

85. Uddin S., Yenush L., Sun X. J. et al. // *Ibid.* — N 27. — P. 15938—15941.  
 86. Ulrich A., Schlessinger J // *Cell.* — 1990. — Vol. 61, N 2. — P. 203—212.  
 87. Valius M., Kazlauskas A. // *Ibid.* — 1993. — Vol. 73, N 2. — P. 321—334.  
 88. Velloso L. A., Foili F., Sun X. J. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93, N 22 — P. 12490—12495.  
 89. Viuri K., Ruoslahti E. // *Science.* — 1994. — Vol. 266, N 5190. — P. 1576—1578.  
 90. Wennstrom S., Hawkins P., Cooke F. et al. // *Curr. Biol.* — 1994. — Vol. 4, N 5. — P. 385—393.

91. White M. F., Maron R., Kahn C. R // *Nature.* — 1985. — Vol. 318, N 6042 — P. 183—186.  
 92. White M. F. // *Mol. Cell. Biochem.* — 1998. — Vol. 182, N 1—2 — P. 3—11.  
 93. Yamauchi K., Milarski K. L., Saltiel A. R., Pessin J. E. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. — Vol. 92, N 3. — P. 664—668.  
 94. Yamanashi Y., Baltimore D. // *Cell.* — 1997. — Vol. 88, N 2. — P. 205—211.  
 95. Yao R., Cooper G. M. // *Science.* — 1995. — Vol. 267, N 5206. — P. 2003—2006.

Поступила 30.09.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2001

УДК 617.586-02:616.379-008.64]-092(048.8)

О. В. Удовиченко, М. Б. Анфищев, А. Ю. Токмакова

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Основными патогенетическими механизмами, приводящими к поражению нижних конечностей при сахарном диабете (СД), принято считать диабетическую нейропатию (ДН), макроангиопатию и микроангиопатию (МАП). Однако если действие первых двух механизмов развития синдрома диабетической стопы изучено достаточно хорошо, то вопрос о самостоятельной роли диабетической МАП в деструкции тканей стоп остается открытым, что, в частности, отражено в материалах Международного консенсуса по проблемам диабетической стопы [30].

С одной стороны, широкое распространение получила концепция, рассматривающая большинство поражений стоп при СД как проявление "заболевания малых сосудов", т. е. микроциркуляторного русла (МЦР). Однако эта теория была основана на результатах ретроспективного морфологического анализа тканей ампутированных конечностей (что делает вероятными вторичные изменения МЦР). Ограничения данной концепции подробно обсуждаются в современной литературе [12]. С другой стороны, определенная противоречивость современных данных во многом связана с недостаточной надежностью и косвенным характером ряда методов, применяемых для оценки состояния МЦР в клинических условиях (лазерная доплеровская флоуметрия, термография и др.).

Все это делает необходимым исследование МЦР как на функциональном, так и на морфологическом (путем прижизненной биопсии кожи и других тканей) уровне.

### Морфологические изменения тканей нижних конечностей при СД

#### Кожа

Наиболее важный аспект, на который обращено внимание многих исследователей, — это поражение МЦР кожи вследствие диабетической МАП.

Работ, посвященных морфологическим изменениям кожи стоп при СД, сравнительно немного [5, 53]. В остальных работах изучали кожу других зон — живота, бедра, предплечья. Однако при сравнении данных разных авторов оказывается, что при СД

кожа различных областей претерпевает в целом сходные изменения. Действительно, причиной МАП является хроническая гипергликемия, которая сходным образом действует на все микрососуды данной ткани. В то же время следует помнить, что при синдроме диабетической стопы избыточное давление может приводить к некрозу кожи в определенных участках (например, под патологическим гиперкератозом), однако эти изменения при всей тяжести поражения вызваны локальными причинами, и их следует отличать от диффузного поражения, вызванного хронической гипергликемией.

Множество работ как отечественных, так и зарубежных авторов [1, 2, 7, 8, 11, 13] позволило охарактеризовать основные изменения МЦР при СД. Это дистрофические изменения эндотелиоцитов, в дальнейшем — повышение проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы крови, активация перитицитов и гладкомышечных клеток сосудов, утолщение базальной мембраны и гиалиноз артериол.

Подобные изменения выявляются при СД как типа 1, так и типа 2, и даже при СД типа 1 у детей [18, 36]; их выраженность пропорциональна длительности течения СД [7, 8]. Изменения, характерные для диабетической МАП, обнаруживаются у 82,3—88,6% пациентов [7, 8] лишь у 33—38% лиц без СД [65, 70].

Большое внимание исследователей было уделено возможной патогенетической роли выявляемых морфологических изменений МЦР в развитии осложнений СД, в частности деструктивных поражений стоп (синдрома диабетической стопы). Несмотря на кажущуюся очевидность такой связи и многочисленные данные о корреляции между морфологическими изменениями и нарушениями функции капилляров [64], способность МАП самостоятельно приводить к некрозу тканей стоп не доказана [12, 30].

Факт нарушенной регуляции тонуса микрососудов при СД не вызывает сомнений. В многочисленных работах [15, 21, 33, 50, 53] было обнаружено, что рефлекторные реакции капилляров на различные воздействия при СД (как типа 1, так и типа 2) нарушаются.

С другой стороны, в ряде работ [33, 46] подтвердить связь между морфологическими изменениями капилляров и нарушением их функции (в частности, вазомоторными рефлексам) не удалось. Эти несоответствия можно объяснить тем, что нарушение функции МЦР при СД определяется не только патологическими изменениями самих капилляров (собственно МАП), но и внешним для капилляров нейрогенным фактором (автономная нейропатия, нарушающая регуляцию микрососудов).

