

ного регистра диабета, которые, по нашему мнению, можно устранить следующим образом:

1. Повысить компетентность операторов в региональных центрах, осуществляющих сбор, анализ и передачу информации в АИС "ГРСД".

2. Использовать точные демографические показатели в регионах.

3. Усовершенствовать программное обеспечение "Регистр диабета 2002".

Поступила 30.11.05

© Н. К. МАЗУРИНА, 2007

УДК 616.831.41-06:616.432+616.45]-02:616.379-008.64

*Н. К. Мазурин*

## НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ\*

Центр диагностики и хирургии заднего отдела глаза, Москва

В настоящее время в мире накоплен обширный материал о нарушениях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) при сахарном диабете (СД). Цель обзора — попытка изложить результаты некоторых работ и подытожить многолетний опыт исследований в указанном направлении.

Первые работы, которые нам удалось найти, относятся к 1930—1940-м годам. Уже в 1930 г. проводились первые попытки воздействия на течение экспериментального СД с помощью адренал- и гипофизэктомии [23, 30, 36]. Но в основном работы тех лет носили описательный характер и были связаны с морфологическими исследованиями изменений надпочечников у больных СД и у животных с экспериментальным СД. Так, в частности, в 1945 г. Russi и соавт. на основании собственных наблюдений показали, что у пациентов с СД аденома коры надпочечников встречается чаще, чем в общей популяции (цит. по [3]). М. Devcerski и соавт. [20] выявили у крыс с аллоксаниндуцированным СД увеличение массы надпочечников на 32% и более, сопровождающееся гипертрофией кортикального слоя. При гистохимических исследованиях показаны признаки гиперактивности коры надпочечников [20]. Одной из наиболее интересных и информативных работ того периода является статья В. Becker "Diabetic retinopathy" [5]. В ней показаны результаты собственных исследований, свидетельствующие о гипертрофии и гиперфункции коры надпочечников при СД, проведены корреляции между изменениями надпочечников и развитием микрососудистых нарушений — ретино- и нефропатии. Автор связывал наблюдаемую активацию ГГНС с гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и объяснял развитие указанных осложнений именно его влиянием.

Позднее, при появлении возможности исследования уровня гормонов (и их метаболитов) плазмы и мочи, была выявлена картина нарушений секреции гормонов ГГНС, изменений циркадианного ритма работы этой системы, проявления патологии при проведении нагрузочных проб и разных видах стрессовых воздействий.

### Изменения ГГНС у пациентов с СД

По данным большого количества исследований, проведенных в 1970—1990-х годах, при некомпенсированном СД наблюдается повышение уровня АКТГ и кортизола плазмы, наиболее выраженное при кетоацидозе и диабетической коме [1—3, 15, 16, 21, 31, 33, 35, 37, 42, 44, 49, 54]. Так, у пациентов с СД 1-го типа в стадии декомпенсации уровень кортизола плазмы в утренние часы был выше в среднем в 1,8 раза по сравнению с таковым в группе возрастной нормы [2, 3, 42, 44]. При достижении нормогликемии на фоне инсулинотерапии у этих пациентов наблюдалось восстановление уровня указанных гормонов [2, 54].

В ряде исследований показано, что у пациентов с инсулиннезависимым СД в базальном состоянии уровень кортизола плазмы в 1,3—1,5 раза выше по сравнению с таковым в контрольной группе [2, 31]. По данным Е. Shapiro и соавт. [49], при СД 2-го типа наблюдается повышение уровня кортизола плазмы в течение суток, причем ночью он может в 3 раза превышать норму. При этом ночное физиологическое повышение уровня кортизола плазмы начиналось еще в вечерние часы (примерно в 20 ч), что приводило к нарушению картины нормальных суточных колебаний [49]. Компенсация СД 2-го типа способствовала нормализации уровня кортизола плазмы [2, 3].

Данные о гиперактивности ГГНС при СД согласуются с результатами работ, подтверждающих повышенную экскрецию свободного кортизола и его метаболитов с мочой у больных СД [17, 35, 45]. Правда, в настоящее время существует мнение о том, что при СД нарушается метаболизм кортизола (и других стероидных гормонов), поэтому судить об уровне кортизола плазмы по показателям его экскреции (или его метаболитов) с мочой не вполне корректно [1].

