

чивость к ИМ у больных СД2 русской (московской) популяции необходимы дополнительные исследования на больших выборках и с более строгим контролем физических, клинических и метаболических параметров в группах "случай" и "контроль", чтобы свести к минимуму маскирующее влияние негенетических факторов риска ИМ при СД. Однако, кроме отмеченных выше субъективных, имеется и ряд объективных моментов, вносящих свой вклад в неопределенность результатов подобного рода исследований. Самым важным из них является, на наш взгляд, наличие не только локальной ренин-ангиотензиновой системы [4], но и альтернативного пути образования ангиотензина II, особенно в тканях сердца [18, 21]. Так, другая карбоксипептидаза — химаза сердца — обуславливает образование около 90% этого высокоактивного пептида в миокарде левого желудочка, являясь также основным его продуцентом и в других тканях организма человека [11]. Более того, недавно обнаружен новый механизм регуляции образования ангиотензина II в сердечной мышце с участием эндогенных ингибиторов как ACE, так и химазы [12]. Поэтому неудивительно, что в большинстве работ, посвященных изучению генетической предрасположенности к сосудистой патологии вообще, ген ACE не признается главным фактором предрасположенности или устойчивости к микро- и макроангиопатиям. Тем не менее, хотя вклад полиморфных маркеров этого гена в этиопатогенез сердечно-сосудистой патологии пока трудно оценить, его существование не вызывает сомнений. Разрешение многих вопросов и противоречий относительно роли генетических факторов риска ИМ, особенно при таком этиологически мультифакториальном и генетически полигенном заболевании, как СД2, лежит, скорее всего, в комплексном подходе с использованием полиморфных маркеров нескольких генов-кандидатов.

Выводы

1. Выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости аллеля D гена ACE и особенно к уменьшению частоты встречаемости аллеля I и содержащих его генотипов у перенесших ИМ больных СД2 по сравнению с больными без ИМ. На фоне высокой распространенности аллеля D и гомозиготности по нему в общей популяции это

указывает скорее на защитную роль аллеля I, чем на предрасполагающее к ИМ влияние аллеля D.

2. Недостоверность различий между группами "случай" и "контроль" в распределении аллелей и генотипов гена ACE может свидетельствовать если не об отсутствии, то о весьма слабой связи этого полиморфного маркера с генетической предрасположенностью к ИМ у больных СД2 в московской популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демуров Л. М., Чистяков Д. А., Чугунова Л. А. и др. // Молекул. биол. — 1997. — Т. 31, № 1. — С. 59—62.
2. Anokhin E., Dedov I., Demurov L. et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. A276.
3. Cambien F., Poirier O., Lecerf L. et al. // Nature. — 1992. — Vol. 359. — P. 641—644.
4. Dzau V. J., Re R. // Circulation. — 1994. — Vol. 89. — P. 493—498.
5. Evans A. E., Poirier O., Kee F. et al. // Q. J. Med. — 1994. — Vol. 87. — P. 211—214.
6. Haberhosh W., Weis T., Schwartz O. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 458—460.
7. Henderson A. // Lancet. — 1996. — Vol. 348, Suppl. 1. — P. s1—s4.
8. Johns M. B., Paulus-Thomas J. E. // Anal. Biochem. — 1989. — Vol. 80. — P. 276—278.
9. Kannel W. B., McGee D. I. // Diabet. Care. — 1979. — Vol. 2. — P. 120—126.
10. Keavney B. D., Dudley C. R. K., Stratton I. M. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 948—952.
11. Kinoshita A., Takeshita M., Sasaguri M. et al. // Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 16-th Proceedings, — Glasgow, 1996. — Abstr. 0472.
12. Kokkonen J. O., Saarinen J., Kovanen P. T. // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 1455—1453.
13. Kondratiev Y., Demurov L., Chugunova L. et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. A296.
14. Kondratiev Y., Demurov L., Chugunova L. et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 40, Suppl. 1. — P. A522.
15. Lindpainter K., Pfeffer M. A., Kreutz R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332. — P. 706—711.
16. McCarthy D., Zimmet P. Diabetes 1994 to 2010: Global Estimates and Projections. (International Diabetes Institute) — Melbourne, 1994.
17. Nathan D. M., Meigs J., Singer D. E. // Lancet. — 1997. — Vol. 350, Suppl. 1. — P. s14—s19.
18. Nishimura H., Hoffmann S., Baltatu O. et al. // Kidney int. — 1996. — Vol. 55, Suppl. — P. S18—S23.
19. Rigat B., Hubert C., Corvol P. et al. // Nucl. Acids Res. — 1992. — Vol. 20. — P. 1433.
20. Ruiz J., Blanche H., Cohen N. et al. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 3662—3665.
21. Urata H., Boehm K. D., Philip A. et al. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 1269—1281.
22. Walsh P., Metzger D., Higuchi R. // BioTechniques. — 1991. — Vol. 10. — P. 506—513.
23. Winkelmann B. R., Nauck M., Klein B. et al. // Ann. intern. Med. — 1996. — Vol. 125. — P. 19—25.