Получены данные о том, что аномалии регуляции тонуса МЦР при СД обусловлены главным образом локальным поражением вегетативных нервных волокон, развивающимся в первую очередь в дистальных отделах конечности и приводящим к нарушениям регуляции МЦР, возможно, в отсутствие истинной МАП [23, 24].

С появлением новых методов стало возможным обнаружение структурных изменений МЦР, ранее не доступных для анализа. Так, применение инфракрасной флуоресцентной видеомикроскопии выявило у 50% пациентов с СД типа 1 (и лишь у 17,6% здоровых) не обнаруживаемые при обычной капилляроскопии аневризмы капилляров (аналогичные аневризмам сосудов при ретинопатии).

Подводя итог вышесказанному, следует сделать вывод о том, что у большинства больных СД типов 1 и 2 имеют место морфологические изменения сосудов МЦР, которые могут возникать достаточно рано (в пределах 1 года или нескольких месяцев) после дебюта СД типа 1 и даже при наличии лишь нарушенной толерантности к глюкозе у лиц с ожирением. Однако влияние этих изменений на функцию сосудов МЦР в коже и мягких тканях конечностей остается не вполне ясным [30].

#### *Изменения структуры межклеточного матрикса кожи при СД*

Изучение белков межклеточного матрикса кожи необходимо для понимания механизмов поражения сосудистой стенки (в первую очередь базальной мембраны) при МАП. Установлено [17], что при СД повышается относительное количество в коже коллагена IV типа (входящего в состав базальных мембран). В редких случаях изменения коллагеновых волокон при СД становятся резко выраженными и проявляются склеродермоподобным утолщением кожи [28].

Наиболее важным явлением, связанным с нарушениями метаболизма коллагена при СД, является утолщение базальной мембраны микрососудов, однако конкретные биохимические механизмы этого явления изучены недостаточно. Известно, что при СД усиливается неферментное гликозилирование белков (в том числе коллагена базальных мембран), но только этим процессом нельзя полностью объяснить утолщение базальных мембран с количественной точки зрения [17]. Обнаружить усиление синтеза белков базальной мембраны и межклеточного матрикса эндотелиальными клетками и фибробластами кожи при СД также не удалось [25, 35]. Это позволило сделать заключение о том, что утолщение базальной мембраны при СД — следствие не усиленного синтеза, а замедленной деградации ее компонентов.

Известно, что при СД многие белки (в том числе гемоглобин, коллаген и др.) подвергаются окисле-

нию, гликозилированию и другим химическим изменениям [3]. Образование конечных продуктов гликозилирования вызывает специфическую флуоресценцию коллагена. Разработаны методы количественной оценки активности гликозилирования в различных тканях, основанные на определении интенсивности флуоресценции коллагена.

Усиленная флуоресценция коллагена была выявлена у больных СД типа 1 [20, 47, 59]. Учитывая большую продолжительность жизни молекул коллагена и стабильность конечных продуктов гликозилирования, предложено использовать флуоресценцию коллагена как показатель "суммарного воздействия гипергликемии" в течение жизни, отражающий риск осложнений СД.

D. Sell и соавт. [60] установили природу флуоресценции части коллагеновых молекул при СД, отделив флуоресцирующую фракцию при хроматографии. Были обнаружены ковалентные связи между остатками аргинина и лизина в молекулах коллагена и олигонуклеотидными остатками (пентозами). В результате молекулы коллагена оказываются ковалентно связанными друг с другом поперечными "мостиками" из олигонуклеотидов. Эта структура была названа пентозидином. Помимо коллагена, аналогичные (хотя и менее выраженные) изменения выявлены и в других белках. У больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) или СД был обнаружен повышенный уровень пентозидина в плазме, где в его состав входят плазменные белки. Остается неясным, почему при СД молекулы коллагена образуют связи преимущественно с пентозами, а не с глюкозой.

Недавно опубликованы результаты одной из групп, участвовавших в исследовании DCCT [47]. У пациентов, получавших интенсивную инсулинотерапию, за 5 лет было обнаружено снижение активности процессов модификации коллагена. В целом была выявлена отчетливая взаимосвязь между выраженностью осложнений СД и содержанием гликозилированного коллагена, даже более стабильная, чем с Hb A<sub>1c</sub>.

J. Contreras и соавт. [19] выявили при СД типа 2 избыток продуктов гликозилирования и межмолекулярной конъюгации коллагена (глюцитоллизин, пентозидин, гидроксипиридин) в коже. Авторы провели также двойное слепое исследование, оценив влияние приема в течение 1 года комплекса аминокислот (лизин и аргинин), аспирина и плацебо на активность процессов модификации коллагена. Оказалось, что аспирин в отличие от смеси аминокислот или плацебо защищал молекулы коллагена от гликозилирования. Механизм такого эффекта аспирина пока неясен.

Внимание многих авторов [47, 49, 57, 58, 61, 62] было обращено на то, что образование пентозидина в коже и других тканях (например, почечных клубочках) усиливается не только при СД типов 1 и 2, но и при ХПН, а также в старости [58]. Таким образом, это вещество следует рассматривать как биохимический маркер старения коллагена. Среди возможных причин нарушения обмена пентоз при этих состояниях называют [58] нарушение экскреции пентоз, усиленный распад нуклеотидов, влияние гемодиализа при ХПН и др.