У 41% пациентов с СД было выявлено нарушение циркадианного колебаний уровня кортизола крови: разница между утренней и вечерней кортизолемией отсутствовала [35, 49, 53]. Нарушения суточного ритма не коррелировали ни с уровнем гликемии, ни с полом, ни с типом СД, ни с наличием (или отсутствием) сосудистых осложнений. По данным некоторых авторов, даже компенсация СД 1-го типа и нормализация уровня кортизола могут

\* Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ, проект № 06—07—89196 А.

не приводить к восстановлению циркадианного ритма работы ГГНС [54]. В исследовании V. Asfeldt [3] показано, что при компенсации СД 2-го типа ритм суточных колебаний кортизола все-таки нормализовался.

При изучении реакций на стрессовые воздействия выявлено, что введение бактериального пирогена у больных СД приводило к значительно большему повышению кортизола плазмы, чем у здоровых [35].

При выполнении теста с однократным введением 1 мг дексаметазона установлено отсутствие супрессивного эффекта у 55% лиц с СД, причем наиболее выраженные нарушения наблюдались в дневное время [8, 26, 42]. По данным других авторов, этот тест был отрицательным лишь у 7% пациентов, причем не выявлены корреляции между уровнем гипергликемии, степенью компенсации СД и характером ответа на введение дексаметазона [32]. Интересные результаты были получены при проведении "малого" дексаметазонового теста: пациенты получали по 0,5 мг дексаметазона 4 раза в день в течение 2 сут [2]. По окончании этого срока у здоровых концентрация кортизола в плазме снижалась практически до неопределяемых величин; у пациентов с компенсированным СД независимо от его типа наблюдалось снижение уровня кортизола в 18–20 раз, но в итоге он был достоверно более высоким, чем в группе нормы. У лиц с декомпенсированным СД 2-го типа концентрация кортизола также снижалась в 20 раз (как и в случае компенсации), у лиц с декомпенсированным СД 1-го типа — лишь в 4,2 раза. Таким образом, введение дексаметазона приводит к существенному снижению уровня кортизола плазмы при компенсированном СД, хотя его конечный уровень остается более высоким, чем у здоровых. При декомпенсированном СД после блокады ГГНС выявлено существенное различие в уровне кортизола плазмы в зависимости от типа заболевания [2].

Мнения о чувствительности гипофиза к действию кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ) очень противоречивые: имеются данные как о пониженной [15], так и о повышенной [24, 44] секреции АКТГ после введения КТРГ.

На основании приведенных выше данных некоторые исследователи даже сравнивали нарушения функционирования ГГНС при СД с таковыми при болезни Кушинга, в частности, схожи уровни гормонов, нарушения принципа циркадианного ритма АКТГ и кортизола, результаты тестов с дексаметазоном [33, 35].

Есть и другие данные относительно показателей работы ГГНС при СД. Так, M. Gibson и соавт. [22] указывают на нормальный уровень кортизола плазмы у пациентов без признаков ацидоза, ретинопатии. V. Asfeldt [3] показал, что уровень кортизола плазмы и циркадианный ритм могут быть в норме у пациентов с некомпенсированным СД 1-го типа. M. Wurzbeger и соавт. [54] не выявили нарушения циркадианного ритма даже у пациентов с повышенным уровнем кортизола в утренние часы. Объяснить противоречивость выводов различных исследований довольно трудно. Частично это может быть связано с разнородностью обследованных

групп по возрастному составу, степени компенсации, давности СД. Но нельзя исключить и того, что указанные нарушения активности ГГНС могут иметь место только у части пациентов, ведь даже такие микрососудистые нарушения, как пролиферативная диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия, встречаются не у всех пациентов, а только у 40% из них.

Во всех приведенных выше работах рассматривался лишь один аспект проблемы: влияние СД на функционирование ГГНС. Но на это взаимоотношение можно посмотреть и под другим углом: как нарушение активности ГГНС влияет на течение СД? Изучение этого вопроса привело к интереснейшим результатам [4]. У больных СД 2-го типа исследовали уровень глюкозы и кортизола плазмы в ночное время (с 24 до 9 ч). Часть пациентов получали метапирон в дозе 30 мг/кг на ночь. В отсутствие приема метапирона наблюдалось практически одновременное повышение уровней глюкозы (до 9,4 ммоль/л) и кортизола плазмы в период с 4 до 9 ч. В группе с вечерним приемом метапирона уровень кортизола плазмы в ранние утренние часы не повышался, а содержание глюкозы крови в это время даже несколько снижалось. При этом не были выявлены существенные изменения в концентрации инсулина, С-пептида, глюкагона, гормона роста и катехоламинов. Таким образом, физиологическое повышение уровня кортизола плазмы в ранние утренние часы способствует возникновению феномена "утренней зари" у лиц с инсулиннезависимым СД. Эти результаты согласуются с данными E. Shapiro и соавт. [49]: повышение уровня глюкозы крови в ночное время у больных СД 2-го типа происходило синхронно и коррелировало с повышением (до 3-кратного по сравнению с нормой) уровня кортизола плазмы. Возникает порочный круг: патофизиологические и биохимические изменения, характерные при СД, приводят к развитию нарушений в ГГНС, что в свою очередь ведет к усугублению симптоматики СД.