Поступила 24.12.97

© Г. Н. РАХИМОВА, З. С. АКБАРОВ, 1998

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-07:616.153.962.4

Г. Н. Рахимова, З. С. Акбаров

ГЛИКИРОВАННЫЙ ФИБРИНОГЕН В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ СТАДИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Отделение диабетологии (руководитель — канд. мед. наук З. С. Акбаров) Института эндокринологии АН Республики Узбекистан, Ташкент

Содержание гликированного фибриногена (ГФ) и гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}) изучено у 80 больных сахарным диабетом обоих типов в возрасте от 16 до 66 лет с длительностью заболевания от 2 нед до 35 лет в стадии

The levels of glycated fibrinogen (GF) and glycated hemoglobin Hb A_{1c} are measured in 80 diabetics aged 16–66 years with disease duration of 2 weeks to 35 years during compensated stage (HbA_{1c} < 7.5%) and in 49 normal subjects. During com-

компенсации ($Hb A_{1c} < 7,5\%$) и у 49 практически здоровых лиц. Выявлено, что у больных с микроальбуминурией (начальной нефропатией) в условиях компенсации диабета обоих типов уровень ГФ в крови выше, чем у больных с нормоальбуминурией. Содержание $Hb A_{1c}$ не зависит от степени протеинурии. Содержание ГФ достоверно коррелирует с гликемией ($r = 0,6$; $p < 0,05$), содержанием $Hb A_{1c}$ ($r = 0,9$; $p < 0,05$), агрегацией тромбоцитов ($r = 0,9$; $p < 0,05$), фибринолитической активностью ($r = -0,4$; $p < 0,05$), не зависит от содержания фибриногена. $Hb A_{1c}$ коррелирует с гликемией ($r = 0,5$), агрегацией тромбоцитов ($r = 0,4$; $p < 0,05$), не зависит от фибринолитической активности. Стойкое повышение содержания ГФ (более $0,06$ ммоль $FA/10$ мг) у больных СД обоих типов является показателем повышенного риска возникновения микроальбуминурии и прогрессирования диабетической нефропатии.

Одним из важнейших механизмов патогенного действия высокой концентрации глюкозы является гликирование (избыточное неферментативное гликозилирование) белков. Накопление как обратимых, так и конечных продуктов гликирования оказывает повреждающее действие на почечные структуры, способствует поддержанию гиперfiltrации [1, 15]. Гликирование структурных белков мезангия и базальной мембраны (МБ) клубочков приводит в конечном итоге к нарушению синтеза их основных компонентов, снижению зарядо- и размероселективности БМ, нарушению ее инфраструктуры и утолщению. Степень накопления начальных и конечных продуктов гликирования зависит от степени тяжести диабетических ангиопатий.

