии исследования проводили внутригрупповой качественный и количественный (оценочные шкалы, ЭНМГ) анализ клинических проявлений заболевания в зависимости от его патофизиологических особенностей. Так, для исследования полиневропатий при сахарном диабете учитывали взаимосвязи клинического паттерна не только с типом сахарного диабета, но и со стажем заболевания.

Оказалось, что статистически значимыми были следующие показатели: жалобы на онемение, зябкость ног, ограничение движений и снижение мышечной силы в дистальных отделах рук и ног; нарушения терморегуляции и результаты оценочных шкал (NIS, NSS) преобладали у пациентов со стажем сахарного диабета от 5 до 10 лет; гиперпатия в ногах, отеки, трофические нарушения и деформации конечностей — у пациентов со стажем сахарного диабета больше 10 лет. Данное обстоятельство свидетельствует в пользу дисметаболического характера поражения нервных волокон при сахарном диабете,

а не ангиопатического, на чем настаивают некоторые авторы [6, 11]. Полученные результаты ЭНМГ отражают преимущественно аксональный тип поражения чувствительных волокон нижних конечностей, что соответствует данным других авторов [8, 13].

При исследовании полиневропатий при сахарном диабете выявлено преобладание дистальной симметричной полиневропатии над другими формами поражения ПНС при диабете (асимметричная проксимальная моторная невропатия, локальные и множественные невропатии, автономные невропатии). Нарушение амплитудно-скоростных показателей нейромоторного аппарата у больных с диабетической полиневропатией свидетельствует не только об уменьшении количества функционирующих двигательных единиц в мышцах, но и о сегментарной демиелинизации в пораженных нервах, которая описана другими авторами и не может быть объяснена как вторичная реакция на атрофию аксонов [11, 12]. Данные результаты являются косвенным доказательством многочисленности патогенетических механизмов, приводящих к поражению ПНС при сахарном диабете, что приводит к неоднозначным патоморфологическим изменениям в ней и проявляется различными клиническими симптомами и синдромами [9].

Результаты, полученные при исследовании алкогольных полиневропатий, свидетельствуют о прогрессирующей аксонопатии, которая, начинаясь в чувствительных волокнах, распространяется на двигательные. Наиболее значимыми ( $p < 0,05$ ) были следующие показатели. Индекс массы тела в среднем для пациентов, длительное время употребляющих алкоголь, оказался значимо ниже по сравнению с другими группами, но необходимо отметить, что он не выходил за пределы нормальных значений ( $18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$ ), что можно объяснить тем, что практически все обследованные нами пациенты были социально-благополучные, поэтому гипотеза об алиментарном происхождении полиневропатии при хроническом алкоголизме не вполне обоснованна. Анализ частоты встречаемости симптомов и данных инструментальных и лабораторных исследований выявил наиболее значимые показатели: сопутствующие заболевания чаще встречались среди пациентов со смешанной сенсорно-моторно-вегетативной полиневропатией (90%,  $p < 0,001$ ). В среднем индексы NIS и NDS были значимо выше у пациентов со смешанной сенсорно-моторно-вегетативной полиневропатией, что соответствовало выраженной невропатии с высоким риском развития язвенно-некротического поражения конечностей и остеоартропатии, а у остальных пациентов – умеренно выраженной невропатии. Однако по данным ЭНМГ увеличение латентного периода более значимо было у пациентов с сенсомоторной полиневропатией ( $p < 0,05$ ), а

скорость проведения импульса была ниже у больных со смешанной формой алкогольной полиневропатии, что также свидетельствует о преимущественной аксонопатии и вторичной миелинопатии. Это позволяет сформировать условный ЭНМГ-паттерн алкогольных полиневропатий: преобладание снижения афферентной проводимости над эфферентной, снижение количества функционирующих двигательных единиц, формирование многоуровневых блоков невралной проводимости преимущественно в чувствительных волокнах.

Таким образом, несмотря на очевидную разницу в происхождении, алкогольные (токсические) полиневропатии во многом сходны с диабетическими не только по клиническим проявлениям, характеру развития неврологической симптоматики, но и по электрофизиологическим признакам. Данное обстоятельство, с одной стороны, свидетельствует в пользу «токсического» механизма формирования диабетических полиневропатий, а с другой стороны, подтверждает безусловный факт неспецифической реакции ПНС на любое патологическое воздействие. Однако наиболее сложным аспектом данного положения является интерпретация преимущественности аксонального поражения при диабетических и алкогольных полиневропатиях, так как невольно напрашивается возможный нейрональный механизм поражения. Установить зону первичного поражения не представляется возможным на современном уровне, поскольку даже теоретически не удастся разграничить сферы патогенности повышенного уровня сахара и алкоголя на различные участки нервной системы. Хотя на сегодняшний день существует одна четко сформулированная гипотеза Edingera (1911): формирование полиневритического типа неврологических нарушений обусловлено тем, что нервное волокно тем больше страдает, чем оно дальше от своего трофического центра.

Травмы ПНС, независимо от их степени (невротмезис, аксонотмезис и невроапраксия), отличаются первичностью аксонального и демиелинизирующего типов поражения нервных волокон, что сопровождается остро возникающими нарушениями двигательной и чувствительной функции пострадавшей конечности. Данные неврологические расстройства носили стационарный характер, но имели отчетливую тенденцию к регрессу, особенно при аксонотмезисе и невроапраксии или после оперативного лечения невротмезиса. В основе данного феномена лежит генетически обусловленная способность нейронов к регенерации, а поскольку при неогнестрельных травмах нервных стволов тела родительских нейронов, как правило, не повреждаются, даже без лечения происходит частичное восстановление утраченных функций [4].



Сравнительный анализ клинических и электрофизиологических данных всех групп пострадавших выявил качественные различия между ними. Однако данные различия естественным образом субъективны, поэтому мы применили количественный сравнительный анализ (статусметрия) [5]. Клинический опыт и количественная оценка информативности различных неврологических и электрофизиологических тестов показали, что при невропатиях любой этиологии целесообразно использовать следующие показатели: соотношение времени формирования моторного и сенсорного дефицита, динамика неврологических расстройств, паттерн ЭНМГ нарушений (степень изменения проводниковых свойств нервных волокон – снижение амплитудных и скоростных показателей). Эти диагностические критерии характеризуют основные функции ПНС и компенсаторно-восстановительные процессы, возникающие в ответ на повреждение нервов и сплетений.

Так, в группе «алкогольные полиневропатии» преобладали мужчины ( $p < 0,001$ ), средний возраст которых оказался меньше, чем у пациентов с сахарным диабетом ( $p < 0,05$ ), а индекс массы тела существенно меньше, чем у пациентов с сахарным диабетом ( $p < 0,001$ ). Жалобы на слабость в ногах, похудение

мышц преобладали у пациентов с алкогольной полиневропатией ( $p < 0,05$ ), а на острую боль в руках, ограничение движений в руках и нарушение мочеиспускания и стула – у пациентов с сахарным диабетом ( $p < 0,05$ ). Очевидно преобладание у больных с алкогольной полиневропатией трофических нарушений. Снижение или отсутствие глубоких рефлексов, в первую очередь ахиллового, наблюдалось у пациентов с алкогольной полиневропатией ( $p < 0,05$ ). Кардиоваскулярные нарушения преобладали у пациентов с сахарным диабетом ( $p < 0,05$ ). Результаты оценочных шкал значимо были выше у пациентов с диабетической полиневропатией ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более выраженном и стойком проявлении неврологических нарушений при сахарном диабете.

При проведении ЭНМГ выявлено, что основные показатели невралной проводимости с двигательных нервов рук оказались хуже у пациентов с сахарным диабетом, а с нервов нижних конечностей (в первую очередь, с малоберцового нерва) – у пациентов с алкогольной полиневропатией (за исключением чувствительных нервов) (рис. 1). Изменение в биохимическом анализе крови (трансаминаз) существенно чаще было выявлено у пациентов с алкогольной полиневропатией.

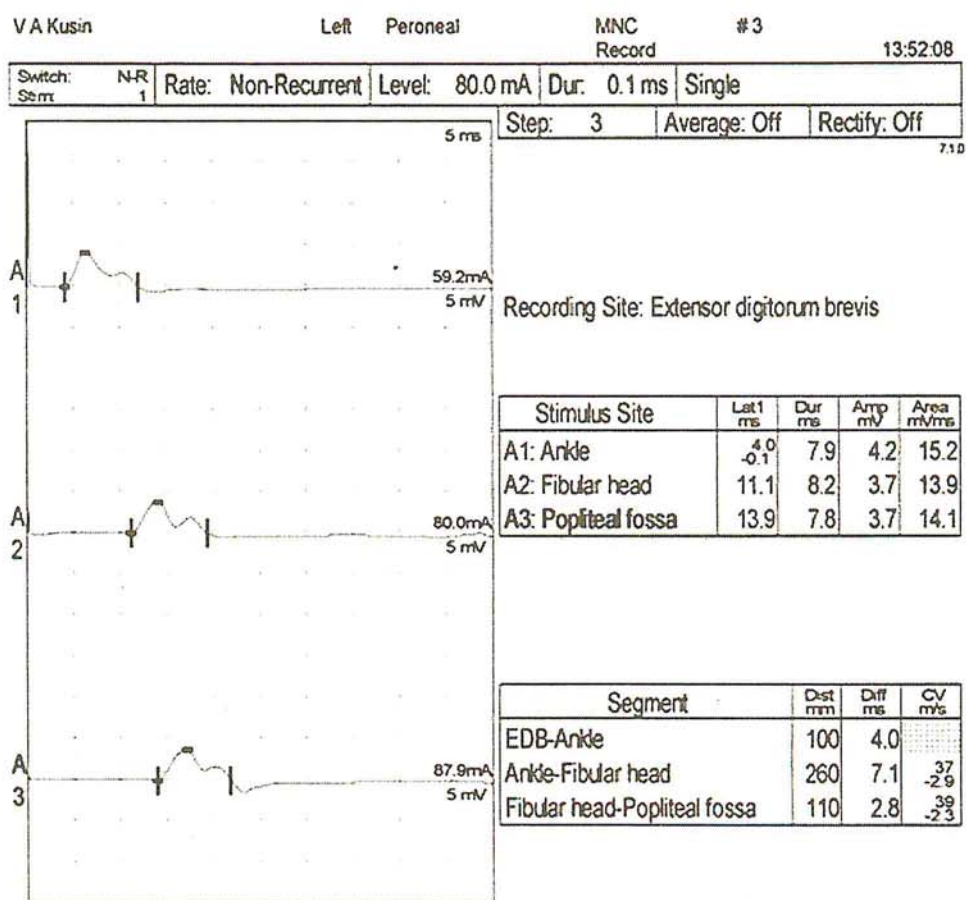


Рис. 1. Исследование скорости проведения импульса по моторным волокнам малоберцового нерва (СПИ эфф.)

Сравнительный анализ травматических и алкогольных поражений ПНС выявил: жалобы на слабость и боли в ногах гораздо реже наблюдались у пациентов с травмами ПНС ( $p < 0,05$ ), в то время как жалобы на слабость и боли в руках встречались чаще ( $p < 0,05$ ), что связано с тем, что у пациентов с травматическими невропатиями преобладали поражения нервов верхних конечностей (лучевой, срединный и локтевой). Чувствительные нарушения по типу раздражения в ногах – парестезии, жжение, онемение и покалывание – у пациентов алкогольной полиневропатией выявлялись значительно чаще ( $p < 0,001$ ). Двигательные нарушения в руках преобладали при травматических невропатиях ( $p < 0,05$ ), а в ногах – при алкогольных полиневропатиях ( $p < 0,001$ ), где также преобладали изменения глубоких рефлексов (снижение или отсутствие коленного и ахиллового рефлексов). Значимо отличался тип нарушения чувствительности: по полиневритическому типу у пациентов алкогольной полиневропатией ( $p < 0,05$ ), по невральному типу у пациентов с травмами ПНС ( $p < 0,001$ ), хотя и в том и в другом случае преобладали гипестезии. Гиперпатия нижних конечностей чаще наблюдалась среди пациентов с алкогольной полиневропатией (36%), чем среди травматических невропатий (6,7%). Снижение вибрационной чувствительности значительно чаще было выявлено у пациентов с алкогольной полиневропатией ( $p < 0,001$ ). Гипотрофия мышц рук, а также вазомоторные нарушения (цианоз, отечность, гипергидроз) кистей и рук преобладали среди травматических невропатий ( $p < 0,001$ ), среди пациентов с алкогольной полиневропатией те же симптомы чаще наблюдались в ногах ( $p < 0,05$ ). Кардиоваскулярные, гастроинтестинальные нарушения, а также нарушения терморегуляции чаще наблюдались среди пациентов алкогольной полиневропатией ( $p < 0,05$ ). Результаты оценочных шкал были существенно выше у пациентов алкогольной полиневропатией.

При проведении ЭНМГ-исследования выявлены следующие изменения: невральная проводимость на руках (в первую очередь, локтевого нерва) хуже среди пациентов травматической невропатией ( $p < 0,05$ ), на ногах невральная проводимость оказалась хуже у пациентов с алкогольной полиневропатией (в большей степени малоберцового нерва –  $p < 0,001$ ). Изменения по чувствительным нервам, а также изменения печени и поджелудочной железы при проведении ультразвукового исследования, изменения трансаминаз и триглицеридов больше выражены у пациентов алкогольной полиневропатией ( $p < 0,05$ ).

При сравнительном анализе травматических и диабетических поражений ПНС выявлено: среди пациентов с травмами ПНС преобладали мужчины (83,3%) молодого возраста ( $40,63 \pm 3,47$  года), что

значимо ( $p < 0,001$ ) отличается от пациентов с диабетической полиневропатией, где преобладали женщины, средний возраст которых составил  $61,54 \pm 2,78$ . Немаловажным являлся уровень глюкозы в крови, который составил у пациентов с диабетической полиневропатией  $10,62 \pm 0,85$  ммоль/л, а у пациентов с травмами ПНС  $5,31 \pm 0,10$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Индекс массы тела у пациентов с сахарным диабетом был выше нормы ( $29,82 \pm 0,88$ ) и статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличался от индекса массы тела пациентов с травматическими невропатиями. Так же значимо отличался и тип нарушений чувствительности.

Следует отметить, что при диабетической полиневропатии преобладали чувствительные нарушения, в то время как у пациентов с травмами ПНС преобладали двигательные нарушения – ограничение движений в руках и ногах (больше выраженное в дистальных отделах), гипотрофии и атрофия мышц. В то же время глубокие рефлексы (коленный и ахиллов) оказались более значимо снижены у пациентов с диабетической полиневропатией ( $p < 0,05$ ). Для травматических невропатий более значимо оказалось снижение температурной чувствительности в руках ( $p < 0,05$ ); для диабетических полиневропатий – снижение вибрационной чувствительности ( $p < 0,001$ ). Кардиоваскулярные, гастроинтестинальные нарушения, а также нарушения памяти и мышления чаще наблюдались у пациентов с диабетической полиневропатией, а вазомоторные нарушения конечностей (больше рук) и гипергидроз – у пациентов с травматическими невропатиями. Результаты оценочных шкал значимо отличались между данными группами пациентов ( $p < 0,001$ ), при травмах ПНС они приближаются к норме, а у пациентов с диабетической полиневропатией наиболее часто соответствовали умеренно выраженной полиневропатии. При ЭНМГ-исследовании более выраженное снижение скорости проведения нервных импульсов было выявлено у пациентов с диабетической полиневропатией, и в первую очередь по чувствительным нервам ( $p < 0,001$ ), а у пациентов с травматическими невропатиями преобладали блоки нарушения невральной проводимости преимущественно по смешанным нервам (рис. 2).

Сравнительный математический анализ различных заболеваний позволил не только выявить значимые дифференциально-диагностические критерии, но и, опираясь на изученные клинические паттерны, усовершенствовать наши представления о патогенезе отдельных нозологических форм – разработать предпосылки для формирования концепции о первично нейрональном (на спинальном уровне) генезе дисметаболических (алкогольных и диабетических) полиневропатий. Данная концепция не противоречит современным представлениям о патогенезе алкогольных и диабетических поражений нервной системы, согласно которым в первую очередь возникают из-





Рис. 3. Стадии полиневропатии и прогноз их терапии

Основные принципы лечения полиневропатий: раннее начало терапии, этиопатогенетический подход, безопасность терапии, преемственность, лечение сопутствующих заболеваний, коррекция психоневрологических расстройств.

Данный лечебный комплекс оказался более эффективным, чем монотерапия антиоксидантами (берлитион), как в отношении положительного влияния на динамику отдельных неврологических синдромов, так и в отношении снижения риска прогрессирования полиневропатий и возникновения осложнений в течении заболевания. Однако необходимо проведение дальнейших исследований для определения непосредственных механизмов поражения чувствительных и двигательных нейронов при диабете и алкоголизме с целью повышения эффективности лечения пострадавших и разработки методов профилактики дисметаболических полиневропатий.

### Литература

1. Аметов А. С., Стоков И. А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // Рос. мед. вестн. 2001. Т. 4. № 1. С. 35–40.
2. Военная неврология: учебник / Под ред. М. М. Одинака. СПб.: ВМедА, 2004. 356 с.
3. Гурьева И. В., Комелягина Е. Ю., Кузина И. В. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия. Патогенез, клиника и диагностика: метод. реком. М., 2000. 23 с.
4. Живолупов С. А., Токарева Д. В. Клинико-физиологические особенности диабетических полиневропатий // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2005. №1 (13). С. 191.
5. Живолупов С. А., Токарева Д. В. Электронейромиографическое исследование в диагностике диабетических полиневропатий // Материалы итоговой конференции Военно-научного общества курсантов и слушателей Военно-медицинской академии. СПб., 2004. С. 46.
6. Жукова Л. А., Лебедев Т. Ю., Гуламов А. А. Количественная оценка выраженности нейропатий у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение. М., 2003. 44 с.
7. Невропатии: рук-во для врачей / Под ред. Н. М. Жулева. СПб., 2005. 416 с.
8. Строчков И. А., Баринов А. Н. Диабетическая невропатия // Неврол. журн. 2000. № 1. С. 47–55.
9. Строчков И. А., Баринов А. Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврол. журн. 2001. № 6. С. 47–55.
10. Чернышова Т. Е. и др. Диабетическая нейропатия (патогенез, диагностика, лечение). М., 2005. 108 с.
11. Aguggia M. et al. Correlated study of visual evoked potentials-polyneuropathy in diabetic patients without retinopathy // Minerva. Med. 1993. Vol. 80. № 5. P. 227–231.
12. Boulton A. J. Diabetic Neuropathy. Bridgewater, 2001. P. 246.
13. Said G. Diabetic neuropathy: an update // J. Neurol. 1996. Vol. 243. № 6 P. 431–440.

## НУТРИГЕНОМИКА И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Член-корреспондент РАМН БАРАНОВ В. С., БАРАНОВА Е. В. \*

ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

им. Д. О. Отта РАМН», Санкт-Петербург,

\*Европейский институт персонифицированной профилактики,  
Ницца, Франция

**Баранов В. С., Баранова Е. В.** Нутригеномика и генетическое тестирование в профилактике и лечении сахарного диабета // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 181–188. ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН», Санкт-Петербург, 199034, ул. Менделеевская, 3; Европейский институт персонифицированной профилактики, Ницца, Франция.

В статье представлен обзор современных данных по генетике сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа, роли генетического тестирования маркерных аллельных полиморфизмов генов «предрасположенности», функционально неблагоприятные аллели которых могут предрасполагать к этим тяжелым и очень частым мультифакториальным заболеваниям. Суммированы и кратко рассмотрены гены, ассоциированные с СД1 (более 20) и с СД2 (более 50), факторы внешней среды, провоцирующие развитие этих болезней, а также системы генов, ассоциированные с наиболее частыми и тяжелыми осложнениями СД1. Отмечена большая роль нутригеномики в профилактике и в рациональном персонифицированном лечении СД. Предложены перспективные уже на сегодняшний день алгоритмы генетического тестирования наследственной предрасположенности и рассмотрены возможности персонифицированной диетотерапии в профилактике и лечении СД1 и СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет тип 1, сахарный диабет тип 2, нутригеномика, генетическое тестирование, предиктивная и превентивная медицина.

**Baranov V. S., Baranova E. V.** Nutrigenomics, gene testing in prevention and treatment of diabetes mellitus type 1 and 2 // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. №1. P. 181–188. Ott's Institute of Obstetrics & Gynecology Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russia; Institute of Preventive Medicine, Nice, France.

Overview of the present data on genetics input in the origin of diabetes mellitus (DM) type 1 and type 2, allelic polymorphisms of susceptibility genes associated with these common diseases, genetic and nutrigenomics background for prevention and feasible treatment of these severe multifactorial diseases. The genes associated with DM type 1 (altogether over 20) and DM type 2 (over 50), as well as known environmental factors provocative for these common metabolic disorders are briefly reviewed. Great impact of predictive genetic testing as well as recent conspicuous achievements in nutrigenomics of common disorders are discussed. Suggested algorithms for genetic testing supplemented with science-based gene diet amenable for prevention and rational treatment of DM type 1 & DM type 2 are presented.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, nutrigenomics, gene testing, predictive & preventive medicine.

Завершение расшифровки генома человека в ходе реализации одноименного международного проекта знаменовало начало постгеномной эры, отличительной особенностью которой является широкое внедрение генетических знаний, идей и подходов в нашу повседневную жизнь, и прежде всего в медицину (Ф. Коллинз, 1999). Последнее стало возможным благодаря появлению и стремительному развитию новой генетики, так же известной, как генетика взаимодействий [12, 14, 16, 18] или функциональная геномика» [1, 3, 5].

Все живые организмы, являясь открытыми системами, постоянно взаимодействуют с окружающей средой: биологической, социальной, электромагнитной. Все они, по сути, являются результатом этих взаимодействий. Каждый воздействующий на организм сигнал вызывает ответную реакцию, которая ре-

ализуется под контролем генов через их экспрессию и последующий синтез белка. Ведущие мировые стратегические проекты в биологии и медицине сегодня занимаются изучением этих взаимодействий (ECNIS – Европа, Environmental Genome Project – США, Epigenome – Европа). Эти исследования открывают новые перспективы в медицине, способствуют разработке высокоиндивидуальных методов лечения (персонифицированная медицина), а также методов предупреждения манифестации заболеваний еще на досимптоматической стадии их развития (предиктивная медицина).

Методическую основу этих перспективных направлений составляет тестирование генов «предрасположенности» – аллельных вариантов генов, которые вполне совместимы с ante- и постнатальным развитием человека, но при неблагоприятных

условиях могут быть причиной развития тяжелых патологических состояний и болезней [1–4]. Поиск и идентификация функционально ослабленных аллелей, изучение их структурно-функциональных особенностей, их взаимодействия с факторами внешней среды позволяют получить принципиально новую информацию о роли генома в норме и патологии.

В качестве основных разделов функциональной геномики (генетики взаимодействий) в приложении к современной медицине можно выделить фармакогеномику (анализ особенностей взаимодействия между лекарствами и генами), токсикогеномику и экогенетику (анализ роли генов системы детоксикации в нейтрализации и выведении из организма различных токсинов, промышленных и сельскохозяйственных ядов), психогенетику (анализ индивидуальных реакций генома на психологический стресс, другие социальные факторы). Некоторые практические итоги и перспективы развития этих направлений были предметом обсуждения в наших предыдущих сообщениях [1–3, 5, 14].

В последние годы большое значение в профилактике многих тяжелых болезней, в программах борьбы за активное долголетие, приобретает нутригеномика. Её основу составляет изучение индивидуальных особенностей взаимодействия между пищевыми продуктами (нутриентами) и генами, возможностей коррекции функции генов с помощью различных диет, создание путем варьирования качества питания условий не проявления врожденных ослабленных звеньев обмена – вариант третичной профилактики наследственных болезней [6]. Важным практическим итогом нутригеномики является разработка основ индивидуальной диетотерапии, учитывающей уникальные особенности генома каждого человека, его врожденную предрасположенность к различным метаболическим нарушениям, в том числе и к такой частой патологии, как сахарный диабет.

Обзору работ по изучению генетических основ сахарного диабета, роли генетического тестирования в диагностике наследственной предрасположенности к диабету и возможностей нутригеномики в предупреждении и коррекции сахарного диабета и посвящен настоящий обзор.

#### МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахарный диабет (СД) представляет собой одну из важных медико-социальных проблем современной медицины всех стран мира, включая РФ. Его частота, по среднемировым статистическим данным, неуклонно возрастает. Диабет входит в пятерку наиболее распространенных болезней современного мира [7]. В настоящее время известно более 70 моногенных синдромов, при которых отмечается клинически

выраженная толерантность к глюкозе и диагностируется та или иная форма СД. При этом на долю всех редких моногенных форм СД приходится не более 1%, тогда как подавляющее большинство СД представлено типичными мультифакториальными (мультифакторными) заболеваниями, доля наследственного компонента в которых превышает 50% [8, 9]. О полигенной природе СД свидетельствует сравнительно низкий уровень семейного риска болезни. Его многофакторную природу доказывает наличие многих достаточно хорошо известных неблагоприятных (провоцирующих) внешних факторов, которые на фоне неблагоприятного генотипа и приводят к развитию заболевания. Гены «предрасположенности» к СД широко распространены в популяциях, но при этом каждый из них сам по себе, как правило, недостаточен для развития СД. Только наличие определенных комбинаций неблагоприятных аллельных вариантов таких генов на фоне провоцирующих внешних факторов среды может приводить к тому или иному типу СД. Клинически достаточно четко различают два основных типа СД: СД типа 1 (СД1), который по своему генезу рассматривается как типичное аутоиммунное заболевание, и СД типа 2 (СД2) – результат клинического проявления сложного метаболического синдрома.

**1. Генетические детерминанты СД1.** СД1 (инсулинзависимый СД) – широко распространенное, тяжело протекающее заболевание, не редко приводящее к ранней инвалидизации и смерти. Согласно современным представлениям, предрасположенность к СД1 формируется еще в пренатальном периоде и является результатом нарушений механизмов иммунологической толерантности в тимусе. В результате этих нарушений не происходит самоуничтожения (апоптоз) части аутореактивных Т-клеток, которые начинают атаковать некоторые собственные белки, воспринимая их как чужеродные [10].

Генетическая предрасположенность к развитию СД1 рассматривается как комбинация функционально неблагоприятных аллелей самых разных групп генов. Для многих таких генов хорошо установлен полиморфизм, четко идентифицированы неблагоприятные аллели. Выделяют следующие основные группы генов «предрасположенности» к СД1:

1) гены главного комплекса гистосовместимости HLA, ответственные за продукцию, транспорт и представление на клеточных мембранах соответствующих антигенов (HLA, класс II и III);

2) гены, контролирующие продукцию цитокинов (IL-1, IL-1R1, IL1N1, TNF- $\alpha$ );

3) ген инсулина – INS;

4) гены, включающие механизмы деструкции, защиты и репарации  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы (MnSOD, HSP-70, iNOS).

Ведущая роль в клеточной гибели  $\beta$ -клеток, продуцирующих инсулин, отводится генам HLA класса III – DQA1 и DQB (DR3, DR4), вклад которых в развитие СД1 в различных популяциях составляет 30–40% [7, 10]. Известно, что молекулы гетеродимеров, образуемых  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепями, которые кодируются генами DQA1 и DQB1 соответственно, играют важную роль в наследственной предрасположенности к СД1. Для этих генов характерен значительный полиморфизм, приводящий к появлению множества аллелей (19 – для гена DQA1 и 35 – для DQB1) [10].

В серии работ, выполненных под руководством проф. В. В. Носикова, по изучению частот аллелей генов DQA1 и DQB1 у больных СД1 и у здоровых индивидуумов русского происхождения было установлено неслучайное распределение аллелей и выявлены аллельные ассоциации, близкие по частотам к таковым в других европейских популяциях. Так, у больных СД1 достоверно чаще, по сравнению с контролем, встречались аллели DQA1-0301, 0401 и DQB1-0201, 0302 и достоверно реже аллели DQA1-0101, 0201 и DQB1-0503, 0602, 0603, 0301 [10, 11].

Наиболее «диабетогенные» аллели DQA1 кодируют остаток аргинина в положении 52  $\alpha$ -цепи (Arg52<sup>+</sup>). Для «диабетогенных» аллелей DQB1 характерна замена нуклеотидов, приводящая к отсутствию аспарагина в положении 57  $\beta$ -цепи (Asp57<sup>-</sup>). Эти аллели были условно обозначены как *предрасполагающие* (S) к СД1, а их антиподы (Arg52<sup>-</sup> Asp57<sup>+</sup>) – как *предохраняющие* (P). «Предрасполагающие» аллели обнаружены у 80% больных СД1, у которых они встречались почти вдвое чаще, чем у здоровых. Наиболее высокие показатели риска были получены при учете сочетанных комбинаций аллелей этих двух генов HLA-локуса. Так, гомозиготы по всем четырем «предрасполагающим» аллелям генов DQA1 и DQB1 у больных СД1 составили 52%, а в контроле – только 4% [10]. Рассчитанный авторами этих работ абсолютный риск развития СД1 у русских с таким генотипом составил 2.54 и оказался в 13 раз выше, чем в среднем для общей популяции г. Москвы. При наличии только трех S-аллелей абсолютный риск снижался сразу до 0,4, в то время как для русской популяции в целом он ниже 0,05 [Gavrilov et al., 1994]. Существенные межпопуляционные и этнические различия частоты СД1, как было установлено, достаточно четко коррелируют с частотами «предрасполагающих» аллелей DQA1 и DQB1 [19], что лишнее свидетельствует о ведущей роли наследственности в генезе СД1.

Выявленные аллели генов DQA1 и DQB1, безусловно, играют наиболее важную роль в возникновении СД1, в связи с чем HLA-локус получил обозначение IDDM1 (Insulin Dependent Diabetes Mellitus).

Данный локус определяет почти 35% семейного наследования СД1 и обладает самой высокой среди других IDDM-локусов величиной MLS (отношение риска развития заболевания у потомков больных СД1 к общепопуляционному риску) – 33–34 [10].

Помимо локуса IDDM1, расположенного в коротком плече хромосомы 6 (6p21.31), методом полного геномного поиска идентифицировано еще свыше 20 хромосомных локусов, определяющих наследственную предрасположенность к СД1 (табл.1).

Первый по значимости «не-HLA»-локус предрасположенности находится в хромосоме 11 (11p15.5) и соответствует гену инсулина (INS). Полиморфизм, обусловленный небольшим числом коротких tandemных (VNTR) повторов (класс I), определяет предрасположенность к СД1. Напротив, аллели INS класс III (большое число VNTR) оказывают доминантный протективный эффект [19]. В целом неблагоприятные аллели гена INS ответственны за 5–15% семейных случаев СД1. При совместном тестировании локусов IDDM1 и IDDM2 возможно досимптоматическое выявление 40–60% лиц группы риска с наследственной предрасположенностью к СД1.

Высокая частота семейного риска СД1 (более 10%) показана IDDM8 (6q27) и IDDM10 (10p11.2). Поиск конкретных генов и их аллельных вариантов, определяющих наследственную предрасположенность к СД1, продолжается. Такие гены-кандидаты уже идентифицированы для локуса IDDM4 (LRP5), IDDM6 (DCC), IDDM12 (CTLA4), IDDM15 (TNF), IDDM17 (FAS), IDDM18 (IL12B). Кроме того, в результате геномного сканирования, проведенного на коллекциях семей европейского происхождения, в группу генов «предрасположенности» к СД1 были отнесены GSK, NOS2, CD4, IL18, сцепление полиморфных маркеров которых с СД1 еще требует уточнения (табл. 1).

Масштабные исследования проводятся и по поиску ассоциаций определенных генов с частыми осложнениями СД1 [10, 11]. В частности, показана ассоциация с диабетической нейропатией (ДНП) полиморфных маркеров Ala(-9)Val гена супероксиддисмутазы-2 (SOD2), Arg213Gly (SOD3), T(-262)C гена каталазы (CAT), а также полиморфизма 4G/5G промоторной области гена NO-синтазы (NOS2). Эти результаты позволили предположить важную роль окислительного стресса в возникновении ДНП у больных СД1 [10].

Другое грозное осложнение СД1 – диабетическая нефропатия – не связано с окислительным стрессом, но ассоциировано с полиморфными вариантами генов, контролирующих тонус сосудов (I/D – ген ACE; 4a/4b гена NOS3), а также играющих важную роль в метаболизме и транспорте липидов (I/D – APOB; e2/e3/e4 APOE) [10].

Локусы, определяющие генетическую предрасположенность к СД1 [7, 10]

Локус	Ген-кандидат	Хромосомная локализация	$\Lambda s$	Семейный риск СД1, %
IDDM1	HLA	6q21.3	2.60	32–42
IDDM2	INS	11p15.5	1.29	10–12
IDDM3	–	15q26	–	–
IDDM4	LRP5	11q13	1.07	2
IDDM5	–	6q25	1.15	5
IDDM6	DCC	18.q21	1.10	4
IDDM7	–	2q31	1.13	5
IDDM8	–	6q27	1.17	13
IDDM9	–	3q21-q25	1.26	8
IDDM10	–	10p11.2	1.56	14
IDDM11	–	14q24-q31	–	–
IDDM12	CTLA4	2q32.1-q33	1.61	–
IDDM13	–	2q33-q34	1.60	–
IDDM15	TNDM	6q21	1.34	–
IDDM16	–	14q32.3	–	–
IDDM17	FAS	1q22.3	–	–
IDDM18	IL12B	5q31-q33	–	–
GCK	GCK	7p	–	–
NOS2	NOS2	17q11.2	–	–
CD4	CD4	–	–	–
IL18	IL18	11q22.2-q22.3	–	–

2. **Экзогенные факторы риска СД1.** Два важных обстоятельства указывают на существенную роль провоцирующих внешних (экзогенных) факторов в генезе СД1: выраженная, доходящая до 65% дискордантность СД1 у генетически идентичных близнецов в течение 15 лет после начала заболевания у одного из сибсов и быстрое увеличение частоты СД1 во 2-й половине XX века, отнюдь не коррелирующее с числом особей, имеющих наследственную предрасположенность. Наконец, следует отметить, что далеко не все индивидуумы, имеющие весь набор известных неблагоприятных аллелей генов «предрасположенности» к СД1, действительно заболевают, и, наоборот, отсутствие этих неблагоприятных аллелей не является полной гарантией от СД1 [19].

Так, результаты многолетних наблюдений и генетических исследований в Финляндии указывают на то, что доля лиц с высоким риском СД1 по генам локуса HLA снизилась на 20%, при этом соответственно существенно возросла доля лиц с «протективным» HLA-генотипом (см. выше). Наряду с этим, вопреки ожиданиям, за последние 30 лет в стране резко увеличилась частота СД1. Естественно предположение, что такой подъем заболеваемости СД1 определяется действием каких-либо неблагоприятных внешних факторов [19].

К числу последних в настоящее время относят вирусные инфекции, токсины и особенности диеты (вскармливания) новорожденных. Отмечено также, что любые врожденные или перинатальные болезни, провоцирующие развитие аутоиммунных состояний, уже у новорожденных могут дать начало антителам к  $\beta$ -клеткам островков поджелудочной железы.

Таким образом, сама по себе наследственная отягощенность или только внешние факторы недостаточны для развития СД1. Болезнь, как правило, развивается у генетически предрасположенных индивидуумов на фоне действия неблагоприятных внешних факторов. Взаимодействие неблагоприятных и еще до конца неидентифицированных генетических детерминант с провоцирующими и так же пока недостаточно изученными факторами внешней среды создает условия для высокой вероятности развития СД1. Вместе с тем складывается впечатление, что уже на современном уровне наших знаний СД1 может быть предотвращен или его манифестация может быть существенно отсрочена путем внесения определенных изменений в условия, в которых живет такой индивидуум, в его образ жизни, питание. Путем тестирования соответствующих полиморфных маркеров уже известных генов-кандидатов можно выявить до 60% лиц с наследственной предрасположенностью к СД1. Проблема, однако, заключается в том, что



можно предложить индивидуумам группы риска для предотвращения или существенной отсрочки развития болезни. Мы вернемся к рассмотрению данной проблемы в заключительном разделе обзора.

**3. Генетические детерминанты СД2.** СД2 (инсулиннезависимый СД) обычно возникает как осложняющий симптомокомплекс, связанный с переяданием, ожирением, гиперинсулинизмом. Характерными для него также являются: отсутствие специфических антител к  $\beta$ -клеткам островков Лангерганса, инсулина в поджелудочной железе, значительная частота семейных форм (в отличие от СД1, при котором частота семейных форм не превышает 2–6%) [13, 15].

Патогенетическую основу СД2 составляет гиперинсулинемия/инсулинорезистентность. Остается, однако, не ясным, что является первичным в генезе СД2 – инсулинорезистентность или дефект функции  $\beta$ -клеток. Существует немногочисленная (1–2%) группа больных СД2 с мутациями генов, принимающих непосредственное участие в обмене глюкозы и в синтезе инсулина. Однако в своем подавляющем большинстве причины СД2 остаются невыясненными. Поэтому уже в первых молекулярно-генетических исследованиях СД2, при анализе генных сетей этого заболевания, учитывались как факторы, нарушающие секрецию инсулина и влияющие на метаболизм глюкозы, так и факторы, определяющие активность самого инсулина. К первым относятся мутации *INS*-гена, гена глюкокиназы, транспортера глюкозы-4, рецептора сульфонилмочевины и некоторые др. Вторая группа представлена генами инсулинового рецептора, гексокиназы, транспортера глюкозы-2, субстратом-1 *IGF $\beta$*  [8].

Особый интерес для точной молекулярной диагностики СД2 могут представлять мутации, затрагивающие А- и В-цепи зрелого инсулина, приводящие к недостаточности или частичной функциональной неполноценности гормона. Мутации в сайте, соответствующем С-пептиду, нарушают нормальный процессинг гормона, вследствие чего вместо зрелого инсулина образуется неактивный проинсулин, что ведет к гиперпроинсулинемии [9, 13]. Другим важным кандидатом является ген рецептора инсулина, продукт которого представляет собой трансмембранный белок – рецептор, локализованный в плазматических мембранах клеток-мишеней многих тканей. Гетерозиготы по мутантным (полиморфным) вариантам этого гена обнаруживают сниженную способность к связыванию инсулина и, соответственно, имеют повышенное содержание глюкозы крови. Последний признак характерен и для мутаций генов, продукты которых обеспечивают транспорт глюкозы в ткани. Однако, как показывает опыт, сами по себе мутации этих генов редко бывают достаточными для возникновения СД2. Скорее всего, они выступают в роли

генетических триггеров, для реализации патологического эффекта которых необходимо наличие неблагоприятных полиморфизмов (аллелей) других генов, а также действие пока мало изученных повреждающих факторов внешней среды.