Таким образом, при СД характерным является нарушение циркадианного ритма работы ГГНС со значительным повышением уровня кортизола плазмы в часы его минимальной секреции и нормальным или несколько повышенным уровнем гормона в часы максимальной секреции. На фоне общего повышения активности ГГНС наблюдается изменение чувствительности гипофиза и коры надпочечников к действию соответствующих гормонов, нарушается ответная реакция на различные стрессорные влияния.

### Изменения ГГНС при экспериментальном СД

Безусловно, сразу необходимо оговориться о том, что препараты, применяемые для индукции СД, являются не только  $\beta$ -токсичными. Они вызывают дегенеративные изменения в клетках печени, почек, легких и других органов. Введение этих препаратов приводит к развитию адаптационных реакций с повышением активности ГГНС: уровень кортикостерона плазмы повышается через 30–60 мин после введения с последующим снижением через 2–4 ч. Уровень гормонов приходит в норму лишь

спустя 6 ч и остается таким до появления клинических симптомов СД [46]. Через 3 сут (в частности, после введения аллоксана) при нарастании гипергликемии наблюдается резкое и значительное повышение уровня кортикостерона плазмы, одновременно развивается гипертрофия надпочечников [46].

При тяжелом некомпенсированном стрептозотининдуцированном СД (уровень глюкозы крови примерно 27–28 ммоль/л) повышение уровня кортикостерона плазмы наблюдалось со 2–5-го дня после введения препарата и продолжалось на протяжении всего эксперимента в течение 3 мес [19]. Авторы выявили прямую зависимость между уровнем гипергликемии и степенью повышения уровня кортикостерона плазмы. Гиперфункция коры надпочечников сопровождалась как гипертрофией желез, так и увеличением показателей секреции на единицу массы ткани [19].

По данным другого исследования [47], уровень кортикостерона плазмы у крыс с некомпенсированным стрептозотининдуцированным СД увеличивался в 7 раз выше нормы (в базальном состоянии), при этом развивалась выраженная гипертрофия надпочечников, уровень АКТГ плазмы не отличался от нормы, а количество мРНК КТРГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса снижалось. В одной из последних работ, посвященной этой проблеме, О. Чап и соавт. [9] выявили несколько иную картину нарушений ГГНС при стрептозотининдуцированном СД у крыс: на 8-й день после индукции повышались уровни кортикостерона и АКТГ плазмы, увеличивалось количество мРНК КТРГ в гипоталамусе и мРНК М-глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе, уровень G-глюкоректоров не отличался от нормы. Инсулинотерапия с субкомпенсацией лишь частично нормализовала показатели работы этой системы: восстанавливался уровень кортикостерона и АКТГ, но количество мРНК КТРГ и мРНК М-глюкокортикоидных рецепторов оставалось повышенным [9, 10, 12, 14]. Наряду с приведенными данными имеются сообщения о нормальном уровне кортикостерона плазмы крыс со стрептозотининдуцированным некомпенсированным СД [7].

При некомпенсированном аллоксаниндуцированном СД у крыс (гипергликемия примерно 19 ммоль/л) М. L'Age и соавт. [33] наблюдали значительное повышение уровня кортикостерона плазмы преимущественно в ранние утренние часы — период наиболее низкой активности ГГНС у грызунов. По данным этого исследования уровень кортикостерона не отличался от нормы в остальное время суток. Аналогичную картину выявили у крыс с некомпенсированным стрептозотининдуцированным СД: уровень кортикостерона плазмы повышался в 3 раза лишь в светлое время суток [9, 11, 22, 38, 48]. Таким образом, и при экспериментальном СД нарушается циркадианный ритм работы ГГНС с преимущественным повышением уровня кортикостерона плазмы в часы его минимальной секреции. Циркадианный ритм работы ГГНС восстанавливается при нормализации гликемии на фоне инсулинотерапии [9, 11], даже при отсутствии полной компенсации [33].