Кроме того, прямое связывание гликированных белков клетками эндотелия также вызывает резкое уменьшение активности тромбомодулина, что может ускорить агрегацию тромбоцитов и способствовать образованию тромба в диабетических сосудах.

Одним из обратимых гликированных белков, обнаруженных в БМ почечных клубочков при сахарном диабете (СД) в повышенном количестве, является гликированный фибриноген (ГФ). Фибриноген — это белок с периодом полураспада 3—4 дня, занимающий центральную позицию в свертывании крови. Известно, что при СД избыточное неферментативное гликозилирование изменяет биологическую функцию этого белка, снижая восприимчивость фибрина к расщеплению плазмином [5]. Сниженное расщепление модифицированного фибриногена *in vivo* объясняет его накопление в тканях, наиболее поражаемых осложнениями диабета. ГФ может образовывать глюкозопроизводные межмолекулярные поперечные связи с сосудистым коллагеном или основной мембраной [5], т. е. утолщать указанные структуры. ГФ может также служить сигналом предпочтительного поглощения этого белка клетками эндотелия сосудов. При иммуногистохимическом исследовании почки, пораженной диабетом, был обнаружен фибрин в мембране основания гломерулярных сосудов. Устойчивость этого фибрина или продуктов его расщепления, откладывающихся в клубочках в результате их повышенной проницаемости, может приводить к окклюзии сосудов и постепенному гломерулярному

выпадению при диабете. Местная реакция на мезангиальное и эндотелиальное улавливание ГФ может вести к увеличению мезангия, характерного для диабета, и представлять начальную фазу развития узелка Kimmelsteil—Wilson.

пensation of both diabetes types, GF level in the blood of patients with microalbuminuria (initial nephropathy) is higher than in patients with normoalbuminuria. The content of $Hb A_{1c}$ does not depend on proteinuria. GF content is in good correlation with glycemia ($r = +0.6$, $p < 0.05$), content of $Hb A_{1c}$ ($r = +0.9$, $p < 0.05$), platelet aggregation ($r = +0.9$, $p < 0.05$), and fibrinolytic activity ($r = -0.4$, $p < 0.05$), but not with fibrinogen content. $Hb A_{1c}$ correlates with glycemia ($r = +0.5$) and platelet aggregation ($r = +0.4$, $p < 0.05$) but not with fibrinolytic activity. A stable increase of GF content over 0.06 mmole $FA/10$ mg in patients with both types of diabetes signals a high risk of microalbuminuria and progress of diabetic nephropathy.

Эти предположения были подтверждены в работе Т. Мусагами и соавт. в 1990 г. [13]. Авторы *in vitro* обнаружили, что гликирование фибриногена изменяет его биологические функции. Фибрин, приготовленный из ГФ, показал значительную стойкость к расщеплению плазмином. *In vivo* авторы изучали распределение ГФ в корковом веществе почки крыс. Меченный йодом ГФ и негликированный фибриноген крысы вводили крысам с диабетом, индуцированным стрептозоцином, и контрольным крысам. И у контрольных животных, и у крыс с диабетом степень сохранения ГФ в корковом веществе была значительно выше, чем степень сохранения негликированного фибриногена. Поэтому авторы предполагают, что отчасти ГФ может быть причиной таких диабетических микроангиопатических поражений, как гломерулосклероз.

На основании вышесказанного была определена цель исследования: определение содержания ГФ у больных СД в зависимости от наличия и степени тяжести диабетической нефропатии (ДН).

Материалы и методы

Обследовано 80 больных СД (38 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 14 до 70 лет с длительностью заболевания от 2 нед до 35 лет. Поскольку ГФ зависит от уровня гликемии, изучение зависимости ГФ от степени тяжести ДН проводили у больных СД в стадии компенсации ($Hb A_{1c} < 7,5\%$). Инсулинзависимый СД (ИЗСД) наблюдался у 32 больных, инсулиннезависимый СД (ИНСД) — у 48 больных. В качестве контроля обследовано 49 практически здоровых лиц (26 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 2 до 67 лет.