В последнее время методом картирования количественных признаков – QTL (quantitative trait locus) – было установлено достоверное генетическое сцепление СД2 с семью различными локусами на хромосомах 1, 2, 3, 10, 12 и 18 [9]. Важная информация о локализации и природе самих генов «предрасположенности» к СД2 была получена также с помощью просеивающего анализа однонуклеотидных повторов генома (SNP) в программе *NarMap* – метод множественного анализа односайтового полиморфизма. Идентификация самих генов «предрасположенности» внутри этих локусов представляет, однако, значительные трудности в связи с возможностью генных (эпистатических) взаимодействий, меняющих вклад генов-кандидатов в генез заболевания при различных внешних воздействиях, а также у лиц разного возраста. Наконец, гены «предрасположенности», установленные для больных СД2 в одних популяциях, зачастую не обнаруживали сцепления с СД2 при генетическом анализе других популяций, что свидетельствовало о разном вкладе наследственных детерминант в СД2 у лиц разного этнического происхождения. Тем не менее, к настоящему времени уже идентифицировано в общей сложности более 50 генов «предрасположенности» (чувствительности) к СД2 (табл. 2) [17]. Но для многих из них остается неясным, в какой мере они действительно вовлечены в этиопатогенез СД2, а в какой они отвечают за многочисленные осложнения в системах липидного обмена, водно-солевого гомеостаза, регуляции сосудистого тонуса, на фоне которых обычно и развивается СД2.

**4. Нутригеномика и диабет.** Действие любого аллеля на фенотипический признак или его вклад в патологический процесс следует рассматривать в рамках его взаимодействия с другими генами и факторами внешней среды, которые могут существенно влиять на процессы экспрессии генов и функции соответствующих белков. Важное, а зачастую решающее место в регуляции функций генома, и прежде всего экспрессии генов, принадлежит питанию, точнее, тем разнообразным химическим веществам, которые поступают с пищей. Учитывая уже имеющийся клинический опыт, нет сомнения в том, что качеству и режиму питания принадлежит важное место в этиологии, патогенезе и в лечении СД. В настоящее время, когда генетика СД изучена уже достаточно детально, представляется вполне оправданным мнение авторитетных специалистов о том, что именно от нутригеномики следует ожидать

Гены-кандидаты, определяющие предрасположенность к СД2 [17]

№	Ген	Название	Хромосома	Функция
1	ABCC8	Рецептор сульфонил -мочевины	11p15.1	Калиевые каналы
2	ACP1	Кислая фосфатаза-1	2p35	Фосфатаза
3	ADA	Аденозиндезаминаза	20q13.11	Энзим пуринового обмена
4	ADRB2	Адренэргический рецептор-2	5q32-34	Рецептор катехоламина
5	ADRB3	Адренэргический рецептор-3	8p12- p11.2	Регуляция липолиза
6	AGRP	Гомолог белка агути	16q22	Антагонист меланокортина
7	APM1	Адипонектин (ACDC)	3q27	Гормон адипоцитов
8	CPN10	Кальпаин 10	2q37.3	Протеаза цистеина
9	ENRP1	Гликопротеин PC-1	6q22-q23	Ингибитор инсулинового сигнала
10	FABP2	Белок связывания жирных кислот	4q28-q31	Транспортер в/м жирных кислот печени
11	FATP4	Транспортер жирных кислот SLC27A4	Хр.9.	Транспортер в/м жирных кислот
12	FOXc2	Фактор транскрипции	16q11.24.3	Регулятор метаболизма адипоцитов
13	FRDA	Фратаксин	9q13	Транспорт ионов в митохондриях
14	GC	Белок связывания витамина D	4q12	Регуляция уровня инсулина через витамин D
15	GCGR	Рецептор глюкагона	17q25	Гомеостаз глюкозы
16	GCK	Глюкокиназа печени	7q15-p13	Фермент гликолиза
17	GFPT2	Глютами:фруктоза 6-Р аминотрансфераза	5q34-q35	Биосинтез гексозамина
18	GHRL	Грелин	3p26-p25	Гормон, гомеостаз энергии, питания
19	GNB3	Гуанин-нуклеотид связывающий белок	12p13	Сигнал тучности
20	CYS1	Гликоген-синтаза	19q13.3	Фермент, нарушение синтеза гликогена
21	HNF1	Печеночный ядерный фактор-1	12q24.2	Фактор транскрипции, гомеостаз холестерина
22	HNF4A	Печеночный ядерный фактор-4	20q12-q13.1	Фактор транскрипции, запасы гликогена в печени
23	IAPP	Амилоидный белок инсулина-Амилин	12p12.3p12.1	Гормон, глюкоза в поджелудочной железе
24	IGF1	Инсулиновый фактор роста-1	12q22-q24.1	Гормон роста
25	IL6	Интерлейкин-6	7q21	Цитокин
26	INS	VNTR инсулинового гена	11p15.5	Регуляция обмена глюкозы
27	INSR	Рецептор инсулина	19p13.2	Рецептор
28	IPF1	Промоторный фактор инсулина	12q12.1	Связь с промотором
29	IRS1	Субстрат рецептора инсулина-1	2q36	Сигнал трансдукции
30	IRS2	Субстрат рецептора инсулина-2	13q34	Сигнал трансдукции
31	KCNJ11	Калиевые прямые каналы Kir6-2	11p15.1	Калиевые каналы
32	LIPC	Печеночная липаза	15q21-q23	Регуляция липидов
33	LIPE	Гормон-чувствительная липаза	19q13.1-q13.2	Высвобождение жирных кислот
34	LPL	Липопротеин липаза	8p22	Энзим; хиломикроны, триглицериды
35	MAP-K8IP1	Митоген, активатор протеинкиназы 8-взаимодействие с белком 1	11p12p11.2	Сигнал трансдукции
36	NeuroD1	NeuroD/BETA2	2q32	Транскрипционный фактор
37	PAI1	Ингибитор активатора плазминогена	7q21.2-q22	Свертывание крови
38	PCK1	Фосфоэнолпируваткарбоксикиназа 1	20q13.31	Регуляция глюкогенеза
39	PGS1	Рецептор активации пролиферации пероксисом	14p15.1	Фактор транскрипции
40	PIK3R1	Регулятор субъединицы p85 фосфоинозитид-3-киназа	5q13	Клиренс глюкозы
41	PON2	Пароксоназа-2	7q21.3	Обмен глюкозы
42	PPARG	Рецептор $\gamma$ -2 пероксисом	3p25	Обмен глюкозы и липидов
43	PP1R3A	Субъединица 3A фосфатазы 1	7q11.23-q21.11	Обмен гликогена
44	RORC	RAR-рецептор C	1q21	Ядерный гормон, иммунный ответ
45	RRAD	Ras-белок диабета	16q22	Иммуночувствительность
46	SLC2A2	GLUT2-глюкоза	3q26.1-q26.3	
47	SLC2A4	GLUT2-глюкоза	17p13	Транспортер глюкозы
48	TCF7L2	Фактор транскрипции		Регулятор уровня глюкозы в крови
49	TNF	Фактор некроза опухоли	6p21.3	Провоспалительный цитокин
50	UCP2	Прерывающий белок 2	11p13	Митохондриальный транспортер

наиболее важных успехов в профилактике и лечении СД как 1, так и 2 типа [17, 18, 20]. Именно с помощью питания, точнее, строго «персонифицированной» диеты, составленной на основании результатов тестирования аллельных вариантов генов «предрасположенности», представляется реальным отсрочить время манифестации заболевания и даже лечить его. Рассмотрим уже существующие успехи диетотерапии в предупреждении СД и некоторые перспективы нутригеномики в этом направлении.

Проведенное несколько лет назад уникальное эколого-нутриционное (пищевое) исследование в 40 странах мира показало, что частота СД1 находится в прямой зависимости от энергетической ценности потребляемой пищи и в обратной – от доли растительной пищи в ежедневном рационе человека. На основании анализа уже имеющихся мировых данных основные пищевые продукты по степени их риска для развития СД1 подразделены на 3 основные группы: молоко и молочные продукты ( $r=0,80$ ,  $p<0,0001$ ), мясо ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ), крупы ( $r=-0,64$ ,  $p<0,001$ ) [19]. Особенно важное значение в плане профилактики СД1 имеет питание в первые годы жизни ребенка. Обращено внимание на выраженный протективный эффект в отношении СД1 грудного молока, что позволяет настоятельно рекомендовать его использование при переводе ребенка на различные питательные смеси.

Важно также отметить, что провоцирующий СД1 эффект коровьего молока и молочных смесей, равно как и питательных зерновых (крупяных) прикормов для новорожденных, обычно проявляется только при наличии определенной наследственной предрасположенности. Так, установлено, в частности, что антитела к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы определяются преимущественно у детей, имеющих неблагоприятные сочетания «предрасполагающих» S-аллелей генов DQA1 и DQB1 (см. раздел 1). На фоне неблагоприятных аллелей INS-гена существенно чаще развивается СД1 и в случае употребления животных белков, главным образом мяса. Провоцирующим СД1 фактором является также повышение калорийности питания.

Решающая роль в первичной профилактике СД1 должна принадлежать нутригеномике.

На основании уже имеющихся генетических данных может быть предложена следующая схема (алгоритм) первичной профилактики СД1. На 1-м этапе необходимо провести молекулярно-генетическое тестирование уже известных генов «предрасположенности» (DQA1 и DQB1, INS и некоторых др., см. табл. 1) На 2-м этапе на основании полученных результатов составляется пищевой рацион, оптимальный для конкретного ребенка. На 3-м – проводится мониторинг детей группы высокого наследственного риска СД1.

При наличии СД1 тестирование соответствующих полиморфных маркеров генов окислительного стресса (- SOD2, SOD3, CAT, NOS2) позволяет оценить вероятность развития и профилактировать полинейропатические осложнения. Тестируя полиморфизм генов, контролирующих сосудистый тонус (ACE), а также ряда генов липидного обмена (APOB, APOE), можно определить вероятность развития диабетической нефропатии и начать своевременную индивидуальную профилактику.

Не менее важен потенциальный вклад генетического тестирования и нутригеномики в профилактику и лечение СД2. Известно, что у одних больных СД2 легко корректируется диетой, изменением образа жизни или назначением тех или иных препаратов, в зависимости от результатов лабораторных тестов. У других – такое лечение оказывается малоэффективным. Считается поэтому, что решающим фактором на пути оптимизации лечения, его персонификации, является молекулярно-генетическое тестирование генов «предрасположенности» [17, 20]. Естественно, что сведения о генетических особенностях индивидуума, полиморфных аллельных маркерах генных сетей СД2, следовало бы, так же как и в случае СД1, иметь уже при рождении. Такая информация, полученная заранее, позволяет глубже понять особенности реакции индивидуального организма на диету и другие внешние факторы, и в том числе оптимизировать лекарственную терапию заболевания.

Неоднократно отмечаемый многими стремительный рост тучности и неизменно сопутствующего ожирению СД2 свидетельствует не только о наличии генетической предрасположенности к этим недугам у значительной части населения планеты, но и о том, что с помощью специальных диет и здорового образа жизни можно реально воздействовать на эти грозные демографические показатели [14, 20].

Как уже отмечалось, генная сеть СД2 включает несколько самостоятельных групп, контролирующих не только метаболизм глюкозы, но и обмен инсулина, липидов, водно-солевой гомеостаз тканей, давление крови, иммунные реакции и пр. Логично предполагать, что у каждого больного, особенно на ранних стадиях СД2, в определенной мере будет страдать та или другая генетически и соответственно функционально наиболее ослабленная метаболическая система. Поэтому своевременное выявление генетически слабого звена – необходимое условие правильно организованной персонифицированной лекарственной и диетотерапии СД2.

Таким образом, как и в случае СД1, система профилактики СД2 должна начинаться с тестирования аллельных вариантов генов «предрасположенности», с последующим отбором лиц групп высокого риска и их научно обоснованным мониторингом. Определенная сложность в отношении СД2 заключается в его достаточной генетической «размытости».

Поэтому, учитывая сравнительно высокую частоту семейных случаев СД2, логично уже на 1-м этапе провести генетическое тестирование больного в семье высокого риска СД2, определить у него этиологически наиболее вероятные сочетания неблагоприятных аллелей и только затем тестировать систему генетического их у ребенка.

Следует, однако, иметь в виду, что генетика СД, равно как и генетика других мультифакториальных заболеваний, несмотря на очевидные успехи в идентификации генов «предрасположенности», все еще находится в начале своего пути. Сложность генетических взаимодействий, наличие метаболических «буферных» систем (компенсация функциональной неполноценности одного аллеля другим геном той же метаболической цепи), эпигенетические факторы (метилирование цитозинового нуклеотида, ремоделирование хроматина) существенно затрудняют объективную интерпретацию результатов генетического тестирования. Тем не менее, только по пути масштабных генетических исследований отдельных индивидуумов, с помощью анализа популяционных частот генов-кандидатов мультифакториальных заболеваний, всестороннего изучения их ассоциаций с соответствующими болезнями можно приблизиться к широкому внедрению данных современной генетики в медицину [17, 18]. На этом основании вполне оправдано и широкое использование уже имеющихся данных по генетике СД1 и СД2 для профилактики и лечения этих тяжелых мультифакториальных заболеваний. Важная роль в их лечении, особенно СД2, принадлежит нутригеномике, которая предоставляет большие возможности для улучшения качества жизни путем прогностического тестирования генов, ассоциированных с определенными компонентами пищи. Необходимы дальнейшие масштабные исследования взаимодействий ген – диета – заболевание в условиях международного сотрудничества и на различных популяциях для разработки более детальных программ персонализированных диетотерапий для больных СД2. Согласно существующему мнению, именно специалисты по нутригеномике трансформируют высокую науку генетику в практику и смогут оптимизировать здоровье пациентов [18].

#### Литература

1. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб., 2000. 271 с.
2. Баранов В. С., Айламазян Э. К. Молекулярная медицина – новое направление в диагностике, профилактике и в лечении наследственных и мультифакториальных болезней // Мед. академ. журн. 2001. Т. 1. № 3. С. 33–43.
3. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э. Геном человека как научная основа предиктивной медицины // Геномика – медицине / Ред. В. И. Иванов и Л. Л. Киселев. М., 2005. С. 361–380.
4. Баранов В. С., Хавинсон В. Х. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакторным заболеваниям. Генетический паспорт. СПб.: ИКФ-Фолиант, 2001. 48 с.
5. Баранова Е. В. ДНК: знакомство с собой, или Как продлить молодость. М., 2006. 222 с.
6. Бочков Н. П. Клиническая генетика. М., 2001. 447 с.
7. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Щербачева Л. Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М., 2002. С. 391.
8. Косякова Т. В., Кондратьева Е. И., Тарасенко Н. В., Пузырев В. П. Сахарный диабет: генетические аспекты и возможности современной диагностики заболевания и его осложнений // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск, 2003. С. 107–115.
9. Мазуров В. И., Шавловский М. М. Генетика мультифакториальных заболеваний. Диагностическое и прогностическое значение эндогенных факторов риска // Мед. академ. журн. 2006. Т. 6. № 1. С. 73–82.
10. Носиков В. В. Генетика сахарного диабета типа 1 // Геномика – медицине / Ред. В. И. Иванов, Л. Л. Киселев. М., 2005. С. 281–311.
11. Носиков В. В., Серегин Ю. А., Титович Е. В. и др. Генетический анализ семей с сибсами, больными сахарным диабетом типа 1 // Сахарный диабет. 2002. №1. С. 34–37.
12. Пузырев В. П. Геномная медицина: настоящее и будущее // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск, 2003. Вып. 3. С. 3–26.
13. Ружаткина Л. А. Эволюция принципов лечения сахарного диабета 2 типа: от воздействия на симптомы до коррекции их молекулярных механизмов и вторичной сердечно-сосудистой профилактики. Или о механизмах кардиопротекции сахароснижающей терапии // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск, 2003. С. 116–119.
14. Baranova H. Genomics and personalised prevention programmes and long way ahead. A brief overview // J. Eur. Antiaging Med. 2005. № 1. P. 16–18.
15. Barroso I. Genetics of type 2 diabetes // Diabet. Med. 2005. Vol. 22. № 5. P. 517–535.
16. Collins Fr. S. Shattuck lecture—Medical and Social consequences of the Human Genome Project // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. № 1. P. 28–37.
17. Kaput J., Noble J., Hatipoglu B. et al. Application of nutrigenomic concepts to Type 2 diabetes mellitus // Nutr. Metab & Cardiovasc. Diseases. 2007. Vol. 17. P. 89–103.
18. Kaput J., Ordovas J. M., Ferguson L. et al. The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health // Brit. J. Nutrition. 2005. Vol. 94. P. 623–632.
19. Muntoni S., Muntoni S. Gene – nutrient interactions in type 1 diabetes // Nutrigenetics & Nutrigenomics / Sinopoulos A. P., Ordovas J. M. (eds). Karger, Basel, Freiburg, Paris, London, 2004. P. 188–209.
20. Roche H. M., Phillips C., Gidney M. J. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics // Proc. Nutr. Soc. 2005. Vol. 64. № 3. P. 371–377.

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ И МАКУЛОПАТИЯ (ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ)

БАЛАШЕВИЧ Л. И.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»,  
Санкт-Петербург

**Балашевич Л. И.** Диабетическая ретинопатия и макулопатия (патогенез, классификация и методы лечения) // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 189–197. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 193015, ул. Кирочная, 41.

В обзорной статье рассматриваются вопросы патогенеза, классификация и методы лечения осложнений сахарного диабета – диабетической ретинопатии и макулопатии. Отмечено, что главным патогенетическим звеном нарушений зрения при сахарном диабете является гипергликемия, глюкозотоксичность и нарушение микроциркуляции сосудов глаза. Среди методов лечения диабетической ретинопатии основное внимание уделено стабилизации течения сахарного диабета и современным лазерным, хирургическим и медикаментозным методам лечения.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, диабетической ретинопатия, макулопатия, патогенез, лечение.

**Balashевич L. I.** Diabetic pethinopathy and maculopathy (pathogenesis, classification and treatment) // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 189–197. Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg, 193015.

The paper is reviewed the pathogenesis, classification and treatment of complications of diabetes mellitus, namely diabetic rethinopathy and maculopathy. The hyperglycemia, glucose toxicity and disturbances of the eye microcirculation were observed as the main pathogenetic chain of vision disorders in diabetes mellitus. Among of the treatment methods of diabetic rethinopathy the author specified stabilization of diabetes mellitus stage and modern lazer, surgical and drug therapy.

*Key words:* of diabetes mellitus, diabetic rethinopathy, maculopathy, pathogenesis, classification, treatment.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является распространенным сосудистым осложнением сахарного диабета (СД) и занимает одно из первых мест среди причин, приводящих к полной потере зрения. Распространенность СД в развитых странах составляет 4–17% от общей популяции. Количество больных СД и диабетической ретинопатией ежегодно увеличивается.

Несмотря на совершенствование методов контроля сахара в крови и существующие методы лечения диабетических поражений органа зрения (лазерная и витреальная хирургия, множество различных медикаментозных препаратов), ДР продолжает оставаться причиной большинства случаев слепоты и инвалидности в мире [19]. Драматизм положения заключается в том, что на ранних стадиях ДР человек не испытывает практически никаких проблем со зрением и поэтому не обращается к офтальмологу. Кроме того, при СД 2 типа диабетическая ретинопатия может быть установлена раньше, чем будет диагностирован сахарный диабет.

Многочисленными исследованиями установлено, что вероятность появления ДР в значительной степени зависит от длительности заболевания сахарным диабетом. Так, при продолжительности СД около 2 лет ретинопатия обнаружена только у 2–7% больных СД 1 типа [39]. При продолжительности СД от 10 до 15 лет ДР выявляется уже у 50% больных, а при сроке более 20 лет диабетическая ретинопатия диагностируется в 75–90% случаев.

### ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Гипергликемия – ключевой фактор развития диабетической ретинопатии. Повреждающее воздействие повышенного уровня сахара в крови на микроциркулярное русло, в том числе и на сосуды сетчатки, связывают с активацией некоторых биохимических процессов, протекающих в условиях гипергликемии: неферментного гликирования белков, полиолового пути метаболизма глюкозы и прямой глюкозотоксичности [59, 60].

Длительное и неконтролируемое воздействие глюкозы на различные структуры клеток тканей и органов при СД получило определение «глюкозотоксичность». Глюкозотоксичность связана с активацией фермента протеинкиназы С, вызывающей пролиферацию клеток и ангиогенез, а также со способностью высоких концентраций глюкозы нарушать экспрессию генов, ответственных за синтез протеогликанов [37]. Гипергликемия может изменять биохимический процесс, активировать полиоловый путь метаболизма глюкозы, что обуславливает выработку сорбитола. Это вызывает утолщение базальной мембраны, нарушение функции перицитов, эндотелиальных клеток в ретинальных капиллярах [34]. Накопление сорбитола и других полиоловых соединений вызывает изменения структуры сосудистой стенки, что приводит к расширению капилляров. Локальное рас-

ширение капилляров – микроаневризмы – основной признак диабетической ретинопатии [13, 35, 40]. Разрыв межклеточных контактов ведет к пропотеванию липидов плазмы и протеинов. Усиление кровотока у пациентов с ДР может приводить к повреждению эндотелиальных клеток. Повреждение эндотелия, усиление агрегации тромбоцитов и активация факторов коагуляции способствуют образованию микротромбов. Вследствие окклюзии сосудов возникает гипоксия сетчатки, что стимулирует выброс вазопротеративных факторов и провоцирует рост пролиферативной ткани и новообразованных сосудов [36]. Формирование мягких экссудатов и венозных перетяжек и петель является начальным сигналом развития пролиферативной ретинопатии [55, 61]. По мнению некоторых исследователей, в патогенезе ДР определенная роль принадлежит и задним отделам стекловидного тела.

#### ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ И КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Первая попытка оценить и систематизировать все сосудистые изменения на глазном дне, связанные с сахарным диабетом, была предпринята J. Hirschberg в 1890 г. С тех пор и до настоящего времени разработано и предложено множество различных классификаций.

В 1966 г. М.Л. Краснов и М.Г. Марголис предложили одну из первых классификаций [14]. До появления лазеров эта классификация получила наибольшее распространение в России. Она была построена на признании обеих форм диабетической ретинопатии стадиями одного процесса [15].

В настоящее время общепринята классификация, разработанная центром ВОЗ (Kohner E. M., Porta M., 1992), в которой предложено разделение ДР на следующие друг за другом стадии: непролиферативная, препролиферативная и пролиферативная [44]. Признаками непролиферативной диабетической ретинопатии является наличие на глазном дне микроаневризм и микрогеморрагий. При препролиферативной стадии появляются признаки ишемии сетчатки (мягкие экссудаты, четкообразные вены, интратетинальные микрососудистые аномалии). Пропролиферативная ДР характеризуется появлением неоваскуляризации, которая может иметь эпиретинальную, папиллярную или витреальную локализацию.

В США Группой по изучению ДР (DRS) и Группой по изучению раннего лечения ДР (ETDRS) была предложена детальная классификация, нацеленная на лазерное лечение диабетической ретинопатии [21, 22, 24, 26]. Эта классификация была создана на основе многоцентрового исследования в рамках национальной программы борьбы с диабетом на базе

15 американских клиник. Классификация характеризуется четким делением ДР на формы и стадии, содержит в себе набор критериев для их определения. Она содержит также таблицы прогноза естественного течения ДР и факторы риска потери зрения при отказе от лазерного лечения. Кроме того, классификация снабжена серией стандартных фотографий глазного дна, иллюстрирующих характерные признаки ДР и степень их выраженности. Наличие стандартных фотографий обеспечивает единство трактовки тех или иных признаков. Данная классификация, на наш взгляд, наиболее приемлема для ее использования не только в практической, но и, особенно, в научной работе, где необходима оценка динамики признаков ДР на основании стандартных критериев, но очень сложна в повседневной клинической работе.

Нами была предложена собственная классификация ДР, которая представляет собой адаптированную к клиническому применению итоговую шкалу ETDRS, которая была переработана на основе собственных исследований (табл. 1). Главным принципом построения этой классификации является соблюдение алгоритма «клинические признаки – диагноз – тактика ведения пациента» [16, 18].

#### МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Основными принципами лечения диабетической ретинопатии являются:

- максимально стабильная компенсация сахарного диабета, критерии которой выработаны в ходе различных многоцентровых исследований;
- своевременное проведение лечения сетчатки (лазерное, хирургическое, медикаментозное).

**Лазерное лечение сетчатки.** Еще в 1968 г. было опубликовано первое сообщение G. Meyer-Schwickerath и R. Schott об использовании импульсного рубинового лазера для лечения ДР [51–53]. С тех пор панретинальная коагуляция сетчатки является методом выбора при лечении ДР, эффективность которой была доказана целым рядом многоцентровых и плацебо контролируемых исследований. Так, группа исследователей Diabetic Retinopathy Study Research Group (DRS), изучая эффективность панретинальной фотокоагуляции у 1758 пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией, доказала, что ЛК предупреждает тяжелую потерю зрения у этой категории больных [22]. Следующее многоцентровое исследование Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS), проведенное в 22 клинических центрах, уточнило показания к проведению ПРК, в том числе и при препролиферативной ретинопатии, и подтвердило эффективность лазерного лечения при макулярном отеке [25, 27, 28].

Модифицированная классификация диабетической ретинопатии ETDRS

Стадия ДР	Определение (любая из характеристик)	Периодичность осмотров или методика лечения	
Нет ретинопатии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возможно полнокровие ретинальных сосудов. Микроаневризм, микрогеморрагий и других признаков диабетического поражения сетчатки нет</li> </ul>	Ежегодно	
<i>Непролиферативная форма (НПДР)</i>			
НПДР 1 (начальная)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Единичные микроаневризмы и микрогеморрагии хотя бы в одном квадранте</li> </ul>	Ежегодно	
НПДР 2 (умеренная)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Умеренное количество микроаневризм и микрогеморрагий во всех квадрантах</li> <li>Четкообразность венул менее чем в двух квадрантах</li> </ul>	Через 4–6 мес	
НПДР 3 (тяжелая)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Множественные микрогеморрагии и микроаневризмы во всех квадрантах</li> <li>Выраженные ИРМА хотя бы в одном квадранте</li> <li>Венозные аномалии: четкообразность венул более чем в одном квадранте, петлеобразование или редупликация венул хотя бы в одном квадранте</li> </ul>	ПРК	
<i>Прролиферативная форма (ПДР)</i>			
ПДР 1 (начальная)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эпиретинальная неоваскуляризация</li> </ul>	ПРК	
ПДР 2 (умеренная)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Неоваскуляризация диска зрительного нерва <math>\leq 1/3</math> его диаметра</li> <li>Ретино-витреальная неоваскуляризация</li> </ul>		
ПДР 3 (тяжелая)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Неоваскуляризация диска зрительного нерва <math>&gt; 1/3</math> его диаметра</li> <li>Ретино- или папилло-витреальная неоваскуляризация без угрозы тракции макулы</li> </ul>		
ПДР 4 (далеко зашедшая)	А:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частичный гемофтальм без признаков фиброза сетчатки в заднем полюсе глаза, лазеркоагуляции доступны не менее одного квадранта глазного дна</li> </ul>	ПРК в доступных зонах, бинокулярная повязка
	Б:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гемофтальм без признаков фиброза в заднем полюсе глаза</li> </ul>	Бинокулярная повязка 0,5–1 мес, затем ПРК или витрэктомия
	В:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Неоваскуляризация д.з.н. или сетчатки с фиброзом и риском развития тракции сетчатки макулы</li> </ul>	Витрэктомия
	Г:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фиброз сетчатки в заднем полюсе глаза с наличием ретиношизиса в макуле</li> </ul>	
	Д:	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тракционный разрыв, регматогенная отслойка сетчатки</li> </ul>	Витрэктомия, хирургия отслойки сетчатки
ПДР 5 (исход)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжелые изменения переднего и заднего отрезков глаза, лечение которых бесперспективно</li> <li>Терминальная не болящая неоваскулярная глаукома</li> </ul>	Симптоматическое лечение	

Несмотря на высокую эффективность, панретиальная лазеркоагуляция может сопровождаться целым рядом негативных эффектов и осложнений [1, 46]. Нами и многими другими исследователями обнаружено нарушение темновой адаптации и снижение ретиальной чувствительности, сужение периферических границ поля зрения после ПРК [6, 30–32, 42, 56, 58]. С течением времени атрофические изменения пигментного эпителия в зонах лазерного воздействия увеличиваются в размере, что может приводить к дальнейшему ухудшению зрительных функций. По результатам исследования, выполненного К. Maeshima с коллегами, 89,5% лазерных рубцов постепенно увеличиваются в размере. Средний годичный прирост составляет 12,7% в заднем полюсе

и 7% на средней периферии сетчатки. С увеличением длины волны лазерного излучения возрастает степень расширения лазерных рубцов [47].

Тем не менее панретиальная лазеркоагуляция при пролиферативной диабетической ретинопатии остается единственным эффективным методом ее лечения. По мнению исследовательской группы ВОЗ, раннее выявление и лечение посредством ПРК останавливает прогрессирование ДР и позволяет сохранить зрение приблизительно в 70% случаев заболевания.

**Медикаментозная терапия ДР.** Поиски различных препаратов, оказывающих лечебный и профилактический эффект при диабетической ретинопатии, проводятся очень широко. По данному вопросу

проведено большое количество исследований [12, 20, 57]. Русскоязычная офтальмологическая литература полна сообщениями о высокой эффективности того или иного препарата и схем консервативного лечения диабетической ретинопатии. Однако еще 3–4 года назад в мировой практике существовало мнение, что не существует медикаментозных препаратов, эффективных при лечении диабетической ретинопатии. Как заметил Л.А. Кацнельсон и соавт. (1990): «К настоящему времени сложилось впечатление, что с большим оптимизмом к лечению диабетической ретинопатии лекарственными средствами относиться не следует». Тем не менее в последние годы произошел большой рывок в создании препаратов, являющихся ингибиторами ангиогенеза, которые начали применять при диабетической ретинопатии. Одним из них является Pegaptanib (Macugen). Интравитреальное введение этого препарата показало обнадеживающие результаты для лечения ретиальной неоваскуляризации при ДР, которые будут оцениваться и в дальнейшем [29]. Но уже сейчас известно, что Macugen относится к числу очень дорогих препаратов и его внедрение в клиническую практику может быть затруднено именно по этой причине. Поэтому особое внимание в последнее время приковано к другому препарату, обладающему сходными свойствами и меньшей стоимостью. Это препарат Bevacizumab (Avastin), который одобрен FDA в Америке для лечения метастазов рака прямой кишки. Сейчас он активно используется для лечения различных неоваскулярных заболеваний, в том числе и ДР и диабетического макулярного отека (ДМО). Получены неопровержимые доказательства, свидетельствующие о регрессе новообразованных сосудов на диске зрительного нерва, которые не подверглись обратному развитию после полного объема ПРК [43]. Будущие исследования должны изучить безопасность, выявить возможные осложнения и негативные эффекты использования препарата, уточнить необходимость повторных инъекций и сроки их выполнения, оценить долгосрочную эффективность.

**Хирургическое лечение.** При наличии тяжелых стадий ДР, при которых лазерное лечение уже неэффективно или невозможно, применяется витрэктомия. Впервые витрэктомия была выполнена в 1970 г. R. Machemer и J. Parel. Показанием для ее проведения стал длительно существующий гемофтальм, возникший на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии. Развитие и новые достижения последних 30 лет в витреоретинальной хирургии привели к значительному изменению показаний, так же как и хирургических методов, которые применяются для лечения этого заболевания. К общепринятым на сегодняшний день показаниям для хирургического лечения диабетической ретинопатии относятся: вит-

реальное кровоизлияние, тракционная ретиальная отслойка, затрагивающая макулярную область, комбинированная тракционная и регматогенная отслойка сетчатки, серьезная фиброваскулярная пролиферация, предмакулярное плотное кровоизлияние, гемолитическая глаукома и неоваскуляризация переднего отдела с помутнением оптических сред, хронические формы ДМО [38].

#### ДИАБЕТИЧЕСКАЯ МАКУЛОПАТИЯ (классификация и методы лечения)

Повреждение макулы – макулопатия – может иметь место при любой стадии диабетической ретинопатии и проявляется прежде всего отеком сетчатки в макулярной области.

В 2002 г. была создана и опубликована Интернациональная клиническая шкала тяжести заболевания для ДР и ДМО [62]. В ней выделяют два основных уровня состояния макулы при ДР: наличие отека и его отсутствие. При наличии отека выделяют 3 уровня его тяжести. Однако эти классификации не позволяют оценить, какие изменения имеют клиническое значение и какой метод лечения необходимо применить.

Эта проблема была частично решена исследователями группы ETDRS (1985), которые предложили термин «клинически значимый макулярный отек». Это понятие определяется следующим образом: отек сетчатки в центре макулы или в пределах 500 мкм от него; твердые экссудаты сетчатки в центре макулы или в пределах 500 мкм от него с отеком сетчатки; зона или зоны ретиального отека диаметром более одного диаметра диска зрительного нерва при удалении ее ближайшего края от центра макулы менее одного диаметра диска зрительного нерва [23, 25]. Понятие «клинически значимый макулярный отек» в современной офтальмологической литературе нашло широкое применение и является своего рода стандартом при определении показаний к выполнению лазерного лечения даже при отсутствии изменения зрительных функций.

В 2002 г. нами был предложен свой вариант клинической классификации диабетической макулопатии [17]. Данная классификация проста в использовании и подчинена задачам лазеркоагуляции на основе учета только тех клинических признаков, которые влияют на прогноз для зрения и тактику лечения ДМО (табл. 2).

В связи с внедрением в клиническую офтальмологию оптической когерентной томографии (ОКТ) появилась возможность детально изучать изменения, которые происходят в самой сетчатке, а также расположенные в области так называемого витреомакулярного интерфейса. ОКТ позволила увидеть тракции задней гиаловидной мембраны стекловидного тела



Классификация и ведение диабетической макулопатии

Стадия ДМ	Определение (сочетание или любая из характеристик)	ЛК	Повт. осмотр	Прогноз для чтения
ДМ нет	• Отсутствие отека сетчатки и других изменений в заднем полюсе глаза, подпадающих под определение клинически значимого макулярного отека	–	**	Хороший
ДМ-1, начальная (клинически значимый макулярный диабетический макулярный отек по ETDRS, 1985)	• Признаки отека сетчатки в центре макулы или в пределах 500 мкм от него • Твердые экссудаты сетчатки в центре макулы или в пределах 500 мкм от него с признаками отека сетчатки (не резидуальные, оставшиеся после исчезновения макулярного отека) • Зона или зоны ретинального отека диаметром более 1 ДД при удалении их ближайшего края менее 1 ДД от центра макулы	+	4 мес*	Хороший
ДМ-2, умеренная	• Фокальный макулярный отек при исходной остроте зрения менее 0,5	+	4 мес*	Чаще плохой
ДМ-3, развитая ***	• Плоский диффузный или смешанный отек сетчатки • Фокальный отек сетчатки с очаговой отслойкой нейроэпителия или с отложениями крупных депозитов в центре макулярной области	+	4–6 мес*	Обычно плохой
ДМ-4, далеко зашедшая	• Транссудативная отслойка сетчатки • Фиброз сетчатки макулы • Диффузный отек сетчатки со следами плотной лазеркоагуляции по методике «решетки»	–	**	Плохой
ДМ-5, исход	• Старая транссудативная отслойка сетчатки с цирцинатами • Грубые фибриновые изменения макулы • Глубокая атрофия пигментного эпителия и хориокапиллярикса в макуле, отек сетчатки может отсутствовать	–	**	Плохой

Примечание. \* – срок повторного осмотра может определяться или \*\* – определяется уровнем тяжести диабетической ретинопатии; \*\*\* – вне зависимости от остроты зрения на момент начала лазерного лечения.

и измененной внутренней пограничной мембраны сетчатки, которые могут вызывать и поддерживать макулярный отек при ДР. Эта методика дала возможность получать уникальные морфометрические характеристики области макулы и проводить их мониторинг в ходе наблюдения за пациентом [33, 41, 48, 49].

С появлением ОКТ в литературе появилось деление ДМО на тракционный и не тракционный. Значение и возможности ОКТ для диагностики и мониторинга ДМО требуют еще дальнейшего изучения, но уже сейчас ясно, что без использования ОКТ невозможно проведение современных исследований по оценке эффективности различных методов лечения ДМО.

В 2006 г. нами была предложена новая клиническая классификация диабетических макулопатий, позволяющая определять наиболее оптимальные и функционально сберегающие методы их лечения [5].

Наши исследования показали, что диабетическая макулопатия характеризуется весьма полиморфными изменениями сетчатки, которые могут протекать в виде как «влажной» (отечной), так и «сухой» формы. В свою очередь, влажные макулопатии могут раз-

виваться на фоне наличия или отсутствия тракций стекловидного тела и внутренней пограничной мембраны сетчатки.

В ходе исследования наиболее многочисленный вид отечных макулопатий мы объединили под названием «макулярные отеки без тракционных нарушений в области макулы», разделив их на плоские (при среднем объеме макулярной области  $\leq 8 \pm 0,8$  мм<sup>3</sup> и средней высоте фовеальной зоны  $\leq 241 \pm 46$  мкм) и высокие. Общепринятым методом лечения таких отеков является лазеркоагуляция сетчатки.

С тех пор, как в 1969 г. в литературе появилось первое сообщение об использовании рубинового лазера ( $\lambda=649$  нм) для проведения прямой лазеркоагуляции микроаневризм, ЛК является безусловным лидером среди всех методов лечения диабетического макулярного отека [50]. Эффективность ЛК при лечении фокальных отеков была доказана в ходе многоцентрового рандомизированного исследования Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Исследование показало, что лазерное лечение клинически значимого макулярного отека уменьшает риск умеренного снижения остроты зрения и увеличивает вероятность улучшения зрения [28].

Проведенные нами исследования показали, что при наличии плоских отеков (фокальных и плоских диффузных) может быть рекомендована надпороговая лазеркоагуляция, выполненная по методике «микрорешетки» и по методике ETDRS. Однако обе эти методики имеют существенный недостаток: вызывают необратимое разрушение пигментного и нейроэпителия, приводящее к серьезным функциональным потерям. В то же время фокальная и панмакулярная субпороговая диодная микрофотокоагуляция не уступает по эффективности надпороговым методам лазерной коагуляции в регрессе макулярного отека. При этом она позволяет достичь более высоких функциональных результатов по сравнению с надпороговыми методиками [9, 11].

При наличии диффузного макулярного отека принято использовать ЛК по типу «решетки». Большинство клинических наблюдений свидетельствует о том, что наличие диффузного отека с захватом центра макулы, наличие ТЭ в фовеоле и явные кистозные изменения являются плохим прогностическим признаком. Оценке эффективности ЛК при диффузных отеках было посвящено несколько исследований. Наиболее известное из них принадлежит R. Olk. Автор выявил, что через 1 год после ЛК улучшение остроты зрения отмечается в 33% случаев в группе лазеркоагуляции и в 7% случаев в контрольной группе; ухудшение остроты зрения наблюдалось в 4 и 25% случаев соответственно. Через 2 года 45% пролеченных пациентов имели улучшение остроты зрения, в то время как 10% – ухудшение. В контрольной группе эти цифры составили 8 и 43% соответственно [54]. Несколько позже I. Ladas и G. Theodossiadis провели рандомизированное исследование, результаты которого показали отсутствие различий в остроте зрения и состоянии отека через 3 года после проведения лазерного лечения. Они сделали вывод о ЛК по методике модифицированной «решетки» при диффузном ДМО, как о неэффективной процедуре в долговременном плане [45]. Наши исследования показали, лазеркоагуляция по методике «микрорешетки» даже в сочетании с панретинальной лазеркоагуляцией способствует отсроченному регрессу высокого диффузного диабетического макулярного отека, но не позволяет сохранить высокие зрительные функции и качество жизни пациентов. Кроме того, длительно существующий макулярный отек приводит к необратимым изменениям в пигментном и нейроэпителии, выраженность которых определяется длительностью существования макулярного отека [7, 8]. Полученные результаты показали необходимость поиска новых методов лечения высоких диффузных отеков.