Указанные нарушения ГГНС связаны непосредственно с диабетическим статусом, а не с токсическим действием аллоксана и стрептозотоцина, так как аналогичные изменения выявлены у животных после панкреатэктомии [19] и у крыс линии WBN/Kob — модели СД 2-го типа [51].

У животных с экспериментальным СД выявлен неадекватный ответ ГГНС на различные стрессовые воздействия [10–14, 27–29, 33, 38]. Так, при исследовании адаптационных реакций как при малом стрессе (взятие в руки), так и при сильном (нанесение ожога) у крыс с некомпенсированным аллоксаниндуцированным СД наблюдалось значительное повышение уровня кортикостерона плазмы, в 2–2,5 раза большее по сравнению с таковым в группе нормы [33]. При стрептозотининдуцированном СД в ответ на однократный [6] ежедневный иммобилизационный стресс наблюдалось неадекватное повышение уровня кортикостерона плазмы, как по его величине, так и по длительности [38]. По данным другого исследования, ответ ГГНС на однократную иммобилизацию может быть сниженным (по сравнению с нормой) [11]. Даже забор крови с подрезанием кончика хвоста, длящийся 30 с, вызывал резкое повышение уровня кортикостерона плазмы в течение 3 ч у крыс с некомпенсированным СД; у нормальных крыс указанная процедура практически не влияла на уровень этого гормона [38]. Инсулинотерапия с достижением нормогликемии способствовала лишь частичному восстановлению ответа ГГНС на стресс, в частности иммобилизационный [11].

Реакция на инсулининдуцированную гипогликемию у крыс с СД также отличается от нормы [10, 13, 27–28]. При снижении уровня глюкозы крови до 2,2 ммоль/л у крыс с некомпенсированным СД наблюдалось меньшее (по сравнению с таковым у здоровых животных) повышение уровня АКТГ и кортикостерона плазмы, уровень мРНК КТРГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса не увеличивался, как у нормальных особей, и не снижалось количество М-глюкоректоров в гиппокампе в отличие от такового в контрольной группе. То есть, несмотря на повышенную базальную активность ГГНС, адаптационный ответ на гипогликемическое воздействие был подавленным. Восстановление уровня АКТГ и кортикостерона до исходного происходило достоверно медленнее у крыс с СД. По данным разных исследований, компенсация СД с помощью инсулина позволяет нормализовать некоторые компоненты ответной реакции ГГНС на гипогликемию [10, 13, 27–29].

Таким образом, при экспериментальном СД наблюдается нарушение реакции ГГНС на различные виды стрессовых воздействий с последующим замедленным восстановлением до исходного уровня. Ослабление или усиление ответа зависят от типа стресса. По мнению ряда авторов, компенсация СД приводит лишь к частичному восстановлению адаптационных реакций [10, 11].

При СД наблюдается изменение чувствительности надпочечников к действию адренкортикотропина. Так, при введении АКТГ у крыс с некомпенсированным аллоксаниндуцированным СД наблюдалась повышенная чувствительность надпочечни-

ков к его воздействию: уровень кортикостерона плазмы повышался более чем в 1,5 раза по сравнению с таковым в группе возрастной нормы [33]. О повышении чувствительности надпочечников к эндогенному АКТГ может свидетельствовать и тот факт, что в базальном состоянии при наличии повышенного уровня кортикостерона плазмы у крыс с экспериментальным СД концентрация АКТГ в плазме не отличалась от таковой в контрольной группе [22, 47]. По данным другого исследования, при введении АКТГ крысам с некомпенсированным стрептозотоцининдуцированным СД наблюдалась сниженная чувствительность надпочечников к адренкортикотропину [11]. Противоречивость приведенных данных связана как с применением разных доз АКТГ, так и с различием условий проведения экспериментов. Но во всех работах показано, что чувствительность надпочечников к действию АКТГ восстанавливается при компенсации СД [11, 33].