Несмотря на то что содержание пентозидина (и других продуктов модификации коллагена) тесно

коррелирует с выраженностью осложнений диабета, самостоятельная роль этих веществ в патогенезе осложнений СД (а не только значение его как маркера гипергликемии) требует дополнительных доказательств. Так, изучали связь между содержанием гликозилированного коллагена в коже и ограничением подвижности суставов (ОПС) при СД типа 1 [43], и хотя содержание этого вещества при СД было достоверно выше, чем в контрольной группе, взаимосвязи с ОПС не выявлено.

Имуногистохимические методы позволили выявить в коже при СД и другие структурно-функциональные изменения. Так, при исследовании содержания в коже больных СД типа 1 эндотелина-1 выяснили, что его содержание в микрососудах кожи в первые годы заболевания возрастает, а затем (примерно после 10 лет болезни) снижается [52]. Эндотелин-1 — вазоконстрикторный пептид, вырабатываемый эндотелиоцитами и регулирующий тонус сосудов паракринным путем. Снижение его уровня особенно ярко было выражено у больных с диабетической ретинопатией.

Основным белком межклеточного матрикса кожи является коллаген. Однако можно предположить, что и другие белки (эластин, фибронектин) подвергаются изменениям при СД [67]. Действительно, при СД типа 1 в различных структурах кожи обнаружено повышенное содержание фибронектина. Однако корреляции между содержанием фибронектина и длительностью заболевания либо уровнем компенсации СД не выявлено [38]. С другой стороны, возрастное повышение уровня этого белка в плазме при СД выражено меньше, чем у здоровых лиц [37]. При СД обнаружено пониженное содержание в межклеточном матриксе эластина, однако это явление имеет место и при других заболеваниях — атеросклерозе, эмфиземе легких и др. [54].

Таким образом, в литературе приводятся обширные данные о химической модификации коллагена кожи при СД. Нельзя также исключить определенные изменения других белков. Можно предположить и то, что эти изменения неклеточных структур независимо от МАП играют роль в развитии ряда осложнений СД.

#### *Имунологические механизмы поражения МЦР при СД типов 1 и 2*

Во многих исследованиях большое внимание уделялось аутоиммунным механизмам в развитии диабетической МАП.

Так, В. М. Фролов и соавт. [14], используя реакцию торможения миграции лейкоцитов, выявили при СД типа 1 сенситизацию к аутоантигенам (тимуса — у 35,2% больных, кожи — у 35,2%, венозной стенки — у 22,5%, лимфатических узлов — у 15,5%, печеночных липопротеинов — у 25,4%). У больных с диабетической ангиопатией частота выявления сенситизации к антигенам кожи, тимуса и печени была повышена соответственно в 5,4, 6,6 и 10,4 раза. Было также выявлено повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (средней молекулярной массы — в 2,7 раза, малой молекулярной массы — в 1,6 раза), причем их уровень прямо коррелировал с тяжестью микрососудистых осложнений.

Ранее Б. Б. Салтыков [7] иммуногистохимическими методами непосредственно выявил накопление в капиллярной стенке при МАП иммуноглобулинов класса G, комплемента, альбуминов, бета-липопротеинов и фибриногена.

Аналогичные наблюдения были сделаны в работе Г. Г. Мамаевой и соавт. [6], что позволило говорить об иммунопатологических механизмах в развитии МАП.

Если в предыдущих работах наблюдения были сделаны при СД типа 1, заболевании аутоиммунной природы, то Б. Б. Салтыков и соавт. [10] выявили корреляцию между уровнем в плазме IgG (но не IgA или IgM) и выраженностью МАП в биоптатах кожи при СД как типа 1, так и типа 2.

Та же группа исследователей [9] провела биопсию кожи у 145 больных СД типа 2. У 85% из них при морфологическом исследовании была выявлена МАП, причем у этих пациентов отмечались наибольшая фиксация IgG в стенке микрососудов и более высокий уровень этих иммуноглобулинов в плазме.

Японские ученые (W. Inoue и соавт. [29]) проводили биопсию кожи и почек при СД типов 1 и 2 и также выявили линейные отложения IgA, IgG и "белков острой фазы" в капиллярных стенках кожи и (или) почечных клубочков как у пациентов с диабетической нефропатией, так и без нее.

Приведенные данные позволяют предположить определенную роль иммунопатологических процессов в развитии МАП при СД типов 1 и 2, однако для того, чтобы полностью опровергнуть предположение о простом "пропотевании" иммуноглобулинов вместе с другими белками плазмы вследствие повышения проницаемости капилляров, требуются дополнительные исследования.

#### *Нарушения репаративных способностей кожи при СД*

Способность кожи к репарации также активно изучали на морфофункциональном уровне. Основным объектом исследования служили культуры фибробластов больных СД, полученные как из интактной кожи, так и из зоны трофических язв. Было обнаружено замедленное деление фибробластов, полученных из кожи больных СД [17, 56], причем эти особенности сохраняются и после извлечения клеток из "гипергликемической" среды и помещения их в стандартные условия клеточной культуры [26]. При изучении культуры фибробластов из кожи вокруг трофических язв при СД типа 2 [41] оказалось, что скорость их деления меньше, чем у клеток интактной кожи у больных с СД типа 2. Все эти данные свидетельствуют о том, что морфофункциональные аномалии фибробластов при СД обусловлены скорее длительной (возможно, многолетней) гипергликемией; вероятно, ее негативное действие на фибробласты не является прямым, а опосредуется через иные биохимические механизмы.

#### *Периферические нервные волокна и нервные окончания*

Одним из важнейших элементов кожи являются компоненты периферической нервной системы — нервные волокна и рецепторные окончания. Пора-

жение нервных волокон при ДН вызывает трофические и вегетативные расстройства кожи, является одной из основных причин трофических язв при СД. При исследовании биоптатов кожи удается выявить морфологические изменения нервных волокон, что позволяет судить о глубине нейротрофических расстройств и имеет не только научное, но и прикладное (диагностическое) значение.