В последние годы большое внимание уделяется кортикостероидам для лечения диффузных ДМО.

Как правило, используется интравитреальный путь введения препарата из-за меньшего риска системных стероидных осложнений, увеличения продолжительности и эффективности действия препарата за счет его депонирования в стекловидном теле и непосредственной близости к области макулы.

Наши исследования, посвященные оценке эффективности и целесообразности интравитреального введения кеналога (ИВВК) для лечения диффузных ДМО, показали, что данная методика высокоэффективна, однако дает кратковременный эффект, сопровождающийся уменьшением отека сетчатки, повышением остроты зрения, улучшением центрального поля зрения и качества зрения и жизни больных сроком всего на 3–5 мес после выполненной операции [2–5, 10]. У большинства пациентов (86%) появилась необходимость повторного введения препарата. При этом ИВВК сопровождалось осложнениями, частота которых возрастала с увеличением кратности введения препарата. Так, в 5,4% при однократном, в 36,8% при двукратном и в 100% случаев при трехкратном введении кеналога отметили быстрое прогрессирование заднекапсулярной катаракты. При этом хирургическое лечение потребовалось в 2,1, 15,4, 50% случаев соответственно. Офтальмогипертензия зарегистрирована в 50% наблюдений уже через 3 нед после операции при однократном введении и была купирована β-блокаторами у большинства больных.

Повторное введение кеналога при рецидиве ДМО нежелательно из-за риска осложнений. Однако частота рецидивов отека даже после неоднократного ИВВК велика. Это побудило нас продолжить поиски способа их лечения, позволяющего не только в короткие сроки, но и на длительный период ликвидировать ДМО.

Мы провели исследование по оценке эффективности закрытой витрэктомии (ЗВЭ) с удалением задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) стекловидного тела и внутренней пограничной мембраны (ВПМ) сетчатки при диффузных хронических ДМО. Результаты наших исследований показали, что данное хирургическое вмешательство способно быстро восстановить анатомическую структуру макулярной области, значительно уменьшить или полностью ликвидировать отек сетчатки, добиться рассасывания твердых экссудатов и ликвидировать горизонтальные тракции сетчатки, связанные с фиброзом ВПМ, с одновременным повышением остроты зрения в ряде случаев. Кроме того, он позволяет обеспечить отсутствие рецидивов в течение 12 мес наблюдения. ЗВЭ с удалением ВПМ способствует улучшению зрительных функций, уменьшению жалоб и повышению качества жизни пациентов.

Следующую группу отечных макулопатий составили отеки с наличием тракций, как вертикальных,

так и горизонтальных. Как показали наши наблюдения, имеющиеся вертикальные тракционные изменения в области макулы могут самостоятельно и под влиянием панретинальной коагуляции разрешиться и привести к регрессу макулярного отека. При отсутствии такого развития событий в течение 3–4 мес и прогрессирующем снижении зрительных функций целесообразно проведение закрытой витрэктомии с удалением ЗГМ.

При макулярном отеке с наличием горизонтальных тракционных нарушений проведение лазерных воздействий в макуле или введение кеналога интравитреально, исходя из полученных нами данных, малоперспективно. Тракция фиброзно-измененной ВПМ не позволяет сетчатке принять нормальную форму даже после регресса макулярного отека вследствие лазерного лечения или ИВВК. По нашему мнению, данное состояние требует выполнения закрытой витрэктомии в сочетании с удалением ЗГМ и ВПМ. Сегодня уже ясно, что лечение диабетических макулопатий не ограничивается лазерными технологиями, все чаще и чаще требуется применение хирургических витреоретинальных пособий, оценка эффективности и безопасности которых продолжается в настоящее время.

#### Литература

1. Балашевич Л. И. Глазные проявления диабета. СПб., 2004. 392 с.
2. Балашевич Л. И., Гацу М. В., Байбородов В. Стероидная терапия диффузного диабетического макулярного отека // Матеріали II Міжнародної конференції офтальмологів та ендокринологів «Актуальні проблеми діагностики та лікування судинно-ендокринних захворювань органа зору». Київ, 2005. Р. 15–16.
3. Балашевич Л. И., Гацу М. В., Байбородов В. Эффективность интравитреального введения кеналога при лечении рефрактерного диффузного диабетического макулярного отека, осложненного наличием твердых экссудатов // Офтальмохирургия. 2006. № 2. С. 25–29.
4. Балашевич Л. И., Гацу М. В., Байбородов В. и др. Интравитреальное введение кортикостероидов при лечении рефрактерного диффузного макулярного отека с твердыми экссудатами // Theses of papers XIV Міжнародний науковий симпозиум «Одеса-Генуя» «Дистрофічні захворювання органа зору». Одеса, 2005. Р. 8–9.
5. Балашевич Л. И., Гацу М. В., Байбородов В. и др. Современные методы диагностики и лечения диабетических макулярных отеков // Сб. научн. тр. научно-практич. конф. «Сахарный диабет и глаз». М., 2006. С. 31–38.
6. Балашевич Л. И., Гацу М. В., Головатенко С. П. и др. Качество зрения после панретинальной лазеркоагуляции // Тез. докл. 1-й Междунар. конф. офтальмологов Украины «Современные аспекты сосудисто-эндокринных заболеваний органа зрения». 2000. С. 57–58.
7. Балашевич Л. И., Гацу М. В., Измайлов А. С. Осложнения длительно существующего диффузного диабетического макулярного отека // Theses of papers XIV Міжнародний науковий симпозиум «Одеса-Генуя» «Дистрофічні захворювання органа зору». Одеса, 2005. Р. 9–10.
8. Балашевич Л. И., Гацу М. В., Измайлов А. С. Отдаленные результаты лечения диффузного макулярного отека после панретинальной коагуляции в сочетании с лазеркоагуляцией в макуле // Офтальмохирургия. 2006. №3. С. 20–24.
9. Балашевич Л. И., Гацу М. В., Чиж Л. В. Оценка эффективности микрофотокоагуляции в лечении диабетического макулярного отека // Офтальмохирургия. 2005. №4. С. 24–27.
10. Гацу М. В. Эффективность интравитреального введения кеналога при рефрактерном диффузном диабетическом макулярном отеке // Тез. докл. VIII съезда офтальмологов России. М., 2005. С. 286–287.
11. Гацу М. В., Чиж Л. В. Результаты лечения диабетического макулярного отека методом субпороговой микрофотокоагуляции, надпороговой лазерной коагуляции по типу фокальной «микрорешетки» и по методике ETDRS // Сб. научн. тр. II Всерос. семинара-«круглый стол» «Макула-2006». Ростов-на-Дону, 2006. С. 197–199.
12. Каноков В. Н., Горбунов А. А., Полякова О. М. и др. Результаты комплексного лечения офтальмопатологии у пациентов с сочетанием сахарного диабета и артериальной гипертензии // Материалы научно-практич. конф. офтальмологов «Диабет глаза». Оренбург, 1999. С. 54–55.
13. Кацнельсон Л. А., Форофорова Т. И., Бунин А. Сосудистые заболевания глаза. М., 1990. 212 с.
14. Краснов М. Л., Марголис М. Г. О классификации изменений глазного дна при сахарном диабете // Вестн. офтальмол. 1966. №1. С. 42–45.
15. Краснов М. Л., Марголис М. Г. О классификации изменений глазного дна при сахарном диабете // Офтальмол. журн. 1980. №7. С. 432–434.
16. Измайлов А. С. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек (диагностика и лазерное лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004. 46 с.
17. Измайлов А. С., Балашевич Л. И. Клиническая классификация диабетической макулопатии // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии / ГУ МНТК «Микрохирургия глаза». 2002. С. 123–127.
18. Измайлов А. С., Балашевич Л. И. Клиническая классификация диабетической ретинопатии // Офтальмохирургия и терапия. 2002. Т. 2. № 1–2. С. 26–32.
19. Либман Е. С. и др. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России // Тез. докл. VII съезда офтальмологов России. 2000. С. 209–214.

20. Логай И. М., Петруня О. М. Эффективность антраля и вилозена в комплексной терапии больных простой диабетической ретинопатией и их влияние на иммунологические показатели // Офтальмолог. журн. 2001. №4. С. 47–50.
21. The Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1981. Vol. 21. №1. Pt. 2. P. 210–216.
22. The Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 8. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings // Ophthalmology. 1981. Vol. 88. P. 583–600.
23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 1. Photocoagulation for diabetic macular edema // Arch Ophthalmol. 1985. Vol. 103. P. 1796–1806.
24. The Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 12. Macular edema in diabetic retinopathy study patients // Ophthalmology. 1987. Vol. 94. №7. P. 754–760.
25. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, report number 2. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema // Ophthalmology. 1987. Vol. 94. №7. P. 761–774.
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color photographs – an extension of the modified Airlie House classification // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. №5 (Suppl.). P. 786–806.
27. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, report number 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. №5 (Suppl.). P. 766–785.
28. ETDRS, report number 19. Early treatment diabetic retinopathy study group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline // Arch Ophthalmol. 1995. Vol. 113 (9). P. 1144–1155.
29. Adamis A. P., Altaweel M., Bressler N. M. et al. Changed in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals // Ophthalmology. 2006. Vol. 113. P. 23–28.
30. Blankenship G. W. Fifteen-year argon laser and xenon photocoagulation results of Bascom Palmer // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. №2. P. 125–128.
31. Buckley S. A., Jenkins L., Benjamin L. Fields, DVLC and panretinal photo-coagulation // Eye. 1992. Vol. 6. P. 623–625.
32. Capoferri C., Bagini M., Chizzoli A. et al. Electroretinographic findings in panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. A randomized study with blue-green argon and red krypton lasers // Graefes Arch Clin. Exp. Ophthalmol. 1990. Vol. 228. P. 232–236.
33. Chan A., Ducer J. S. A standardized Method for reporting changed in macular thickening using optical coherence tomography // Arch Ophthalmol. 2005. Vol. 123. P. 939–943.
34. Egawhary D. N., Swoboda B. E., Chen J. et al. Damage to the vascular endothelium of diabetic patients can be assessed by analysing blood samples for the number of circulating endothelial cells with mitochondrial DNA deletions // Biochem-Sos-Trans. 1995. Vol. 23. №3. P. 402.
35. Falck A., Laatikainen L. Retinal vasodilation and hyperglycaemia in diabetic children and adolescents // Acta Ophthalmol. Scand. 1995. Vol. 73. №2. P. 119–124.
36. Forrester J. V., Shafiee A., Schroder S. et al. The role of growth factors in proliferative diabetic retinopathy // Eye. 1993. Vol. 7. Pt. 2. P. 276–287.
37. Frank R. N. Potentials new medical therapies for diabetic retinopathy: protein kinase C inhibitors // Am. J. Ophthalmol. 2002. Vol. 133. №5. P. 693–698.
38. Gafencu O. [Surgical principles and techniques in severe proliferative diabetic retinopathy] // Oftalmologia. 2001. Vol. 52 (2). P. 54–57.
39. Garcia A., Ruiz S. Ocular Complication of Diabetes // Clin. Symposia. 1992. Vol. 44. P. 2–3.
40. Garcia C. A., Ruiz R. S. Diabetes and the eye // Clin. symposia. CIBA-GEIGY Corporation. 1984. Vol. 36. №4. P. 1–32.
41. Hee M. R., Puliafito C. A., Wong C. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography // Arch Ophthalmol. 1995. Vol. 113. P. 119–129.
42. Hulbert M. F., Vernon S. A. Passing the DVLC field regulations following bilateral panretinal photocoagulation in diabetics // Eye. 1992. Vol. 6. P. 456–460.
43. Jorge R., Costa R. A., Calucci D. et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Persistent New Vessels in Diabetic Retinopathy (IBEPE Study) // Retina. 2006. Vol. 26. P. 1006–1013.
44. Kohner E. M., Porta M. Screening for diabetic retinopathy in Europe: a field guide-book. London, Italy, 1992. 51 p.
45. Ladas I. D., Theodosiadis G. P. Long-term effectiveness of modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema // 1993. Vol. 71. №3. P. 393–397.
46. Laey J. J. Complications of photocoagulation for diabetic retinopathy // Diabet. Metab. 1993. Vol. 19. №5. P. 430–435.
47. Maeshima K., Utsugi-Suton N., Otani T. et al. Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy // Retina. 2004. Vol. 24 (4). P. 507–511.
48. Massin P., Duguid G., Erginay A. et al. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy // Am. J. of Ophthalmol. 2003. Vol. 135. №2. P. 169–177.
49. Massin P., Vicaut E., Haouchine B. Retroducibility of retinal mapping using optical coherence tomography // Arch Ophthalmol. 2001. Vol. 119. P. 1135–1142.
50. Meyer-Schwickerath G. Retinopathie diabetique et photocoagulation // Bull. Mem. Soc. Franc. Ophthalmol. 1969. Vol. 81. P. 551–564.
51. Meyer-Schwickerath G. Retinopathie diabetique et photocoagulation // Bull. Mem. Soc. Franc. Ophthalmol. 1969. Vol. 81. P. 551–564.

52. Meyer-Schwickerath G. Diabetic retinopathy treatment with argon coagulation and xenon coagulation // Ophthalmol. Lit. 1973. Vol. 27. № 2. P. 1078.
53. Meyer-Schwickerath G., Gerke E. Treatment of diabetic retinopathy with photocoagulation. Results of photocoagulation therapy of proliferative retinopathy in childhood-onset and maturity – onset diabetes and an approach to the dosage in photocoagulation // Acta Ophthalmol. (Kbh). 1983. Vol. 31. № 5. P. 756–768.
54. Olk R. J. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema // Ophthalmology. 1986. Vol. 93. № 7. P. 938–950.
55. Rassam S. M., Patel V., Kohner E. M. The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans: a mechanism for the progression of diabetic retinopathy // Exp. Physiol. 1995. Vol. 80. № 1. P. 53–68.
56. Seiberth V., Alexandridis E. Function of the diabetic retina after panretinal argon laser photocoagulation. Influence of the intensity of the coagulation spots // Ophthalmologica. 1991. Vol. 202. № 1. P. 10–17.
57. Sjolie A. K. Retinoprotection – new methods to alter the development and progression of retinopathy // The XXXV Nordic congress of Ophthalmol. Tampere, Finland, 2002. P. 15.
58. Theodossiadis G. P., Boudouri A., Georgopoulos G. et al. Central visual field changes after panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy // Ophthalmologica. 1990. Vol. 201. № 2. P. 71–78.
59. Trial T., Liesegang L. O., Brein P. C. The relation of glycemia to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetic control and complications // Diabetologia. 2001. Vol. 44. P. 1215–1220.
60. Vinore S. A., Van-Niel E., Swerdloff J. L. et al. Electron microscopic immunocytochemical demonstration of blood-retinal barrier breakdown in human diabetics and its association with aldose reductase in retinal vascular endothelium and retinal pigment epithelium // Histochem J. 1993. Vol. 25. № 9. P. 648–663.
61. Wiedemann P. Growth factors in retinal diseases: proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy, and retinal degeneration // Surv. Ophthalmol. 1992. Vol. 36. № 5. P. 373–384.
62. Wilkinson C., Frederick L., Klein R. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales // Ophthalmology. 2003. Vol. 110 (9). P. 1677–1682.

© Л. В. Поташов и др., 2008

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Член-корреспондент РАМН ПОТАШОВ Л. В., СЕМЕНОВ Д. Ю., ФИГУРИНА Т. Д., БОРИСКОВА М. Е., ПАНКОВА П. А., СЕЧКАРЕВА В. Н., ФЕЩЕНКО Н. С.*

*ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург*

**Поташов Л. В., Семенов Д. Ю., Фигурин Т. Д., Борискова М. Е., Панкова П. А., Сечкарева В. Н., Фещенко Н. С.** Современные проблемы диагностики и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 197–203. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, 197022, ул. Л. Толстого, 6/8.

Дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы является актуальной проблемой современной тиреодологии. Постановка диагноза представляет значительные сложности на всех этапах обследования и лечения. В работе предложено внедрить в интраоперационную дифференциальную диагностику узловых образований щитовидной железы метод срочного цитологического исследования. Проведенное исследование показало, ТАБ в диагностике фолликулярных опухолей обладает низкой специфичностью. Срочное цитологическое исследование позволяет на интраоперационном этапе улучшить диагностику рака щитовидной железы. Совместное использование во время операции срочных цитологического и гистологического методов диагностики позволяет выбрать оптимальный объем хирургического лечения.

**Ключевые слова:** узловой зоб, узловые образования щитовидной железы, рак щитовидной железы, срочное цитологическое исследование, ТАБ щитовидной железы.

**Potashov L. V., Semyonov D. Yu., Figurina T. D., Boriskova M. E., Pankova P. A., Sechkaryova V. N., Feshchenko N. S.** Modern problems of diagnostics and surgical treatment of thyroid gland diseases // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 197–203. I. P. Pavlov State Medical University, 197022, St. Petersburg.

The differential diagnostics of nodular tumors of the thyroid gland is an actual problem of the modern thyrology. To determine diagnosis of these disorders is rather difficult. The authors propose intraoperational differential diagnostics of nodular tumors of the thyroid gland by means of express cytological investigation. The study was shown that fine-needle aspirational biopsy was low specificity to diagnose follicular tumors of the thyroid gland. The express cytological investigation allowed to improve the diagnostics of thyroid cancer on the intraoperational stage. It is suggested that the usage of both express cytological investigation and histological methods during surgical operation allow to optimize the volume of surgical treatment.

**Key words:** nodular goiter, nodular tumors, thyroid cancer, express cytological investigation, fine-needle aspirational biopsy of thyroid gland.

За последние годы отмечается рост числа заболеваний щитовидной железы, что объясняется как радиационной загрязненностью окружающей среды, токсическими воздействиями продуктов промышленности, дефицитом йода и другими факторами, так и улучшением диагностики, что позволяет выявить заболевание на ранней стадии. По данным ультразвуковых методов исследования, у 50% населения в возрасте 60 лет обнаруживается по меньшей мере один узел в ЩЖ [6]. Узловые образования щитовидной железы выявляют у 4–7% взрослого населения [9, 10, 14]. Частота рака щитовидной железы (РЩЖ) варьирует в различных странах. Так, по данным Мерабишвили В. М. (2005), в СПб. РЩЖ выявлен в 1,4–2,2 (на 100 000) у мужчин и 3,5–6,7 (на 100 000) у женщин. По данным того же автора установлено, что возраст больных с РЩЖ уменьшается, в отличие от других злокачественных новообразований. Частота встречаемости рака среди всех заболеваний ЩЖ составляет 5–10% [2, 6]. В большинстве стран мира заболеваемость РЩЖ ежегодно возрастает на 4% [7]. Несмотря на меньшую частоту РЩЖ у мужчин, по данным литературы и нашим данным, установлено, что РЩЖ у мужчин имеет значительно худший прогноз, в связи с агрессивным течением и быстрым развитием множества метастазов.

Первой важной проблемой клинической эндокринологии является своевременная диагностика РЩЖ, протекающего на ранних этапах под маской узлового зоба. Дифференциальная диагностика узловых образований и РЩЖ очень сложна не только для клинициста, но и для морфолога. Для решения этой задачи должен применяться комплекс исследований – диагностический алгоритм. В него входит клиническое обследование больного, определение гормонального фона, УЗИ шеи и морфологические методы обследования. В настоящее время морфологические прижизненные методы обследования в диагностике заболеваний щитовидной железы имеют приоритетное значение [8]. Введение в комплекс диагностики заболеваний ЩЖ обязательного УЗИ и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) позволило более точно определять показания к оперативному лечению узловых образований ЩЖ [11, 12]. Однако, несмотря на высокую диагностическую точность ТАБ (63,18%) [5, 8], в ряде случаев возникают сложности в интерпретации полученного при ТАБ материала. Так, дифференциальная диагностика фолликулярной аденомы и рака цитологически невозможна. В связи с этим фолликулярные опухоли относят в группу цитологических изменений, подозрительных на злокачественные, и таким пациентам рекомендуется диагностическая операция [1, 5]. Доля таких аспирированных весьма высока и составляет около 30% [13]. В результате количество операций, выполняемых

с диагностической целью, также весьма значимо. С другой стороны, из-за трудностей до- и интраоперационной диагностики имеется высокий процент неадекватных операций – до 18% [4].

Второй по важности проблемой при хирургическом лечении РЩЖ является объем хирургического вмешательства. В литературе до сих пор этот вопрос активно дискутируется.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике общей хирургии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова накоплен значительный опыт в хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы 1850 пациентов. Для оценки диагностических критериев различных заболеваний щитовидной железы мы подвергли углубленному исследованию 189 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы. В этой группе больных провели этапное морфологическое исследование щитовидной железы на догоспитальном этапе, во время операции и в послеоперационном периоде. Полученные данные явились основой для выбора адекватного объема оперативного вмешательства.

Нами были обследованы 189 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ, находившихся на лечении в клинике общей хирургии СПбГМУ им. И. П. Павлова с 2001 по 2006 г. Возраст больных в этой группе составил  $48,2 \pm 9$  лет. Среди обследованных больных преобладали женщины, соотношение мужчин и женщин равнялось 1:6.

Алгоритм диагностического процесса включал: детальное клиническое обследование, исследование гормонального статуса, УЗИ ЩЖ, ТАБ ЩЖ под контролем УЗИ с цитологическим исследованием полученного материала, рентгенологическое исследование трахеи и пищевода с контрастированием последнего. Сканирование ЩЖ, компьютерная томография шеи и средостения выполнялись по показаниям. ТАБ щитовидной железы проводили по стандартной методике под контролем УЗИ. Результаты биопсии подразделяли на четыре категории: неинформативное исследование, злокачественная опухоль, промежуточный или подозрительный результат, доброкачественный результат. Данные ТАБ сопоставляли с результатами гистологического исследования у оперированных больных. В результате сопоставления этих данных оценивали чувствительность, специфичность, диагностическую точность метода. Расчет показателей эффективности ТАБ в выявлении рака проводили с учетом и без учета подозрительных на рак изменений.

С 2005 г. в алгоритм интраоперационной дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ, помимо срочного гистологического исследования, включено экспресс-цитологическое исследо-

вание мазков-отпечатков ЩЖ. В эту группу вошли 78 пациентов, оперированных по поводу узловых образований ЩЖ (14 мужчин и 64 женщины), в возрасте от 17 до 77 лет. После удаления доли щитовидной железы, содержащей узел, и перешейка препарат рассекали скальпелем. Оценивали макроскопическую картину изменений в щитовидной железе, размеры узла, расположение, консистенцию, цвет узла на разрезе, наличие капсулы и признаков ее прорастания. Далее производили отпечаток и соскоб с поверхности разреза узла, распределяли на предметном стекле и все приготовленные препараты направляли для цитологического исследования. Мазки-отпечатки окрашивали по методике Лейшмана. Кроме того, осуществлялось срочное гистологическое исследование препаратов, из которых готовили замороженные срезы без фиксации с окраской их гематоксилином.

При наличии типичной макроскопической картины рака щитовидной железы, а также по данным методов экспресс-диагностики о злокачественном процессе производили биопсию клетчатки с лимфатическими узлами по ходу яремного сосудисто-нервного пучка шеи. У 7 пациентов со срезов обнаруженных лимфатических узлов выполнено срочное цитологическое исследование мазков-отпечатков. Срочное гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов не выполнялось, так как оно, как правило, не дает однозначного ответа и уменьшает возможности дальнейшего использования материала для планового исследования. Полученные нами данные свидетельствуют о диагностической ценности метода цитологического исследования мазков-отпечатков, особенно при выявлении метастазов рака в лимфатические узлы шеи.

Контролем достоверности произведенных исследований служили данные планового гистологического анализа парафинированных срезов. В 12 случаях в связи со сложностью диагностики потребовалось выполнение иммуногистохимического исследования для верификации диагноза с определением в ткани щитовидной железы и/или лимфатических узлах экспрессии тиреоглобулина, галектина-3, p53, ki-67. Исследования выполнялись совместно с иммуногистохимической лабораторией ЦНИРРИ (зав. проф. Пожарисский К.М.).

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами была проведена оценка значимости клинических данных в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ на дооперационном этапе. Сроки наблюдения больных с узловыми образова-

ниями ЩЖ до момента операции составляли от 1 мес до 10 лет. Большинство больных жалоб не предъявляли, однако наличие дисфагии, чувство давления в области шеи одинаково часто встречалось как при раке, так и при доброкачественных образованиях ЩЖ. Такие признаки, как размеры узла, его консистенция, также достоверно не отличались при раковых опухолях и доброкачественных неоплазиях. Оценка тиреоидного статуса выявила у 6 пациентов признаки тиреотоксикоза, при этом у 2 из них при плановом морфологическом исследовании диагностирован злокачественный процесс. Таким образом, наличие тиреотоксикоза не исключает наличие РЩЖ. Полученные данные свидетельствуют о том, что клинические данные являются недостаточно информативным методом в дифференциальной диагностике рака и узловых образований ЩЖ.

Алгоритм обследования всех пациентов включал УЗИ шеи. При УЗИ щитовидной железы оценивался объем железы, эхогенность, контуры, структуру, наличие узловых образований и такие признаки, как эхогенность узла, его контур, границы, наличие кистозных включений и микрокальцификатов. При раке ЩЖ, как правило, встречались солитарные узлы, гипоехогенные, неправильной формы, с нечеткой границей, неровным контуром и микрокальцификатами. Однако отсутствие перечисленных признаков не исключало наличия рака ЩЖ, что подтверждается нашими данными. РЩЖ хоть и имеет определенные эхографические признаки, но они не являются строго специфичными. В связи с этим все образования в щитовидной железе диаметром более 1 см подвергались тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ. Следует отметить, что узлы в щитовидной железе менее 1 см в диаметре, но имеющие УЗИ-признаки злокачественности, также подвергались пункционной биопсии.

Полученные результаты цитологического исследования пункционных биопсий представлены в табл. 1.

Все пациенты с неудовлетворительными результатами были пунктированы повторно. При повторных неадекватных результатах ставили показания к оперативному лечению, в связи с невозможностью исключить злокачественный процесс.

Пациенты с доброкачественными результатами ТАБ направлялись под наблюдение эндокринолога, а при наличии показаний (рост и/или большие размеры узла(ов) со смещением органов шеи, функциональная автономия) выполнялось хирургическое вмешательство.

Таблица 1

Данные ТАБ пациентов с узловым зобом

Результат ТАБ	Доброкачественный	Злокачественный	Промежуточный	Неинформативный
Количество пациентов	44	57	78	10

Сопоставление данных ТАБ с результатами гистологического исследования в группе пациентов с неопределенным ответом

ТАБ	Гистологическое исследование	Количество больных
Фолликулярная опухоль (n=72)	Узловой коллоидный, фолликулярный зоб	11
	Фолликулярная аденома	47
	Папиллярный рак	4
	Фолликулярный рак	6
	Медуллярный рак	4
Гюртлеклеточная опухоль (n=6)	Узловой коллоидный зоб	2
	Фолликулярная аденома	3
	Гюртлеклеточная аденома	1

Больным со злокачественными или подозрительными на злокачественные изменения данными ТАБ были поставлены показания к оперативному лечению.

Мы проанализировали группу больных, у которых по результатам ТАБ были злокачественные изменения в щитовидной железе. Группу составили 57 пациентов – 46 женщин, 11 мужчин. Средний возраст составил 48±9 лет. Все пациенты были подвергнуты оперативному вмешательству. Диагноз был подтвержден у 47 больных – папиллярный рак ЩЖ. У 10 пациентов были диагностированы доброкачественные изменения: у 4 – фолликулярная аденома, у 2 – атипичная аденома, у 1 – узловой коллоидный зоб, у 3 – аутоиммунный тиреоидит.

Отдельно была проанализирована группа больных с подозрительными или «промежуточными» результатами ТАБ. Группу составили 78 пациентов, из них 72 с фолликулярной и 6 с гюртлеклеточной опухолью. Соотношение женщин и мужчин 1:6 (66 женщин и 12 мужчин). Средний возраст пациентов составил 51 год (от 21 до 77 лет).

Все включенные в эту группу больные были оперированы. Полученные результаты гистологического исследования были объединены в две группы: злокачественные (папиллярный, фолликулярный, гюртлеклеточный, медуллярный рак) и доброкачественные (аденома – фолликулярная или гюртлеклеточная, коллоидный зоб). Данные ТАБ сравнивались с ре-

зультатами послеоперационного гистологического исследования.

Как видно из табл. 2, при гистологическом исследовании ЩЖ пациентов с неопределенными результатами ТАБ рак обнаружили в 14 случаях (17,9%), в других 64 случаях (82,1%) выявили доброкачественные изменения ЩЖ: у 13 пациентов узловой коллоидный зоб, у 50 – фолликулярная аденома, у 1 – гюртлеклеточная аденома. Таким образом, пациенты с неопределенными результатами ТАБ были оперированы и в 17,9% диагноз злокачественной опухоли подтвердился, а у 82,1% больных оперативное вмешательство было выполнено с диагностической целью.

Расчет чувствительности, специфичности и диагностической точности ТАБ в выявлении рака выполнили без учета и с учетом подозрительных на злокачественные изменения (неопределенный результат).

В группе больных без учета подозрительных на рак изменений чувствительность метода ТАБ в диагностике рака щитовидной железы составляет 97,9%, специфичность – 86,0%, диагностическая точность – 91,8%. В случае, если все неопределенные результаты по данным ТАБ отнести в группу злокачественных, то число ложноположительных результатов увеличилось до 64 (33,9%), при этом чувствительность метода значительно не меняется – 98,6%, специфичность – 36,8%, диагностическая точность – 60,3% (табл. 3).

Таблица 3

Чувствительность, специфичность и диагностическая точность ТАБ в диагностике рака щитовидной железы

	Показатели рассчитаны	
	без учета неопределенных результатов ТАБ	с учетом неопределенных результатов ТАБ
Чувствительность	97,9%	98,6%
Специфичность	86,0%	36,8%
Диагностическая точность	91,8%	60,3%
Ложноположительные результаты	7 (6,3%)	64 (33,9%)
Ложноотрицательные результаты	1 (0,9%)	1 (0,5%)



Как видно из табл. 3, наличие неопределенных результатов ТАБ значительно увеличило число ложноположительных результатов, что соответственно привело к снижению специфичности метода. Следует отметить, что чувствительность метода ТАБ при этом существенно не изменилась.

Таким образом, показания к хирургическому лечению ставились при:

- 1) выявлении узловых образований злокачественной природы по данным тонкоигольной аспирационной биопсии;
- 2) невозможности исключить или подтвердить злокачественность или доброкачественность узлового образования ЩЖ с помощью комплекса методов дооперационных исследований, а именно в случаях выявления при ТАБ фолликулярных, гюртлеклеточных опухолей, невозможности получения информативного аспирата при повторных пункциях;
- 3) вне зависимости от морфологического строения узла, при значительных размерах образования ЩЖ (более 3 см), которое вызывает сдавление и смещение органов шеи, обуславливает косметический дефект из-за деформации контуров шеи;
- 4) тиреотоксикозе на фоне больших размеров узлового образования;
- 5) шейно-медиастинальном зобе из-за риска развития компрессионного синдрома.

При солитарном узловом зобе нами выполняется удаление доли ЩЖ и перешейка. Дальнейшая тактика определяется по результатам интраоперационной диагностики.

Самым сложным вопросом при оперативном лечении узловых образований щитовидной железы является уточнение диагноза у больных, которые подвергаются оперативному вмешательству, с «неопределенным», по данным ТАБ, диагнозом. К сожалению, в этой группе больных срочное гистологическое исследование по замороженным срезам вызывает большие трудности даже у опытного морфолога. Это объясняется тем, что замороженные срезы имеют значительную толщину, клетки исследуемой ткани подвергаются деформации. Срочное цитологическое исследование мазков-отпечатков лишено этих недостатков.

Результаты исследования показали, что интраоперационное цитологическое исследование мазков-отпечатков и соскобов в 60,6% случаев подтвердило заключение тонкоигольной аспирационной биопсии на дооперационном этапе. Только у 5 пациентов (6,5%) результат экспресс-цитологии оказался неинформативен. В 39,4% случаев, благодаря интраоперационному цитологическому исследованию, дооперационный морфологический диагноз был уточнен и

позволил принять обоснованное решение об объеме оперативного лечения.

Результаты срочного цитологического исследования совпали с истинным диагнозом по данным послеоперационного гистологического исследования у 66 пациентов (84,5%). У 4 человек (5,2%) данные планового гистологического исследования отличались от интраоперационного цитологического диагноза, но не требовали изменений хирургической тактики. Гипердиагностика рака щитовидной железы при срочном цитологическом исследовании отмечена у 3 пациентов (3,8%). Случаев невыявленного рака щитовидной железы при экспресс-цитологическом анализе мазков-отпечатков не было.

Чувствительность метода срочного цитологического исследования в диагностике рака щитовидной железы составила 100%, специфичность – 85,5%, точность – 89,4%. Благодаря тонкоигольной аспирационной биопсии на дооперационном этапе было диагностировано 47 случаев рака, что составило 70,1%. На интраоперационном этапе, за счет применения экспресс-цитологии, рак щитовидной железы был выявлен еще у 14 пациентов (18,0%).

При подозрении на метастатический процесс в регионарных лимфатических узлах у 7 пациентов выполнялось срочное цитологическое исследование мазков-отпечатков лимфатических узлов. Совпадение срочного цитологического и планового гистологического анализов при исследовании регионарных лимфатических узлов наблюдалось в 5 случаях (71,4%). При цитологическом исследовании у 2 пациентов метастазы в регионарные лимфатические узлы не выявлены, у 3 – обнаружены метастазы рака ЩЖ, что повлекло за собой выполнение лимфодиссекции.

Несовпадение интраоперационного цитологического исследования и планового гистологического заключения наблюдалось у 2 больных. Обе пациентки перенесли экстирпацию щитовидной железы по поводу папиллярного рака с наличием макроскопической картины раковой инвазии в капсулу узла щитовидной железы. Выполнена биопсия клетчатки с яремными лимфатическими узлами со срочным цитологическим исследованием мазков-отпечатков, по данным которого нельзя было исключить метастазы рака ЩЖ в шейные лимфатические узлы. В связи с этим выполнена модифицированная радикальная шейная лимфодиссекция с одной стороны. Однако при плановом гистологическом исследовании удаленной клетчатки в найденных лимфатических узлах метастазов выявлено не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Специфических жалоб, позволяющих дифференцировать доброкачественные и злокачественные но-

вообразования щитовидной железы на ранних этапах развития, не существует. Тонкоигольная аспирационная биопсия является надежным методом дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ. Однако данный метод имеет ограничения, а именно: дифференциальная диагностика фолликулярной опухоли на дооперационном этапе в настоящее время практически невозможна и оперативное вмешательство выполняется с диагностической целью, что не всегда оправдано. Следовательно, сложности постановки диагноза фолликулярной (гюртлеклеточной) опухоли ЩЖ диктуют поиск новых методов дифференциальной диагностики узловых образований ЩЖ. Сложным и дискуссионным остается вопрос об объеме оперативного вмешательства в случаях неопределенных результатов ТАБ.

По нашим данным, экспресс-цитологическое исследование мазков-отпечатков обладает высокой специфичностью и чувствительностью, сравнимой со срочным гистологическим исследованием (по нашим данным, чувствительность последнего – 91,7%, специфичность – 100%). Проведенное сопоставление результатов срочных гистологического и цитологического исследований показывает высокий процент совпадения диагнозов (табл. 4). Однако диагностические возможности этих методик различны, что и позволило нам утверждать, что сочетание срочных гистологического и цитологического исследований позволяет улучшить диагностику рака щитовидной железы на интраоперационном этапе, что, в свою очередь, определяет оперативную тактику и, как следствие, прогноз развития заболевания и отдаленные результаты.

Цитологический метод позволяет с высокой степенью достоверности оценить признаки клеточной атипии, характерные для злокачественного роста, независимо от степени дифференцировки опухоли. Следует отметить, что окраска клеточных структур при срочном цитологическом исследовании не отличается от планового, тогда как окраска замороженных срезов значительно уступает по качеству срезам с кусочков, залитых в парафин. При цитологическом методе исследования, как правило, невозможно оценить инвазию, что особенно важно при “фолликулярной или гюртлеклеточной неоплазии”, а также при микрокарциноме и что имеет большое значение для определения объема оперативного вмешательства.

Для выявления на момент операции метастазов в регионарных лимфатических узлах экспресс-цитологический метод остается практически единственно возможным. Гистологическая экспресс-диагностика замороженных срезов лимфатических узлов оказывается малоинформативной и ухудшает или делает невозможной плановую гистологическую диагностику этого препарата. Результаты нашего исследова-

ния показывают, что одновременное использование обоих морфологических экспресс-методов позволяет избежать тактических ошибок и выполнить оперативное вмешательство в адекватном объеме одновременно.

Таким образом, в настоящее время на интраоперационном этапе мы придерживаемся следующей тактики.

Единственным вариантом рака ЩЖ, допускающим выполнение гемитиреоидэктомии с истмусэктомией, является папиллярная карцинома 1 см и менее в диаметре без признаков инвазии в окружающие ткани и метастазирования в регионарные лимфоузлы и только у пациентов с низким риском РЩЖ.

При выявлении высокодифференцированного рака стадии T2 и более мы ставили показания к экстирпации ЩЖ и центральной лимфодиссекции. Если на этапе дооперационного или интраоперационного обследования выявляется подозрение на метастатический процесс в регионарных лимфатических узлах, выполняем биопсию клетчатки со срочным цитологическим исследованием. При подтверждении данных о наличии регионарных метастазов рака щитовидной железы выполнялась лимфодиссекция соответствующей группы лимфатических узлов.

Лечение медуллярной карциномы всегда подразумевает тотальную тиреоидэктомию.

При выполнении диагностической операции по поводу фолликулярной, гюртлеклеточной или подозрении на папиллярную опухоль объем оперативного вмешательства определяли по данным интраоперационного обследования: макроскопической картины изменений в ЩЖ, срочных гистологического и цитологического исследований. При подтверждении доброкачественной природы узла ЩЖ и отсутствии узловых изменений во второй доле ЩЖ объем операции может быть ограничен удалением доли и перешейка ЩЖ. При наличии узлового образования в противоположной доле щитовидной железы и исключении его злокачественности допустимо выполнить резекцию второй доли с узлом. Если во время операции, по данным срочных морфологических исследований, диагностируется рак щитовидной железы (кроме папиллярной карциномы менее 1 см в диаметре), то объем оперативного вмешательства должен быть расширен, как минимум, до субтотальной резекции щитовидной железы.