Результаты теста на супрессивное действие дексаметазона во время различных стрессовых воздействий также отличались от нормы: у крыс с экспериментальным СД установлено отсутствие супрессорного действия дексаметазона на активацию ГГНС при стрессовых воздействиях [48]. На основании полученных данных авторы сделали следующий вывод: у 48 крыс с СД нарушена чувствительность ГГНС как к ингибиторным, так и стимулирующим воздействиям в сторону снижения в первом случае и повышения — в последнем. Подавление супрессивного действия дексаметазона на уровень кортикостерона отмечают и О. Chan и соавт. [11]. Восстановление супрессивного эффекта дексаметазона наблюдалось на фоне инсулинотерапии [11], даже при отсутствии полной компенсации [33].

Данные о массе надпочечников у крыс с экспериментальным СД противоречивые. Так, при стрептозотоцининдуцированном СД наблюдалось увеличение массы надпочечников со 2—5-го дня после индукции одновременно с нарастанием гипергликемии и повышением уровня кортикостерона плазмы [19, 22, 47]. При аллоксановой модели СД одни авторы [20] обнаружили увеличение массы надпочечников на 32% и более, сопровождающееся гипертрофией кортикального слоя. По данным другого исследования [33], у крыс с аллоксаниндуцированным некомпенсированным СД длительностью примерно 2 нед не наблюдалось повышение массы надпочечников.

Таким образом, несмотря на противоречивые данные о морфологических изменениях надпочечников, в большинстве исследований показаны выраженные нарушения функциональной активности ГГНС при экспериментальном СД. Картина патологии ГГНС у крыс с индуцированным заболеванием схожа с таковой у пациентов с СД: на фоне базальной гиперактивности нарушается циркадность ритма работы, изменяется реакция на стрессовые воздействия и чувствительность надпочечников и гипофиза к действию соответствующих гормонов. При компенсации СД некоторые параметры активности ГГНС восстанавливаются.

## Нарушения ГГНС и течение диабетической ретино-, нефро- и полинейропатии

Могут ли изменения функционального состояния ГГНС способствовать возникновению и усугублять течение микрососудистых осложнений СД? Однозначного ответа на этот вопрос нет, имеются некоторые косвенные данные о влиянии уровня активности этой гормональной системы на гемодинамику в сетчатке и почках. Так, еще в 1940—1950-х годах были описаны случаи, когда у пациенток с СД во время беременности транзиторно развивалась диабетическая ретинопатия с последующим полным исчезновением картины заболевания [5, 34, 50]. Уже тогда на основании этих наблюдений некоторые исследователи предполагали, что определенную роль в патогенезе диабетических изменений сетчатки может играть повышение уровня эндогенного АКТГ и кортизола, наблюдаемое в III триместре беременности в норме.

При СД не только во время беременности, но и при инфекциях и длительном отсутствии компенсации, т. е. состояниях, сопровождающихся повышением уровня АКТГ, наблюдали выраженное прогрессирование ретинопатии [5].

О том, что повышение активности ГГНС может влиять на появление микрососудистых нарушений, свидетельствуют также следующие данные: изменения на глазном дне, сходные с капиллярными аневризмами, и морфологические нарушения, характерные для синдрома Киммельстила—Уилсона, были выявлены у 2 пациентов (без СД) во время курса введения АКТГ при лечении саркоидоза [5]. Эти изменения исчезли по окончании терапии. Капиллярные микроаневризмы в сетчатке были обнаружены у пациентов с адреналовой гиперплазией [5]. Есть наблюдения, что у кроликов, которым вводили кортизон, возникали патогистологические изменения, напоминающие диффузный гломерулосклероз [41].

Вот еще один интересный факт в пользу того, что повышение уровня гормонов ГГНС может способствовать возникновению и развитию изменений сосудов микроциркуляторного русла: у кроликов с аллоксановым СД при введении АКТГ в течение 3 нед на глазном дне наблюдали картину, напоминающую раннюю стадию диабетической ретинопатии [5]. На тотальных препаратах сетчатки этих животных выявлены микроаневризмы и нарушения капиллярного рисунка; в почках имелись изменения, характерные для синдрома Киммельстила—Уилсона. Все предшествующие попытки вызвать клинически выраженную ретинопатию у кроликов были безрезультатными. На основании приведенных выше наблюдений в 1952 г. даже была сформулирована гипотеза, что причиной развития диабетической ретино- и нефропатии является не только патология поджелудочной железы, но и сопутствующая гиперфункция ГГНС [5].