P. Johnson и соавт. [32] с помощью электронной микроскопии показали, что при биопсии кожи в нервных структурах выявляются те же изменения (например, утолщение базальной мембраны перинейрональных клеток), что и при биопсии нервных стволов (являющейся "золотым стандартом" в диагностике ДН), и предложили даже проводить биопсию кожи для верификации диагноза этого осложнения СД.

W. Kennedy и соавт. [34] с помощью методики определения числа нервных окончаний в биоптатах кожи обнаружили при СД снижение количества нервных волокон в коже и уменьшение общей длины нервных волокон в единице объема. Однако длина и количество ветвей каждого из сохранившихся волокон были такими же, как и у лиц без СД. Эти находки могут быть результатом некоей "избирательности" поражения нервных волокон (например, определенных типов) при СД.

В связи с этим важным является вопрос о соотношении морфологических и функциональных изменений нервных волокон при ДН и о том, какие части нейрона поражаются при СД в первую очередь. В исследовании R. Mackel [44] изучали нарушения различных функций афферентных нервных окончаний кожи: паттерна генерируемых импульсов и скорости их проведения по отдельным нервным волокнам (при помощи техники микронейрографии). Оказалось, что при СД (даже без выраженных клинических проявлений нейропатии) наблюдается аномальный ответ нейронов на физиологическое раздражение рецепторных окончаний, но скорость проведения импульса по нервным волокнам не отличается от нормальной. Однако автор указывает на то, что объяснить эти находки можно как с морфологических, так и с биофизических позиций.

При диагностике поражения вегетативной нервной системы — диабетической автономной нейропатии (АВН) наиболее распространенным методом является набор кардиоваскулярных нагрузочных тестов [69]. При этом предполагается, что нарушенные вегетативные "сердечно-сосудистые" рефлексы свидетельствуют и о нарушении вегетативной иннервации других органов.

Это было подтверждено в исследовании A. Spitzer и соавт. [66], которые показали, что у большинства (78—94%) больных с нарушением кожных вегетативных рефлексов присутствует и кардиальная форма АВН. Эти данные свидетельствуют о генерализованном поражении немиелинизированных С-волокон (обеспечивающих вегетативную регуляцию, а также восприятие тепла) при АВН. Однако, учитывая неполное совпадение результатов кардиоваскулярных и кожных вегетативных тестов, при оценке глубины поражения вегетативной нервной системы конечностей важен также анализ морфологических признаков поражения вегетативных волокон.

Разные авторы исследовали содержание в коже при СД нейронспецифических белков, являющихся маркерами разных типов нервных волокон. M. Lindberger и соавт. [40] выявили при СД типов 1 и 2 уменьшение содержания в дерме субстанции Р и белка, генетически родственного кальцитонину (БГРК). Нервные окончания, содержащие эти пептиды, обнаруживаются преимущественно вблизи кровеносных сосудов, а БГРК-реактивные волокна — вблизи потовых желез. Указанные изменения имели место не только у больных с клиническими или электрофизиологическими проявлениями ДН, но и у части больных без этого осложнения.

P. Anand и соавт. [16] изучали содержание в коже фактора роста нервов (ФРН), играющего трофическую роль для чувствительных и вегетативных (симпатических) нервных волокон. В экспериментах на животных показано, что содержание ФРН снижается при СД, и это приводит к гипоальгезии, а избыток экзогенного ФРН — к гиперальгезии. Авторы обнаружили у больных СД, еще не имеющих проявлений АВН, снижение концентрации ФРН и субстанции Р (нейропептида, специфичного для сенсорных волокон) в чувствительных волокнах малого диаметра. Выраженность этих изменений коррелировала с нарушениями рефлексов, опосредуемых субстанцией Р (вазодилатация по механизму аксон-рефлекса с участием тонких чувствительных волокон).

G. Prosergi и соавт. [51] обнаружили у больных с разной продолжительностью СД типа 1 "фазовые" изменения концентрации части нейропептидов. Так, если содержание БГРК и белка — неспецифического маркера нейронов (pan-neuronal marker protein gene product — PGP 9.5) постепенно снижалось с течением заболевания, то концентрация вазоинтестинального полипептида — ВИП (маркера вегетативных волокон, иннервирующих потовые железы) была повышена у больных с длительностью СД менее 3 лет и снижена при большем сроке заболевания.

D. Levy и соавт. [39] изучали содержание PGP-9.5 и комплекса нейропептидов (БГРК, субстанции Р, ВИП и нейропептида Y) в биоптатах кожи больных СД типов 1 и 2. В подавляющем большинстве биоптатов содержание этих веществ оказалось сниженным. Выраженность снижения коррелировала с нарушениями нейрофизиологических тестов, однако у 15% обследованных концентрации этих веществ были снижены, но нейрофизиологических признаков нейропатии не обнаружено.

При анализе вышеизложенных данных следует учитывать, что исчезновение нейропептидов может быть связано как с уменьшением числа нейронов (что подтверждается данными W. Kennedy и соавт. [34]), так и с нарушениями функции нейронов при сохранении их прежнего числа.

#### *Соотношение морфологических изменений в различных тканях при СД*

Учитывая, что биопсия кожи технически довольно проста, эта ткань является наиболее частым объектом для изучения МЦР при СД. Однако можно предположить, что сходные изменения имеют место и в других тканях (по крайней мере в части из них). Действительно, признаки МАП при СД были обнаружены в капиллярах подкожной жировой

ткани [68], мышц [55], ткани десен [63] и лимфатических узлов [48].