На сегодняшний день имеющийся арсенал диагностических возможностей не всегда позволяет на до- и интраоперационном этапах диагностировать рак ЩЖ, в частности фолликулярный рак. Всегда есть риск отсроченной диагностики рака щитовидной железы по результатам планового гистологического исследования. Пациентам с неадекватным объемом оперативного вмешательства по поводу рака щитовидной железы (гемитиреоидэктомия, резекция доли с перешейком ЩЖ) должна быть предложена

Сравнительные данные результатов экспресс-цитологического, экспресс-гистологического и планового гистологического исследований узловых образований ЩЖ

Кол-во	Экспресс-цитология	Экспресс-гистология	Плановая гистология
19	Узловой коллоидный зоб	Узловой коллоидный зоб	Узловой коллоидный зоб
1	Фолликулярная аденома	Фолликулярная аденома	Атипичная аденома
27	Фолликулярная аденома	Фолликулярная аденома	Фолликулярная аденома
20	Папиллярный рак	Папиллярный рак	Папиллярный рак
1	Папиллярный рак	Папиллярный рак	Атипичная аденома
1	Гюртклеточная опухоль или папиллярный рак	Атипичная аденома	Атипичная аденома
1	Папиллярный рак	Фолликулярная аденома	Фолликулярная аденома
1	Папиллярный рак	Узловой коллоидный зоб	Папиллярный рак
1	Фолликулярная аденома	Фолликулярный рак	Фолликулярная аденома
1	Фолликулярный рак	АИТ	Медулярный рак
5	Фолликулярная опухоль	Фолликулярная аденома	Фолликулярная аденома

повторная операция через 2–3 мес в объеме завершающей тиреоидэктомии.

Сложности верификации диагноза зачастую остаются и на послеоперационном этапе, а именно при плановом гистологическом исследовании парафинированных препаратов. Применение иммуногистохимического метода помогает при сложностях в дифференциальной диагностике рака щитовидной железы.

### ВЫВОДЫ

- ТАБ под контролем УЗИ узловых образований щитовидной железы является методом выбора в диагностике папиллярного рака.
- ТАБ в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей обладает низкой специфичностью.
- Сочетание срочных гистологического и цитологического исследований позволяет улучшить диагностику рака щитовидной железы на интраоперационном этапе.
- Совместное использование во время операции срочных цитологических и гистологических методов диагностики позволяет определить адекватный объем оперативного вмешательства и уменьшить количество повторных операций на щитовидной железе, сопряженных с повышенным риском как общих, так и местных осложнений.

### Литература

1. Бубнов А. Н., Кузмичев А. С., Гринева Е. Н., Трунин Е. М. Узловой зоб: диагностика, тактика лечения: Пособие для врачей. СПб., 1997. 95 с.
2. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. 3-е изд. СПб., 2006. 368 с.
3. Винник Л. Д. Онкологическая опасность узлового зоба // Онкологические аспекты узлового зоба: Материалы гор. научн.-практич. конф. СПб., 1996. С. 9–12.
4. Володченко Н. П., Шевченко Е. А., Коротчик Т. И., Момроль Н. М. Трудности диагностики рака ЩЖ // Современные аспекты хирургической эндокринологии. 2003. Т. 1. С. 79–81.
5. Гринева Е. Н. Узловые образования щитовидной железы. Диагностика и лечебная тактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004. 41 с.
6. Ли С. Л. Узловой зоб: клиническое обследование и лечение в США // Материалы XI (XIII) Рос. симп. с международным участием по хирургической эндокринологии. СПб., 2003. С. 143–146.
7. Океанов А. Е., Анкудович М. А., Вангель С. А. Рак щитовидной железы (профилактика, заболеваемость) // Тез. Межгос. симп. СПб., 1994. С. 72–74.
8. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб., 2002. 287 с.
9. Belfiore A. The use of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in thyroid disease // *Thyr. Int.* 2002. № 2.
10. Burch H. B. Evaluation and management of the solid thyroid nodule // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer.* 1995. Vol. 24. № 4. P. 663–698.
11. Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules // *Endocrinol. Clin. North Am.* 1997. Vol. 26. P. 777–780.
12. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitation and effect // *Mayo Clin. Proc.* 1994. Vol. 69. P. 44–49.
13. Orell S. R., 1997.
14. Rojas M. T., Gharib H. Nodular thyroid disease // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 313. P. 428–436.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Член-корреспондент РАМН БАГНЕНКО С. Ф., ГОЛЬЦОВ В. Р., АЛЕКСЕЕНКО О. В.  
ГУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»,  
Санкт-Петербург

**Багненко С. Ф., Гольцов В. Р., Алексеенко О. В.** Сахарный диабет у больных острым панкреатитом: клиническая картина и принципы лечения // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 204–210. ГУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, 192242, ул. Будапештская, 3.

В статье рассматриваются случаи неотложной госпитализации больных с острым панкреатитом, страдающих сахарным диабетом. Дана классификация острого панкреатита, описана его клиническая картина, методы диагностики и зависимости от стадии заболевания и принципы консервативного лекарственного лечения.

*Ключевые слова:* острый панкреатит, сахарный диабет, классификация, диагностика, клиника, лечение.

**Bagnenko S. F., Goltsov V. R., Aleksenko O. V.** Diabetes mellitus in patients with acute pancreatitis. Clinical picture and principles of treatment // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 204–210. I. I. Dzhanelidze Institute of Emergency Ambulance, St. Petersburg, 192242.

The events of emergent hospitalization of patients with acute pancreatitis suffering with diabetes mellitus was reviewed in the article. The classification of acute pancreatitis, its clinical picture, diagnostic methods depended on the stage of the disease and the principles of conservative drug treatment were described.

*Key words:* acute pancreatitis, diabetes mellitus, classification, diagnostics, treatment.

В настоящее время острый панкреатит (ОП) вышел на первое место по частоте среди группы острых хирургических заболеваний брюшной полости. Почти у 45% больных, поступающих в стационары крупных мегаполисов с диагнозом «острый живот», устанавливается диагноз «острый панкреатит». Общая летальность относительно невысокая, 3–6%, однако есть все основания полагать, что эта цифра в последние десятилетия снижается за счет гипердиагностики острого панкреатита и «разбавления» его легкими формами заболевания. Действительно, по данным зарубежной и отечественной литературы, летальность от деструктивных форм ОП остается на прежнем уровне и достигает, как и 30 лет назад, 20–30%. При этом деструктивный панкреатит составляет в среднем 15% всех больных ОП.

Течение заболевания, особенно его тяжелых форм, зачастую сопровождается проявлениями моно- или полиорганной недостаточности. Проявления дисфункции того или иного органа или системы зависят от многих факторов, а именно: от тяжести острого панкреатита, от преморбидного фона, от наличия хронических заболеваний, вредных привычек и др. Одним из характерных клинических маркеров тяжести течения заболевания является эндокринная недостаточность поджелудочной железы, которая выражается в появлении гипергликемии и развитии вторичного сахарного диабета.

Развитие сахарного диабета влияет на клиническое течение острого панкреатита, усложняет его

своевременную диагностику и создает дополнительные трудности при его лечении. Рассматриваемая клиническая ситуация находится на границе интересов двух разных специалистов – хирурга и эндокринолога. Это заставляет лечащего врача расширять диагностический поиск, находить новые тактические подходы в лечении пациента и, как следствие этого, осваивать смежные специальности: хирургу придется изучать клинику и терапию сахарного диабета, эндокринологу – азы неотложной панкреатологии.

### ЧТО ТАКОЕ ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ? (Классификация и этиопатогенез)

**Классификация.** Морфологическим субстратом острого панкреатита (ОП) является объем некроза поджелудочной железы (ПЖ). Как правило, клиническая картина заболевания тесно связана с объемом деструкции ПЖ, поэтому острый панкреатит целесообразно классифицировать по клиническому признаку на легкий, средней тяжести и тяжелый.

*Легкий* (отечный) ОП встречается довольно часто (85% всех ОП), и летальность от него минимальна (0,5%); ОП *средней тяжести* (мелкоочаговый или среднеочаговый панкреонекроз) встречается гораздо реже (10% всех ОП), но летальность от него на два порядка выше (15%); от *тяжелых* форм ОП (крупноочагового или тотально-субтотального панкреонекроза) умирает каждый второй больной (50%), но встречается он крайне редко (5% всех ОП).

Острый деструктивный панкреатит (собственно, ОП средней степени и тяжелый) имеет фазовое течение, при этом каждой фазе заболевания соответствует определенная клиническая форма.

**I фаза – ферментативная** (1-я нед заболевания) – в этот период происходит формирование панкреонекроза и развитие эндотоксикоза.

1) **Формирование панкреонекроза.** Максимальный срок формирования панкреонекроза составляет трое суток, после этого срока процесс формирования некроза поджелудочной железы останавливается сам и в дальнейшем не прогрессирует. Однако при тяжелом панкреатите период формирования некроза поджелудочной железы гораздо меньше (24–36 ч): чем мощнее процесс, тем быстрее он реализуется.

2) **Развитие эндотоксикоза.** При развитии острого панкреатита в поджелудочной железе образуются довольно агрессивные вещества (ферменты, цитокины, кинины, нейропептиды, продукты перекисного окисления липидов и др. эндотоксины), которые:

- выбрасываются в сосудистое русло, а затем депонируются в различных тканях и органах: в почках, в легких, в печени, в головном мозге, в сердце, в кишечнике и т.д.;

- вместе с лимфой и разрушенными эритроцитами попадают в брюшную полость (перитонит) и забрюшинное пространство (парапанкреатит) в виде ферментативного экссудата, который, таким образом, является источником эндотоксикоза.

На первую неделю заболевания приходится 30% всех смертей при остром панкреатите («ранняя» летальность), в основном умирают больные тяжелым панкреатитом (крупноочаговый или тотально-субтотальный панкреонекроз).

Для больных отечным ОП (легкая форма) заболевание на этой фазе также заканчивается, отек рассасывается.

Следующие фазы острого панкреатита характерны для оставшихся 10–12% пациентов, т.е. для больных острым деструктивным панкреатитом, которые пережили ферментативную фазу болезни.

**II фаза – реактивная** (2-я нед заболевания) – характеризуется реакцией организма на сформировавшиеся очаги некроза (как в поджелудочной железе, так и в парапанкреальной клетчатке), т.е. реакцией отторжения некрозов с образованием секвестров. Клинической формой данной фазы острого панкреатита является перипанкреатический инфильтрат, который, как и другие инфильтраты, в дальнейшем или рассасывается, или нагнаивается.

**III фаза – секвестрации** (3-я нед заболевания) – может длиться несколько месяцев.

Секвестры в поджелудочной железе и в забрюшинной клетчатке начинают образовываться на 14-е сут от начала заболевания; принципиально возможно два варианта образования секвестров:

1) **асептическая секвестрация** – без воспаления; для больных этот вариант более благоприятен: мелкий панкреонекроз рассасывается, для среднего и крупного панкреонекроза более характерно кистообразование (чем больше панкреонекроз, тем выше вероятность вскрытия протоковой системы поджелудочной железы);

2) **септическая секвестрация** – инфицирование панкреонекроза и девитализированных тканей парапанкреальной клетчатки с дальнейшим развитием гнойных осложнений (ГО). Клинической формой данной фазы заболевания являются гнойно-некротический панкреатит, гнойно-некротический парапанкреатит, которые, в свою очередь, могут осложняться флегмонами и абсцессами забрюшинного пространства и брюшной полости, гнойным оментобурситом, гнойным перитонитом, сепсисом, дигестивными свищами и т.д.

Летальность в этой фазе наивысшая – 70% всех смертей при остром панкреатите («поздняя» летальность); больные умирают, как правило, от сепсиса, желудочно-кишечных или аррозивных кровотечений или дигестивных свищей. Для клиники характерна новая волна эндотоксикоза, правда, уже инфекционного генеза.

Таким образом, **острый деструктивный панкреатит – это первично асептический некроз поджелудочной железы с последующей воспалительной реакцией на очаги сформировавшегося некроза.**

Клинический интерес представляет именно острый деструктивный панкреатит, так как при легком (отечном) ОП диагностические и лечебные проблемы минимальные, а осложнения (в том числе и сахарный диабет) развиваются крайне редко. При этом практически у всех больных тяжелым острым панкреатитом (91,4%) хотя бы один раз в биохимических анализах верифицируется гипергликемия (около 10 ммоль/л), а у каждого второго (49,8%) развивается вторичный сахарный диабет. Непосредственной причиной его манифестации являются следующие факторы:

- панкреонекроз (как правило, хвоста поджелудочной железы) с поражением критического числа (более 90%) β-клеток островков Лангерганса;

- сдавление клеток поджелудочной железы (интерстициальным отеком, или инфильтратом, или гнойником и др.), приводящее к развитию так называемого «инсулита» и соответственно – эндокринной дисфункции;

- тяжелая полиорганная недостаточность, приводящая к нарушению обмена веществ (в том числе и углеводного);
- «ложноположительная» гипергликемия у пациентов, которым нарушается техника забора крови для биохимического анализа (например, забор крови из центральной вены во время инфузии раствора глюкозы).

Таким образом, далее мы не будем рассматривать легкий (отечный) панкреатит, так как сахарный диабет при данном течении заболевания встречается крайне редко, а если и встречается, то является, как правило, фоновым, уже выявленным ранее, т. е. до развития ОП. Речь пойдет только об остром деструктивном панкреатите, т. е. панкреонекрозе, с его многообразными клиническими проявлениями на различных стадиях заболевания.

При остром деструктивном панкреатите возможно развитие следующих форм инсулиновой недостаточности:

- абсолютная (панкреатическая) – в результате непосредственного поражения  $\beta$ -клеток;
- относительная (внепанкреатическая) – обусловлена расстройством сложного нейрогуморального механизма регуляции поступления инсулина в кровяное русло. При ОП отмечается повышение продукции глюкагона. Гипергликемический эффект глюкагона, являющегося антагонистом инсулина и вместе с ним поддерживающего гликемическое равновесие, связан с воздействием на фосфоорилазу, расщепляющую гликоген (по активности в 6 раз превосходит действие адреналина), что объясняет еще один механизм развития гипергликемии.

Одним из важных факторов также является фермент инсулиназа, который содержится в печени и катализирует распад инсулина.

Кроме того, разрушение инсулина как гормона белковой природы происходит также под воздействием активных протеолитических ферментов. Поскольку при ОП нарушение печеночных функций наблюдается весьма часто – при отеке железы в 31%, при некрозе в 81%, а повышение протеолитического титра крови свойственно любой фазе заболевания, то понятно еще одно звено в генезе наблюдаемых гипергликемических реакций.

По мере развития патологического процесса в поджелудочной железе, особенно при некротической фазе ОП, было установлено повышение содержания в крови  $\beta$ -липопротеидов, которые являются ингибиторами инсулина.

Немаловажное значение имеет возраст больных. Известно, что резистентность инсулярного аппарата к различным повреждающим факторам в пожилом и старческом возрасте значительно снижена. К 80

годам масса ПЖ уменьшается на 50%, а инсулярный аппарат ее претерпевает морфологические изменения, проявляющиеся интраинсулярным паракапиллярным фиброзом с атрофическими изменениями в  $\beta$ -клетках, что создает предпосылки для развития сахарного диабета.

Факторами, способствующими развитию сахарного диабета при ОП, также являются алкоголизм, ЖКБ, хронический холецистопанкреатит, отягощенная по сахарному диабету 2 типа наследственность.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

**Ферментативная фаза острого деструктивно-го панкреатита.** Наиболее часто встречающимся симптомом при остром панкреатите является болевой симптом, он сопровождает ОП всегда. В отличие от «панкреатической колики», вызванной спазмом протоков поджелудочной железы или временным нарушением оттока сока поджелудочной железы (по другим причинам), болевой синдром при остром панкреатите интенсивный, стойкий и не купируется спазмолитиками и анальгетиками, т. е. теми препаратами, которые обычно пациенту до этого помогали. Боли локализируются в эпигастральной области, левом и правом подреберьях, носят опоясывающий характер. Описанный болевой симптом не может быть купирован за одни сутки: если на следующие сутки после поступления больного абдоминальные боли купировались, то у больного имела место «панкреатическая колика» или другое заболевание, а не острый панкреатит.

Выявить момент начала заболевания можно при тщательном сборе анамнеза; обычно больные, особенно тяжелые, хорошо помнят часы и даже минуты появления болевого синдрома, характерного для острого панкреатита. Кроме того, при сборе анамнеза следует обращать внимание на наличие у пациента ЖКБ, прием жирной и/или острой пищи и алкоголя.

Другим характерным симптомом ОП является неукротимая рвота, не приносящая больному облегчения. В ферментативной фазе температура тела нормальная или субфебрильная, высокая температура характерна для гнойных осложнений ОП.

Кожа обычно бледного цвета, при выраженном эндотоксикозе появляется гиперемия лица – «нездоровый румянец» на щеках (сератониновая реакция), при гемодинамических нарушениях – цианоз и акроцианоз, при билиарном илеусе (сдавление холедоха отечной головкой ПЖ или обтурация его конкрементом) – желтуха. При обширном пропитывании геморрагическим ферментативным экссудатом сначала брюшинной, а затем подкожной клетчатки определяются характерные симптомы: Грея-Турнера – пропитывание геморрагическим экссудатом подкожной

клетчатки левой боковой стенки живота, Куллена – в области пупка.

Живот при осмотре вздут, болезненный во всех отделах, больше в эпигастрии, при ферментативном перитоните могут выявляться перитонеальные симптомы: Щеткина-Блюмберга, Керге (напряжение и болезненность в эпигастральной области и по ходу поджелудочной железы), Мейо-Робсона (болезненность в левом реберно-позвоночном углу). Перистальтика резко ослаблена или не выслушивается.

Для тяжелых форм характерна тахикардия или брадикардия, снижение артериального давления, тахипноэ, олиго- или анурия.

В анализе крови следует обращать внимание на гемоконцентрацию (повышение уровня гемоглобина), лейкоцитоз со сдвигом влево и лимфопению, гипергликемию, гиреамилаземию, гипербилирубинемию, высокий уровень АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины. Кроме того, возможно появление глюкозурии, протеинурии, гиперамилазурии. Данные признаки помогают верифицировать тяжелый ОП.

Из инструментальных методов показаны УЗИ, рентгенография брюшной и грудной полости, ФГДС, ЭКГ.

При перитонеальной симптоматике показана лапароскопия (при невозможности выполнения последней – лапароцентез), получение при этом геморрагического выпота является характерным для тяжелого ОП.

Характерными для сахарного диабета при ОДП (в отличие от транзиторной гипергликемии) являются следующие признаки: высокая (более 20 ммоль/л) и стойкая (регистрируемая более 2 раз) гипергликемия, сопровождающаяся глюкозурией и, как правило, кетоацидозом с характерной для него клинической картиной (жажда, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, признаки дегидратации, дыхание Куссмауля и др.).

**Диагностика.** Основанием для постановки диагноза «острый панкреатит» является регистрация минимум двух из нижеперечисленных признаков: характерная клиническая картина, УЗ-признаки ОП (увеличение размеров, снижение эхогенности, нечеткость контура поджелудочной железы), гиперамилаземия (гиперамилазурия).

Верификацию тяжести ОП следует проводить по признакам, указанным в таблице.

Таблица

Система прогноза и оценки тяжести ОП в ферментативной фазе заболевания

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• перитонеальный синдром;</li> <li>• олигурия (менее 250 мл за последние 12 ч);</li> <li>• кожные симптомы (гиперемия лица, «мраморность», цианоз);</li> <li>• систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст.;</li> <li>• энцефалопатия;</li> <li>• уровень гемоглобина более 160 г/л;</li> <li>• количество лейкоцитов более <math>14 \times 10^9</math>/л;</li> <li>• уровень глюкозы крови более 10 ммоль/л;</li> <li>• уровень мочевины более 12 ммоль/л;</li> <li>• метаболические нарушения по данным ЭКГ;</li> <li>• вишневый или коричнево-черный цвет ферментативного экссудата, полученного при лапароскопии (лапароцентезе);</li> <li>• выявление распространенного ферментативного парапанкреатита (выходящего за границы сальниковой сумки и распространяющегося по фланкам) при лапароскопии;</li> <li>• наличие распространенных стеатонекрозов, выявленных при лапароскопии;</li> <li>• отсутствие эффекта от базисной терапии.</li> </ul>	<p style="text-align: center;">ОЦЕНКА</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Если у конкретного пациента регистрируется минимум 5 признаков, то с 95% вероятностью у него имеется тяжелая форма ОП (крупноочаговый и тотально-субтотальный панкреонекроз).</li> <li>2) Если имеется от 2 до 4 признаков – ОП средней тяжести (мелкоочаговый или среднеочаговый панкреонекроз).</li> <li>3) Если нет ни одного признака или имеется максимум 1 признак – легкая (отечная) форма ОП</li> </ol>

**Реактивная фаза острого деструктивного панкреатита.** В реактивной фазе заболевания происходит эволюция некрозов, образовавшихся в самой поджелудочной железе и парапанкреальной клетчатке на предыдущей стадии, т. е. в ферментативной фазе. Данная фаза характеризуется реакцией организма, которая реализуется в миграции нейтрофилов, моноцитов и других фагоцитов к деструктивным тканям и созданию лейкоцитарного вала, т.е. запуска процесса «переработки и утилизации» некротических тканей, что макроскопически выявляется в виде перипанкреатического инфильтрата.

Выявление перипанкреатического инфильтрата на второй неделе заболевания служит основанием для подтверждения диагноза именно острого деструктивного панкреатита. Клинической формой ОП на данной фазе заболевания является инфильтративно-некротический панкреатит.

Клиническая картина ОП в реактивной фазе складывается из двух компонентов: местного и общего.

1. Местный компонент, перипанкреатический инфильтрат, пальпируется в эпигастрии, границы его нечеткие, форма неправильная, болезненность невыраженная. Признаками перипанкреатического инфильтрата, выявляемыми при ультразвуковом исследовании, являются сохраняющиеся увеличение размеров поджелудочной железы, нечеткость ее контуров и появление жидкости в парапанкреальной клетчатке.

2. Общий компонент, синдром системной воспалительной реакции, характеризуется субфебрильной лихорадкой и лабораторными показателями: лейкоцитозом со сдвигом влево, лимфопенией, увеличенной СОЭ, повышением концентрации фибриногена, С-реактивного белка и др.

Несмотря на признаки синдрома системной воспалительной реакции, острый деструктивный панкреатит в реактивной фазе имеет асептическое течение.

Мониторинг перипанкреатического инфильтрата заключается в динамическом исследовании клинико-лабораторных показателей и данных повторных УЗИ.

В конце второй недели заболевания целесообразна компьютерная томография зоны поджелудочной железы, так как к этому сроку у подавляющего большинства пациентов наблюдается один из трех возможных клинических исходов реактивной фазы:

1. Рассасывание, при котором наблюдается редукция местных и общих проявлений острой воспалительной реакции.

2. Асептическая секвестрация панкреонекроза с исходом в кисту поджелудочной железы: сохранение размеров перипанкреатического инфильтрата при нормализации самочувствия и стихании синдрома

системной воспалительной реакции на фоне сохраняющейся гиперамилаземии.

3. Септическая секвестрация (развитие гнойных осложнений).

В данной фазе заболевания характерно менее частое нарушение углеводного обмена, так как патологический процесс определяется не столько поражением самой поджелудочной железы (собственно панкреатит), сколько преимущественным поражением забрюшинной клетчатки вокруг железы (парапанкреатит) или сальниковой сумки (оментобурсит). При этом может наблюдаться кетонурия, но без ацидоза. Возможности эффективного лечения и компенсации сахарного диабета зависят от степени выраженности воспалительного процесса: при его стихании соответственно купируются и признаки инсулиновой недостаточности.

**Фаза расплавления и секвестрации острого деструктивного панкреатита.** Формирование секвестров в поджелудочной железе и парапанкреальной области и их отторжение начинается к концу второй-началу третьей недели заболевания. Принципиально возможны два варианта развития процесса секвестрации:

1. Асептическая секвестрация (без нагноения) – отторжение участков некроза без гнойного расплавления со следующими исходами:

- рассасывание, склерозирование, рубцевание деструктивных очагов, если протоковая система поджелудочной железы не вскрывается;
- образование постнекротической кисты (без операции) или свища (после операции) при вскрытии протоковой системы поджелудочной железы.

2. Септическое расплавление и секвестрация – инфицирование панкреонекроза и очагов парапанкреальной деструкции с развитием гнойно-некротического панкреатита и парапанкреатита.

Клинической формой острого деструктивного панкреатита в фазе септического расплавления и секвестрации (третья неделя от начала заболевания и более) является инфицированный панкреонекроз и гнойно-некротический парапанкреатит различной степени распространенности. Гнойно-некротический парапанкреатит по размерам значительно превосходит инфицированный панкреонекроз, поэтому на данной стадии заболевания собственно панкреонекроз имеет гораздо меньшее влияние на патологические процессы развития заболевания, чем гнойно-некротическое поражение забрюшинной клетчатки (парапанкреальной и отдаленной от железы) в виде гнойно-некротического парапанкреатита.

Критерии диагностики инфицированного панкреонекроза и гнойно-некротического парапанкреатита:



1. Клинико-лабораторные проявления гнойного очага:

- прогрессирование клинико-лабораторных показателей синдрома системной воспалительной реакции на третьей неделе ОДП;
- островоспалительные маркеры (повышение фибриногена в 2 раза и более, высокие С-реактивный белок, прекальцитонин и др.).

2. КТ, УЗИ – нарастание в процессе наблюдения жидкостных образований, выявление девитализированных тканей и/или наличие пузырьков газа.

3. Положительные результаты бактериоскопии и бакпосева аспирата, полученного при тонкоигольной пункции.

Решение о наличии у пациентов гнойно-некротического парапанкреатита принимается на основании лабораторно-клинического минимума. Остальные признаки являются дополнительными. Методы лучевой диагностики (КТ, УЗИ) позволяют выявить топику гнойно-некротического парапанкреатита, что является важным для выбора доступа и объема оперативного лечения.

Продолжительная гипергликемия при гнойно-некротическом панкреатите косвенно подтверждает наличие деструктивного поражения хвоста ПЖ или развития инсулита вследствие сдавления хвоста ПЖ гнойником.

При гнойно-некротическом панкреатите довольно часто развивается декомпенсация сахарного диабета (уровень гликемии более 20 ммоль/л, глюкозурия, может быть кетонурия с ацидозом или без него), что поддерживается системной и местной воспалительной реакцией.

При прогрессировании гнойно-некротического парапанкреатита могут развиваться следующие осложнения: дигестивные свищи, аррозивные и/или желудочно-кишечные кровотечения, перитонит, сепсис и др. Именно от этих осложнений гнойно-некротического парапанкреатита, как правило, умирают больные острым деструктивным панкреатитом.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение сахарного диабета при остром панкреатите, с одной стороны, предполагает выполнение лечебных мероприятий, направленных на купирование ОП, с другой – дополняется адекватной коррекцией гипергликемии. Поэтому далее мы рассмотрим общие принципы лечения острого деструктивного панкреатита и отразим тонкости коррекции сахарного диабета при данном заболевании на различных стадиях ОДП.

**Ферментативная фаза острого деструктивного панкреатита.** В ферментативной фазе заболевания целью лечения ОДП является купирование эндотоксикоза и остановка процесса формирования

панкреонекроза при наиболее раннем начале лечения (в первые 24 ч от начала заболевания). Базисный лечебный комплекс (голод, зондирование и аспирация желудочного содержимого, анальгетики, спазмолитики; инфузионная терапия в объеме до 40 мл на 1 кг массы тела пациента с форсированием диуреза) необходимо дополнить следующими компонентами:

- экстракорпоральная детоксикационная терапия (плазмаферез, ультрагеомофилтрация и др.);
- антисекреторная терапия в течение первых трех суток заболевания;
- профилактика и лечение осложнений (эндотоксического шока, респираторного дистресс-синдрома, коагулопатии и др.). Полифункциональная инфузионно-трансфузионная терапия, желателно интраортальная;
- антиоксидантная, антигипоксанта, антиферментная терапия;
- коррекция водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия;
- нутриционная поддержка (парентеральное питание).

При выявлении перитонеальной симптоматики и/или свободной жидкости в брюшной полости, по данным УЗИ, показана лапароскопия (лапароцентез) с последующим удалением ферментативного экссудата из брюшной полости и из забрюшинной клетчатки.

Умеренная гипергликемия (уровень не выше 10 ммоль/л) при ОДП не требует коррекции инсулинотерапии. Для коррекции сахарного диабета (гипергликемия более 10 ммоль/л) больным ОДП показана инсулинотерапия по схеме:

- гипергликемия 10–20 ммоль/л – инсулин короткого действия (Хумулин Р, Актрапид, Инсуман Рапид и др.) подкожно 3–4 раза в сутки по уровню гликемии (10–13 ммоль/л – 4 ед., 14–17 ммоль/л – 6 ед., 18–20 ммоль/л – 8 ед.);
- гипергликемия более 20 ммоль/л – внутривенная капельная инфузия 4–6 ед./час.

При кетоацидозе показана инфузионная терапия (коррекция водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия).

Для коррекции сахарного диабета при ОДП у больных пожилого и старческого возраста, имеющих в анамнезе ИБС, ХНМК, полная компенсация не показана из-за возможных гемодинамических нарушений. Оптимальная скорость внутривенной инфузии инсулина при этом составляет 3–4 ед./час.

**Реактивная фаза острого деструктивного панкреатита.** У подавляющего большинства пациентов лечение острого панкреатита в реактивной фазе является консервативным. Лапаротомия на второй неделе ОДП выполняется только при осложнениях хирургического профиля (деструктивный холецист-

тит, желудочно-кишечное кровотечение, острая кишечная непроходимость и др.), которые невозможно устранить эндоскопическими методами.

Состав лечебного комплекса:

1. Продолжение базисной инфузионно-трансфузионной терапии, направленной на восполнение водно-электролитных, энергетических и белковых потерь по показаниям.

2. Лечебное питание (стол № 5, № 9, № 9а) при среднетяжелом ОП или энтеральная нутриционная поддержка при тяжелом ОП (препарат выбора при сахарном диабете – «Диазон»).

3. Системная антибиотикотерапия (цефалоспорины III–IV поколений или фторхинолоны II–III поколений в сочетании с метронидазолом, препараты резерва – карбапенемы).

4. Иммунотерапия (два подкожных или внутривенных введения ронколейкина по 250 000 ЕД (при массе тела менее 70 кг) – 500 000 ЕД (при массе тела более 70 кг) с интервалом в 2–3 дня).

При выявлении сахарного диабета сначала назначаются подкожные инъекции инсулина короткого действия по уровню гликемии, далее, с началом питания, индивидуально подбирается схема с продолженными инсулинами (протофан, инсуман базал, хумулин НПХ, лантус и др.).

**Фаза расплавления и секвестрации острого деструктивного панкреатита.** При гнойных осложнениях острого деструктивного панкреатита показано хирургическое вмешательство, целью которого является санация пораженной забрюшинной клетчатки. Объект оперативного вмешательства – гнойно-некротический парапанкреатит и/или инфицированный панкреонекроз. Вмешательство включает раскрытие, санацию и дренирование пораженной забрюшинной клетчатки. Основным методом санации гнойно-некротических очагов является некрсеквестрэктомия, которая может быть как одномоментной, так и многоэтапной и достигается как традиционными (лапаротомия), так и миниинвазивными методами (УЗ-контролируемое дренирование, мини-лапаротомии с помощью набора инструментов «Мини-ассистент», санационная ретроперитонеоскопия). Структура гнойников (преимущественно жидкостные или секвестральные) и степень их распространенности варьируют в широких пределах. Однако хирургическая тактика зависит именно от этих параметров гнойно-некротического парапанкреатита:

1. Миниинвазивные методы лечения показаны при:

- локальном гнойнике небольшого объема;
- преимущественно жидкостном гнойнике любого объема;

– критическом состоянии пациента в виде первого этапа санации.

2. Лапаротомии показаны во всех остальных случаях, особенно при распространенных секвестральных гнойно-некротических флегмонах.

В послеоперационном периоде показана комплексная терапия:

1. Энтеральная нутриционная поддержка через зонд, заведенный в тонкую кишку за связку Трейца (препарат выбора – «Диазон» или другие смеси, адаптированные к диабетическому столу).

2. Базисная инфузионно-трансфузионная терапия, направленная на восполнение водно-электролитных, энергетических и белковых потерь по показаниям.

3. Системная антибиотикотерапия по показаниям (выбор антибактериального препарата зависит от чувствительности выделенных микроорганизмов) в сочетании с профилактикой дисбактериоза и других осложнений.

4. Иммунокоррекция, варианты которой определяются индивидуально, в зависимости от клинико-лабораторных показателей:

- при тяжелом сепсисе и, особенно, при угрозе септического шока – заместительная терапия иммуноглобулинами для внутривенного введения в сочетании с применением гормонов;
- при стойком и выраженном ССВР – антицитокиновая терапия (ингибиторы протеаз, эфферентные процедуры);
- при низком абсолютном числе лимфоцитов периферической крови – цитокиновая терапия ронколейкином в дозе 250 000 – 1 000 000 ЕД до восстановления показателя (в среднем 2–5 введений).

При гнойно-некротическом панкреатите коррекция гипергликемии зависит от хирургической тактики лечения: перед операцией и в раннем послеоперационном периоде до восстановления питания больному показано введение инсулина короткого действия по уровню гликемии. Далее общая суточная доза инсулина при подборе терапии будет зависеть от степени поражения ПЖ: при поражении 90% и более общей массы  $\beta$ -клеток, как правило, показана пожизненная инсулинотерапия, при поражении меньшего объема есть возможность перевода на сочетанную терапию – инсулин + таблетированные сахароснижающие препараты (ТСП) – или ТСП-терапию. В то же время инсулярный аппарат ПЖ обладает большими компенсаторными возможностями: в некоторых случаях бывает достаточно 20% общей массы  $\beta$ -клеток островков Лангерганса для нормального осуществления углеводного обмена в дальнейшем.

## КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

ШНЕЙДЕР Ю. А., КУЗНЕЦОВ К. В., КРАСИКОВ А. В.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»,  
Санкт-Петербург

**Шнейдер Ю. А., Кузнецов К. В., Красиков А. В.** Коронарное шунтирование у больных сахарным диабетом // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 211–216. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 193015, ул. Кирочная, 41.

В статье рассмотрены факторы риска, особенности оперативной техники, послеоперационного ведения и медикаментозного лечения больных с сочетанием ишемической болезни сердца и сахарного диабета.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование.

**Shneyder Yu., Kuznetsov K., Krasikov A.** Coronary artery bypass surgery in patients diabetes mellitus // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 211–216. Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg, 193015.

The article reviews risk factors, operative techniques, postoperative management, and therapy in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus.

*Key words:* diabetes mellitus, ischemic heart disease, coronary artery bypass surgery.

Встречаемость ишемической болезни сердца (ИБС) в варианте микровазкулярной стенокардии в настоящее время достигает 10–15%. Данное состояние характеризуется отсутствием типичных атеросклеротических изменений крупных (эпикардиальных) коронарных артерий и наличием выраженных функциональных и морфологических расстройств дистально расположенных мелких коронарных артерий, патогенетически тесно связанных с синдромом «Х». В данной ситуации операции реваскуляризации миокарда абсолютно не показаны. При сочетании артериальной гипертензии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, дислипидемии и ожирения развитие атеросклеротического процесса протекает во много раз быстрее [1–3]. Каждое из этих состояний, а также женский пол пациента является значимым независимым фактором риска в хирургическом лечении ИБС у этих пациентов. ИБС на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома чаще встречается у женщин, причем преимущественно в постменопаузальный период. Женский пол увеличивает риск операции на 0,5–1,8% по шкале Euroscore, в зависимости от возраста. Более того, хочется отметить, что сахарный диабет, метаболический синдром и атеросклероз приводят не только к поражению сосудистого русла, но и к глубоким дистрофическим изменениям буквально во всех органах и тканях. В нашей клинике очень часто приходится сталкиваться с подобными пациентами, поступающими к нам для оперативного лечения ИБС [4, 5]. При проведении коронарографии у данных лиц выявляется массивное атеросклеротическое поражение коронарных артерий с множественными, гемодинамически значимыми стенозами.

Поражение коронарных артерий является ведущей причиной смерти пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Вероятность летального исхода у таких пациентов в 3 раза выше, чем у пациентов без сопутствующей патологии. У этих пациентов возрастает частота инфаркта миокарда и трудность его лечения; 25% пациентов погибают в первый год после инфаркта миокарда. У пациентов с проявлениями метаболического синдрома отмечается большая площадь поражения при инфаркте, большая частота возникновения сердечной недостаточности, шока, аритмий и повторного инфаркта, чем у пациентов без данной патологии. Риск летального исхода при наличии нестабильной стенокардии составляет 8,6% в течение 3 мес и 16,7% в течение 1 года против соответственно 2,5% и 8,6% у больных без этого заболевания. Выполнение коронарного шунтирования у пациентов старше 65 лет с сахарным диабетом снижает риск летальности на 44% по исследованию CASS.

Операции на сердце у данной группы пациентов сопряжены с высоким риском интраоперационной и ранней послеоперационной летальности вследствие, как уже подчеркивалось, серьезных дистрофических изменений во многих органах и тканях и собственно в миокарде. Фактор проходимости дистального коронарного русла является решающим при определении противопоказаний к хирургическому лечению. При этом основными условиями возможности успешного выполнения операции являются проходимость коронарной артерии дистальнее участка обструкции и ее диаметр не менее 1,5 мм. В зависимости от характера поражения коронарного русла можно выделить две группы больных:

а) больные операбельные – с характерным для сахарного диабета и метаболического синдрома дистальным поражением коронарных артерий в сочетании с проксимальным стенозированием, когда можно улучшить васкуляризацию миокарда;

б) неоперабельные пациенты, у которых имеется только лишь дистальное поражение, и операция в данном случае не принесет существенных результатов.

Функциональное состояние миокарда левого желудочка также имеет решающее значение для определения противопоказаний к хирургическому лечению. Интегральным показателем, характеризующим сократительную функцию миокарда, является фракция изгнания левого желудочка, которая определяется с помощью эхокардиографии. Увеличение конечного диастолического давления и конечного диастолического объема также является важным показателем снижения контрактильности левого желудочка. Сниженная фракция изгнания является плохим прогностическим признаком при естественном течении ИБС. Снижение фракции изгнания может быть обусловлено закономерным проявлением ишемической болезни сердца вследствие постинфарктного или атеросклеротического кардиосклероза и глубокими дистрофическими изменениями кардиомиоцитов как результата дисметаболических нарушений. Общеизвестно, что уменьшение фракции изгнания ниже 40% резко увеличивает риск развития послеоперационной сердечной недостаточности и операционную летальность. Так, только показатель фракции выброса, составивший 30–50%, повышает риск интраоперационной летальности по шкале EuroScore на 1%. В случае если сократительная способность левого желудочка снизилась до цифр фракции выброса ниже чем 30%, то риск увеличивается на 2,5–3,0%. Не всегда имеется связь между снижением сократительной способности миокарда левого желудочка и клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Нередко у больных со сниженной фракцией выброса не отмечается сердечной недостаточности. Такая компенсация наблюдается в спокойном состоянии. При психоэмоциональном или физическом напряжении могут появляться признаки сердечной недостаточности. Такая скрытая сердечная недостаточность может быть зарегистрирована с помощью исследований в условиях физической нагрузки.