При аутопсиях на большом объеме материала ( $n = 155$ ) было выявлено, что масса надпочечников пациентов с СД, у которых имелись признаки синдрома Киммельстила—Уилсона, была больше в среднем на 24% по сравнению с таковой у пациентов без признаков диабетической нефропатии [5].

При этом у пациентов этих двух групп имелись и морфологические различия в сетчатой зоне кортикального слоя надпочечников: при наличии сопутствующей нефропатии наблюдалась усиленная липоидная вакуолизация клеток, что могло свидетельствовать о повышенной функциональной активности.

Некоторые авторы [39] наблюдали снижение (по сравнению с нормой) уровня экскреции 17-кетостероидов у пациентов с СД без осложнений в почках и сетчатке, которое не коррелировало с тяжестью СД.

В одном из исследований было выявлено, что при СД имеется прямая зависимость между повышением секреции кортизола с нарушением циркадианного ритма работы ГГНС и частотой развития ретино- и нейропатии [35]. M. Roy и соавт. [45] показали, что экскреция свободного кортизола с мочой более высокая у пациентов с диабетической ретинопатией и кардиоваскулярными осложнениями, чем у больных СД без указанных осложнений.

У лиц с признаками диабетической микроангиопатии более выраженными являются аномалии активности ГГНС. Так, в частности, при проведении теста с дексаметазоном выявлены следующие особенности: после введения дексаметазона уровень АКТГ плазмы был значительно более высоким у пациентов с ретинопатией среднетяжелой степени, чем у лиц без признаков ретинопатии или с ретинопатией слабой степени [43]. В. Lentle и соавт. [35] наблюдали нормальную реакцию повышения уровня кортизола на введение АКТГ у пациентов с отсутствием ангиопатии и резко выраженную — при наличии признаков диабетического поражения сосудов. У лиц с диабетической ретинопатией наблюдалась активная реакция эозинофилов (значительная эозинофилия) на введение АКТГ, в то время как у пациентов без сопутствующей ретинопатии эозинофилия либо не выявлялась, либо была слабовыраженной [5].

Наряду с приведенными данными есть исследование, в которых не обнаружены различия в функции надпочечников у пациентов с ретинопатией и без нее [35].

С. Tsigos и соавт. [52] установили, что у пациентов с клиническими признаками диабетической полинейропатии суточная секреция АКТГ и кортизола была достоверно более высокой, чем у пациентов без симптомов нейропатии и лиц контрольной группы, хотя отчетливые нарушения циркадианного ритма этих гормонов не отмечали. Указанное повышение активности ГГНС не коррелировало ни с типом СД, ни с уровнем компенсации, ни с наличием (или) отсутствием ретино- и нефропатии [52].

V. Coiro и соавт. [15] показали, что у пациентов с имеющимися проявлениями полинейропатии была изменена реакция на введение КТРГ: повышение уровня АКТГ и кортизола значительно превышало увеличение содержания гормонов в группе с отсутствием признаков указанного осложнения.

Таким образом, результаты некоторых приведенных исследований свидетельствуют о том, что повышение активности ГГНС у отдельных лиц с СД может способствовать возникновению и разви-

тию микрососудистых осложнений и полинейропатии, но точных доказательств (или опровержения) этой гипотезы в настоящее время не существует.

### Причины нарушений ГГНС при СД

Механизмы указанных многосторонних нарушений работы ГГНС не выяснены. Абсолютная и(или) относительная недостаточность инсулина, гипергликемия вызывают комплекс гормональных, биохимических, осмотических и других нарушений. Возникающие сдвиги являются метаболическим стрессором, способным вызывать развитие адаптационных реакций с вовлечением ГГНС. Основным звеном в развитии патологических реакций ГГНС считают нарушение механизма обратной связи. Главным аргументом в пользу этой концепции является отсутствие супрессивного эффекта в тестах с введением дексаметазона, что может указывать на подавление ингибиторных влияний на ГГНС [2, 26, 38, 40, 48]. Но при более детальном изучении этого проявления выясняется, что при некомпенсированном СД имеет место повышенное количество М-глюкорецепторов в гиппокампе [9]. Увеличение числа этих рецепторов, как правило, свидетельствует об усилении ингибиторного тона в ГГНС [18, 30]. Более того, при СД характерным является повышение уровня мРНК КТРГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, что свидетельствует о выраженной стимуляции ГГНС. И тот и другой показатели не нормализуются на фоне инсулинотерапии, даже при достижении компенсации СД и снижении уровня кортизола плазмы до нормы. Эти наблюдения могут указывать на то, что при СД стимулирующие влияния преобладают над усиленными ингибирующими даже при компенсации заболевания.