Особого внимания требуют работы, в которых одновременно изучали изменения в разных тканях при СД: в части этих исследований были найдены различия между морфологическими изменениями разных тканей. R. Malik и соавт. [45] сравнивали состояние капилляров в биоптатах нервов, кожи и мышц у больных с разной тяжестью ДН и здоровых лиц. Оказалось, что в эндоневральных капиллярах значительно сильнее, чем в микрососудах мышц и кожи, была выражена МАП в виде снижения общего числа капилляров, утолщения их стенки и каждого из ее компонентов (эндотелиоциты, базальная мембрана, перicyты) и замедления диффузии кислорода через стенку капилляров. Эти изменения коррелировали с тяжестью нейропатии, но не с длительностью или качеством компенсации СД. С другой стороны, количество эндотелиальных клеток и внутренний периметр стенок сосуда были увеличены не только у больных с тяжелой нейропатией, но и без нее. Однако наружный периметр эндотелиоцитов (обычно применяемый для измерения капилляров) при СД не отличался от такового у здоровых лиц. При этом изменения МЦР в коже и мышцах не коррелировали с таковыми в нервной ткани. В настоящее время достаточное распространение получила гипотеза об эндоневральной ишемии как причине ДН. Несмотря на то что на основании приведенных данных нельзя полностью исключить вторичное поражение эндоневральных микрососудов вследствие поражения нейронов при ДН, остается неясной причина избирательного поражения МЦР нервной ткани при СД.

Дать частичный ответ на этот вопрос может исследование R. Tilton и соавт. [71]. В эксперименте на животных изучали влияние на проницаемость сосудистой стенки для белков СД, артериальной гипертензии и их сочетания. Оба эти фактора вызывали поражение сосудистой стенки с развитием повышенной проницаемости в тканях глаза, аорты, почечных клубочков и грануляционной ткани. При сочетанном действии СД и гипертензии эти эффекты усиливались. Однако ни СД, ни артериальная гипертензия, ни их комбинация в условиях эксперимента не влияли на состояние МЦР скелетных мышц, кожи, сердца и мозга. Поскольку в эксперименте изменения МЦР наблюдались в основном в органах, достоверно подверженных микрососудистым осложнениям при СД у людей, следует сделать вывод о том, что в силу определенных (неизвестных пока) свойств ряда тканей их микрососуды в большей степени подвержены патологическим изменениям при СД и артериальной гипертензии, чем иных. Это и является причиной "избирательности" МАП при СД.

J. Ford и соавт. [22] также обнаружили различия между капиллярами нервов и вышележащих тканей (мышцы, кожа), проведя биопсии у больных СД (из которых 83% имели ДН). Во-первых, авторы обнаружили связь между МАП в эндоневральных сосудах и изменениями в системе гемостаза: толщина базальной мембраны коррелировала с уровнем фибриногена и тромбоксана В<sub>2</sub>, а диаметр капилляров — с фибринолитической активностью плазмы. Во-вторых, для капилляров кожи и мышц эти взаимосвязи обнаружить не удалось, что указы-

ывает на различия в состоянии МЦР разных тканей.

Ряд авторов обнаружили ткани с "параллельным" развитием МАП при СД. Так, были найдены взаимосвязи между изменениями в коже и ткани почечных клубочков при СД. На сходство морфологических изменений в МЦР этих тканей указывают Г. Г. Мамаева и соавт. [6].

A. Lurbe и соавт. [42] обнаружили у культивируемых фибробластов кожи от больных с диабетической нейропатией ускоренную пролиферацию по сравнению с клетками от больных СД без нефропатии или здоровых. Это наблюдение было подтверждено и при анализе скорости синтеза ДНК фибробластами. Однако ускоренная пролиферация фибробластов наблюдалась только в присутствии сыворотки больных, что не позволяло исключить влияние собственно почечной недостаточности на фибробласты кожи.

В то же время более позднее исследование D. Jin и соавт. [31] свидетельствует об обратном. Авторы оценивали скорость прогрессирования диабетической нефропатии при СД типа 1 по степени разрастания мезангия клубочков при ежегодной биопсии почки. Оказалось, что скорость прогрессирования диабетической нефропатии положительно коррелирует с пролиферативной активностью культуры фибробластов кожи этих больных и с активностью выработки этими фибробластами коллагена I типа и  $\alpha_3$ -субъединицы интегрина (белка межклеточного матрикса). Эти данные указывают на некую патогенетическую связь между активностью фибробластов кожи и развитием у этих больных диабетической нефропатии в будущем.

Гипотезу о роли МАП в лимфатических узлах в развитии иммунодефицита при СД [48] подтверждают и данные Н. Г. Ермаковой и соавт. [4]: при СД типов 1 и 2 ими были выявлены нарушения клеточного иммунитета (снижение спонтанной миграции лейкоцитов и численности субпопуляций лимфоцитов). Эти изменения не коррелировали с тяжестью СД, но зависели от выраженности МАП в биоптатах кожи.

Взаимосвязи между состоянием МЦР кожи и глазного дна выявили B. Zaugg-Vesti и соавт. [72]. Авторы применили при СД типа 1 флуоресцентную видеокапилляроскопию кожи, позволяющую выявить аневризмы микрососудов, даже заполненные только плазмой. Микроаневризмы в МЦР кожи были выявлены у 18% здоровых лиц, 50% больных без диабетической ретинопатии и у 59% больных диабетической ретинопатией (т. е. с микроаневризмами артериол сетчатки).