Принимая во внимание то, что сахарный диабет и метаболический синдром приводят к выраженным дистрофическим изменениям кардиомиоцитов, данный факт не может не относиться к кардиоцитам проводящей системы сердца. Следствием этого является возникновение разнообразных видов аритмий. Однако при отсутствии ишемических болей инфаркта миокарда в анамнезе для дифференцировки ишемической природы аритмий от других причин

показано детальное обследование, включая коронарографию.

Показания к хирургическому лечению у больных без клинических проявлений поражения коронарных сосудов до настоящего времени являются дискуссионными. Общее состояние здоровья больного следует иметь в виду при решении вопроса о хирургическом лечении. У этих больных проведение операции коронарного шунтирования, несмотря на изменения в дистально расположенных участках коронарных артерий, может уменьшить функциональный класс стенокардии и улучшить качество жизни. Однако при проведении операции возникает ряд сложностей, выражающихся в особенностях оперативной техники.

Техника аортокоронарного шунтирования многообразна. Доступ к сердцу осуществляется с помощью продольной стернотомии. Для остановки кровотечения из губчатого вещества грудины применяется воск. Но если у больных, не страдающих сахарным диабетом, применение воска не играет существенной роли в процессе консолидации грудины, то у пациентов, рассматриваемых в контексте данной патологии, избыточное применение воска может затруднять процесс сращения костных фрагментов грудины в послеоперационном периоде и проявиться в последующем в виде нестабильности грудины, к которой не редко присоединяется инфекция. Это обстоятельство требует проведения дополнительного оперативного вмешательства для ревизии и реконструкции грудины. Поэтому у этой категории больных целесообразно отказаться от применения воска или использовать его минимально с последующим удалением перед наложением швов на грудину.

Параллельно с этапом стернотомии начинается выделение, в зависимости от необходимости, венозных и/или артериальных трансплантатов. В качестве венозного трансплантата служит большая подкожная вена, проксимальный конец которой отсекается на уровне верхней границы медиальной лодыжки. При необходимости забирается участок большой подкожной вены и с другой нижней конечности. Венозный трансплантат полностью выделяется из окружающих тканей. У пациентов с избыточной массой тела забор венозного трансплантата сопровождается большей травмой. Забор венозного трансплантата на нижней конечности приводит к нарушению венозного оттока и развитию отеков, особенно при выраженной подкожно-жировой клетчатке. С целью уменьшения отека необходимо всем больным проводить эластичное бинтование той конечности, где был осуществлен забор вены.

В качестве артериального трансплантата могут быть использованы несколько артерий. Одна из них – лучевая. Забор лучевой артерии проводится, как правило, с недоминирующей конечности. Перед операцией на руке, где будет производиться забор транс-

плантата, проводится проба на проходимость локтевой артерии, которая вместе с межкостными артериями возьмет на себя функцию кровоснабжения кисти и предплечья. В процессе выделения артериальных и венозных трансплантатов отсекаются и перевязываются все отходящие ветви сосудов. Артериальный трансплантат лучевой артерии выделяется в футляре вместе с сопутствующими венами. В лучевую артерию вводится теплый кровяной раствор папаверина для снятия рефлекторного спазма. Проксимальный конец лучевой артерии отсекается, прошивается и перевязывается только непосредственно перед пришиванием трансплантата к коронарному сосуду с целью минимизировать время ишемии лучевой артерии и тем самым предотвратить разрушение эндотелия. У пациентов с метаболическим синдромом это особенно важно ввиду эндотелиальной дисфункции сосудистого русла.

Наиболее часто используемой артерией в коронарной хирургии является внутренняя грудная артерия (маммарокоронарное шунтирование), которая выделяется после выполнения стернотомного доступа. Может использоваться как одна артерия, так и обе. При этом проксимальный конец данной артерии, идущий от подключичной артерии, не отсекается. Операционная травма возрастает в случае выделения нескелетированной внутренней грудной артерии с окружающей клетчаткой и венами и требует большего использования электрокоагуляции при этой методике, что в результате сопровождается большей травмой стенки грудной клетки. При применении бимаммарного коронарного шунтирования использование двух внутренних грудных артерий ухудшает кровоснабжение передней грудной стенки. Это приводит к увеличению риска развития переднего медиастинита в послеоперационном периоде на 15–20%.

В процессе этапа выделения трансплантатов, из-за повышенной хрупкости и ломкости артериальных сосудов, наблюдающейся как проявление ангиопатии у пациентов с сахарным диабетом, может происходить их повреждение, и иногда от применения некоторых сосудов у данных больных приходится отказаться. В таком случае увеличивается количество венозных шунтов.

При использовании одного трансплантата для наложения одного шунта кровотоков по данному шунту будет зависеть от степени проходимости дистального русла и сопротивления, возникающего из-за наличия изменений в нем. Считается, что скорость потока в шунте менее 40 мл/мин приводит к значительному увеличению риска окклюзии шунта в ближайшее время после операции. В случае сахарного диабета и метаболического синдрома присутствуют еще два других из трех факторов: повреждение эндотелия сосуда и повышение активности свертывающей системы крови. Таким образом, все усилия хирур-

гов и тот стресс операции, который перенес больной, оказываются бессмысленными. Кроме того, это определяет повышенную частоту послеоперационных инфарктов миокарда и высокую послеоперационную летальность. Для решения этой проблемы применяется так называемое секвенциальное шунтирование. При этом методе шунтирования с помощью одного достаточно длинного трансплантата шунтируется несколько коронарных артерий, что позволяет выполнить полную реваскуляризацию миокарда у пациентов с многососудистым поражением, которое наблюдается у большинства больных с метаболическим синдромом.

В литературе такой вид шунтирования не редко называют «змеевидным», имея ввиду, что шунт окутывает сердце наподобие змеи. При этом объемная скорость кровотока в шунте возрастает и риск его окклюзирования значительно снижается. Первыми накладываются дистальные анастомозы, с помощью нитей 7/0 и 8/0. Это связано с тонкостью и хрупкостью сосудистой стенки коронарных артерий. После того как все дистальные анастомозы прошиты и проверена их проходимость, приступают к наложению проксимальных анастомозов. Они накладываются путем вшивания проксимального отдела шунта в восходящий отдел аорты. С помощью бокового отжима участок аорты отграничивается от общего кровотока. На этом участке формируются отверстия в аорте для вшивания проксимального анастомоза. Иногда проксимальный конец одного шунта анастомозируется с другим сосудом с формированием так называемого Т-образного шунта.

В момент снятия бокового отжима проводится профилактика воздушной эмболии.

Довольно часто для ликвидации протяженных стенозов в проксимальных отделах коронарных артерий приходится выполнять эндартерэктомию, т. е. удалять атеросклеротически измененную интиму. После данной операции повышается риск тромбоза зоны реконструкции с соответствующими последствиями. Для профилактики тромбообразования после операции назначается антикоагулянтная и дезагрегантная терапия.

Операции коронарного шунтирования при поражении коронарных артерий в случае метаболического синдрома могут проводиться как в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегии, так и на работающем сердце.

Трудность и технические особенности операции предполагают увеличение самого времени оперативного вмешательства, длительности искусственного кровообращения и времени пережатия аорты и кардиоплегии. Данная ситуация увеличивает риск возникновения как во время операции, так и в раннем послеоперационном периоде сердечной слабости, что может потребовать постановки интрааорталь-

ного баллонного контрапульсатора, и фатальных нарушений ритма. Данное обстоятельство требует установки временных миокардиальных электродов всем больным во время заключительного этапа оперативного вмешательства. В связи с этим едва ли не важнейшим моментом операции является защита миокарда. В настоящее время наиболее часто используемым является метод кровяной фармакохолодовой комбинированной кардиopleгии (охлажденная оксигенированная кровь с одним или несколькими кардиopleгическими препаратами). Особенностью является необходимость одновременного проведения антеградной и ретроградной кардиopleгии. Проведение только лишь антеградной кардиopleгии является недостаточным для адекватной перфузии миокарда через коронарные артерии. При антеградной кардиopleгии кардиopleгический раствор через отдельную каниюлю, вставленную в корень аорты, попадает в аорту, а затем в коронарные артерии. Ретроградная кардиopleгия сопряжена с необходимостью каниюлирования коронарного синуса, при этом раствор поступает в венозную коронарную систему. Одновременное выполнение двух видов кардиopleгий увеличивает давление в сосудах сердца и, таким образом, улучшает перфузию. Целесообразно также проводить шунтоплегию, т. е. подачу кардиopleгического раствора через шунты. Операции на работающем сердце с использованием стабилизаторов миокарда нивелируют отрицательные факторы искусственного кровообращения.

Длительность оперативного вмешательства отражается и на других аспектах послеоперационного периода. Увеличивается длительность искусственной вентиляции легких. В связи с этим увеличивается вероятность возникновения воспалительных осложнений со стороны легких.

Ожирение и изменения в дистальных отделах сосудов являются благоприятным фоном для развития раневой инфекции. Нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия создают определенные трудности в анестезиологическом пособии и послеоперационном ведении больных с необходимостью тщательного, динамического наблюдения за состоянием углеводного баланса. Значительные дистрофические изменения в органах и тканях являются фоном для развития полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде у данной группы пациентов.

После нейтрализации антикоагулянтного действия гепарина путем введения протамин-сульфата, отключения аппарата искусственного кровообращения, контроля гемостаза приступают к ушиванию грудины отдельными или 8-образными швами из стальной проволоки. Для большей стабильности грудины, что особенно актуально у больных с избыточной массой тела, с остеопорозом, возможно применение стальных грудинных лент. В подкож-

ную жировую клетчатку, при выраженной ее толщине, устанавливается дренаж по типу Redon для предотвращения скопления сукровичной жидкости, образования сером и их инфицирования, что может привести к нестабильности грудины и переднему медиастиниту. Тучность пациентов, длительное срастание грудины, возможная нестабильность ее при повышенном весе требуют обязательного ношения бандажа в течение 1 мес после операции. При наложении швов на раны груди, предплечья и голеней у данной группы пациентов не рекомендуется применять косметические внутрикожные швы на всю длину, так как в противном случае экссудат может скапливаться в подкожной клетчатке, что также приводит к формированию очага инфекции.

В клинике сердечно-сосудистой хирургии СПб МАПО за последние 4 года выполнено 455 операций изолированного коронарного шунтирования. У 78 (17,1%) пациентов был диагностирован симптомокомплекс метаболического синдрома (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в группе пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом достоверно большее число больных женского пола, более молодого возраста, по всей видимости, ввиду более быстрого прогрессирования поражения коронарного русла. Нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда в анамнезе и внесердечная сосудистая патология в виде поражения сосудов головного мозга и нижних конечностей также достоверно чаще встречались в группе пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом. По остальным параметрам группы достоверно не отличались. В первой группе у всех пациентов (78 человек) присутствовали все компоненты метаболического синдрома: абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия. Во второй группе у большинства пациентов отмечалась артериальная гипертензия – 324 (85,9%) пациента и дислипидемия – 302 (80,1%).

Всем пациентам было выполнено маммаро- и аортокоронарное шунтирование (табл. 2).

Как видно из табл. 2, внутренняя грудная артерия применялась в подавляющем большинстве операций. Считается, что применение внутренней грудной артерии у пациентов с метаболическим синдромом уменьшает послеоперационную летальность в 4 раза [6]. В 4 случаях решено отказаться от ее использования ввиду хрупкости стенки, в 1 – в связи с тонкой артерией с недостаточным кровотоком по ней и в 1 случае – ввиду ее атеросклеротического поражения. Во второй группе у 22 больных пришлось отказаться от ее забора по тем же причинам и в связи с тем, что несколько операций были выполнены повторно, когда внутренняя грудная артерия уже была использована. Лучевую артерию мы использовали

Характеристики пациентов

	Пациенты с метаболическим синдромом n=78	Пациенты без метаболического синдрома n=377
Женский пол, p<0,05	61 (78,2%)	46 (12,2%)
Средний возраст, лет, p<0,05	51,2	54,6
Стенокардия III, IV ф.к., p<0,05	57 (73,1%)	262 (69,5%)
Нестабильная стенокардия, p<0,05	13 (17,2%)	61 (16,1%)
ОИМ в анамнезе, p<0,05	68 (87,2%)	273 (72,4%)
Поражение ствола левой коронарной артерии	9 (11,6%)	46 (12,1%)
Недостаточность кровообращения III, IV ф.к., (NYHA)	59 (75,6%)	270 (71,7%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	7 (9,0%)	39 (10,4%)
Неврологическая дисфункция	3 (3,9%)	10 (2,8%)
Внесердечная сосудистая патология, p<0,05	19 (24,6%)	69 (18,3%)

Таблица 2

Виды и особенности операций

	Пациенты с метаболическим синдромом n=78	Пациенты без метаболического синдрома n=377
Использование I внутренней грудной артерии, p<0,05	72 (92,3%)	355 (94,2%)
Использование лучевой артерии, p<0,05	70 (89,7%)	350 (92,8%)
Использование только аутовен, p<0,05	5 (6,4%)	11 (2,9%)
Операция на работающем сердце, p<0,05	35 (44,9%)	222 (58,9%)
Среднее число дистальных анастомозов на одного больного	2,9	3,1
Использование секвенциальных и Т-образных анастомозов, p<0,05	16 (20,5%)	87 (23,1%)
Бимаммарное шунтирование, p<0,05	1 (0,8%)	13 (3,4%)
Эндартерэктомия, p<0,05	8 (10,3%)	42 (11,1%)

также несколько реже в первой группе. Несмотря на то, что процент отказа от забора лучевой артерии, ввиду сомнительного функционирования ладонных сосудистых дуг, был примерно одинаковый в обеих группах, в первой группе мы иногда отказывались от ее забора у пациентов с выраженным ожирением и у лиц старших возрастных групп с целью уменьшения операционной травмы и снижения риска послеоперационных осложнений со стороны ран предплечья. Значительная доля пациентов – 44,9% – была прооперирована на работающем сердце. Число дистальных анастомозов достоверно не отличалось и было несколько меньше в первой группе. В настоящее время мы отказались от бимаммарного шунтирования у пациентов с сахарным диабетом, несмотря на технику скелетирования артерии, использование которой при бимаммарном шунтировании даже у пациентов с нарушениями метаболизма позволяет сводить риск инфекционных осложнений к минимуму. Результаты операций представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, время интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких было достоверно выше в группе пациентов с метаболическими нарушениями. Инфекционные осложнения со стороны

ран были существенно выше также в первой группе. У 1 пациента развилась серома предплечья после забора лучевой артерии, у 1 – нагноение участка шва голени и у 4 – нагноение нижнего угла ран груди с образованием сером. В то же время передний медиастинит имел место недостоверно чаще у пациентов второй группы, в результате чего этим пациентам была выполнена реторакотомия с санацией и дренированием средостения. Последний летальный исход мы зарегистрировали более полутора лет назад среди всех пациентов, которым было выполнено изолированное коронарное шунтирование. Общая летальность не отличалась среди двух групп. Погибли 1 и 4 пациента в первой и второй группах соответственно от прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности.

Как уже упоминалось ранее, сахарный диабет сопряжен с поражением многих органов как на тканевом, так и на клеточном уровне. В результате операционного стресса, особенно если операция проводилась в условиях искусственного кровообращения с массивным кровевосполнением, дисэлектролитными нарушениями, реперфузионным синдромом, дистрофические изменения в органах усугубляются.

## Результаты операций

	Пациенты с метаболическим синдромом n=78	Пациенты без метаболического синдрома n=377
Время нахождения в палате интенсивной терапии, дни, p<0,05	2,2	1,8
Время искусственной вентиляции легких, ч, p<0,05	9,2	7,4
Инфекционные осложнения со стороны послеоперационных ран груди, предплечья, голени, p<0,05	6 (7,7%)	9 (2,4%)
Передний медиастинит	1 (0,8%)	5 (1,3%)
Преходящая неврологическая дисфункция	4 (5,1%)	17 (4,8%)
Госпитальная летальность за 4 года	1 (0,8%)	4 (1,1%)
Госпитальная летальность за последние 1,5 года	—	—

Особенно это касается миокарда и тканей центральной нервной системы. Положительные результаты лечения напрямую зависят от грамотности и профессионализма врачей – реаниматологов и кардиологов, выводящих в жизнь пациентов после столь тяжелой операции, как операция на открытом сердце. Подбор медикаментозной терапии у таких больных должен быть патогенетически оправданным. При этом следует принимать во внимание фармакокинетику, фармакодинамику и лекарственные взаимодействия назначаемых препаратов. Лечение в раннем и позднем послеоперационном периодах будет несколько отличаться.

Необходимо контролировать состояние коагуляционного гомеостаза. Следует отметить, что при сахарном диабете 2 типа происходит повышение уровня фибриногена, VII фактора, ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), что приводит к активации свертывающей системы и повышенной тенденции к тромбообразованию и нарушению микроциркуляции органов и тканей организма. В первые двое суток после операции необходимо использовать прямые антикоагулянты: гепарин по 5 тыс. ЕД х 4 раза в сутки под контролем АПТВ, с дальнейшим переходом на фракционированные гепарины, например в варианте Клексана, по 600 мг/сут под контролем АПТВ в течение 1-й нед. Параллельно подключаются антиагреганты в варианте малых доз аспирина 100 мг/сут (необходимо учитывать, что использование аспирина и ингибиторов АПФ мало результативно, за счет нивелирования эффекта иАПФ) или Клопидогреля (Плавикса) в суточной дозе 75 мг.

Велика роль профилактики инфекционных осложнений. В ранние послеоперационные сроки предпочтение отдается антибиотикам широкого спектра действия, таким, как цефалоспорины последних поколений с подключением аминогликозидов или фторхинолонов. Их вводят преимущественно внутривенно, курсом около 7 дней. При развитии инфекции подбор антибактериального препарата

осуществляется с учетом чувствительности к нему микроорганизмов.

Исходя из собственного опыта, мы считаем, что операции коронарного шунтирования у пациентов с симптомокомплексом метаболического синдрома могут с успехом выполняться с использованием всех современных методик, таких, как аутоартериальное шунтирование, операции на работающем сердце, множественное коронарное шунтирование при соблюдении современных рекомендаций по хирургической тактике и послеоперационному ведению больных с поражением коронарных артерий.

## Литература

1. Kannel W. B., McGee D. L. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study // *Circulation*. 1979. Vol. 59. P. 8–13.
2. Aronson D., Rayfield E. J. Diabetes and obesity / Fuster V., Ross R., Topol E. J., eds. // *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. P. 327–359.
3. Stone P. H., Muller J. E., Hartwell T. et al. For the MILIS Study Group. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989. Vol. 14. P. 49–57.
4. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. P. 48–49.
5. Fava S., Azzopardi J., Agius-Muscat H. Outcome of unstable angina in patients with diabetes mellitus // *Diabet. Med.* 1997. Vol. 14. P. 209–213.
6. Peterson M. D., Borger M. A., Rao V., Peniston C. M. and Christopher M. Feindel Skeletonization of bilateral internal thoracic artery grafts lowers the risk of sternal infection in patients with diabetes // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 126. P. 1314–1319.



## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Член-корреспондент РАМН ЛЕВАШЕВ Ю. Н., ЕЛЬКИН А. В., РЕПИН Ю. М.

ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт  
фтизиопульмонологии Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

**Левашев Ю. Н., Елькин А. В., Репин Ю. М.** Хирургическое лечение туберкулеза легких в сочетании с сахарным диабетом // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 217–223. ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, 191036.

В представленной статье обсуждается проблема хирургического лечения туберкулеза легких, сочетающегося с сахарным диабетом, основанная на опыте лечения 184 больных. На этапе госпитализации в хирургическое отделение 89% больных являлись бактериовыделителями, в том числе массивными – 52%. Лекарственная устойчивость микобактерий к туберкулостатикам развилась почти у 90% больных. Установлена высокая частота осложнений, как туберкулеза, так и сахарного диабета, выявленных более чем у половины пациентов. Эти факторы обусловили низкую эффективность интенсивной предоперационной подготовки (26%) и прогрессирование заболевания на фоне терапии в 9% наблюдений. Данные посевов легочной ткани, патоморфологических исследований резецированных легких выявили значительно большую распространенность и активность туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом. Как результат, отмечается повышенная частота послеоперационных осложнений и летальности, в 2–4 раза превышающая аналогичные показатели у оперированных по поводу туберкулеза без сахарного диабета. Отдаленные результаты наблюдений за оперированными пациентами и отказавшимися от операции позволяют сделать однозначное заключение о необходимости хирургического лечения этого тяжелого контингента больных, позволяющего обеспечить клиническое излечение от туберкулеза 2/3 пациентов.

*Ключевые слова:* туберкулез, сахарный диабет, хирургическое лечение.

**Levashev Yu., Elkin A., Repin Yu.** Surgical treatment of pulmonary tuberculosis combined with diabetes // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 217–223. St. Petersburg, 191036.

The paper analyzes surgical treatment of pulmonary tuberculosis, combined with diabetes based on the experience of treating 184 patients. During hospitalization there were 89% of bacilli-producers, including 52% of heavy bacilli-producers. Drug resistance of mycobacteria to tuberculostats developed almost in 90% of patients. It was determined the high frequency of complications both in tuberculosis and in diabetes, diagnosed more than half of patients. These factors have led to low efficiency of intensive preoperative preparation (26%) and disease progression against the backdrop of therapy in 9% of patients. The data of plating of lung tissue and pathologic examinations of resected lungs found out considerably higher extent and activity of tuberculosis in its combination with diabetes in comparison with tuberculosis patients without concomitant diseases. These factors contributed to the increased frequency of postoperative complications and mortality, which are 2–4 times higher than those obtained in surgical tuberculosis patients without diabetes. The results of long-term follow-up of patients undergone lung surgery and patients refused it make clear conclusion on the need for surgical treatment of this heavy contingent, which gives a clinical cure of tuberculosis of two-thirds patients.

*Key words:* tuberculosis, diabetes, surgical treatment.

Значительная распространенность туберкулеза и высокий уровень заболеваемости туберкулезом в России и на территории бывшего СССР обусловлены сохраняющимся резервуаром инфекции вследствие недостаточной эффективности лечения [11].

Низкая эффективность консервативного лечения туберкулеза связана с проблемами выявления заболевания на ранних стадиях, высоким уровнем первичной лекарственной устойчивости МБТ к туберкулостатикам и значительной частотой сопутствующих туберкулезу заболеваний, достигающей 50%. Известно, что сопутствующие туберкулезу язвенная болезнь, хронические гепатиты, сахарный диабет способствуют прогрессированию процесса и значительно снижают эффективность стандартных ре-

жимов химиотерапии туберкулеза [3, 5]. По данным целого ряда авторов, в последние годы отмечается нарастание распространенности и тяжести течения туберкулеза, склонного к деструкции и осложнениям, что в немалой степени обусловлено наличием сопутствующих туберкулезу легких заболеваний. Установлено, что число больных сахарным диабетом удваивается каждые 10–15 лет, 2–4% населения, особенно в развитых странах, страдают тяжелыми формами сахарного диабета, а у 4–6% выявляются его латентные формы. В многочисленных исследованиях подчеркивается высокая предрасположенность больных сахарным диабетом к туберкулезу. В зависимости от типа сахарного диабета отмечены различия клинической симптоматики и течения туберкулеза

легких: так, для сахарного диабета I типа характерно бурное начало и прогрессирование туберкулеза, в то время как развитие туберкулеза на фоне сахарного диабета II типа, как правило, незаметное или сглаженное. У подавляющего большинства больных туберкулезом легких с сахарным диабетом II типа развитие болезни происходит более благоприятно [4, 5, 9].

Разноречивы мнения относительно тактики лечения у подобных больных. Так, еще в 1986 г. М. И. Перельман и соавт., анализируя результаты хирургического лечения 81 больного с сочетанием туберкулеза и сахарного диабета, подчеркнули высокую эффективность оперативных вмешательств – 91,5–95,0%. С их точки зрения, на исход хирургического лечения подобных больных влияла клиническая форма туберкулеза и последовательность возникновения диабета и туберкулеза. В то же время Б. В. Радионов и соавт. (2001) указывают на повышенную частоту послеоперационных осложнений и летальности у оперированных по поводу прогрессирующего туберкулеза легких в сочетании с сахарным диабетом [8, 10]. Известно, что в ряде случаев единственным способом спасения жизни больных является операция, однако риск подобных вмешательств высок, что обусловлено высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности [2, 4, 6]. Хирургическое лечение больных туберкулезом легких, сочетающимся с сахарным диабетом, проводится, исходя из общепринятых показаний к хирургическому лечению туберкулеза: при формировании крупных казеозных фокусов, кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе, а также при развитии осложнений основного заболевания: эмпиема плевры, легочное кровотечение [7].

Очевидно, что эффективность хирургического лечения туберкулеза легких в сочетании с сахарным диабетом должна рассматриваться отдельно, в зависимости от клинической формы заболевания и вида проведенной операции. Дифференцированного анализа эффективности операций в зависимости от приведенных критериев в специальной литературе не имеется [3, 5, 8].

Целью исследования явилось изучение эффективности хирургического лечения туберкулеза легких при его сочетании с сахарным диабетом.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 184 больных различными формами туберкулеза легких и сахарным диабетом, госпитализированных для хирургического лечения с 1992 по 2006 г. Контрольную группу составили 906 больных туберкулезом легких, оперированных за этот же отрезок времени и не имеющих сочетанных заболеваний. На основании анамнестических

данных, стандартного клинического обследования, исследования внешнего дыхания в этих группах проведено изучение частоты сопутствующих заболеваний и осложнений туберкулеза легких. Активность и распространенность туберкулеза легких определялась на основании рентгенологического обследования (в том числе и компьютерной томографии легких) и результатов бактериоскопии и посевов мокроты с определением чувствительности к туберкулостатикам. При гистологических исследованиях в резецированных участках легких (легочная паренхима, бронхи, лимфатические узлы) определена распространенность и активность специфического процесса [1].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отмечено постепенное увеличение числа больных туберкулезом легких и сахарным диабетом среди госпитализированных больных: с 47 за период 1992–1996 гг. до 63 – 1997–2001 гг. и 74 – 2002–2006 гг. Возраст больных колебался от 16 до 66 лет, средний возраст составил 37,6 года. Преобладали мужчины (66,3%). У большинства больных (72,3%) имел место сахарный диабет I типа, в половине случаев отмечалось его тяжелое течение. Заболевание сахарным диабетом у 2/3 пациентов (70,6%) предшествовало туберкулезу легких, длительность предшествовавшего туберкулезу диабета у 61,9% больных превышала 4 года. Осложненное течение сахарного диабета отмечено у 56,5% больных, страдавших I типом сахарного диабета. Преобладали ангиоретинопатии и полинейропатии – 80,8% всех осложнений сахарного диабета. Сахарный диабет II типа наблюдался у 27,7% больных. Большинство пациентов этой группы (90,7%) имели диабет средней степени тяжести, развившийся до заболевания туберкулезом у 2/3 пациентов.

Прочие сопутствующие заболевания выявлены у 57,6% больных. Наиболее часто отмечено развитие хронических вирусных гепатитов (28,2%) и язвенной болезни (25,5%).

На момент выявления туберкулеза основной его формой являлась инфильтративная (88,0%), диссеминированный туберкулез выявлен у 8,7%, кавернозный – у 8,1%, фиброзно-кавернозный – у 3,8% и с такой же частотой зарегистрирована казеозная пневмония.

У большинства больных (90,8%) до госпитализации в хирургическое отделение проводилось длительное неэффективное консервативное лечение в различных туберкулезных стационарах, от 10 мес до 3,5 лет.

На этапе госпитализации в хирургическое отделение 89,6% больных являлись бактериовыделителями, в том числе массивными – 51,5%.

Осложнения туберкулеза легких развились у 61,9% пациентов. В структуре осложнений наиболее часто выявлялись вентиляционные нарушения II–III степени (66,5%) и миокардиодистрофия (39,1%). Рецидивирующее кровохаркание (легочное кровотечение) отмечено в 18,4%, эмпиема плевры развилась в 9,5%.

Лекарственная устойчивость МБТ (ЛУМБТ) к туберкулостатикам развилась у 89% больных. У подавляющего большинства пациентов имелась лекарственная устойчивость к 3 и более туберкулостатикам (рис. 1).

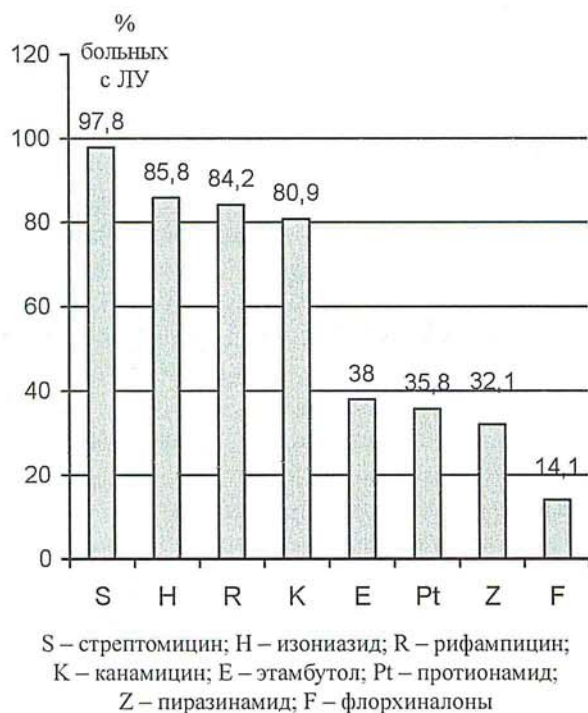


Рис. 1. Частота и структура лекарственной устойчивости к туберкулостатикам

Приведенные данные свидетельствуют о высокой частоте ЛУ к наиболее эффективным туберкулостатикам (изониазид, стрептомицин, рифампицин, канамицин), превышающей 80%, что, помимо нали-

чия сахарного диабета, также повлияло на эффективность консервативной терапии и в значительной степени предопределило необходимость хирургического лечения.

Распределение больных по клиническим формам туберкулеза и типам сахарного диабета на момент госпитализации показало, что половину составили пациенты фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (табл. 1).

Наиболее опасные в эпидемическом плане и плохо поддающиеся лечению фиброзно-кавернозный, кавернозный туберкулез и казеозная пневмония составили 78% в структуре клинических форм туберкулеза у госпитализированных больных. Подавляющее большинство пациентов с фиброзно-кавернозным и кавернозным туберкулезом страдали I типом сахарного диабета.

Предоперационная подготовка носила комплексный характер и была направлена на снижение активности специфического воспаления, ликвидацию (или уменьшение) бактериовыделения, компенсацию сахарного диабета, лечение осложнений и сопутствующих заболеваний. Длительность предоперационной подготовки колебалась от 5 до 14 нед. При наличии бактериовыделения специфическая терапия проводилась на основе внутривенного введения изониазида в дозе 10–15 мг/кг массы тела больного с присоединением 4–5 туберкулостатиков, согласно чувствительности МБТ. У больных без бактериовыделения лечение осуществлялось четырьмя туберкулостатическими препаратами. После решения вопроса об оперативном лечении за 1–2 сут до операции начиналась терапия ципро- или левофлоксацином и амоксиклавом (парентерально).

Частота побочных реакций при интенсивной предоперационной подготовке больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом оказалась высокой (55,8%), что в 4 раза превышает частоту побочных реакций при химиотерапии у больных без сопутствующих заболеваний (13,6%). В структуре побочных реакций доминировали диспептические расстройства (43,6%), реже отмечено повышение

Таблица 1

Клинические формы туберкулеза легких и типы сахарного диабета

Клинические формы туберкулеза легких	Всего		Сахарный диабет I типа		Сахарный диабет II типа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Фиброзно-кавернозный туберкулез	92	50	78	84,8	14	15,2
Кавернозный туберкулез	41	22	32	78,0	9	22,0
Туберкулема	37	20	11	29,7	26	70,3
Казеозная пневмония	11	6	9	81,8	2	8,2
Цирротический туберкулез	3	2	1	33,3	2	66,7
Итого	184	100	131	71,2	53	28,8

аланинаминотрансферазы и билирубина (21,7–30,7%), аллергические реакции развились у 19,8% пациентов. Наиболее тяжелые токсико-аллергические реакции, потребовавшие временной отмены или изменения режимов предоперационной подготовки, регистрировались с частотой 14,8%.

Закономерно, что сопутствующий туберкулезу легких сахарный диабет и побочные реакции на химиотерапию отразились на результатах предоперационной подготовки. При средней частоте абацелирования у больных прогрессирующим туберкулезом легких без сопутствующей патологии 34,6% частота прекращения (или значительного уменьшения) бактериовыделения у больных сахарным диабетом составила 25,7% ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у части больных, несмотря на интенсивную предоперационную подготовку, произошло прогрессирование туберкулеза (9,9%).

Из 184 больных оперирован 161. Противопоказания к хирургическому лечению вследствие значительной распространенности туберкулеза установлены у 4 больных, из-за невозможности компенсировать сахарный диабет – у 3, 16 пациентов от операции отказались.

Органосохраняющие операции выполнены почти у 80% пациентов. Вместе с тем следует отметить, что у каждого пятого больного, вследствие значительной распространенности туберкулеза, произведена пневмонэктомия (рис. 2).

Высокая активность туберкулеза к моменту операции, значительная распространенность процесса,



Рис. 2. Структура операций

фиброзная трансформация корня легкого и облитерация плевральной полости predeterminedили относительно высокую частоту интраоперационных осложнений (вскрытие каверн, частичные разрывы легкого при его мобилизации, повреждение диафрагмы, сосудов грудной стенки, корня легкого) – 23,6%. Интраоперационная кровопотеря у этой категории больных оказалась почти в 2 раза выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний ( $525 \pm 85$  мл и  $370 \pm 55$  мл,  $p < 0,05$ ).

Частота послеоперационных осложнений (рис. 3), послеоперационная летальность и отдаленные результаты операций рассмотрены дифференцированно, в зависимости от объема резекции: в группах сегментарных резекций (сюда включены и экономные резекции легких), лобэктомий и пневмонэктомий. Учитывались неспецифические осложнения (внутриплевральное кровотечение, гемоторакс, ателектаз, травматический пневмонит, пневмония, замедленное расправление легкого, остаточная плевральная полость, неспецифическая эмпиема плевры) и осложнения специфического плана (обострение туберкулеза в оперированном или противоположном легком, специфическая эмпиема плевры, специфический остеомиелит ребер).

Поскольку в последующем приведены дифференцированные данные о частоте неспецифических и специфических осложнений, необходимо отметить, что, в связи с множественностью осложнений у части больных, общая частота больных с осложнениями и сумма специфических и неспецифических осложнений не совпадают.

Представленные на рис. 3 данные свидетельствуют о повышенной частоте послеоперационных осложнений при различных по объему операциях у больных туберкулезом легких в сочетании сахарным диабетом. Частота неспецифических осложнений в группе резекций легких составила 31,7%, с колебаниями от 14,0% при сегментэктомиях до 35,5% при лобэктомиях и комбинированных резекциях. Одну треть всех осложнений составили пневмонии, эмпиемы и нагноения ран. В группе пневмонэктомий в развитии послеоперационных неспецифических осложнений отмечены те же закономерности с той разницей, что их уровень был несколько выше (53,3%).

Частота специфических послеоперационных осложнений после резекций легких оказалась существенно ниже (8,3%), с минимальным уровнем в группе сегментарных резекций (6,0%), 9,2% после лобэктомий и 26,6% после пневмонэктомий.

В группе резекций легкого доминировали устранимые осложнения (ателектазы, ограниченные гематомы, травматические пневмониты). Подавляющее большинство этих осложнений ликвидировано с при-



Рис. 3. Частота послеоперационных осложнений



Рис. 4. Частота послеоперационной летальности

менением повторных бронхоскопий, плевральных пункций и (или) дренирования плевральной полости. Повторные операции для ликвидации послеоперационных осложнений, возникших после резекций различного объема, потребовались 6 (4,8%) больным.

Наиболее грозными осложнениями, развившимися после пневмонэктомий, были пневмония единственного легкого (13,3%), эмпиема плевральной полости неспецифической (27,0%) и специфической этиологии (26,6%), несостоятельность культи бронха (13,3%). Повторные операции у этой категории больных потребовались в 4 раза чаще, чем после

резекций легких (20,0%). Реампутация культи правого главного бронха из трансплеврального доступа выполнена 4 больным, левого главного – 1, торакостомия и санация полости эмпиемы, предшествующая реампутации, потребовались 4 пациентам.

Закономерно, что уровень послеоперационных осложнений сказался и на показателях послеоперационной летальности (рис. 4). После сегментарных резекций легкого отмечен 1 летальный исход (2,0%), в группе долевых и комбинированных резекций легких частота послеоперационной летальности составила 3,9% (3 больных), увеличиваясь в 2,5 раза после пневмонэктомий (13,3%, 4 больных).

Отдаленные результаты операций изучены у 66,4% оперированных больных на протяжении 5 лет после хирургического лечения. Суммарная частота послеоперационных рецидивов после различных операций составила 18,7% (рис. 5), с колебаниями от 11,7% в группе сегментарных резекций, 26,2% после долевых и комбинированных резекций до 33,3% после пневмонэктомий. Более 80% послеоперационных рецидивов туберкулеза развились на протяжении первых двух лет после операции. Вследствие прогрессирования туберкулеза умерли 15 больных (14,0%).

Из полученных в результате исследования сведений следует, что наличие сопутствующего туберкулезу легких сахарного диабета приводит к значительному увеличению частоты послеоперационных осложнений: от 1,4 раза в группе сегментарных резекций до 2,3 – при пневмонэктомиях. Показатель летальности у оперированных по поводу туберкулеза легких в сочетании с сахарным диабетом увеличивался почти в 4 раза, достигая максимального уровня в группе пневмонэктомий (13,3%).

Причину столь значительного нарастания частоты послеоперационных осложнений и летальности при сочетании туберкулеза с сахарным диабетом в значительной степени раскрывают данные патоморфологических исследований резецированных легких и посевов легочной ткани на неспецифическую микрофлору. Так, туберкулез бронхопупльмональных лимфатических узлов у этой категории больных гистологически выявлен у 75,7% пациентов (31,4% у больных туберкулезом без сопутствующих заболеваний), специфическое поражение бронха установлено в 63,9% случаев (27,5% у больных без сопутствующ-

щих заболеваний). Высокая активность специфического воспаления (IV–V), по морфологическим данным, выявлена при сочетании туберкулеза с сахарным диабетом, почти у половины больных (47,8%), в то время как без диабета она установлена в 26,3%. Патогенная неспецифическая микробная флора при сочетании туберкулеза легких с сахарным диабетом также регистрировалась почти в 2 раза чаще (41,6 и 24,5% соответственно).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что сопутствующий туберкулезу легких сахарный диабет способствует более агрессивному течению туберкулеза с поражением различных структур легкого, преобладанию альтерации и экссудации над продуктивными тканевыми реакциями, что зачастую не выявляется в результате обследования. Сочетаясь с высокой частотой микст-инфекций и диабетической ангиопатией, эти факторы обуславливают повышенный риск хирургического лечения. Вместе с тем необходимость в хирургическом лечении туберкулеза легких на фоне сахарного диабета подтверждается 5-летним наблюдением за 16 пациентами, отказавшимися от операций. Прогрессирование болезни отмечено у 13 из них, 11 погибли от туберкулеза легких и его осложнений и только у 3 пациентов заболевание протекало стабильно.