Таким образом, истинные механизмы нарушения функционирования ГГНС при СД до настоящего времени неясны. Выяснение того, что служит факторами, вызывающими избыточное стимулирующее действие на гипоталамические ядра, — абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность, гипергликемия *per se*, оба фактора вместе или влияние еще неизвестных нарушений — является предметом дальнейших исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Безверхая Т. П. // Пробл. эндокринолог. — 1978. — № 3. — С. 14—19.
2. Новиков В. И., Молотков О. В. // Пробл. эндокринолог. — 1987. — № 6. — С. 13—16.
3. Asfeldt V. H. // Acta Med. Scand. — 1972. — Vol. 191. — P. 349—354.
4. Attea J. A., Aslan S. M., Owens D. R. // Diabetes Res. — 1990. — Vol. 14. — P. 181—185.
5. Becker B. B. // Ann. Intern. Med. — 1952. — Vol. 37. — P. 273—289.
6. Bellush L. L., Rowland N. E. // Behav. Neurosci. — 1989. — Vol. 103. — P. 144—150.
7. Bellush L. L., Reid S. G., North D. // Physiol. Behav. — 1991. — Vol. 50. — P. 973—981.
8. Cameron O. G., Kronfol Z., Greden J. F. // Arch. Gen. Psychiatry. — 1984. — Vol. 40. — P. 1090—1095.
9. Chan O., Chan S., Inouye K., Vranic M. // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142. — P. 4872—4879.

10. Chan O., Chan S., Inouye K. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 1681–1689.
11. Chan O., Inouye K., Vranic M. // *Endocrinology*. — 2002. — Vol. 143. — P. 1761–1768.
12. Chan O., Inouye K., Riddell M. C. et al. // *Minerva Endocrinol.* — 2003. — Vol. 28. — P. 87–102.
13. Chan O., Inouye K., Akirav E. M. et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. R235–R246.
14. Chan O., Inouye K., Akirav E. M. et al. // *Endocrinology*. — 2005. — Vol. 146. — P. 1382–1390.
15. Coiro V., Volpi R., Capretti L. // *Metabolism*. — 1995. — Vol. 44. — P. 538–542.
16. Couch R. M. // *Ecta Endocrinol.* — 1992. — Vol. 127. — P. 115–117.
17. Dacou-Voutetakis C., Peppas-Patrikiou M., Dracopoulou M. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 11. — P. 437–445.
18. De Kloet E. R., Vreugdenhil E., Oitzl M. S. // *Endocrinol. Rev.* — 1998. — Vol. 19. — P. 269–301.
19. De Nikola A. F., Friedman O., Del Castillo E. J. // *Horm. Metab. Res.* — 1976. — Vol. 8. — P. 388–392.
20. Devecerski M. S., Frawley T. F. // *Endocrinology*. — 1963. — Vol. 73. — P. 386–391.
21. Ghizzoni L., Vanelli M., Viridis R. // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42. — P. 1141–1145.
22. Gibson M. G., DeNicola A. F., Krieger D. T. // *Neuroendocrinology*. — 1985. — Vol. 41. — P. 64–71.
23. Green D. M., Nelson J. N., Dodds G. A. // *J. A. M. A.* — 1950. — Vol. 144. — P. 439.
24. Herman J. P., Cullivan W. E. // *Trends Neurosci.* — 1997. — Vol. 20. — P. 78–84.
25. Houssay B. A., Biasotti A. // *Rev. Soc. Argent. Biol.* — 1930. — Vol. 6. — P. 8.
26. Hudson J. I., Hudson M. S., Rothschild A. J. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1984. — Vol. 41. — P. 1086.
27. Inouye K., Chan O., Riddell M. C. et al. // *Diabet. Nutr. Metab.* — 2002. — Vol. 15. — P. 348–355.
28. Inouye K., Shum K., Chan O. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 282. — P. E1369–E1379.
29. Inouye K., Chan O., Yue J. T. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288. — P. E422–T429.
30. Jacobson L., Sapolsky R. // *Endocrinol. Rev.* — 1991. — Vol. 12. — P. 118–134.
31. Jialal I., Joubert S. M. // *S. Afr. Med. J.* — 1982. — Vol. 62. — P. 549–552.
32. Kaye T. B., Rubin R. A., Goldfine A. B. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74. — P. 640–644.
33. L'Age M., Langholz, Fechner W. // *Endocrinology*. — 1974. — Vol. 95. — P. 760–765.
34. Lawrence R. D. // *Br. J. Ophthalmol.* — 1948. — Vol. 32. — P. 461.
35. Lentle B. C., Thomas J. P., Wales M. B. // *Lancet*. — 1964. — Vol. 12. — P. 544–549.
36. Long C. N. H., Lukens F. D. W. // *J. Exp. Med.* — 1936. — Vol. 63. — P. 465.
37. MacGillivray M. H., Voorhess M. L. // *Diabetes Care*. — 1982. — Suppl. 1. — P. 38–47.
38. Magarinos A. M., McEwen B. S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2000. — Vol. 97. — P. 11056–11061.
39. Miller S., Mason H. L. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1945. — Vol. 5. — P. 220.
40. Oster M. H., Castonguay T. W., Keen C. L. // *Life Sci.* — 1988. — Vol. 43. — P. 1643–1645.
41. Rich A. R., Berthrong M., Benett I. L. // *Bull. Johns Hopk. Hosp.* — 1950. — Vol. 87. — P. 549.
42. Roy M., Collier B., Roy A. // *Psychiatry Res.* — 1990. — Vol. 31. — P. 31–37.
43. Roy M., Collier B., Roy A. // *J. Diabet. Compl.* — 1991. — Vol. 5. — P. 218–220.
44. Roy M. S., Roy A., Gallucci W. T. // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42. — P. 696–700.
45. Roy M. S., Roy A., Brown S. // *J. Diabet. Compl.* — 1998. — Vol. 12. — P. 24–27.
46. Saba G. S., Hoet J. J. // *Acta Endocrinol.* — 1962. — Vol. 40. — P. 349–357.
47. Schwartz M. W., Strack A. M., Dallman M. F. // *Regul. Pept.* — 1997. — Vol. 72. — P. 105–112.
48. Scribner K. A., Walker C. D., Cascio C. S. // *Endocrinology*. — 1991. — Vol. 129. — P. 99–108.
49. Shapiro E. T., Polonsky K. S., Copinschi G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 73. — P. 444–454.
50. Sherrill J. W. // *Bull. Scripps Metab. Clin.* — 1951. — Vol. 2. — P. 1.
51. Tojo C., Takao T., Nishioka T. // *Endocr. J.* — 1996. — Vol. 43. — P. 233–239.
52. Tsigos C., Young R. J., White A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 554–558.
53. Vakov L. // *Vult. Boles.* — 1984. — Vol. 23. — P. 77–85.
54. Wurzberger M. I., Prelevic G. M., Sonken P. H. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 1990. — Vol. 32. — P. 787–797.