Были также обнаружены взаимосвязи между состоянием кожи и поражением суставов при СД. Так, B. Guillot и соавт. [27] изучали 15 больных с СД типов 1 и 2 и хайропатией (поражением суставов кистей). При биопсии измененной кожи над суставами был обнаружен фиброз, вызванный гиперпродукцией коллагена. Эти же явления были найдены и в нормальной коже в 6 из 13 случаев. В капиллярах кожи было обнаружено утолщение базальных мембран (в 93% случаев в измененной коже и в 85% — в нормальной), однако прямых свидетельств патогенетической роли МАП в развитии хайропатии нет.

Т. Lyons и соавт. [43] попытались подтвердить гипотезу о том, что ограничение подвижности суставов стоп (осложнение, играющее большую роль в генезе синдрома диабетической стопы) вызвано гликозилированием коллагена периартикулярных тканей. В биоптатах кожи предплечья у больных СД типа I с ограниченной и нормальной подвижностью суставов авторы обнаружили значительно повышенное по сравнению с контролем содержание гликозилированного коллагена. Однако в обеих группах больных содержание этого вещества оказалось одинаковым. Это может быть связано либо с отсутствием роли гликозилированного коллагена в развитии этого осложнения, либо с локальным усилением в силу каких-либо причин гликозилирования коллагена в периартикулярных тканях стоп у всех больных СД.

Таким образом, морфологическая структура кожи может отражать изменения в других тканях. Ввиду относительной простоты биопсии кожи перспективно ее использование с научными и клиническими целями для выявления маркеров осложненной СД, угрожающих внутренним органам.

Таким образом, на сегодняшний день получены обширные данные, подтверждающие наличие морфологических и функциональных изменений МЦР при СД. Однако следует признать, что подобные морфологические изменения могут иметь место и у лиц без СД (в частности, при ожирении, нарушенной толерантности к глюкозе, артериальной гипертензии и др.) и до сих пор остаются окончательно не доказанными клиническая значимость выявляемых изменений МЦР и их роль в деструктивном поражении стоп.