## ВЫВОДЫ

1. За последние годы отмечается увеличение числа больных туберкулезом легких и сахарным диабетом, нуждающихся в хирургическом лечении.
2. Хирургическое лечение туберкулеза у больных сахарным диабетом сопряжено с повышенным рис-



Рис. 5. Частота послеоперационных рецидивов

ком послеоперационных осложнений и летальности вследствие значительной распространенности и активности туберкулезного процесса, высокого уровня микст-инфекций, сопутствующих заболеваний.

3. Непосредственная эффективность хирургического лечения у этой категории больных колеблется от 86,7% в группе пневмонэктомий до 98,0% при сегментарных резекциях. В отдаленном периоде операция обеспечивает клиническое излечение от туберкулеза у 77,0%, что подтверждает необходимость и целесообразность хирургического лечения этого тяжелого контингента больных, несмотря на значительную частоту послеоперационных осложнений, повторных операций и летальности.

### Литература

1. Ариэль Б. М., Ковальский Г. Б., Осташко О. М., Шаццлло О. И. Макро- и микроскопическая диагностика туберкулеза, его осложнений, исходов и причин смерти: Пособие для врачей / Под ред. А. В. Васильева. СПб., 1998. С. 33–34.
2. Гиллер Д. Б., Костенко А. Д., Гиллер Б. М. и др. Лечение больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом // Пробл. туб. 2002. № 1. С. 18–21.
3. Елькин А. В., Ретин Ю. М., Левашев Ю. Н. Результаты хирургического лечения больных прогрессирующим туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями // Пробл. туб. 2005. № 11. С. 22–25.
4. Карачунский М. А., Каминская Г. О., Коссий Ю. Е. и др. Туберкулез у больных сахарным диабетом – современные проблемы // Пробл. туб. 2006. № 10. С. 17–25.
5. Коссий Ю. Е., Карачунский М. А., Каминская Г. О. и др. Туберкулез легких у больных с разными типами сахарного диабета // Пробл. туб. 2002. № 5. С. 21–24.
6. Наумов В. Н., Караева Г. Б. Хирургическое лечение больных с распространенным и осложненным туберкулезом легких // Пробл. туб. 1993. № 5. С. 23–26.
7. Перельман М. И., Наумов В. Н., Добкин В. Г. и др. Показания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких: Метод. реком. // Пробл. туб. 2002. № 2. С. 51–55.
8. Перельман М. И., Данцер Н. А., Смурова Т. Ф., Фельберг М. Б. Хирургия туберкулеза легких у больных сахарным диабетом // Пробл. туб. 1986. № 1. С. 38–42.
9. Полушкина Е. Е., Боброва И. В., Шумайлова Н. М. и др. Эффективность лечения и исходы сочетанного заболевания туберкулезом легких и сахарным диабетом // Пробл. туб. 1990. № 9. С. 49–51.
10. Радионов Б. В., Волошин Я. М., Кучугура-Кучеренко Л. В. и др. Результаты лечения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом, отказавшихся от своевременно предложенной операции // 80-летие ЦНИИТ РАМН. 75 лет со дня рождения академика РАМН А. Г. Хоменко: Материалы юбилейной сессии. М., 2002. С. 313–314.
11. Туберкулез в Российской Федерации 2006 г.: Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. М., 2006. 126 с.

© И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников, 2008

## СЕПСИС И ДИАБЕТ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ И ПЕРЕКРЕСТКИ

Член-корреспондент РАМН ЕРЮХИН И. А., ШЛЯПНИКОВ С. А.\*

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,

\*ГУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»,  
Санкт-Петербург

Ерюхин И. А., Шляпников С. А. Сепсис и диабет: патогенетические параллели и перекрестки // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 223–229. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6; ГУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, 192242, ул. Будапештская, 3.

В статье рассматриваются патогенетические механизмы развития септического воспаления и сахарного диабета на системном уровне (нарушения углеводного, жирового и белкового обмена). Кроме того, приведены эпидемиологические исследования распространенности хирургической инфекции у больных сахарным диабетом (в основном II типа). Показано, что наличие фонового сахарного диабета у больных с тяжелым сепсисом не влияет на летальность пациентов. В то же время использование инсулинотерапии у больных с тяжелым сепсисом с целью поддержания нормогликемии достоверно снижает летальность.

Ключевые слова: сепсис, сахарный диабет, летальность, инсулинотерапия.

Eryukhin I. A., Shlyapnikov S. A. Sepsis and diabetes mellitus. Pathogenetic parallels and crossroads // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 223–229. Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044; I. I. Dzhanelidze Institute of Emergency Ambulance, St. Petersburg, 192242.

The pathogenetic mechanisms of septic inflammation and diabetes mellitus on systemic level (disorders of carbohydrate, lipid and protein metabolism) were reviewed in the article. Besides, the epidemiological studies of distribution of surgical infection in patients with diabetes mellitus (type II preferably) were considered. It was shown that background diabetes mellitus in patients with heavy sepsis did not affect the lethality of patients. At the same time, insulin therapy in patients with heavy sepsis to support normoglycemia decreased the lethality significantly.

*Key words:* sepsis, diabetes mellitus, lethality, insulin therapy.

Устойчивые представления о диабете как одном из распространенных фоновых заболеваний, способствующем развитию различных местных форм хирургической инфекции, а при генерализации процесса приводящем к наиболее тяжелым формам сепсиса, сложились, вероятно, в начале прошлого столетия и стали практически аксиомой.

В учебниках общей хирургии, руководствах по лечению хирургической инфекции исследование уровня глюкозы в крови для выявления скрытого диабета порою и по сей день определяется как направление первой очереди в диагностическом поиске при хирургических инфекциях мягких тканей, особенно таких, как фурункулез, импетиго, различные формы некротизирующего фасциита (гангрена Фурнье и т.д.). В этой связи какое-либо целенаправленное изучение патогенеза септического процесса, развивающегося на фоне сахарного диабета в качестве базового заболевания, не проводилось и дискуссий по этому поводу не было. Однако, несмотря на то, что для хирургов традиционно сложившееся положение считается не требующим доказательств, в руководствах по эндокринологии этот тезис рассматривается скорее в вероятностном плане, нежели в качестве утверждения.

Настоящий обзор состояния проблемы взаимозависимости развития местных, а также генерализованных хирургических инфекционных процессов и сахарного диабета имеет целью определить, действительно ли между сепсисом и диабетом существует патогенетическая связь и чем она обусловлена.

### СЕПСИС В КОНЦЕ XX ВЕКА

Учение о сепсисе претерпевало довольно сложные метаморфозы на протяжении XX века. Начиная от знаменитого постулата Г. Шоттмюллера (Schottmüller H. [10]) о необходимости выявления бактериемии как облигатного признака сепсиса, диагностические критерии видоизменялись в зависимости от специальности исследователя, времени и контингента больных, которые подвергались изучению. Между тем у ряда больных было отчетливо верифицировано, что, несмотря на отрицательные данные микробиологического исследования крови, клинические проявления сепсиса были идентичны таковым у больных с доказанной бактериемией. Как оказалось, микробиологическое подтверждение бактериемии возможно примерно у 35–45% больных с доказан-

ным генерализованным инфекционным процессом. Для того чтобы разрешить эту коллизию, в отечественную медицинскую литературу был введен и получил распространение термин «гнойно-резорбтивная лихорадка». Предлагавшийся при этом дифференциально-диагностический критерий был достаточно прост: если лечение инфекционного очага было успешным, то это гнойно-резорбтивная лихорадка, если нет – сепсис.

Однако используемая ныне интерпретация данного термина недостаточно корректна. Она не соответствует изначальному смыслу, вложенному в этот термин И. В. Давыдовским, его фактическим автором. Одно из определений гнойно-резорбтивной лихорадки, приведенное в трудах И. В. Давыдовского, утверждает, что гнойно-резорбтивная лихорадка – не что иное, как «сапрофитизм микробов в мертвых тканях живого организма» [2]. Общеизвестно, что сапрофиты – микробы, причастные к *гниению мертвых тканей*, тогда как инфекционный процесс поражает *живые ткани* и делает их мертвыми.

Наряду с этим, для диагностики сепсиса, как «общего инфекционного заболевания», «генерализованной инфекции», «системной гнойной инфекции», использовались различные критерии, которые имели в основном описательные характеристики. Так, одним из критериев сепсиса считалась «фебрильная лихорадка неправильного типа». Для диагностики иммунологических нарушений применялось множество иммунологических тестов, однако большая часть этих тестов выполнялась в ограниченном числе учреждений.

Отсутствие единого подхода к диагностике сепсиса приводило к парадоксальным, взаимоисключающим заявлениям, к примеру: «Диагностика сепсиса довольно проста» [1], «Диагноз сепсиса – крайне сложный диагноз» [4].

В качестве одного из ведущих критериев сепсиса, особенно среди патоморфологов, использовалась так называемая *септикопиемия*. Причем этот признак считался (а зачастую и до сих пор считается) облигатным и абсолютно достаточным признаком сепсиса. Таким образом, на протяжении XX века понятие «сепсис» допускало достаточно широкое и вольное толкование, позволяя видоизменять его в соответствии с запросами и потребностями конкретного исследователя.

Приведенные выше соображения помогают понять причину многолетнего отсутствия достоверной



статистики сепсиса, что следует из материалов отчетных документов медучреждений. Так, например, в Санкт-Петербурге в 1996 г. было зарегистрировано 3 случая сепсиса новорожденных, а у взрослых его вообще не было зарегистрировано. Действительно, как можно учесть то, что еще не определено по понятию!

Потребности экономики фармацевтической промышленности и широкое внедрение принципов доказательной медицины (клинической эпидемиологии) в повседневную практическую деятельность привели к необходимости выработать единые «правила игры», т. е. определить единые для всех критерии диагностики и классификационные признаки сепсиса.

В 1991 г. под председательством R. Bone состоялась Согласительная конференция американских обществ пульмонологов и реаниматологов, посвященная унификации определения сепсиса и связанных с ним основных понятий [6].

Значение этой конференции трудно переоценить. Достаточно лишь указать, что в настоящее время в подавляющем большинстве специальных периодических печатных изданиях материалы, относящиеся к сепсису, не принимаются к рассмотрению, если они выполнены без учета положений Согласительной конференции. Определяя личный вклад Роджера Бона в подготовку и принятие этих положений, один из видных специалистов по сепсису Дж. Маршалл озаглавил свою статью необычным образом: «От Цельсия до Галена и от Галена к Бону» [9]. Основное значение конференции заключалось в принятии унифицированных, легко определяемых критериев, позволяющих однозначно определить наличие или отсутствие у больного признаков сепсиса. Именно решениями этой конференции было зафиксировано определение сепсиса как «системной воспалительной реакции организма на имеющийся инфекционный процесс» [6]. В решениях конференции была принята рекомендация о прекращении использования в широкой клинической практике термина *септицемия* как нечетко определенного и поэтому не поддающегося стратификации. Специально постулировано, что бактериемия – не синоним сепсиса и не его обязательный симптом, а всего лишь микробиологический феномен. Решениями конференции рекомендовано использовать для диагностики сепсиса клинические признаки системной воспалительной реакции. Кроме того, приведены рекомендации по диагностике *тяжелого сепсиса* (сепсис, сопровождающийся органной дисфункцией) и *септического шока*.

Наряду с этим, такие широко распространенные ранее патоморфологические признаки сепсиса, как увеличение селезенки, так называемый «септический соскок» с ее среза, а также диссеминация метастатических гнойных очагов (септикопиемия),

не представлены в решениях конференции именно из-за неоднозначной их трактовки. В последующем на состоявшейся в Институте А. В. Вишневого Межрегиональной конференции специалистов по хирургическим инфекциям при участии Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов было решено, что «септикопиемия не является специфическим признаком сепсиса, а лишь отражает специфику инфекционного процесса, вызванного определенными возбудителями» (в данном случае это золотистый стафилококк и синегнойная палочка).

Возвращаясь к основной теме обзора, допустимо согласиться с возможностью существования причинно-следственных связей между диабетом как фоновым заболеванием и отдельными формами распространенного инфекционного процесса.

Это, в частности, подтверждается довольно частым развитием инфекционных осложнений у больных с синдромом диабетической стопы. По данным литературы, известно, что основными возбудителями инфекционных осложнений у больных с диабетической стопой являются золотистый стафилококк и синегнойная палочка. Разумеется, в подавляющем большинстве случаев они выступают в составе микстов с другой грамположительной и грамотрицательной флорой, а также с представителями грибковой флоры, однако даже в составе ассоциаций эти микроорганизмы (золотистый стафилококк и синегнойная палочка) занимают лидирующее положение. Как уже отмечалось, для этих возбудителей весьма характерно развитие процесса в виде диссеминации и отдаленного метастазирования. Следует полагать, что именно поэтому развитие «септикопиемии» довольно часто сопровождается синдромом диабетической стопы, что, вероятно, и привело к стойкому убеждению в достоверном влиянии гипергликемии на развитие сепсиса у больных с изначально диагностированным фоновым диабетом.

В настоящее время считается доказанным, что в основе воспалительной реакции лежит активация макрофагов, осуществляемая через множество групп медиаторов. При этом способность макрофагов реагировать на стимулы во многом и определяет характер клеточной реакции – провоспалительной при хорошей реактивности макрофагов, адекватной степени агрессии, и противовоспалительной – при запредельной силе стимулирующих факторов и истощении резервов провоспалительных медиаторов. Реализация активности факторов воспаления влечет за собой активацию системы коагуляции, что еще усугубляет воспалительную реакцию и снижает фибринолиз. В целом это филогенетически целесообразный ответ, направленный на ограничение инфицирующего агента и очага повреждения.

СИСТЕМНЫЕ НАРУШЕНИЯ  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

В современной эндокринологии принято выделять две формы сахарного диабета: диабет первого типа и диабет второго типа. Диабет первого типа ранее называли также ювенильным или инсулинзависимым. Отличительным его признаком является раннее проявление заболевания, как правило, в возрасте до 30 лет (чаще в 12–15 лет). Манифестным признаком заболевания обычно становится кетоацидоз. Частота диабета первого типа в структуре заболеваемости составляет около 10%. Иногда он проявляется и у пациентов старших возрастных групп и при этом характеризуется более мягким течением.

В большинстве концептуальных исследований последних двух десятилетий диабет первого типа рассматривается как хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся появлением антител к  $\beta$ -клеткам собственной поджелудочной железы. Важным фактом является то обстоятельство, что выявление антител к  $\beta$ -клеткам нередко на несколько лет опережает клинические проявления диабета, а динамика заболевания на ранней стадии отличается относительно легким клиническим течением. Однако через несколько лет аутоиммунная агрессия непременно приводит к полной деструкции  $\beta$ -клеточной массы, повергая больных в абсолютную зависимость от экзогенного инсулина в виде медикаментозных препаратов.

Сахарный диабет второго типа более сложен по своему патогенезу. Понимание его сути требует осознания гетерогенности патогенетических факторов, среди которых фигурируют наследуемые, генетически детерминированные признаки и приводящие факторы, обусловленные включением сопутствующих обстоятельств, отражающих индивидуальные особенности генотипа организма пациента, не проявлявшиеся ранее и порождаемые необычным функциональным состоянием. Это может быть состояние сильного потрясения (стресса), переутомления, циркуляторной и/или дыхательной гипоксии, продромальных явлений, предшествующих вирусной или иной общей инфекции, а также осложнений неадекватной медикаментозной терапии. В любом случае взаимодействие сложного комплекса патогенетических факторов приводит к глубоким нарушениям нутриционного метаболизма на уровне фундаментальных его механизмов, захватывающих ключевые факторы углеводного, жирового и белкового обмена. При этом иногда по клиническим приоритетам выделяются три формы сахарного диабета второго типа: диабет с преимущественным расстройством жирового обмена, свойственный больным, склонным к ожирению и соответственно к малоподвижному образу жизни (так называемый «жирный диабет»); диабет

с преимущественным расстройством белкового обмена, проявляющийся истощением и мучительным ощущением голода на фоне полифагии; диабет с преимущественным нарушением углеводного обмена, ответственного в основном за энергетические метаболические преобразования. В последнем случае диагностическим тестом, характеризующим глубину нарушения углеводного обмена, служит мера нарушения толерантности глюкозы – Impaired glucose tolerance (IGT-тест). Несмотря на гетерогенность сахарного диабета второго типа, в клинической эндокринологии главными механизмами его патогенеза считаются инсулинорезистентность и в различной степени выраженная недостаточность  $\beta$ -клеток [3]. Резонно полагать, что столь глубокие нарушения системного метаболизма, как наблюдаемые при сахарном диабете второго типа, не могут не отражаться на эффективности механизмов защиты организма-хозяина от агрессивных факторов тяжелой гнойно-септической инфекции, и особенно генерализованных ее форм, среди которых в качестве главной проблемной категории особая роль отводится тяжелому сепсису и септическому шоку. Однако исследования в данном направлении пока не привели к исчерпывающим конструктивным результатам и оставляют много нерешенных вопросов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ СЕПСИСА  
И ДИАБЕТА

Несмотря на отсутствие очевидных причинно-следственных отношений в нарушении метаболических циклов у септических больных с фоновым диабетом, а также каких-либо конкретных данных, описывающих такую зависимость, был выполнен ряд исследований, основной или дополнительной целью которых было выявление возможной взаимосвязи между развитием сепсиса при хирургических инфекциях (в том числе и мягких тканей) и наличием фонового диабета.

Так, в исследовании *Waynes C.* (1993) специально изучалась значимость скрининга диабета у больных с хирургической инфекцией [5]. С этой целью были исследованы показатели углеводного обмена у 482 пациентов с различными спонтанными (т. е. не являющимися осложнениями травм или оперативных вмешательств) инфекционными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки. Именно такие инфекционные заболевания традиционно ассоциируются с наличием фонового диабета. В качестве контроля были использованы результаты обследования группы больных (291 пациент), не отличающихся по полу и возрасту от анализируемой группы. Отличие состояло в отсутствии у этих пациентов инфекционных заболеваний кожи и подкожной клетчатки. У этих

пациентов также проводили исследования уровня глюкозы в крови.

Первоначально исследователи отобрали тех пациентов, у которых уровень глюкозы в сыворотке крови превышал 7,8 ммоль/л. Среди больных с инфекциями мягких тканей таких оказалось 42 (8,7%), а в группе сравнения – 8 (2,7%). Различия были достоверны ( $P < 0,002$ ). В дальнейшем, чтобы отличить симптоматическую гипергликемию от скрытого сахарного диабета, этим больным был выполнен тест с нагрузкой глюкозой (75 г) для анализа сахарной кривой. В этом случае различия в основной и контрольной группах оказались недостоверными ( $P < 0,1$ ). Авторы пришли к выводу, что частота фонового диабета в обеих анализируемых группах не имеет достоверных отличий, хотя рутинно у такой категории больных принято проводить скрининговые исследования на наличие сахарного диабета.

В обсуждении полученных результатов авторы отмечают, что многие исследователи, рекомендуя рутинный скрининг уровня глюкозы в сыворотке крови, ссылаются на работу, относящуюся к 1927 г. [8]. В ней было показано, что в группе из 500 больных со спонтанными инфекционными процессами в мягких тканях частота встречаемости уровня глюкозы, превышающего нормальные показатели, была выше, чем в исследуемой популяции. Отсутствие контрольной группы и теста на толерантность к глюкозе, как полагают авторы, послужили причиной методической ошибки, приведшей к недостоверным выводам.

С целью изучения эпидемиологии сепсиса бразильскими авторами было проведено специальное исследование (BASES), в ходе которого были проанализированы истории болезни 1383 взрослых пациентов, поступивших в ОРИТ в течение 5 мес [11]. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте тяжелого сепсиса и септического шока в ОРИТ (35,6 и 30,0 на 1000 пациенто/дней соответственно). Представляет интерес, что среди септических больных отмечена относительно большая частота хронических заболеваний, сопровождающихся сердечной недостаточностью (4,5% и 1,5%,  $P < 0,05$ ), злокачественных новообразований (18,3% и 12,1%,  $P < 0,05$ ), обструктивных легочных заболеваний (14% и 9,4%,  $P < 0,05$ ), чем у пациентов, не имевших признаков сепсиса. При этом частота фонового диабета у больных с сепсисом и соответственно в контрольной группе составила 21,7% и 22%, т. е. не отличалась от контрольной группы. Таким образом, выполненное в течение полугода когортное исследование клинической эпидемиологии сепсиса в Бразилии показало, что среди поступающих в ОРИТ пациентов частота фонового диабета, в отличие от ряда других хронических заболеваний, не отличается от частоты его у

больных без генерализованных инфекционно-воспалительных процессов.

В исследовании, направленном на оценку частоты и структуры тяжелого сепсиса (т. е. сепсиса, сопровождающегося полиорганной недостаточностью) и септического шока, выполненном в Дании, были проанализированы все больные, поступившие в отделения интенсивной терапии общего профиля (некоронарные) в течение суток: с 9.00 11 декабря до 9.00 12 декабря 2003 г. [7].

Из 455 пациентов у 134 (29,5%) встретились критерии тяжелого сепсиса, у 53 – диагностирован септический шок. Частота выявления больных с фоновым диабетом при этом составила 19% в группе с тяжелым сепсисом и 17% – с септическим шоком. Авторы не выявили значимых различий по частоте фонового диабета в анализируемых группах. Весьма показательным, что и в бразильском и в датском исследованиях частота диабета была примерно одинаковой – 19 и 22%, что позволяет говорить о репрезентативности результатов.

Представленные материалы позволяют высказать ряд предварительных заключительных суждений. Прежде всего, в тщательно спланированном когортном исследовании с достаточной контрольной группой не выявлено превалирования сахарного диабета у больных со спонтанными инфекционными процессами кожи и мягких тканей. Полученные данные позволяют считать рутинное обследование больных с инфекционными процессами кожи и мягких тканей на скрытый диабет необоснованным мероприятием.

Анализ историй болезни всех пациентов, поступивших в 47 ОРИТ в Дании в течение суток и в 5 ОРИТ в Бразилии в течение 5 мес показал схожее распределение больных с сахарным диабетом в группах с сепсисом и без сепсиса, причем относительная численность пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком также была примерно одинаковой.

Таким образом, можно полагать, что само по себе наличие сахарного диабета, в отличие от устоявшихся представлений, не является фактором риска развития локальных инфекционных процессов кожи и мягких тканей, а также генерализованных гнойно-воспалительных процессов – сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. Необходимо особо выделить, что представленные материалы свидетельствуют только о том, что наличие у больного сахарного диабета не должно рассматриваться как фактор, достоверно предрасполагающий к развитию той или иной формы хирургической инфекции. В то же время течение сепсиса у больного сахарным диабетом требует особо внимательного динамического контроля.

Группой авторов из Бельгии было проведено исследование, имевшее целью оценку роли инсулинотерапии у больных в ОРИТ [12]. Уже при поступлении каждый больной рандомизировался случайным образом в одну из двух групп. В первой группе уровень глюкозы поддерживался в нормальных пределах – от 4,2 до 6,0 ммоль/л, а во второй – инсулин назначался только в тех случаях, когда уровень глюкозы в сыворотке превышал 11,9 ммоль/л, и поддерживался в пределах от 10,0 до 11,9 ммоль/л.

Всего проанализировано 1548 наблюдений. Полученные результаты превзошли все ожидания: в группе больных, где уровень глюкозы жестко удерживался на цифрах, соответствующих нормогликемии, отмечена достоверно более низкая летальность – 4,6% против 8% ( $P < 0,04$ ). При этом чем дольше пациент находился в ОРИТ, тем эти различия были выше – летальность составила 20,2% против 10,6% при нахождении больных более 5 дней ( $P = 0,005$ ). У больных с верифицированным инфекционным очагом и полиорганной недостаточностью летальность снижалась, по выражению авторов, «особенно драматически», более чем в 4 раза (!). Интересно отметить, что проведенный логистический регрессионный анализ показал в качестве независимых факторов, влияющих на летальный исход, высокое значение АРАСНЕ II (более 9 баллов), преклонный возраст и проводимую инсулинотерапию. Однако ни наличие сахарного диабета в анамнезе, ни высокий уровень сахара в крови при поступлении не были признаны достоверными факторами, влияющими на летальный исход.

Более того, в том же исследовании было подтверждено, что анамнестический сахарный диабет и гипергликемия при поступлении в ОРИТ не являются факторами, предопределяющими развитие инфекционных осложнений. В то же время больные с жестко контролируемой нормогликемией по сравнению с умеренной гипергликемией (10,0–11,9) значительно отличались по частоте инфекционных осложнений, связанных с «катетерной» инфекцией, а также с другой локализацией инфекционных процессов. Следует особо отметить, что разработанная и апробированная в этом исследовании стратегия применения инсулина у больных в ОРИТ стала составной частью рекомендаций по лечению больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком, опубликованных в 2003 г. и получивших известность под названием «Барселонская декларация».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая непростое обсуждение проблемы генерализованной гнойно-воспалительной инфекции в свете эндокринологических представлений, приходится признать, что глубинные механизмы воз-

можной патогенетической взаимосвязи тяжелого сепсиса и диабета остаются пока неясными. Более того, сохраняются сомнения в самом существовании такой взаимосвязи. В то же время интрига взаимоотношений между двумя патологическими процессами – сепсисом и сахарным диабетом второго типа, подогреваемая многолетней традицией, продолжает будоражить сознание практикующих врачей, и прежде всего хирургов, побуждая их к настойчивому поиску ускользающей истины, очертания которой то будто бы обретают живую реальность, то вновь растворяются в тумане сомнений. Эти сомнения пока не удастся развеять даже с помощью современных эпидемиологических подходов с порожденными этими подходами методами доказательной медицины. Применительно к обсуждаемым вопросам сегодня представляется возможным выделить лишь один постулат, который можно оценивать как объективный факт: имеется прямая клиническая взаимосвязь между сепсисом и сахарным диабетом второго типа, если ведущим критерием сравнения обозначить инсулинорезистентность. Резистентность к инсулину проявляется по мере постепенного наращивания дозировки препарата с целью достижения устойчивой нормогликемии. Именно такая тактика инсулинотерапии рекомендуется в «Барселонской декларации», предлагаемой в качестве лечебно-диагностической программы при сепсисе и тяжелом сепсисе. Что касается общих выводов из обзора, то сегодня они могут быть представлены лишь в предварительной формулировке:

1. Достоверных данных, основанных на принципах доказательной медицины, свидетельствующих о большей частоте инфекционно-воспалительных процессов, как местных, так и генерализованных, у больных с сахарным диабетом, в настоящее время нет.

2. Наличие фонового сахарного диабета у больных с тяжелым сепсисом не является фактором, влияющим на развитие летального исхода.

3. Использование инсулинотерапии у больных с тяжелым сепсисом с целью поддержания нормогликемии достоверно снижает летальность.

4. Требуются дальнейшие исследования, основанные на принципах доказательной медицины, для оценки роли различных нарушений углеводного обмена (симптоматическая гипергликемия, скрытый диабет и т.д.) в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний и осложнений.

## Литература

1. Бочоршвили В. Г. Состояние и перспективы развития сепсисологии как науки и клинической специальности // Сепсис: Тезисы III республиканской конференции. С. 4–35.

2. Давыдовский И.В. Общая патология человека. 2-е изд. М.: Медицина, 1969. 611 с.
3. Дедов И. И., Балаболкин М. И. Патогенез сахарного диабета // Мед. академ. журн. 2006. Т. 6. №3. С. 3–15.
4. Ребенок Ж.А. Значение гемокультуры в диагностике сепсиса // Актуальные вопросы сепсисологии. Тбилиси, 1990. Т. 1. С. 243–246.
5. Baynes C., Caplan S., Hames P. et al. The value of screening for diabetes in patients with skin sepsis // J. of the Royal Society of Med. 1993. Vol. 86. P. 148–151.
6. Bone R.C., Balk R.A.B., Cerra F.B. et al. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. 1992. Vol. 20. № 6. P. 864–874.
7. Gestel A., Bakker J. et al. Hout Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units // Crit. Care. 2004. Vol. 8. P. R153–R162 (DOI 10.1186/cc2858 <http://ccforum.com/content/8/4/R153>)
8. Greenwood A. M. A study of the skin in five hundred cases of diabetes // JAMA. 1927. Vol. 89. P. 774–776.
9. Marshall J. C., Aarts M. A. From Celsus to Galen to Bone: The Illnesses, Syndromes, and Diseases of Acute Inflammation // Yearbook of Intensive care and emergency medicine / Ed. J.-L.Vincent. 2001. Springer. P. 3–12.
10. Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis // Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1914. Vol. 31. S. 257.
11. Silva E., de Almeida Pedro M., Sogayar A. C. B. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study) <http://ccforum.com/content/8/4/R251>
12. Van Den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. Intensive Insulin therapy in critically ill patients // N. Engl. J. Med. Vol. 345. № 19. P. 1359–1367.

© В. Р. Вебер, М. Н. Копина, 2008

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Член-корреспондент РАМН ВЕБЕР В. Р., КОПИНА М. Н.

Новгородский научный центр СЗО РАМН,

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого,  
Великий Новгород

**Вебер В. Р., Копина М. Н.** Метаболический синдром в перименопаузальном периоде // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 229–236. Новгородский научный центр СЗО РАМН; Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, 173020, Державина, 6.

В результате проведенного рандомизированного по полу и возрасту исследования было показано, что для женщин в перименопаузальном периоде характерны более высокие, чем у мужчин того же возраста и женщин репродуктивного возраста, показатели распространенности абдоминального ожирения, сочетания абдоминального ожирения с АГ, АГ с гипергликемией, АГ с гиперхолестеринемией, ожирения с гипергликемией. Абдоминальный тип ожирения у больных АГ приводит к выраженным структурно-функциональным изменениям сердца, рефрактерным к медикаментозной антигипертензивной терапии.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, перименопаузальный период, распространенность факторов, ремоделирование сердца, лечение.

**Veber V.R., Kopina M. N.** Metabolic syndrome in perimenopausal period // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 229–236. Novgorod Scientific Centre of the Northern-West Department of the Russian Academy of Medical Sciences; Novgorod State University, Velikii Novgorod.

Randomized study of the patients of both sexes and various age has been performed. The results of the study have demonstrated that indices of abdominal obesity incidence, combination of abdominal obesity and arterial hypertension (AH), hyperglycemia and AH, hypercholesterolemia and AH, obesity and hyperglycemia are more characteristic of the females in perimenopausal period than in males of the similar age and females of the child-bearing age. Abdominal type of obesity in hypertensive patients results in well-marked structural and functional cardiac alteration refractive to the drug hypotensive therapy.

**Key words:** metabolic syndrome, perimenopausal period, factor incidence, cardiac remodeling, therapy.

В связи с выросшей в конце XX века продолжительностью жизни приблизительно 95% женщин в индустриально развитых странах доживают до периода менопаузы [1]. В России менопауза у женщин наступает в пределах 49,7–50,3 года [2]. Период

перименопаузы охватывает временной интервал с 45 до 54 лет и включает в себя периоды пременопаузы, менопаузы и ранней постменопаузы, т. е. переходный период от репродуктивной жизни к нерепродуктивной.

Женщины в этом периоде жизни подвержены двум эпидемиям: одна – сердечно-сосудистые заболевания, другая – метаболический синдром, и обе взаимосвязаны [3]. Метаболический синдром в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, чаще у лиц старше 45 лет, и особенно у женщин старше 45 лет (56,9%), что связывается с наступлением менопаузы [4].

Перименопаузальный период у женщин сопровождается значительным снижением качества жизни за счет развития симптомов климактерического синдрома, урогенитальных нарушений, остеопороза, сердечно-сосудистых и других заболеваний. Уровень сердечно-сосудистой патологии у женщин увеличивается с 8,2% в репродуктивном возрасте до 52,3% в постменопаузе [5]. По данным Фрамингемского исследования, частота острых коронарных событий увеличивается в 12 раз у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста [6].

Изменения в липидном спектре проявляются снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Повышается АД, увеличивается масса тела, происходит перераспределение подкожной жировой клетчатки, изменяется чувствительность к инсулину (развивается инсулинорезистентность), увеличивается уровень циркулирующего инсулина, нарушается метаболизм глюкозы [7, 8].

Все перечисленные изменения являются патогенетической основой метаболического синдрома: АД, ожирения, инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета типа II, дислипидемии, увеличения концентрации мочевой кислоты, а также ряда других метаболических сдвигов (АТР III; NCEP, 2001).

Самым значимым критерием метаболического синдрома является центральное (абдоминальное) ожирение, при его наличии и хотя бы одного из факторов – повышенного уровня АД, глюкозы или ЛПНП – можно говорить о метаболическом синдроме [9]. Доминирующими компонентами метаболического синдрома являются АД, избыточная масса тела и ожирение [10].

Целью настоящего исследования было изучение клинико-эпидемиологических особенностей составляющих метаболического синдрома и их сочетаний у женщин в перименопаузальном периоде.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное обследование 4837 жителей Великого Новгорода и Новгородской области в возрасте от 20 до 87 лет (мужчин 2081, женщин 2756). Все обследованные были разделены на несколько возрастных групп: 20–29 лет, 30–39 лет,

40–49 лет, 50–59 лет, 60–69 лет, 70 лет и старше. Женщин в возрасте от 45 до 55 лет было 605.

Обследование включало определение уровня АД, содержания в крови натощак глюкозы и общего холестерина, проведение антропометрических исследований с расчетом индекса массы тела и показателя абдоминального ожирения, проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ТТГ). У части обследованных (502 человека) проведено комплексное эхокардиографическое изучение структурно-функционального состояния левого желудочка. В основную группу вошли 124 женщины (средний возраст  $49,36 \pm 1,2$  года) и 126 мужчин (средний возраст  $50,15 \pm 1,8$  года), больных АД с абдоминальным ожирением. Контрольную группу составили больные АД с нормальной массой тела: 127 женщин (средний возраст  $50,05 \pm 1,7$  года) и 125 мужчин (средний возраст  $49,61 \pm 1,6$  года). Обследование проводилось до начала лечения и через 1, 3 и 6 мес от начала приема одного из антигипертензивных препаратов (метопролол, небиволол, лизиноприл, берлиприл, амлодипин, арифон).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6,0».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении распространенности АД установлено значительное влияние на нее возраста и пола обследованных лиц. До 40 лет АД заметно чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин, особенно эти различия заметны в возрастной группе 20–29 лет, где АД более чем в 2 раза чаще развивается у мужской части населения (табл. 1).

В дальнейшем распространенность АД практически не имеет гендерных отличий, и лишь в возрастной группе старше 70 лет АД несколько чаще выявляется у женщин. АД у женщин в перименопаузальном периоде была выявлена в 48,6% случаев, что в 2,5 раза выше показателя распространенности АД среди женщин в возрасте 30–39 лет и на 10% выше, чем в возрастной группе 40–49 лет. Значительно чаще регистрировалась АД легкой степени (25,0%), средней степени тяжести АД выявлена в 15,0% случаях, тяжелая АД – в 8,6% случаев.

Перименопаузальный период сопровождается не только значительным увеличением диагностируемой АД [11], но и резкими изменениями в функционировании системы кровообращения [12]. В перименопаузе отмечается высокая лабильность АД, кризовое повышение АД, большая варибельность типов кризов. С увеличением длительности постменопаузы регрессирует частота всех видов кризового течения АД. По данным Кушаковского М. С. [13] и Елисевой Н.А. с соавт. [14], у женщин в постменопаузе чаще отмечаются кризы «отечного» типа, повышена

Распространенность артериальной гипертензии у лиц разного пола и возраста

Пол	Возрастные группы (лет)						Всего
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70 и >	
Муж	17,46	27,17	41,15	57,02	75,98	78,49	44,43
Жен	8,26	20,00	38,56	58,39	75,95	86,07	48,60
Всего	13,05	23,46	39,78	57,77	75,96	84,08	46,80

чувствительность к соли, снижен натрий- и диурез в ответ на нагрузку солью. Маслова Н. П. и Баранова Е. И. [15] указывают на практическое отсутствие сольчувствительности у мужчин, наличие сольчувствительности у 9,4% больных АГ женщин в репродуктивном возрасте и у 31,2% – в постменопаузе. Высказывается мнение, что дефицит половых гормонов в постменопаузе может способствовать проявлению генетически обусловленной повышенной чувствительности к соли у женщин, больных АГ.

Наблюдаемая в периоде перименопаузы повышенная вариабельность АД и нарушение суточного ритма с недостаточным снижением АД в ночное время рассматривается как независимый фактор поражения органов-мишеней при АГ, развитием ишемических осложнений внутренних органов и ЦНС, более частым развитием гипертрофии ЛЖ [16].

Вопрос о том, приводит ли факт наступления менопаузы к повышению АД, окончательно не решен. С одной стороны, отмечается влияние самого перименопаузального периода в виде дефицита половых гормонов, а с другой – увеличивается хронологический возраст женщин.

Женские половые гормоны играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса [17, 18]. Эстрогенам

присущи эндотелийзависимый и эндотелийнезависимый сосудорасширяющий эффекты, подавление тока кальция через кальциевые каналы [19]. Прогестерон снижает реабсорбцию натрия вследствие антиальдостеронового действия на уровне почечных канальцев, т.е. обладает антиминералокортикоидным действием [1]. Снижается продукция простаглицина, повышается выработка тромбоксана, увеличивается уровень эндотелина [7]. Эстрогены оказывают антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов, подавляя секрецию коллагена.

Более частому развитию АГ и других ССЗ у женщин в периоде перименопаузы, по-видимому, способствуют не только перечисленные изменения, но и целый каскад вегетативных, гормональных и метаболических нарушений. Одной из таких весомых причин является ожирение [20]. Именно факт наиболее интенсивной прибавки массы тела в перименопаузальный период способствовал появлению терминов «постменопаузальное ожирение» и «менопаузальный метаболический синдром».