Поступила 11.10.05

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2007

УДК 616.16-031:611.61]-092:612.017.1

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

## ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ФОРМИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Новосибирский государственный медицинский университет

Диабетическую нефропатию (ДН) долгое время относили к неиммунным и невоспалительным поражениям почек, считая основной причиной ее развития метаболические и гемодинамические факторы. Однако в последние годы установлено влияние воспаления на развитие диабетического нефросклероза. Это послужило основанием к дальнейшему развитию концепции патогенеза ДН, разработке методов ее диагностики и лечения.

### Воспалительные реакции в почках при ДН

*Мононуклеарная инфильтрация почечных клубочков и интерстиция.* В серии работ, выполненных в последнее десятилетие, установлен факт увеличения числа мононуклеарных лейкоцитов в клубоч-

ках [14, 16, 17, 28, 53, 54, 63, 73, 74, 82] и в интерстиции почек [16, 17, 37] у животных с экспериментальным сахарным диабетом (СД). Чаще всего исследователи наблюдали аккумуляцию моноцитов и макрофагов, реже — Т-лимфоцитов. Установлено, что количество мононуклеарных клеток возрастает в первые недели или даже дни после индукции СД [63, 69, 82]. По мере прогрессирования ДН выраженность инфильтрации увеличивается. Темпы аккумуляции макрофагов при этом зависят от уровня гликемии [14, 15] и наличия артериальной гипертензии [28].

Макрофагальная инфильтрация зафиксирована и у пациентов с СД. Наибольшее количество макрофагов в клубочках выявлено у больных с умеренным гломерулосклерозом [22]. У больных с выра-