В связи с особой актуальностью и практической важностью последнего вопроса требуются дополнительные исследования в этой области.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Н., Великов В. К., Зеленчук Н. М. и др. // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 3. — С. 78—81.
2. Великов В. К., Шубина О. И., Салтыков Б. Б., Фролова А. И. // Там же. — 1987. — Т. 59, № 11. — С. 32—35.
3. Де Лос Риос М. Г., Дуррути П. // Диабетогрфия. — 1999. — № 13. — С. 2—5.
4. Ермакова Н. Г., Салтыков Б. Б., Великов В. К. и др. // Тер. арх. — 1986. — Т. 58, № 10. — С. 94—97.
5. Иващенко В. В. // Клин. хир. — 1998. — № 12. — С. 18—21.
6. Мамаева Г. Г., Серов В. В., Спесивцева В. Г. и др. // Тер. арх. — 1985. — Т. 57, № 12. — С. 12—16.
7. Салтыков Б. Б. // Арх. пат. — 1981. — Т. 43, № 3. — С. 42—47.
8. Салтыков Б. Б., Великов В. К., Шубина О. И., Зеленчук Н. М. // Там же. — 1986. — Т. 48, № 2. — С. 47—51.
9. Салтыков Б. Б., Великов В. К., Шубина О. И. и др. // Там же. — № 5. — С. 16—21.
10. Салтыков Б. Б., Великов В. К., Тарасов В. К. и др. // Тер. арх. — 1990. — Т. 62, № 4. — С. 111—114.
11. Салтыков Б. Б., Кауфман О. Я., Великов В. К., Шубина О. И. // Арх. пат. — 1991. — Т. 53, № 7. — С. 60—65.
12. Синдром диабетической стопы / Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. — М., 1998.
13. Спесивцева В. Г., Мамаева Г. Г., Старосельцева Л. К., Козлова Е. Г. // Тер. арх. — 1989. — Т. 61, № 6. — С. 67—69.
14. Фролов В. М., Пинский Л. Л., Пересадин Н. А., Векслер Х. М. // Пробл. эндокринолог. — 1991. — Т. 37, № 5. — С. 22—24.
15. Abbot N. C., Beck J. S., Wilson S. B., Khan F. // Clin. Auton Res. — 1993. — Vol. 3, N 3. — P. 189—193.
16. Anand P., Terenghi G., Warner G., Kopelman P. // Nature Med. — 1996. — Vol. 2, N 6. — P. 703—707.
17. Borel J. P., Maquart F. X., Gilly P., Randoux A. // Pathol. Biol. — 1984. — Vol. 32, N 2. — P. 107—114.
18. Ciso M., Wsikowa R., Sporniak M. et al. // Kinderarztl. Prax. — 1989. — Vol. 57, N 1. — P. 23—27.
19. Contreras I., Reiser K. M., Martinez N. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 5. — P. 832—835.
20. Dominiczak M. H., Bell J., Cox N. H. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 13, N 5. — P. 468—472.
21. Fagrell B., Hermansson I. L., Karlander S. G. // Acta Med. Scand. — 1984. — Vol. 687 — Suppl. — P. 25—28.
22. Ford I., Malik R. A., Newrick P. G. et al. // Thrombos. Haemostas. — 1992. — Vol. 68, N 6. — P. 628—633.
23. Forst T., Pflutzner A., Kann P. et al. // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12, N 10. — P. 874—879.
24. Forst T., Pflutzner A., Bauersachs R. et al. // J. Diabet. Compl. — 1997. — Vol. 11, N 5. — P. 291—297.
25. Fuh G. M., Bensch K., Karasek M. A., Kramer R. H. // Microvasc. Res. — 1986. — Vol. 32, N 3. — P. 359—370.
26. Giannini S., Mohan S., Kasuya J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79, N 6. — P. 1824—1830.
27. Guillor B., Poirier J. L., Herisson C. et al. // J. Mal. Vasc. — 1990. — Vol. 15, N 1. — P. 37—40.
28. Hanna W., Friesen D., Bombardier C. et al. // J. Am. Acad. Dermatol. — 1987. — Vol. 16, N 3. — P. 546—553.
29. Inoue W., Tomino Y., Miura M. et al. // Acta Pathol. Jpn. — 1986. — Vol. 36, N 8. — P. 1181—1189.
30. International Consensus on the Diabetic Foot. — Noordwijk-erhout, 1999.
31. Jin D. K., Kim Y., Mauer M. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1998. — Vol. 31, N 2. — P. 293—300.
32. Johnson P. C., Doll S. C. // Diabetes. — 1984. — Vol. 33, N 3. — P. 244—250.
33. Katz M. A., McCuskey P., Beggs J. L. et al. // Ibid. — 1989. — Vol. 38, N 10. — P. 1245—1250.
34. Kennedy W. R., Wendelschafer-Crabb G., Johnson T. // Neurology. — 1996. — Vol. 47, N 4. — P. 1042—1048.
35. Kolbe M., Kaufman J. L., Friedman J. et al. // Connect. Tissue Res. — 1990. — Vol. 25, N 1. — P. 77—85.
36. Koscielny J., Latza R., Wolf S. et al. // Clin. Hemorheol. Microcirculat. — 1998. — Vol. 19, N 2. — P. 139—150.
37. Labat-Robert J., Robert L. // Exp. Gerontol. — 1988. — Vol. 23, N 1. — P. 5—18.
38. Leutenegger M., Birembaut P., Poynard J. P. et al. // Pathol. Biol. — 1983. — Vol. 31, N 1. — P. 45—48.
39. Levy D. M., Karanth S. S., Springall D. R., Potak J. M. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 7. — P. 427—433.
40. Lindberger M., Schroder H. D., Schultzberg M. et al. // J. Neurol. Sci. — 1989. — Vol. 93. — P. 289—296.
41. Looft M. A., Lamme E. N., Mekkes J. R. et al. // Arch. Dermatol. Res. — 1999. — Vol. 291. — P. 93—99.
42. Lurbe A., Fioretto P., Mauer M. et al. // Kidney Int. — 1996. — Vol. 50, N 5. — P. 1684—1693.
43. Lyons T. J., Kennedy L. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28, N 1. — P. 2—5.
44. Mackel R. // Brain. — 1989. — Vol. 112. — P. 1359—1376.
45. Malik R. A., Newrick P. G., Sharma A. K. et al. // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 2. — P. 92—102.
46. Meier M., Caspary L., Creutzig A., Alexander K. // Int. J. Microcirculat. Clin. Exp. — 1997. — Vol. 17, N 4. — P. 190—197.
47. Monnier V. M., Bautista O., Kenny D. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 4. — P. 870—880.
48. Muretto P. // Pathologica. — 1997. — Vol. 89, N 3. — P. 274—281.
49. Odetti P., Fogarty J., Sell D. R., Monnier V. M. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41, N 2. — P. 153—159.
50. Pazos-Moura C. C., Moura E. G., Bouskela E. et al. // Clin. Physiol. — 1990. — Vol. 10, N 5. — P. 451—461.
51. Properzi G., Francavilla S., Poccia G. et al. // J. Pathol. — 1993. — Vol. 169, N 2. — P. 269—277.
52. Properzi G., Terenghi G., Gu X. H. et al. // J. Pathol. — 1995. — Vol. 175, N 2. — P. 243—252.
53. Rayman G., Malik R. A., Sharma A. K., Day J. L. // Clin. Sci. — 1995. — Vol. 89, N 5. — P. 467—474.
54. Robert L., Jacob M. P., Frances C. et al. // Mech. Ageing Dev. — 1984. — Vol. 28. — P. 155—166.
55. Rogers D. G., White N. H., Santiago J. V. et al. // Diabetes Care. — 1986. — Vol. 9, N 5. — P. 453—459.
56. Rotella C. M., Zonefrati R., Toccafondi R. S., D'Alessandro A. // Horm. Metab. Res. — 1981. — Vol. 13, N 10. — P. 565—569.
57. Sakata N., Meng J., Jimi S. et al. // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. — 1995. — Vol. 32, N 5. — P. 336—343.
58. Sell D. R., Monnier V. M. // J. Clin. Invest. — 1990. — Vol. 85, N 2. — P. 380—384.
59. Sell D. R., Nagaraj R. H., Grandhee S. K. et al. // Diabetes Metab. Rev. — 1991. — Vol. 7, N 4. — P. 239—251.
60. Sell D. R., Lapolla A., Odetti P. et al. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41, N 10. — P. 1286—1292.
61. Sell D. R., Carlson E. C., Monnier V. M. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36, N 10. — P. 936—941.