Нами и у мужчин (50,4%), и у женщин (63,1%) выявлена высокая распространенность избыточной массы тела (предожирения) и ожирения (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность (%) избыточной массы тела и ожирения в зависимости от пола и возраста обследованных лиц

Пол	Возрастные группы, лет						Всего
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70 и >	
<b>Нормальная масса тела</b>							
Муж	61,09	52,01	44,03	41,62	40,54	43,09	48,00
Жен	68,08	46,07	34,67	19,42	17,60	19,32	33,88
<b>Избыточная масса тела (предожирение)</b>							
Муж	28,16	35,23	40,98	40,00	41,33	43,55	37,48
Жен	14,95	27,34	29,72	33,03	35,71	40,34	30,40
<b>Ожирение I степени</b>							
Муж	5,72	9,75	10,86	12,87	13,78	10,21	10,28
Жен	3,79	15,69	20,36	28,35	29,59	26,32	20,75
<b>Ожирение II степени</b>							
Муж	0,71	2,16	2,66	3,83	2,75	0,53	2,21
Жен	2,00	5,06	10,46	12,94	13,26	9,85	8,99
<b>Ожирение III степени</b>							
Муж	0,24	0,46	0,82	0,55	0,78	0,53	0,48
Жен	0,44	1,26	3,30	5,58	3,57	3,44	2,97
<b>Абдоминальное ожирение</b>							
Муж	5,50	8,40	14,99	24,45	21,34	30,10	15,69
Жен	15,21	24,87	47,06	60,62	70,33	71,78	48,96

У женщин распространенность избыточной массы тела и ожирения минимальна в возрасте 20–29 лет, затем ее частота возрастает более чем в 2 раза в возрастной группе 30–39 лет, в 3 раза в возрасте 40–49 лет и почти в 4 раза после 50 лет.

Распространенность ожирения у женщин значительно выше, чем у мужчин. Так, ожирение I степени встречается у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин, II степени – в 4 раза, III степени – в 6 раз. Резкий рост числа лиц с ожирением происходит после 30 лет.

В перименопаузальном периоде избыточная масса тела нами выявлена в 31,4% случаев, ожирение I степени – в 24,8%, II степени – в 11,9%, III степени – в 4,1% случаев. Таким образом, избыточная масса тела и ожирение регистрируются у женщин в перименопаузальном периоде в 72,2% случаев. У мужчин и женщин в возрасте 30–39 лет лишний вес выявлен в 47% случаев, у женщин в 40–49 лет – в 64,1% случаев, у мужчин – в 55,6%.

Избыточный вес тесно связан с развитием АГ, ИБС, мозгового инсульта, является самым мощным фактором развития инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, сахарного диабета типа 2 [21]. По нашим данным, распространенность сочетания избыточного веса и АГ в популяции составила в среднем 34,0% и в 1,5 раза была выше у женщин (39,9% в сравнении с 26,3% у мужчин). До 39 лет такое сочетание чаще выявляется у мужчин, после 40 лет – значительно чаще у женщин.

В перименопаузальном периоде у женщин, больных АГ, в сравнении с женщинами с нормальным уровнем АД, число лиц с дефицитом массы тела уменьшается в 10 раз (0,3%), с нормальной массой тела – в 3,8 раза (12,2%), с избыточной массой тела увеличивается на 33% (35,7%), ожирением I степени – на 75% (29,3%), II степени – в 2,3 раза (16,0%), III степени – в 13 раз (6,5%).

У женщин с лишней массой тела значительно чаще развивается АГ. Так, если у лиц с дефицитом массы тела АГ была выявлена в 10% случаев, при нормальном весе – в 22% случаев, то при избыточной массе тела – в 56% случаев, при ожирении I степени – в 57%, II степени – в 65%, III степени – в 76% случаев (т.е. в 3,5 раза чаще, чем при нормальной массе тела). Если в качестве принятого критерия метаболического синдрома использовать уровень АД 130/85 мм рт.ст. и выше, то сочетание избыточной массы тела и ожирения с АГ достигает 81,2% случаев.

Большинство исследователей считают, что вне зависимости от изменения массы тела менопауза обуславливает перераспределение жировой ткани, происходит ускоренная аккумуляция центрального жира [22]. В постменопаузе, по сравнению с пре-

менопаузой, на 49% увеличивается количество интраабдоминального жира и на 22% – подкожной жировой клетчатки в области живота [23]. Известно, что в жировой ткани не синтезируются половые гормоны, но в ней происходит их захват, накопление, конверсия и секреция. Увеличение объема висцерального жира связывается с дисбалансом между андрогенами и эстрогенами. Дефицит эстрогенов и прогестерона в постменопаузе сопровождается снижением активности липопротеидовой липазы в бедренно-ягодичной области, повышением плотности рецепторов к андрогенам в жировой ткани, что приводит к увеличению отношения окружности талии к окружности бедер и развитию андройдного отложения жира.

В среднем абдоминальной формой ожирения женщины страдают в 3 раза чаще, чем мужчины (соответственно 48,96% и 15,69%), и, как следует из представленных данных (табл. 2), значительные гендерные отличия выявляются во всех возрастных группах. Обращает на себя внимание относительно высокая распространенность абдоминального ожирения среди молодых женщин и резкий рост показателя к 50 годам, что совпадает с угасанием репродуктивной функции.

Во Фрамингемском исследовании показано, что вероятность развития АГ у лиц с избыточной массой тела на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела, а у пациенток с ожирением, страдающих АГ, в 7 раз чаще развивается ОНМК по сравнению с общей популяцией.

В нашем исследовании было показано, что у лиц с абдоминальным ожирением АГ регистрируется в очень высоком проценте случаев (70,85% у мужчин и 66,37% у женщин). В возрасте 20–29 лет частота развития АГ у мужчин с абдоминальным ожирением почти в 6 раз превышает этот показатель у женщин – 60,87% и 11,76% соответственно, но затем во всех возрастных группах она значительно более выражена у женщин.

В перименопаузальном периоде АГ у женщин с абдоминальным ожирением развивается в 1,6 раза чаще, чем у женщин без абдоминального ожирения (соответственно 67,3% и 42,8%). Если опять же за основу взять уровень АД 130/80 мм рт.ст. и выше, как один из критериев метаболического синдрома, то частота развития АГ у женщин с абдоминальным ожирением достигает 80%. У женщин с абдоминальным ожирением, по сравнению с женщинами без этой формы ожирения, в 2 раза чаще диагностируется АГ средней и тяжелой степеней тяжести.

Проявлением менопаузального метаболического синдрома является нарушение липидного обмена. У женщин в перименопаузальном периоде профиль ЛП значительно отличается от такового у мужчин: у женщин отмечено повышение уровня холесте-



на ЛПВП, они больше продуцируют апоА1, имеют более низкие уровни триглицеридов, ЛПНП, апоВ и всех содержащих апоВ ЛП-частиц [24] В постменопаузе у женщин снижается активность механизмов гормональной защиты от нарушений метаболизма липидов, обмен липидов изменяется в атерогенную сторону: повышается уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, снижается уровень холестерина ЛПВП, повышается уровень холестерина ЛПОНП и ЛПВП-С, апоВ, СIII и Е, ЛПВ: Е [25, 26].

Гиперхолестеринемия нами обнаружена у женщин в перименопаузе в 47% случаев. В литературе нет единого мнения о взаимосвязи нарушенных показателей липидного обмена с уровнем АД. По результатам проспективного Гетеборгского исследования, увеличение в крови уровня холестерина ЛПНП и снижение уровня холестерина ЛПВП у женщин в перименопаузе не ассоциировалось с повышением АД [27]. Сходные результаты получены и отечественными учеными [28]. Нами самая высокая частота гиперхолестеринемии была выявлена у женщин с уровнем АД до 120/80 мм рт. ст. и с тяжелой степенью АГ. Самая низкая частота развития гиперхолестеринемии обнаружена у лиц с уровнем АД 121/81–129/84 мм рт. ст. При достижении уровня АД 130/85–139/89 мм рт.ст. частота развития гиперхолестеринемии увеличивается в 2 раза и сохраняется на этом уровне при АД 140/90–159/99 мм рт. ст.

Во многих исследованиях показана связь АГ, ожирения и липидных нарушений с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией. В постменопаузальном периоде снижается секреция инсулина поджелудочной железой, нарушается элиминация инсулина и нарастает инсулинорезистентность [29]. Метаболический синдром является одним из патогенетических механизмов развития сахарного диабета типа 2. Многие исследователи рассматрива-

ют метаболический синдром как «прелюдию» сахарного диабета.

Гипергликемия (глюкоза крови натощак 6,1 ммоль/л и более) среди обследованного нами населения Новгородской области была выявлена у 6,03%, несколько чаще у женщин, чем у мужчин (табл. 3). Самый низкий процент выявляемости гипергликемии установлен в возрастной группе 20–29 лет, самый высокий – после 70 лет. Обращает на себя внимание резкий рост распространенности гипергликемии и у мужчин и у женщин в возрастной группе 40–49 лет и заметное превышение этого показателя после 50 лет у женщин по сравнению с мужчинами.

Частота выявления гипергликемии у лиц с нормальной массой тела составила 4,63% у мужчин и 3,81% у женщин. При избыточной массе тела (предожирении) и ожирении гипергликемия выявляется и у мужчин и женщин в 2 раза чаще – в 8,56% случаев. С увеличением возраста происходит нарастание частоты гипергликемии, значительно более выраженное у мужчин: при нормальной массе тела с 0,52% в возрастной группе 20–29 лет до 11,11% в 70 лет и старше (у женщин, соответственно, с 0,73 до 6,90%). При предожирении и ожирении частота выявления гипергликемии в этих возрастных группах у мужчин возрастает в 12,7 раза, у женщин – в 5,2 (табл. 3). До 40 лет гипергликемия у лиц с избыточным весом чаще выявляется у женщин, после 60 лет – у мужчин.

Распространенность сочетания избыточной массы тела (предожирения) и ожирения с гипергликемией в популяции составила 4,4% и была в 1,7 раза выше среди женщин (5,5% в сравнении с 3,2% у мужчин). Выявлены выраженные половые различия во влиянии возраста на распространенность изучаемого сочетания. Так, у мужчин резкое увеличение показателя распространенности такого сочетания происходит к 40–49 годам (4,1% в сравнении с 0,6% в 20–29 лет) и сохраняется примерно на этом уровне во всех последующих возрастных периодах. У жен-

Таблица 3

Распространенность гипергликемии и ее сочетания с избыточной массой тела и ожирением (%)

Пол	Возрастные группы (лет)						Всего
	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70 и >	
	Распространенность гипергликемии						
Муж	1,21	3,73	6,76	4,39	8,48	8,78	5,14
Жен	1,02	2,95	5,79	7,33	10,42	11,67	6,67
	Частота гипергликемии у лиц с предожирением и ожирением						
Муж	1,59	3,33	7,17	6,38	17,91	20,24	9,44
Жен	2,47	4,19	7,26	7,90	11,38	12,91	7,69
	Распространенность сочетания гипергликемии с предожирением и ожирением						
Муж	0,61	1,69	4,14	3,76	4,89	4,03	3,19
Жен	0,51	2,06	4,68	6,34	9,43	10,35	5,56

щин рост распространенности сочетания избыточно-го веса и гипергликемии происходит прогрессивно с увеличением возраста – с 0,5% в 20–29 лет до 10,3% у лиц старше 70 лет.

У лиц с нормальной массой тела тест толерантности к глюкозе (ТТГ) в 93,1% случаев оказался нормальным, у 6,6% обследованных – с нарушением толерантности и у 0,3% показал наличие СД 2 типа. У лиц с избыточной массой тела и ожирением нормальный ТТГ отмечен у 78,7% обследованных, с нарушением толерантности – у 17,5% и впервые выявленный СД 2 типа – у 3,8%. Таким образом, у лиц с избыточным весом нарушения углеводного обмена развиваются в 3 раза чаще, чем у лиц с нормальной массой тела.

Распространенность сочетания АГ и гипергликемии составила 3,88% (2,71% у мужчин и 4,72% у женщин). И у мужчин и у женщин с возрастом происходит прогрессивное нарастание такого сочетания, более выраженное у женщин, особенно начиная с возраста 40–49 лет (0% в 20–29 лет, 3,43% в 40–49 лет, 9,69% в 70 лет и старше; у мужчин эта динамика представлена следующим образом: 0,91%, 2,41% и 7,43% соответственно).

Частота обнаружения нормальных показателей углеводного обмена (по результатам ТТГ) у лиц с АГ составила 79,3%, нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 16,7%, СД 2 типа – у 3,6%. Таким образом, нарушения углеводного обмена выявляются примерно с равной частотой и при АГ, и при избыточной массе тела и ожирении.

Гипергликемия у женщин в перименопаузальном периоде диагностирована в 7,3% случаев. Резкое увеличение частоты выявления гипергликемии (в 2,5 раза – до 9,5%) происходит у женщин в постменопаузальном периоде при достижении уровня АД 130/85 – 139/89 мм рт. ст. (3,8% при уровне АД ниже 130/85 мм рт. ст.). Самый высокий процент гипергликемии выявлен у женщин с тяжелой степенью АГ (22,2%).

В качестве метаболической связи между ожирением, АГ, инсулинорезистентностью, структурно-функциональными изменениями сердца и сосудов рассматривается активация симпатической нервной системы [30]. Stanozz S. с соавт. [31] обнаружили у женщин, больных АГ, существенное возрастание экскреции адреналина и норадреналина с мочой в пременопаузе и адреналина в постменопаузальном периоде. В раннем периоде постменопаузы вегетативные сдвиги характеризуются увеличением тонуса и реактивности СНС, избыточным симпатическим обеспечением ортостаза и физической нагрузки [32]. При оценке гормонального статуса мы обнаружили, что угасание функции яичников сопровождается выраженными функциональными изменениями со

стороны лимбико-ретикулярного комплекса (ЛРК). Это проявляется резким повышением активности симпатической нервной системы и гонадотропной функции гипофиза.

На двух группах больных АГ нами изучено влияние метаболических нарушений на структурно-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ). В целом у больных АГ женщин в возрасте 45–55 лет, в сравнении с больными АГ мужчинами сопоставимого возраста, в 4,25 раза реже выявляется нормальная геометрия ЛЖ, а гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) – в 2 раза чаще. У больных АГ женщин наиболее часто диагностировался концентрический тип ГЛЖ (44,4%), реже – эксцентрический (25,0%) и достоверно реже – концентрическая перестройка ЛЖ (16,6%,  $p=0,017$ ). Нормальная геометрия ЛЖ обнаружена лишь в 14% случаев ( $p=0,007$ ).

В отличие от больных АГ с нормальной массой тела у больных АГ с абдоминальным ожирением практически нивелируются половые отличия в частоте формирования того или иного типа ремоделирования ЛЖ. Преобладающим вариантом становится концентрическая ГЛЖ, которая диагностирована у 66,7% женщин и 57,7% мужчин. Результаты проведенного исследования показали также высокую частоту развития выраженной диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) у больных АГ с абдоминальным ожирением. В сравнении с группой больных АГ с нормальной массой тела, где нарушения диастолической функции ЛЖ отмечались у 27,3% мужчин и 31,7% женщин, в группе больных АГ с абдоминальным типом ожирения ДДЛЖ диагностировалась в 2,4 раза чаще – у 65,4% мужчин ( $p<0,05$ ) и 75% женщин ( $p<0,05$ ).

Таким образом, результаты исследования показывают высокую значимость абдоминального типа ожирения для развития структурно-функциональных изменений ЛЖ. В основе их развития лежат, по-видимому, и функциональные и органические нарушения, свойственные метаболическому синдрому (гиперсимпатикотония, гиперинсулинемия, повышенная выработка альдостерона, ГЛЖ, фиброз миокарда и т. д.).

Для оценки влияния метаболических нарушений на эффективность антигипертензивной терапии нами изучено влияние селективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ на динамику индекса массы миокарда ЛЖ в группах больных АГ с нормальной массой тела и с абдоминальным ожирением. Выявлено, что при проведении антигипертензивной терапии в течение 6 мес (препараты метопролол и берлиприл) и достижении стабильного целевого уровня АД, ГЛЖ у больных с нормальной массой тела сохраняется у 13,6% мужчин и 50,7% женщин, тогда как у больных

АГ с абдоминальным типом ожирения она сохраняется у 87,8% мужчин и у 93,8% женщин.

Исследование динамики показателя Е/А транзитрального кровотока показало, что у больных АГ с нормальной массой тела диастолическая функция ЛЖ улучшалась у 41,0% женщин и 38,8% мужчин (из числа больных АГ, имевших до начала лечения выраженные нарушения ДФЛЖ). В группе же больных АГ с абдоминальным ожирением достоверной положительной динамики со стороны диастолической дисфункции сердца не отмечалось. Незначительное улучшение ДФЛЖ наблюдалось только в группе женщин. Выраженные нарушения ДФЛЖ ( $E/A < 1$ ) у больных АГ женщин, имеющих абдоминальное ожирение, до лечения были выявлены в 75,0% случаев, после лечения – в 62,0% случаев; у мужчин – в 65,4% и 70,3% случаев соответственно.

Таким образом, сравнение результатов эффективности воздействия антигипертензивных препаратов на диастолическую дисфункцию ЛЖ позволяет высказать предположение о том, что у больных АГ с абдоминальным типом ожирения идет более выраженное и быстрое развитие фиброза миокарда, который и лежит в основе постоянной диастолической дисфункции сердца и практически не поддается коррекции обычной антигипертензивной терапией. Функциональный компонент формирования диастолической дисфункции в этой группе больных, по видимому, незначителен.

Высокая частота выраженных метаболических нарушений и связанных с ними вегетативных и гормональных сдвигов у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом предполагает активное проведение целого комплекса профилактических и лечебных мероприятий. Одним из основных принципов является использование немедикаментозных методов коррекции. Они включают рациональное питание, увеличение физической активности, снижение потребления алкоголя, отказ от курения, изменение образа жизни.

Неэффективность немедикаментозных методов коррекции требует подключения медикаментозной патогенетической терапии, направленной на нормализацию уровня АД, снижение повышенной массы тела и абдоминально-висцеральной жировой ткани, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, нормализацию показателей углеводного и липидного обмена. Сочетание АГ с инсулиновой резистентностью и нарушениями липидного обмена повышает требования к медикаментозной терапии, корригирующий эффект которой в отношении одного из компонентов метаболического синдрома не должен сопровождаться усугублением других факторов риска.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой распространенности составляющих метаболического синдрома у женщин, находящихся в перименопаузальном периоде.

Распространенность АГ в этом периоде в 2,5 раза выше, чем у женщин репродуктивного возраста. Избыточная масса тела и ожирение регистрируется у женщин в перименопаузальном периоде в 72,2% случаев. Ожирение I степени встречается у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин сопоставимого возраста, II степени – в 4 раза, III степени – в 6 раз. Женщины абдоминальной формой ожирения страдают в 3 раза чаще, чем мужчины (соответственно 48,96% и 15,69%).

Сочетание избыточной массы тела и ожирения с АГ в перименопаузальном периоде достигает у женщин 81,2% случаев. У женщин с высокой массой тела в 3,5 раза чаще, чем при нормальной массе тела, развивается АГ. У женщин с абдоминальным ожирением в 1,6 раза чаще, чем у женщин без абдоминального ожирения, развивается АГ и достигает 80%, в 2 раза чаще диагностируется АГ средней и тяжелой степеней тяжести.

У женщин, больных АГ, в сравнении с женщинами с нормальным уровнем АД, значительно уменьшается число лиц с дефицитом массы тела (в 10 раз) и с нормальной массой тела (в 3,8 раза), увеличивается число лиц с избыточной массой тела и ожирением, особенно II (в 2,3 раза) и III (в 13 раз) степеней.

Для перименопаузального периода характерна высокая частота развития гипергликемии (7,3%), которая в значительной мере зависит от уровня АД. Резкое увеличение частоты выявления гипергликемии (в 2,5 раза) происходит у женщин в постменопаузальном периоде при достижении уровня АД от 130/85 до 139/89 мм рт.ст. (с 3,8 до 9,5%). Самый высокий процент гипергликемии выявлен у женщин с тяжелой степенью АГ (22,2%). Нарушения углеводного обмена выявляются примерно с равной частотой и при АГ и при избыточной массе тела и ожирении.

Установлена зависимость частоты развития гиперхолестеринемии от уровня АД. Самая высокая частота гиперхолестеринемии выявлена у женщин с уровнем АД до 120/80 мм рт.ст. и с тяжелой степенью АГ. Самые низкие значения обнаружены у лиц с уровнем АД 121/81–129/84 мм рт.ст. При достижении уровня АД 130/85–139/89 мм рт.ст. частота развития гиперхолестеринемии увеличивается в 2 раза и сохраняется на этом уровне при более высоких показателях АД.

Абдоминальный тип ожирения у больных АГ способствует высокой частоте развития концентрической ГЛЖ и развитию выраженной диастолической дисфункции сердца, рефрактерной к активной антигипертензивной терапии.

## Литература

1. Кулаков В. И., Сметник В. П. Руководство по климактерию. М.: Медицинское информационное агентство, 2001.
2. Радзинский В. Е., Супряга О. М. Фармакотерапия менопаузальных расстройств. М.: Изд-во РУДН, 2000. 56 с.
3. Alexander J., Clearfield M. Cardiovascular disease after menopause: a growing epidemic // *Minerva Ginecol.* 2006. Vol. 58 (1). P. 35–40.
4. de Oliveira E.P., de Souza M. L., de Lima M. D. Prevalence of metabolic syndrome in a semi-arid rural area in Bahia // *Arg. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2006. Vol. 50 (3). P. 456–465.
5. Константинов В. В., Жуковский Г. С., Константинова О. С. и др. Сравнительная характеристика распространенности артериальной гипертензии в связи с основным фактором риска ИБС у мужчин и женщин 20–69 лет (эпидемиологические исследования) // *Терап. архив.* 1988. № 1. С. 7–14.
6. Gordon N., Kannel W. B., Hjortland M. C. Menopause and coronary heart disease: the Framingham study // *Ann. Intern. Med.* 1978. Vol. 89. P. 157–161.
7. Stimpel M., Zanchetti A., de Gruyter W. Hypertension after Menopause. Berlin–New-York, 1997.
8. Stevenson J., Crook D., Godsland I. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women // *Atherosclerosis.* 1993. Vol. 98. P. 83–90.
9. Беляков Н. А., Мазуров В. И. (ред). Метаболический синдром // *Ожирение.* СПб.: СПбМАПО, 2003. С. 96–119.
10. Подзолков В. И., Гладышева Е. А., Панферов А. С. Метаболический синдром: современные возможности лечения // *Обзоры клин. кардиол.* 2006. № 8. С. 16–23.
11. Кулаков В. И., Вихляева Е. М. Менопаузальный синдром. М.: Медицина, 1996.
12. Москаленко Н. П., Глезер Г. А. Система кровообращения у женщин с климактерическим синдромом // *Климактерический синдром.* М.: Медицина, 1988. С. 174–185.
13. Кушаковский М. С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия): причины, механизмы, клиника, лечение. СПб., 1995.
14. Елисеева Н. А., Бритов А. Н., Дондукова Т. М. Изучение взаимосвязи артериальной гипертензии с данными акушерско-гинекологического анамнеза у женщин 30–54 лет, работниц промышленных предприятий Москвы // *Терап. архив.* 1985. № 1. С. 65–67.
15. Маслова Н. П., Баранова Е. Н. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб., 2000. 216 с.
16. Волков В. С., Мазур Е. С., Мазур В. В. О клиническом значении уменьшения ночного снижения артериального давления у больных гипертонической болезнью // *Кардиология.* 1999. № 12. С. 34.
17. Подзолков В. И., Брагина А. Е., Чурганова Л. Ю., Гитель Е. П., Гиляров М. Ю. Заместительная гормональная терапия – новое направление в лечении и профилактике кардиоваскулярных нарушений в перименопаузе // *Терап. архив.* 1998. Т. 70. № 3. С. 21–23.
18. Mellahn E. N., Kuller L. H., Matthews K. A., Kiss J. B. Hemostasis factors according to menopausal status and use of hormone-replacement therapy // *Ann. Epidemiol.* 1992. Vol. 2. P. 445–455.
19. Сметник В. П., Шестакова И. Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система // *Терап. архив.* 1999. Т. 71. № 10. С. 61–65.
20. Rosano G. M., Vitale C., Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women // *Climacteric.* 2006. Vol. 9 (Suppl. 1). P. 19–27.
21. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. (ред.). Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА, 2004. 456 с.
22. Campbell L. V., Samaras K. What is the evidence, reasons for and impact of weight gain during menopause? // *Med. J. Aust.* 2000. Vol. 173 (Suppl.). P. S100–S101.
23. Toth M. J., Tchernof A., Sites C. K. et al. Menopause-related changes in body fat distribution // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 904. P. 502–506.
24. Religa W., Krzeminska-Pacula M., Bednarkiewicz Z. Analysis of risk factors for coronary disease in women with their first acute myocardial infarction // *Pol. Arch. Med. Wewnet.* 1996. Vol. 95 (2). P. 135–141.
25. Li Z., McNamara J. R., Fruchart J. C. et al. Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle size // *J. Lipid. Res.* 1996. Vol. 37 (9). P. 1886–1896.
26. Chemnitz J. M., Winkel H., Meyer I. et al. Age related decrease of high density lipoproteins in women after menopause // *Med. Klin.* 1998. Vol. 93. P. 137–145.
27. Linquist O. Intraindividual changes in blood pressure, serum lipids and body weight in relation to menstrual status: result from prospective population study of women in Goteborg // *Sweden. Prev. Med.* 1982. Vol. 11. P. 162–172.
28. Мусеев В. С., Ивлева А. Я., Кобалава Ж. Д. Гипертония, сахарный диабет, атеросклероз и проявления метаболического синдрома X. Перспективы фармакологической коррекции // *Вестн. РАМН.* 1995. Т. 5. С. 81–83.
29. Hamet P., Pausova Z., Adarichev V. Hypertension: genes and environment // *J. Hypertens.* 1998. P. 397–418.
30. Esler M. High blood pressure management: potential benefits of 11 agents // *J. Hypertens.* 1998. Vol. 16 (3 suppl.). P. 19–24.
31. Stanosz S., Kuligowski D. Excretion of free catecholamines in urine and water electrolyte balance in women with arterial hypertension during, before and after menopause // *Ginecol Pol.* 1995. Vol. 66. P. 223–227.
32. Вебер В. Р., Рубанова М. П., Шляпникова О. В., Петухов В. Б. Артериальная гипертензия у лиц разного пола и возраста. Великий Новгород, 2001. 142 с.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОИММУННЫХ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Член-корреспондент РАМН СЕЛИВАНОВ Е. А., ГЛАЗАНОВА Т. В., БУБНОВА Л. Н.,  
член-корреспондент РАМН МАЗУРОВ В. И. \*

ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии»,  
\*ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»,  
Санкт-Петербург

**Селиванов Е. А., Глазанова Т. В., Бубнова Л. Н., Мазуров В. И.** Иммунологические особенности органоспецифических аутоиммунных эндокринных заболеваний // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 237–242. ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии», Санкт-Петербург, 193024, ул. 2-я Советская, д. 16; ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 193015, ул. Кирочная, 41.

Изучено содержание основных субпопуляций периферических лимфоидных клеток, иммуноглобулинов классов G, A и M, циркулирующих иммунных комплексов низкой и средней молекулярной массы, способность к спонтанной продукции цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ ) периферическими лимфоцитами и уровень ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом 1 типа, диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом. Установлено наличие общих иммунологических особенностей при данных заболеваниях: неэффективность процессов апоптоза (одновременное увеличение относительного содержания периферических лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD95, и снижение уровня клеток, несущих ко-рецепторные молекулы CD28 и CD152), повышение уровня среднемoleкулярных и низкомoleкулярных циркулирующих иммунных комплексов, относительный дефицит периферических Т-лимфоцитов, дисбаланс цитокинов с провоспалительным и противовоспалительным действием. Указанные изменения отражают иммунопатологические закономерности поддержания аутоиммунного процесса.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, иммунитет, цитокины.

**Selivanov E. A., Glazanova T. V., Bubnova L. N., Mazurov V. I.** Immune characteristics of organospecific autoimmune endocrine diseases // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 237–242. Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, 193024; Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg, 193015.

We have studied the amount of main peripheral blood lymphoid subsets, levels of serum immunoglobulins of G, A, M classes and of low and mediate molecular mass circulating immune complexes, and spontaneous production of cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) by peripheral lymphocytes and serum level of IL-10 in patients with 1 type diabetes mellitus, Graves' disease and Hashimoto thyroiditis. For these diseases common immunologic features have been established: inefficacy of apoptotic processes (parallel increase of percent amount of peripheral blood lymphocytes expressing CD95, and decrease of lymphocytes bearing co-receptor molecules CD28 and CD152), increase of circulating immune complexes of low and mediate molecular mass, relative deficit of peripheral T-lymphocytes, dysbalance of cytokines with pro-inflammatory and anti-inflammatory action. Indicated data reflect immunopathologic pattern of autoimmune process sustaining.

**Key words:** 1 type diabetes mellitus, Graves' disease and Hashimoto thyroiditis, immunity, cytokines.

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) занимают существенное место в структуре общей заболеваемости как в России, так и за рубежом. Так, распространенность сахарного диабета 1 типа (СД1) в разных регионах России составляет 3% [2], и удвоение числа больных происходит каждые 10–15 лет [1]. Частота возникновения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы – диффузного токсического зоба (ДТЗ) и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) – составляет, по разным данным, от 1 до 11,6% [5].

В патогенезе аутоиммунных заболеваний важное место отводят Т-клеткам, осуществляющим иммунный ответ через комплекс Т-клеточного рецептора (ТКР) и с помощью ко-рецепторных взаимодействий

– через молекулы CD28, CD152 (CTLA-4) и ряд других, а также синтезирующим целый набор провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [9]. Как известно, субпопуляция Т-хелперов 1 типа продуцирует ИФН $\gamma$  и ИЛ-2, а субпопуляция Т-хелперов 2 типа – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, тогда как ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  продуцируются многими мононуклеарными клетками. Как правило, провоспалительные цитокины на ранних этапах аутоиммунного воспалительного процесса оказывают стимулирующее влияние на иммунокомпетентные клетки, а на более поздних стадиях способствуют поддержанию аутоиммунного процесса как на системном уровне, так и в органе-мишени. Существенную роль в развитии аутоим-

мунных поражений играют и нарушения процессов апоптоза, или программированной клеточной гибели, ведущие к увеличению численности пула аутоагрессивных иммунокомпетентных клеток и поддержанию патологического процесса.

Не только системные, но также и органоспецифические аутоиммунные процессы не могут не затрагивать всей иммунной системы, и сдвиги, происходящие при них, безусловно, должны найти отражение как в пораженных тканях и органах, так и в периферической крови. Поэтому необходимость установления характерных особенностей циркулирующих иммунокомпетентных клеток периферической крови при аутоиммунных эндокринных заболеваниях диктуется важностью получения дополнительных дифференциально-диагностических и прогностических критериев течения аутоиммунного процесса, а также сложностью изучения иммунокомпетентных клеток непосредственно в пораженных органах и тканях.

#### МЕТОДИКА

Обследовано 44 больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) IIб и III степени тяжести, из них 47,7% – мужчины, 52,3% – женщины, средний возраст  $37 \pm 1,7$  года, средняя длительность заболевания 13,7 года, большая часть (76,9%) получала человеческий инсулин, 23,1% – свиной инсулин; 74 больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) – в состоянии эутиреоза либо гипотиреоза, из них все женщины, средний возраст  $57,3 \pm 1,3$  года, средняя длительность заболевания 7 лет, примерно половина из них принимала тиреоидные гормоны (40,6% – L-тироксин 30–120 мкг/сут и 14,5% – тиреоидин 20–40 мг/сут); 67 больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ), находившихся на момент исследования в состоянии эутиреоза, из них 17,9% – мужчины, 82,1% – женщины, средний возраст  $47,9 \pm 2,1$  года, средняя длительность заболевания 4,5 года. Все диагнозы были установлены на основе комплексного клинико-лабораторного обследования, для заболеваний щитовидной железы – с обязательным подтверждением диагноза при гистологическом исследовании. Пациенты с СД1 находились на лечении в эндокринологическом отделении больницы святой Преподобной мученицы Елизаветы, пациенты с ДТЗ и АИТ – в хирургическом отделении Балтийской клинической центральной бассейновой больницы и эндокринологическом отделении Мариинской больницы. Группу сравнения составили 30 практически здоровых жителей Санкт-Петербурга.

Иммунологическое исследование включало: 1) изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных

антител к различным лейкоцитарным дифференцировочным антигенам в микроварианте лимфоцитотоксического теста [3]; 2) определение содержания иммуноглобулинов класса G, A, M в сыворотке крови стандартным методом радиальной иммунодиффузии в агарозном геле по Mancini; 3) определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) средней и низкой молекулярной массы путем их осаждения в полиэтиленгликоле 5% и 7% концентрации соответственно [15]; 4) изучение цитокинового статуса – с помощью стандартного метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) проводили определение содержания ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 и ИФН $\gamma$  в супернатантах мононуклеарных клеток периферической крови после их 24-часового культивирования в количестве  $2 \times 10^4$ / лунку при 37 °C с 5% CO $_2$  (тест-системы ООО «Протеиновый контур», С.-Петербург), концентрацию ИЛ-10 определяли в сыворотке крови (тест-системы R&D systems, США).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью персонального компьютера с использованием программы «Microsoft Excel» для Windows 2000 с помощью методов общей статистики: определение среднеарифметической средней (M) и стандартной ошибки средней (m), процентное распределение, корреляционный анализ, сравнение двух величин по t-критерию Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении клеточного звена иммунитета было установлено (табл. 1), что на этапе развернутых клинических проявлений все изученные эндокринные органоспецифические аутоиммунные заболевания (СД1, АИТ и ДТЗ) характеризуются выраженным относительным дефицитом периферических Т-клеток (CD3+, CD4+). При АИТ, кроме того, сниженным оказалось содержание цитотоксических/супрессорных лимфоцитов (CD8+) и В-клеток (CD22+). Относительное содержание клеток, экспрессирующих рецепторы апоптоза (CD95), при всех изученных АИЗ оказалось повышено, а несущих ко-стимуляторные молекулы CD28 и/или CD152 – снижено (табл. 2), что свидетельствует о неэффективности апоптотических процессов.

При изучении особенностей продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками нами установлено, что при всех изученных АИЗ способность к спонтанному синтезу ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , а также уровень ИЛ-10 (продуктов Т-хелперов 2 типа) были повышены (табл. 3). При этом спонтанная продукция ИФН $\gamma$  (синтезируемого Т-хелперами 1 типа) оказа-

Таблица 1

Относительное содержание основных субпопуляций лимфоцитов у больных АИТ, ДТЗ и СД-1

Группа	CD3+ (%)	CD4+ (%)	CD8+ (%)	CD22+ (%)	DR+ (%)	CD16+ (%)	CD25+ (%)
АИТ	48,2 ± 1,4***	25,5 ± 1,2***	16,4 ± 0,8**	11,1 ± 0,9**	17,6 ± 1,1**	20,5 ± 1,4	19,4 ± 1,1*
ДТЗ	46,8 ± 1,9***	25,6 ± 1,5***	21,7 ± 1,5	19,3 ± 1,4	20,5 ± 1,5	22,1 ± 1,6	21,2 ± 1,91
СД1	56,7 ± 1,4*	30,9 ± 1,5*	18,8 ± 0,6*	17,9 ± 1,3*	32,6 ± 1,1**	26,6 ± 0,6	28,2 ± 0,9
Доноры	61,4 ± 1,8	36,9 ± 1,2	24,9 ± 1,2	22,0 ± 1,2	25,3 ± 1,3	24,0 ± 1,5	24,1 ± 1,6

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001, различия достоверны по сравнению с группой доноров.

Таблица 2

Относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD95, CD28 и CD152, у больных АИТ, ДТЗ и СД1

Группа	CD28+ (%)	CD152+ (%)	CD95+ (%)
АИТ	15,1 ± 2,9*	14,9 ± 3,6*	24,6 ± 3,9***
ДТЗ	16,7 ± 0,6	11,5 ± 0,5***	31,3 ± 1,1***
СД1	13,0 ± 1,0**	14,8 ± 1,1**	23,2 ± 1,7***
Доноры	22,6 ± 2,3	25,2 ± 2,0	11,8 ± 1,6

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001, различия достоверны по сравнению с группой доноров.

Таблица 3

Способность лимфоидных клеток периферической крови больных АИЗ к продукции цитокинов

Группа	ИЛ-1β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ФНОα (пг/мл)	ИЛ-10 сывор. (пг/мл)	ИФНγ спонт. (пг/мл)
	спонт.	спонт.	спонт.		
СД1	282,6 ± 60,7*	761,6 ± 147,3**	121,4 ± 21,3*	224,1 ± 27,2**	43,7 ± 4,6
ДТЗ	285,1 ± 118,9*	342,9 ± 156,1*	92,3 ± 21,7*	175,5 ± 30,2**	27,9 ± 1,6
АИТ	478,8 ± 143,5*	857,1 ± 204,2**	224,6 ± 63,7*	179,8 ± 47,6**	51,1 ± 15,8
Доноры	32,3 ± 14,1	51,0 ± 15,5	43,6 ± 23,0	7,8 ± 2,2	41,8 ± 16,7

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001, различия достоверны по сравнению с группой доноров.

Таблица 4

Содержание ЦИК различной молекулярной массы в сыворотке крови больных АИЗ

Группа	ЦИК <sub>ср</sub> усл. ед.	ЦИК <sub>низк</sub> усл. ед.
АИТ	51,3 ± 4,1**	164,6 ± 5,1**
ДТЗ	47,6 ± 4,0**	132,9 ± 7,6*
СД1	37,0 ± 1,6	178,6 ± 8,1**
Доноры	33,1 ± 3,2	106,9 ± 13,8

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001, различия достоверны по сравнению с группой доноров.

лась близка к норме, что свидетельствует о доминировании популяции Т-хелперов 2 типа на этапе клинически развившихся АИЗ.

Изучение гуморального иммунитета показало, что уровень ЦИК различной молекулярной массы повышен при всех изученных эндокринных АИЗ (табл. 4).

Сравнительный анализ иммунологических особенностей заболеваний щитовидной железы – АИТ и ДТЗ – показал, что аутоиммунный тиреоидит характеризуется более существенными нарушениями со стороны иммунной системы. Так, при этом заболевании установлено более низкое, по сравнению с больными диффузным токсическим зобом,

содержание периферических лимфоцитов с фенотипом CD8+ (p<0,001), HLA-DR+ (p<0,05) и CD22+ (p<0,001) (табл. 5), вероятно, связанное с преимущественной миграцией этих клеток в орган-мишень. В то же время цитокин-синтезирующая функция лимфоидных клеток периферической крови (табл. 6) – спонтанная продукция ФНОα (p<0,001), ИЛ-1β (p<0,05) и ИЛ-6 (p<0,05) при АИТ оказалась выше, чем при ДТЗ, наряду с более активными процессами антителообразования, что проявляется значительно более высокими уровнями низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов – 164,6±5,1 усл. ед. и 132,9±7,6 усл. ед. (p<0,05), иммуноглобулина

Таблица 5

Субпопуляции CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ лимфоцитов периферической крови больных ДТЗ и АИТ

Группа	CD3+(%)	CD4+(%)	CD8+(%)	CD22+(%)
ДТЗ	46,8 ± 1,9***	25,6 ± 1,5***	21,7 ± 1,4	19,3 ± 1,5
АИТ	48,2 ± 1,4***	25,5 ± 1,2***	16,4 ± 0,8***	11,1 ± 0,9***
Доноры	61,4 ± 1,8	36,9 ± 1,2	24,9 ± 1,2	22,0 ± 1,2
P <sub>ДТЗ-АИТ</sub>	>0,05	>0,05	<0,001	<0,0001

\* – p&lt;0,05, \*\* – p&lt;0,01, \*\*\* – p&lt;0,0001, различия достоверны по сравнению с группой доноров.