62. Sell D. R., Prime M., Schafer I. A. et al. // *Mech. Ageing Dev.* — 1998. — Vol. 105, N 3. — P. 221–240.
63. Seppala B., Sorsa T., Ainamo J. // *J. Periodontol.* — 1997. — Vol. 68, N 12. — P. 1237–1245.
64. Shami S. K., Chittenden S. J. // *Diabetes Res.* — 1991. — Vol. 17, N 4. — P. 157–168.
65. Sorensen V. B., Rossing P., Tarnow L. et al. // *Clin. Sci.* — 1998. — Vol. 95, N 6. — P. 709–717.
66. Spitzer A., Lang E., Birklein F. et al. // *Funct. Neurol.* — 1997. — Vol. 12. — P. 115–122.
67. Sternberg M., Cohen-Forterre L. // *Diabet. Metab.* — 1985. — Vol. 11, N 1. — P. 27–50.
68. Sueki H. // *J. Cutan. Pathol.* — 1987. — Vol. 14, N 4. — P. 217–222.
69. *Textbook of Diabetes* / Eds J. C. Pickup, G. Williams. — London; Vienna, 1991. — P. 641–644.
70. Thomas M., Kusielewicz D., Jagueux M., Ben Hamed Y. // *Sem. Hôp.* — 1983. — Vol. 59, N 49. — P. 3421–3426.
71. Tilton R. G., Pugliese G., Faller A. M. et al. // *J. Diabet. Compl.* — 1992. — Vol. 6, N 3. — P. 187–196.
72. Zaugg-Vesti B. R., Franzeck U. K., von Ziegler C. et al. // *Int. J. Microcirculat. Clin. Exp.* — 1995. — Vol. 15, N 4. — P. 193–198.

Поступила 06.04.2000

## ◆ РЕЦЕНЗИЯ

© В. А. ПРИВАЛОВ, 2001

УДК 616. 441 (049. 32)

С. Б. Пинский, А. П. Калинин, В. А. Белобородов, И. М. Кругляков, В. В. Дворниченко.  
**РЕДКИЕ ОПУХОЛИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ШИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. — ИРКУТСК, 1999. — 206 С.**

Книга проф. С. Б. Пинского и члена-корр. РАМН А. П. Калинина и соавт. о редких заболеваниях и опухолях щитовидной железы является чрезвычайно важным и полезным пособием для практических врачей. Обобщение опыта, получение дополнительной информации и новых знаний о редких заболеваниях помогут избежать ошибок в диагностике и лечении этого сложного контингента больных.

В разделе "Неэпителиальные опухоли" авторы объединили различные виды сарком, опухоли, развивающиеся из сосудов и лимфоидных элементов. Особое внимание уделено ретикуло-саркоме, которая на ранних стадиях не отличается от аутоиммунного тиреоидита, но в отличие от него характеризуется агрессивным ростом и чрезвычайно плохим прогнозом. При этом морфологическая верификация лимфосаркомы по биопсийным и цитологическим препаратам из-за частого сочетания с аутоиммунным тиреоидитом затруднена в отличие от других сарком. В лечении лимфосарком важное значение придается ранней диагностике и комбинированному использованию хирургического вмешательства с лучевой и химиотерапией.

Анализируя заболевания и опухоли из аберрантной или эктопированной ткани щитовидной железы, авторы справедливо акцентируют внимание на нераспознанных метастазах скрытого высокодифференцированного рака щитовидной железы, принимаемых за зоб добавочных желез. Необходимо четко разграничивать эктопию ткани щитовидной железы от добавочной аберрантной ткани. Чаще всего эктопию связывают с зобом корня языка и щитовидного протока. Описаны редкие наблюдения эктопированного зоба в трахее, гортани, пищеводе, сердце, желчном пузыре, легких и др. Особо следует отметить зоб яичника или тератому его, содержащую ткань щитовидной железы. При этом зоб яичника может проявляться тиреотоксикозом и малигнизироваться.

Хемодектомы чаще всего исходят из каротидных параганглиев, а в щитовидной железе встречаются редко, однако один из авторов монографии (А. П. Калинин, 1969) описал и детально проанализировал 7 случаев данного заболевания. Авторы справедливо отмечают, что в связи с анатомической близостью ка-

ротидных параганглиев и щитовидной железы необходимо проводить их четкое разграничение.

Представляет несомненный интерес раздел о множественной эндокринной неоплазии, где четко и аргументированно приведены подробные сведения с анализом собственного клинического материала и множественными ссылками на публикации других авторов.

Говоря о туберкулезе и сифилисе щитовидной железы, авторы приводят в основном публикации прошлых лет, однако социальное неблагополучие сегодняшней России делает эту проблему чрезвычайно актуальной.

Грибковые поражения щитовидной железы особенно редки, но на фоне сниженной реактивности организма опасность такого заражения весьма вероятна.

Амилоидоз щитовидной железы является, как правило, проявлением общего амилоидоза, и очень спорным остается вопрос о первичном амилоидозе самой щитовидной железы.

Лимфогранулематоз, или болезнь Ходжкина — системное лимфопролиферативное заболевание с прогрессирующим течением, которое может поражать и щитовидную железу. Однако изолированный лимфогранулематоз ее встречается редко, и только в этом случае показано оперативное лечение, а остальных — лучевая и химиотерапия.

Среди других системных заболеваний с поражением лимфатических узлов и возможным вовлечением щитовидной железы представляет интерес саркоидоз. Частота распространения его в последние годы постоянно возрастает. При своевременной и правильной диагностике — лечение консервативное. В то же время при изолированном поражении щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов возможно оперативное вмешательство с последующей химиотерапией.

В целом монография написана хорошим языком, легко и с интересом читается. Она, несомненно, будет полезна всем, кто интересуется патологией щитовидной железы. Это еще один шаг в изучении редких заболеваний. Представленная монография существенным образом отличается от первого издания этих авторов ("Редкие опухоли щитовидной железы"), выпущенного в 1989 г. Она не просто дополнена, а содержит совершенно новые разделы.

В. А. Привалов (Челябинск)