Таблица 6

Цитокин-синтезирующая функция лимфоидных клеток периферической крови больных ДТЗ и АИТ

Группа	ФНО $\alpha$ спонт. (пг/мл)	ИЛ1 $\beta$ спонт. (пг/мл)	ИЛ-6 спонт. (пг/мл)
ДТЗ	92,3 ± 21,7	285,1 ± 118,9*	342,9 ± 156,1*
АИТ	336,6 ± 63,7***	637,8 ± 143,5***	857,1 ± 204,2 **
Доноры	43,6 ± 20,8	32,3 ± 12,8	51,0 ± 15,5
P <sub>ДТЗ-АИТ</sub>	<0,001	<0,05	<0,05

\* – p&lt;0,05, \*\* – p&lt;0,01, \*\*\* – p&lt;0,0001, различия достоверны по сравнению с группой доноров.

Таблица 7

Зависимость иммунологических показателей у больных ДТЗ и АИТ от длительности заболевания

Группа	Длительность заболевания	CD3+ (%)	ЦИК <sub>ср</sub> (усл. ед.)	IgG (г/л)
ДТЗ	< 3 лет (1)	49,6 ± 3,0	50,0 ± 5,2	12,6 ± 0,7
	> 3 лет (2)	42,2 ± 4,1*	29,7 ± 7,7*	5,8 ± 0,8*
АИТ	< 5 лет (1)	51,9 ± 2,6	47,3 ± 3,7	16,5 ± 0,7
	> 5 лет (2)	45,6 ± 2,4*	31,1 ± 5,8*	11,9 ± 0,8*

\* – P<sub>1-2</sub> < 0,05.

G – 16,7±0,8 г/л и 11,2 ± 0,5 г/л (p<0,05) при АИТ и ДТЗ соответственно.

Исследование связи иммунологических показателей при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы с возрастом больных и длительностью патологического процесса позволило установить сочетанное воздействие этих факторов на иммунную систему пациентов (табл. 7). Так, у пациентов старшей возрастной группы и при большей длительности заболевания установлено снижение уровня Т-клеток и сывороточных иммуноглобулинов отдельных классов по сравнению с группами, включавшими пациентов более молодого возраста и с менее длительно текущим процессом. В то же время на ранних сроках заболевания отмечается более активное образование циркулирующих иммунных комплексов.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Снижение уровня периферических Т-клеток при всех изученных нами органоспецифических АИЗ является проявлением вторичного иммунодефицита, развивающегося при длительно текущем процессе и отчасти связанного с миграцией клеток, осущест-

вляющих иммунный ответ, в органы – субстраты аутоиммунного поражения [6, 18].

Процессы программированной клеточной гибели, происходящей вследствие взаимодействия индуцирующих апоптоз рецепторов (Fas, или CD95-молекул) на поверхности клеток с их мультивалентными лигандами (FasL), происходят во многих биологических системах и направлены, в частности, на элиминацию аутореактивных и активированных Т-клеток [10, 12, 19]. Нарушения процессов апоптоза играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, способствуя уменьшению элиминации и накоплению в циркуляции пула аутореактивных клеток. Недостаточное количество CD28+ лимфоцитов может приводить к неэффективной передаче ко-стимулирующих сигналов и, таким образом, неэффективной активации Т-клеток у больных АИЗ, а молекулы CD152, экспрессированные на активированных Т-лимфоцитах, могут как усиливать, так и угнетать вторичный сигнал Т-клеткам, являясь важными негативными регуляторами апоптоза при АИЗ [10]. Выявленное нами увеличение относительного содержания CD95+ лимфоцитов у больных АИЗ свидетельствует о повышенной готовности циркулирующих иммунокомпетентных клеток к апоптозу. Веро-



ятно, организм таким образом пытается уменьшить количество аутореактивных клеток. Однако уровень иммунокомпетентных клеток, несущих на своей поверхности ко-рецепторные молекулы (CD28+ и CD152+), необходимые для реализации процессов программированной гибели клеток, снижен при всех изученных АИЗ. Очевидно, апоптоз является неэффективным, вследствие чего в циркулирующей крови продолжается накопление пула аутореактивных клеток, способствующее поддержанию аутоиммунного процесса.

Как известно, нарушения регуляции в цитокиновой сети играют существенную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [16], а наличие спонтанной продукции какого-либо цитокина *in vitro* свидетельствует о предсуществующей активации клеток *in vivo* и отражает интенсивность синтеза цитокина, происходящего в организме без какого-либо дополнительного воздействия [4]. ИЛ-6 и ИЛ-10, синтез которых у обследованных нами групп больных существенно повышен, обладают свойствами стимулировать антителиобразующие клетки, что сопровождается усилением образования аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов и приводит к повреждению собственных тканей [11, 17]. Кроме того, при изученных видах патологии нами выявлен дисбаланс цитокинов с провоспалительными (ФНО $\alpha$  и ИЛ-6) и противовоспалительными (ИЛ-10) функциями, что проявляется в возрастании способности клеток к спонтанному синтезу ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 наряду с одновременным повышением уровня сывороточного ИЛ-10. В соответствии с классическим провоспалительным сценарием, нарушение регуляции продукции ФНО в месте иммунного повреждения может вести к хронической активации иммунокомпетентных клеток и к хроническому воспалительному процессу [14], что, в свою очередь, может приводить к специфическому органному воспалению и поражению тканей, развитию органоспецифических АИЗ.

Прямое вмешательство ФНО в процессы дифференцировки, пролиферации и гибели специфических патогенных клеточных мишеней может быть альтернативным механизмом начала и прогрессии заболевания [20]. Возможно, одновременное повышение уровня ИЛ-10 и продукции ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  при АИЗ может объясняться дефектом супрессии синтеза провоспалительных цитокинов, вызываемой ИЛ-10.

Таким образом, в поддержании аутоиммунного процесса как при системных, так и при органоспецифических АИЗ важную роль играют нарушения способности иммунокомпетентных клеток к синтезу цитокинов: дисбаланс цитокинов с провоспалительными и противовоспалительными функциями, а также доминирование Т-хелперов 2 типа.

Как известно, в норме образование комплекса антиген-антитело является одним из механизмов элиминации антигенов, направленным на защиту организма от потенциально патогенных воздействий. При хроническом течении системных заболеваний образуются длительно циркулирующие иммунные комплексы, а нарушение их клиренса является одной из основных причин развития иммунокомплексных болезней. Комплексы, фиксированные в тканях, могут длительное время находиться в местах фиксации, вызывая локальные воспалительные реакции, а также индуцируя продукцию ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10 и других цитокинов [8].

Полученные данные о связи иммунологических показателей при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы с возрастом больных и длительностью патологического процесса подтверждают мнение [13], что возрастные изменения в иммунной системе вносят вклад в развитие аутоиммунных заболеваний, а наиболее глубокие нарушения касаются эффекторных и иммунорегуляторных функций Т-клеток.

## ВЫВОДЫ

1. При эндокринных аутоиммунных заболеваниях – СД1, ДТЗ и АИТ – имеются общие иммунопатогенетические механизмы, характеризующиеся, во-первых, неэффективностью процессов апоптоза, что проявляется одновременным увеличением относительного содержания периферических лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD95, и снижением уровня клеток, несущих ко-рецепторные молекулы, и, во-вторых, повышением уровня средномолекулярных и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов.

2. Наблюдается относительный дефицит периферических Т-лимфоцитов, что может быть связано с их миграцией в орган-мишень.

3. Имеется дисбаланс цитокинов с провоспалительным и противовоспалительным действием, выражающийся в одновременном повышении способности лимфоцитов периферической крови к синтезу ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10, что способствует поддержанию аутоиммунного процесса.

## Литература

1. Балаболкин М. И. Диабетология. М., 2000. 672 с.
2. Дедов И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. 1998. № 1. С. 7–21.
3. Исхаков А. Т., Алексеев Л. П., Бачурин П. С., Яздовский В. В. Комплементзависимый микролимфоцитоз для количественного анализа субпопуляций лимфоцитов // Иммунология. 1988. № 6. С. 75–76.
4. Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Иммунология для врача. СПб., 1998. 155 с.

5. Рафибеков Д. С., Калинин А. П. Аутоиммунный тиреоидит. Бишкек, 1996. 157 с.
6. Соколов А. А. Различия иммунного ответа при органоспецифических и системных аутоиммунных заболеваниях и их влияние на выраженность иммунокорригирующего ответа экстракорпоральной гемокоррекции // Мед. иммунол. Т. 9. № 2–3. С. 205–206.
7. Толоян А., Фрейдлин И. Клетки иммунной системы. СПб., 1999. Т. 2. 231 с. [Серия учебных пособий].
8. Фрейдлин И. С., Кузнецова С. А. Иммунные комплексы и цитокины // Мед. иммунол. 1999. Т. 1. № 1–2. С. 27–36.
9. Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. М., 2000. 432 с.
10. Ярилин А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология. 1996. № 6. С. 10–23.
11. Altmawi W., Tamim H., Azar S. T helper type 1 and 2 cytokines mediate the onset and progression of type I diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. № 5. P. 1497–1502.
12. Berke G. The Fas-based mechanism of lymphocytotoxicity // Hum. Immunol. 1997. Vol. 54. № 1. P. 1–7.
13. Castle S., Uyemura K., Crawford W. et al. Age-related impaired proliferation of peripheral blood mononuclear cells is associated with an increase in both IL-10 and IL-12 // Exp. Gerontol. 1999. Vol. 34. № 2. P. 243–252.
14. Drugarin D., Negru S., Koreck A. et al. The pattern of a Th1 cytokine in autoimmune thyroiditis // Immunol. Lett. 2000. Vol. 71. № 2. P. 73–77.
15. Hashkova V. // Immunol. Forsch. Exp. Ther. 1978. Vol. 154. P. 399–406.
16. Hunt P., Marshall S., Weetman A. et al. Cytokine gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 5. P. 1984–1988.
17. Hussain M., Maher J., Warnock T. et al. Cytokine overproduction in healthy first degree relatives of patients with IDDM // Diabetologia. 1998. Vol. 41. № 3. P. 343–349.
18. Kretowski A., Mysliwiec J., Turowski D. et al. Analysis of recently activated memory and naïve T- subsets in peripheral blood of patients with Graves, disease and IDDM // Roczn. Akad. Bialymst. 1999. Vol. 44. P. 226–234.
19. Mauricio D., Mandrup-Poulsen T. Apoptosis and the pathogenesis of IDDM // Diabetes. 1998. Vol. 47. № 10. P. 1537–1543.
20. Rasmussen A. Cytokine actions on the thyroid gland // Dan. Med. Bull. 2000. Vol. 47. № 2. P. 94–114.

© В. А. Козлов, 2008

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОДОНТОГЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Член-корреспондент РАМН КОЗЛОВ В. А.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»,  
Санкт-Петербург

**Козлов В. А.** Особенности течения воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии у больных сахарным диабетом // Мед. акад. журн. 2008. Т. 8. № 1. С. 242–247. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург, 193015, ул. Кирочная, 41.

На основе анализа около 100 тыс. амбулаторных историй болезни показано, что 23,6% пациентов стоматологических поликлиник страдают различными соматическими заболеваниями, в том числе 1,7% – сахарным диабетом. Проведенное у них лечение периодонтитов в 18,2% случаев, т. е. чаще, чем у соматически здоровых людей, в 13 раз, в течение ближайших месяцев закончилось удалением зубов в связи с развившимися осложненными формами течения острой одонтогенной инфекции (ООИ), что потребовало лечения этой группы больных в условиях специализированного стационара.

В структуре госпитализированных за 5 лет 4139 больных с ООИ у 73 (1,72%) был диагностирован сахарный диабет, причем у 21 из них (28,7%) это заболевание было выявлено впервые. У 61 (83,4%) больного этой группы течение острого одонтогенного остеомиелита осложнилось развитием окологлазничных флегмон различной локализации (44–60,2%), сепсисом (13–17,8%), медиастинитом (3–4,1%), менингоэнцефалитом (1–1,3%), что непосредственно угрожало их жизни.

Отличительной особенностью клинического течения острой одонтогенной инфекции у больных сахарным диабетом является выраженный характер воспаления с образованием зон некроза, быстрым развитием инфильтрации и стремительным распространением гнойного экссудата, что и обуславливает формирование окологлазничных флегмон, развитие сепсиса, возникновение медиастинита и внутричерепных осложнений.

Эффективность лечения и исход заболевания у этой группы больных определяется обязательной санацией первичного очага воспаления в возможно ранние сроки, обеспечением патогенетически обоснованного комплекса терапии и нормализации обменных процессов.

*Ключевые слова:* острая одонтогенная инфекция, сахарный диабет, осложненные формы течения, исход заболевания.

**Kozlov V. A.** Peculiarities of inflammatory diseases of odontogenic etiology in diabetes mellitus patients // Med. Acad. Journ. 2008. Vol. 8. № 1. P. 242–247. Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg.

Analyzing approximately (100) hundred thousand «histories» (patients cards), was shown that 23,6% of all patients of dental clinics suffer from different somatic diseases, including 1,7% – who suffer from diabetitis. In 18,2% of all cases, treatment of periodontitis has led to teeth extraction, according to progressing of acute odontogenic infection (AOI). That is why the treatment have to be provided in the conditions of specialized hospital.

4139 patients with AOI were hospitalized during 5 years. 73 of them (1,72%) had diabetitis, 21 among them (28,7%) have discovered it for the first time.

Among 61 patients of this group acute odontogenic osteomyelitis completed with development of paramandibular phlegmonas of different localisation (44–60,2%), sepsis (13–17,8%), mediastinitis (3–4,1%), meningoencephalitis (1–1,3%), which led to the risk of their life.

*Key words:* acute odontogenic infection, sugar diabetitis, complicated forms.

В последние полтора десятилетия в специальной литературе появилось сравнительно много работ, посвященных проблеме лечения воспалительных заболеваний одонтогенной этиологии у больных сахарным диабетом. В основном они касаются пародонтита и заболеваний слизистой оболочки полости рта [4–6, 9, 10].

Авторы публикаций на основании проведенных исследований отмечают, что у больных этой группы определяется трофическое поражение слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта. Происходящие в них дегенеративные процессы приводят к рецессии десны и патологической подвижности зубов, что обуславливает развитие генерализованных форм пародонтита. Формируются дренируемые очаги воспаления. В последующие сроки наблюдается атрофия альвеолярного гребня, остеопороз, остеолитизис, дегенеративные изменения в области височно-нижнечелюстных суставов.

Авторы этих публикаций подчеркивают, что стоматологи сравнительно часто оказываются специалистами, впервые выявляющими у пациентов сахарный диабет, объясняя это тем, что в настоящее время стоматология является единственной специальностью, охватывающей практически все население.

Что же касается возникновения осложненных форм острой одонтогенной инфекции (ООИ): околоушных флегмон, тромбоза вен лица, сепсиса, медиастинита, менингоэнцефалита, – то в доступной нам литературе мы не встретили каких-либо обобщенных сведений, касающихся их течения и оценки исходов у больных сахарным диабетом.

В основе любой осложненной формы воспалительного процесса одонтогенной этиологии лежит первичный очаг воспаления – периодонтит. Лечение этого заболевания заключается в удалении гангре-

нозно распавшейся пульпы зуба, обработке корневых каналов и их полноценном пломбировании.

Анализ результатов пломбирования каналов корней зубов, по данным многих авторов [3 и др.], показывает, что врачи далеко не всегда достигают желаемого результата: полноценное заполнение каналов корней осуществляется лишь в 55–65% наблюдений при использовании современных технологий эндодонтического лечения.

В тех случаях, когда пломбирование каналов корней зубов проведено не до верхушки (35–45%), возникает высокая вероятность формирования или дальнейшего развития периапикального очага хронической инфекции: грануляций, гранулемы, кисты. Но в любом случае дренируемый очаг инфекции превращается в недренируемый.

Течение воспалительного процесса периапикального хронического очага после проведенного эндодонтического лечения далее развивается по двум возможным вариантам.

При полноценном эндодонтическом лечении очаг хронической инфекции ликвидируется. Но это происходит постепенно, на протяжении длительного времени: в 22% наблюдений – через 4–8 мес, а у 78% пациентов – через 1–2 года [2], оставаясь на протяжении всего этого времени источником сенсibilизации.

При неполноценном пломбировании каналов корней зубов периапикальные очаги хронического воспалительного процесса неуклонно прогрессируют и неизбежно, рано или поздно, приводят к возникновению осложненной формы течения – остеомиелиту, флегмоне.

В значительной мере исход лечения такого больного зависит от общего состояния его организма. Если пациент практически здоров, то проведенное эндодонтическое лечение может достичь цели – со-

хранения зуба и ликвидации очага хронического воспаления. Если же такое лечение проведено у пациента, имеющего фоновое соматическое заболевание, то периапикальный очаг, превращенный из дренируемого в недренируемый, в результате развития синдрома взаимного отягощения, может привести к развитию тяжелой формы одонтогенного воспаления, обострению и декомпенсации соматического заболевания.

В этой связи представляется интересным выяснить соотношение соматически здоровых пациентов, обращающихся к стоматологу, и больных, у которых лечение периодонтитов осуществляют на фоне имеющихся у них сопутствующих заболеваний, а также определить судьбу вылеченных зубов второй группы больных. Вероятно, эти показатели и определяют достаточно достоверный уровень профессиональной ответственности стоматолога в выборе метода лечения периодонтита.

Анализ почти 100 тыс. историй болезни пациентов, обратившихся в различное время в стоматологические поликлиники Санкт-Петербурга с периодонтитом отдельных зубов, показал, что в 76,4% наблюдений, по данным анамнеза, у них не было определено каких-либо соматических заболеваний, т. е. они явились практически здоровыми людьми. В 23,6% наблюдений определены фоновые состояния, среди которых 16,9% составили сердечно-сосудистые заболевания, 5% – инфекционно-аллергические (в том числе почечная и печеночная недостаточность) и 1,7% – сахарный диабет. Все больные получили требуемый объем лечения периодонтитов. Среди них преобладали лица в возрасте от 31 до 60 лет.

Проведенный анализ результатов наблюдений за исследованной группой пациентов показал, что в течение 12 мес после оказания специализированной помощи в 12,5% наблюдений от общего числа больных вылеченные ранее зубы были удалены. Причем, если в группе пациентов, не имевших какого-либо фонового заболевания, осложненные формы течения острой одонтогенной инфекции развились всего в 1,4% наблюдений, то у больных с фоновыми заболеваниями это соотношение было следующим:

- у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 3,3%;
- у больных с почечной (печеночной) недостаточностью – 5%;
- у больных с сахарным диабетом – 18,2%,  
т.е. чаще, чем у практически здоровых людей, соответственно в 2,5–3 и 13 раз, а в среднем составило 6,7%.

Важно отметить, что развившиеся осложненные формы течения острой одонтогенной инфекции у больных с фоновыми соматическими заболеваниями потребовали госпитальных условий лечения, исход которого не всегда были благоприятными. Прежде

всего это касалось группы больных, осложненное течение острой одонтогенной инфекции у которых протекало на фоне сахарного диабета.

Особенностью гнойно-воспалительного процесса, развивающегося на фоне сахарного диабета, является его тяжесть, быстрое нарастание симптоматики и склонность к распространению на прилежащие ткани. Это обусловлено, во-первых, выраженным нарушением метаболизма и, в частности, значительным тканевым катаболизмом, быстро приводящим к ацидозу, и, во-вторых, имеющимся дефицитом иммунологической защиты, характерной для сахарного диабета [1 и др.]. Другой важной особенностью течения острой одонтогенной инфекции, развивающейся на фоне сахарного диабета, является выраженность взаимного отягощения этих патологических процессов, что является следствием быстро развивающихся при каждом из них и суммарно нарастающих метаболических нарушений. Тяжесть и острота течения ООИ при диабете определяются в значительной мере тяжестью основного заболевания.

Течение острой одонтогенной инфекции имеет свои особенности, определяющиеся топографо-анатомическим строением челюстно-лицевой области.

Клиника острого остеомиелита нижней челюсти всегда протекает тяжело. При локализации первичного очага воспаления в области моляров обычно наблюдается его быстрое распространение, и процесс принимает диффузный характер. Развивается симптом Венсана, воспалительная контрактура нижней челюсти, происходит формирование окологлазничных флегмон.

При локализации первичного очага воспаления в переднем отделе нижней челюсти наблюдается абсцедирование либо формирование флегмон дна рта или подподбородочного пространства.

При остром течении остеомиелита верхней челюсти обычно, в связи с особенностями ее анатомического строения, редко развивается диффузное поражение кости, но течение процесса может осложниться развитием флегмон клетчаточных пространств лица, а иногда тромбофлебитом лицевой и угловой вен.

Другим осложнением остеомиелита верхней челюсти является острый синусит верхнечелюстной пазухи, что клинически проявляется в значительном усилении болей, появлении гнойного отделяемого из соответствующего носового хода, а иногда и эмпиемой верхнечелюстной пазухи.

Анализ структуры госпитализированных больных с ООИ в городской челюстно-лицевой стационар Санкт-Петербурга за последние 5 лет показал, что с неосложненными формами острого одонтогенного остеомиелита поступили 577 человек (13,96%); с одонтогенным остеомиелитом челюстей, ослож-

Распределение больных с ООИ, развившейся на фоне сахарного диабета, по полу, возрасту и диагнозу поступления

Диагноз поступления	Возраст больных					Пол		Всего
	До 20 лет	21–30	31–40	41–60	61–75	м	ж	
Острый одонтогенный остеомиелит	–	4	1	4	3	9	3	12
Острый одонтогенный остеомиелит, околочелюстные флегмоны	3	11	17	9	4	33	11	44
Острый одонтогенный остеомиелит, околочелюстные флегмоны, сепсис	1	1	4	4	3	9	4	13
Острый одонтогенный остеомиелит, околочелюстные флегмоны, медиастинит	–	–	–	2	1	3	–	3
Острый одонтогенный остеомиелит, эмпиема верхнечелюстной пазухи, флегмона ретробульбарного пространства, менингит	–	–	–	1	–	–	1	1
Итого	4	16	22	20	11	54	19	73
		73				73		

ненным околочелюстными флегмонами различных локализаций – 3405 (82,28%); с остеомиелитом, осложненным флегмонами и сепсисом – 70 пациентов (1,7%); с остеомиелитом, осложненным флегмонами различных локализаций и медиастинитом, – 11 больных (0,26%), причем у 6 из них был диагностирован, кроме того, сепсис. У 3 больных с остеомиелитом, осложненным околочелюстными флегмонами или эмпиемой верхнечелюстной пазухи, были диагностированы внутричерепные осложнения (0,08%). Помимо того, 73 больных (1,72%) были госпитализированы с различными формами периодонтитов и фоновыми заболеваниями, которые исключили возможность их лечения в амбулаторных условиях.

В числе 4139 госпитализированных больных с ООИ у 73 (1,72%) был диагностирован сахарный диабет (таблица). Причем у 21 из них это заболевание было выявлено впервые в результате их обследования в госпитальных условиях.

Наибольшую группу больных – 56 человек – составили пациенты в возрасте от 17 до 67 лет с одонтогенным острым остеомиелитом нижней и верхней челюстей (49 и 6 больных соответственно), развившимся в результате обострения хронических периапикальных очагов воспаления (55 человек); у 1 больной причиной воспалительного процесса явился перикоронарит.

У 44 больных этой группы течение острого одонтогенного остеомиелита было осложнено формированием околочелюстных флегмон различной локализации.

Больные поступали в стационар после возникшего обострения процесса воспаления в сроки от 2 до 6 дней. Их состояние оценивалось от удовлетворительного (7) до средней тяжести (47) и тяжелого (2).

У 49 больных острый гнойно-некротический процесс развивался в пределах ограниченного участ-

тка кости, у 5 пациентов наблюдалось диффузное поражение нижней челюсти; у 2 – остеомиелит верхней челюсти осложнился острым верхнечелюстным синуситом.

Больные жаловались на сильные иррадирующие боли, повышение температуры тела, озноб, головную боль, нарушение сна, потерю аппетита.

Гемограммы пациентов характеризовались высоким лейкоцитозом, лимфопенией (15–12%), возрастанием количества нейтрофилов (до 70–75%), увеличением палочкоядерных лейкоцитов (до 17–20% и более), исчезновением эозинофилов и базофилов; увеличением СОЭ до 30–40 мм/ч. В моче у всех больных обнаружен белок, ее плотность превышала 1032.

У 16 больных этой группы сахарный диабет был диагностирован впервые. Особенностью клиники острого одонтогенного остеомиелита у больных с развившимися околочелюстными флегмонами (44 человека) явилось бурное проявление фазы воспаления и затяжное течение развившегося процесса после удаления «причинного» зуба и дренирования клетчаточного пространства. В таких случаях гноетечение, обычно стихающее в течение 72 ч, продолжалось еще 2–3–5 дней, несмотря на дополнительную антисептическую обработку раскрытых клетчаточных пространств.

В основе лечения этой группы больных лежит санация первичного очага воспаления, его длительное проточное дренирование растворами антисептиков, антибактериальная и иммунотерапия в условиях коррекции нарушенного углеводного обмена.

Сроки стационарного лечения составили в среднем 17,4 койко-дня, превысив показатель для этой группы больных с аналогичным заболеванием, не осложненным сахарным диабетом, на 9,8.

У всех больных обсуждаемой группы наблюдался компенсированный сахарный диабет, что обеспечило благоприятный исход их лечения и купирование острого очага воспаления в ранние сроки.

У 13 больных, в возрасте от 19 до 69 лет, госпитализированных на 1–7-е сут после начала заболевания, при поступлении в стационар был диагностирован острый одонтогенный остеомиелит, осложненный развитием окологлоточных флегмон различной локализации 1–3 клетчаточных пространств и сепсисом. Состояние всех больных этой группы оценивалось как тяжелое.

Больные предъявляли жалобы на сильную головную боль, часто пульсирующего характера, бессонницу, потерю аппетита, боли в области сердца. У некоторых больных отмечалась рвота, помрачение сознания, депрессия или эйфория, что свидетельствовало о выраженном токсикозе.

При осмотре больных определялись «горящие» щеки, сухие яркие губы, сухой обложенный язык, блестящие глаза.

Анализ крови этой группы характеризовался снижением количества эритроцитов до  $2,5\text{--}2,3 \times 10^{12}/\text{г}$ , гемоглобина до  $66\text{--}58,5$  г/л, снижением цветового показателя, развитием гипохромной анемии. У 9 из них отмечался лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, появление юных форм и токсической зернистости лейкоцитов. У 2 больных на фоне выраженного лейкоцитоза определялась лимфопения, у 4 – снижение количества лейкоцитов. У всех больных определялось увеличение СОЭ до  $35\text{--}50$  мм/ч, в моче – белок.

У 4 больных этой группы сахарный диабет был выявлен впервые.

Одиннадцать больных этой группы после удаления «причинных» зубов и раскрытия окологлоточных флегмон находились на лечении в палате интенсивной терапии, 2 – в реанимационном отделении, где осуществлялось их лечение и коррекция выявленного нарушения углеводного обмена.

Дренирование клетчаточных пространств височной области (2) и боковой поверхности шеи (9) достигалось послойным рассечением тканей и созданием контрапертуры, а также сопровождалось диализом антисептическими растворами. Проводилась мощная антибактериальная терапия с использованием катетеризации вены, корригирующая иммунотерапия.

С целью снижения интоксикации внутривенно вводили изотонические водносолевые растворы реополиглюкина, гемодез; стимулировали диурез, осуществляли гемосорбцию.

В комплекс проводимого медикаментозного лечения включали антикоагулянты, антигистаминную и гипосенсибилизирующую терапию; больные получали витамины группы В и С.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию и реанимационные мероприятия, у 4 больных, на фоне нарастающего нарушения гемодинамики и прогрессирующей дыхательной недостаточности, наступила смерть. Девять больных выздоровели. Сроки их стационарного лечения составили в среднем 26,3 койко-дня.

У 3 больных, 47, 53 и 73 лет, госпитализированных в сроки от 3 до 7 сут, после появления первичных признаков воспаления в полости рта, в приемном отделении стационара был диагностирован острый одонтогенный остеомиелит, окологлоточные флегмоны клетчаточных пространств боковой поверхности шеи, передневерхний (2) и тотальный правосторонний (1) медиастинит, течение которого в последующем осложнилось сепсисом. У 1 больного этой группы сахарный диабет был выявлен впервые.

Состояние 2 больных было оценено как тяжелое, у 1 – как крайне тяжелое.

После оказания неотложной помощи: удаления «причинных» зубов, раскрытия клетчаточных пространств по ходу сосудисто-нервного пучка, наложения трахеостомы – 2 больных были помещены в палату интенсивной терапии и 1 – в реанимационное отделение.

В клиническом течении медиастинита мы различаем синдром, включающий три симптомокомплекса, два из которых – болевой и токсический – являются постоянными; третий – сдавление сосудисто-нервного пучка, трахеи, главных бронхов и пищевода – определяет характер и разнообразие симптомов, обуславливающих сложность диагностики на ранних этапах развития заболевания [7].

Нами изучен механизм взаимодействия воспалительного процесса в средостении и имеющегося фонового заболевания. Проведен анализ влияния фоновой патологии на развитие острого воспалительного процесса в средостении и выявлено, что заболевания сердечно-сосудистой системы, почечная, печеночная недостаточность, сахарный диабет и хронический алкоголизм усугубляют течение одонтогенного медиастинита, способствуя развитию тотальных форм поражения, и усугубляют прогноз: в 61,5% наблюдений у больных этой группы развился сепсис и тотальное поражение средостения [8].

Отличительной особенностью клинического течения медиастинита у больных сахарным диабетом является выраженный деструктивный характер воспаления с образованием зон некроза, быстрым развитием инфильтрации и стремительным распространением гнойного экссудата по ходу сосудисто-нервного пучка вдоль трахеи, подчас не сопровождающегося типичной симптоматикой, что обуславливает запоздалую диагностику.

Развитие острого воспалительного процесса в клетчатке средостения происходит в результате затека гнояного экссудата из глубоких клетчаточных пространств шеи, распространяющегося по межфасциальным пространствам в верхнее средостение. Развивается передневерхний или задневерхний медиастинит без признаков сепсиса.

Комплексное лечение 2 больных с передневерхним медиастинитом, заключавшееся в раскрытии флегмон глубоких клетчаточных пространств шеи и активном дренировании средостения в сочетании с бактериолитической, дезинтоксикационной терапией и иммунокоррекцией, обеспечило благоприятный исход.

У третьего больного этой группы, поступившего через 7 сут после начала заболевания с тотальным правосторонним медиастинитом, осложнившимся сепсисом, на 3-и сут его пребывания в реанимационном отделении наступила смерть.

У больного, 48 лет, госпитализированного спустя 5 дней после начала заболевания с диагнозом: остеомиелит нижней челюсти в области 16 зуба, эмпиема верхнечелюстной пазухи, сахарный диабет, несмотря на санацию первичного очага воспаления и дренирование верхнечелюстной пазухи, проведенную антибактериальную, дезинтоксикационную терапию, введение антикоагулянтов и дезагрегантов, достигнутой нормализации уровня сахара крови, на 3-й день пребывания в стационаре развились флегмона орбиты справа, тромбоз пещеристого синуса и вторичный гнойный менингит. Под общим обезболиванием раскрыта клетчатка орбиты двумя разрезами по нижнеглазничному и верхнеглазничному краям; для проведения внутриартериальной инфузии осуществлена катетеризация поверхностной височной артерии через доступ над скуловой дугой слева. Продолжена мощная антибактериальная, дезинтоксикационная и иммунотерапия. В последующие сроки наблюдения состояние больного оценивалось как удовлетворительное, однако постепенно наступила полная утрата зрения правого глаза.

Таким образом, проведенный анализ результатов лечения острой одонтогенной инфекции у больных сахарным диабетом показал, что его эффективность определяется реализацией патогенетически обоснованного комплекса лечебных мероприятий, направленного на подавление возбудителя заболевания, коррекцию гемодинамических и метаболических нарушений, детоксикацию, повышение неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма.

Исходы течения острой одонтогенной инфекции у этой группы больных находятся в прямой зависимости от сроков их госпитализации и достижения коррекции углеводного обмена.

### Литература

1. *Амирасланов Ю. А., Земляной А. Б.* Сахарный диабет и хирургическая инфекция // Лекции по гнойной хирургии / Под ред. В. Д. Федорова, А. М. Светухина. М., 2005. С. 137–152.
2. *Бажанов Н. Н., Козлов В. А., Максимовский Ю. М.* и др. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // *Стоматология.* 1997. № 2. С. 15–19.
3. *Боровский Е. В.* Проблемы эндодонтии // Материалы X Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб., 2005. С. 25.
4. *Злобина О. А., Рединова Т. Л.* Состояние местного иммунитета полости рта у больных сахарным диабетом // Труды V съезда Стоматологической ассоциации России. М., 1999. С. 195–196.
5. *Капанин В. И., Орехова Л. Ю., Левин М. Я.* и др. Иммунологические показатели развития воспалительных заболеваний пародонта у больных инсулинозависимым сахарным диабетом // Труды V съезда Стоматологической ассоциации России. М., 1999. С. 132–134.
6. *Кобзева Ю. А.* Обоснование необходимости применения иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении больных пародонтитом на фоне сахарного диабета // Материалы VIII Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб., 2003. С. 84.
7. *Козлов В. А.* Неотложная стационарная стоматологическая помощь. Л., 1988. С. 287.
8. *Козлов В. А.* Одонтогенный медиастинит // *Стоматология.* М., 2006. № 3. С. 30–34.
9. *Пиекалните И. Я., Саввиди Г. Л., Битюков В. В.* Особенности обследования и лечения генерализованного пародонтита на фоне сахарного диабета // Материалы X Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб., 2005. С. 140.
10. *Рябых Л. А., Мирсаева Ф. З.* Профилактика послеоперационных осложнений у больных инсулинозависимой формой сахарного диабета // Материалы XII Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. СПб., 2007. С. 187–188.

## ОТЕЛЛИН

Владимир Александрович  
(к 70-летию со дня рождения)



6 января 2008 г. исполнилось 70 лет со дня рождения и 46 лет научной и общественной деятельности известного отечественного ученого, члена-корреспондента Российской академии медицинских наук, руководителя отдела морфологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук профессора Владимира Александровича Отеллина.

В. А. Отеллин – один из ведущих специалистов в области нейроморфологии и нейрофизиологии. Его научные взгляды формировались под влиянием морфологических и физиологических школ А. А. Заварзина, Б. И. Лаврентьева, В. П. Воробьева, Л. А. Орбели, В. Н. Черниговского, предопределивших функциональный подход к решению морфологических задач. Значительными направлениями в научной деятельности В. А. Отеллина являются изучение структурной организации гематоэнцефалического барьера и исследование морфофункциональной организации моноаминергических систем головного мозга млекопитающих.

Комплексные исследования структурно-функциональной организации ЦНС позволили В. А. Отеллину выделить особый класс межклеточных связей — несинаптические, которые, в отличие от известных синаптических связей, приурочены к межклеточному пространству и функционируют по принципу гуморального механизма. Открытие несинаптических связей заставило переосмыслить многие факты, касающиеся принципов медиаторной организации центральной нервной системы и ее взаимодействий с другими интегрирующими системами организма.

Под руководством Владимира Александровича проводятся широкомасштабные приоритетные работы по изучению пренатального развития мозга человека и животных. Разработка новых методов трансплантации эмбрионального материала позволила создать оригинальную модель для экспериментальных исследований пренатального развития нервной ткани и формирования отделов мозга.

Результаты фундаментальных исследований по изучению механизмов трансплантационного гистогенеза нервной ткани человека, проводившихся в отделе морфологии по руководством В. А. Отеллина, заставляют с большой осторожностью относиться к перспективам широкого клинического использования метода нейротрансплантации с целью коррекции утраченных функций мозга.

В настоящее время В. А. Отеллин является руководителем Лаборатории онтогенеза нервной системы Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, где им проводятся комплексные морфофизиологические исследования влияния пренатальных стрессирующих воздействий на морфогенез мозга и становление поведенческих реакций в постнатальном онтогенезе.

Профессор Отеллин – автор и соавтор более 300 печатных научных работ, в том числе 6 монографий, 2 тематических сборников, научно-популярной книги, 2 авторских свидетельств на изобретения. Под руководством Владимира Александровича защищены 26 кандидатских и 8 докторских диссертаций. За свою книгу «Нигрострионигральная система» он награжден Премией РАМН по гистологии им. Б. И. Лаврентьева. С 1995 г. В. А. Отеллин



руководит исследованиями, проводимыми при поддержке грантов РФФИ, INTAS, Президиума РАН. Большую научную работу он успешно сочетает с научно-общественной деятельностью, являясь председателем диссертационного совета при НИИ ИЭМ РАМН, членом Правления Всероссийского общества анатомов, гистологов и эмбриологов, членом редколлегии журнала «Морфология» и «Журнала эволюционной биохимии и физиологии», членом Российской академии естественных наук, действительным членом Международного общества по изучению развития мозга, Международного общества по изучению базальных ганглиев, Международного общества невропатологов.

*Президиум СЗО РАМН, редакционная коллегия журнала, ученики, сотрудники, коллеги и друзья поздравляют Владимира Александровича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, новых успехов в научной и общественной работе.*



**Медицинский академический журнал**  
**Том 8. № 1. 2008**

Редактор *Л. В. Каретина*  
Художественно-технический редактор *С. П. Иванова*

Подписано в печать 29.02.08  
Формат 60×90 1/8. Бумага мелованная. Уч.-изд.-л. 32,6  
Усл.кр.-отт. 125. Тираж 500 экз. Изд. № 42

Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
**ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**  
Отпечатано в типографии Издательства ПетрГУ  
185910, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

**Уважаемые читатели журнала  
«Медицинский академический журнал»!**

Сообщаем, что продолжается подписка на журнал на 1-е полугодие 2008 года.

Наш подписной индекс – 14552.

Периодичность – 4 номера в год.

Стоимость

одного номера для индивидуальных подписчиков и организаций – 100 руб.,

подписки на 1-е полугодие – 200 руб.

Для подписки можно воспользоваться предлагаемым здесь бланком абонемента.

Министерство связи Российской Федерации											
<b>АБОНЕМЕНТ</b>	на <small>газету</small> журнал <b>14552</b> <small>(индекс издания)</small>										
<b>Медицинский</b> <small>(наименование издания)</small>											
<b>академический журнал</b>	Количество комплектов:										
на 2008 год по месяцам:											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
<small>(почтовый индекс)</small>		<small>(адрес)</small>									
Кому											
<small>(фамилия, инициалы)</small>											

			<b>ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА</b>								
			на <small>газету</small> журнал <b>14552</b>								
ПВ	место	ли-тер									
<b>Медицинский академический журнал</b> <small>(наименование издания)</small>											
Стои-мость	подписки	руб.	коп.	Количество комплек-тов:							
	пере-адресовки	руб.	коп.								
на 2008 год по месяцам:											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
<small>(почтовый индекс)</small>		<small>(адрес)</small>									
Кому											
<small>(фамилия, инициалы)</small>											