У каждого обследуемого определяли содержание $Hb A_{1c}$ по [7] в модификации [4], ГФ по [11] в модификации авторов, общий фибриноген, фибринолитическую активность, агрегацию тромбоцитов. Стадии развития ДН оценивали по классификации С. Mogensen [12] на основании данных ренограммы, экскреции альбумина с мочой

с помощью тест-полосок для мочи "Micral-Test II" ("Boehringer Mannheim", Германия), протеинурии, клинического обследования. Больные ИЗСД и ИНСД на основании экскреции альбумина с мочой были разделены на 3 группы: 1-я — нормоальбуминурия (НА): концентрация альбумина в моче менее 20 мг/л; 2-я — микроальбуминурия (МА): концентрация альбумина в моче 20—200 мг/л; 3-я — макроальбуминурия или выраженная протеинурия (ВП): концентрация альбумина в моче выше 200 мг/л.

Больных с инфекциями мочевыводящих путей и с застойной сердечной недостаточностью в исследование не включали.

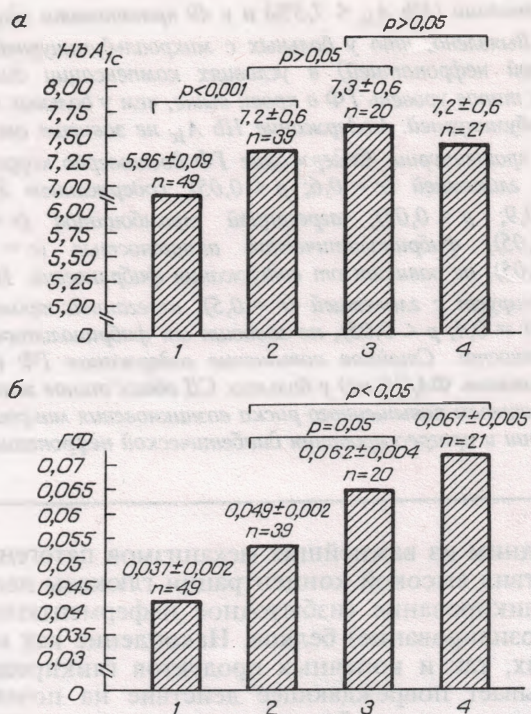
Результаты и их обсуждение

Содержание ГФ у больных СД в стадии компенсации в целом составило $0,063 \pm 0,005$ мкмоль ФА/10 мг, что значительно превышает значения у здоровых лиц ($0,037 \pm 0,002$ мкмоль ФА/10 мг; $p < 0,001$). При проведении анализа выявлена разная степень гликирования фибриногена при различной степени тяжести ДН у больных СД в стадии компенсации. Обнаружено, что содержание ГФ у больных ИЗСД с ВП в 1,3 раза выше, чем с НА ($p = 0,05$), а содержание ГФ у больных с МА в 1,2 раза выше, чем с НА ($p > 0,05$); у больных ИНСД отмечается достоверная разница между содержанием ГФ как в группе с ВП, так и с МА по сравнению с группой больных с НА ($p < 0,05$) (табл. 1).

Содержание ГФ достоверно не различалось в зависимости от типа СД, но особенно высокие показатели ГФ были у больных ИНСД в стадии компенсации в группе с ВП.

Полученные данные согласуются с исследованиями, проведенными в работе [6], где содержание гликированного альбумина у больных СД обоих типов также зависело от степени тяжести ДН. Таким образом, на основании полученных данных можно прийти к выводу, что стойкое повышение содержания ГФ (более 0,06 мкмоль ФА/10 мг) у больных СД обоих типов является показателем повышенного риска возникновения МА и прогрессирования ДН.

Содержание Hb A_{1c} у больных СД в стадии компенсации в целом составило $7,2 \pm 0,4\%$. При анализе содержания Hb A_{1c} в зависимости от степени протеинурии как при ИНСД, так при



Содержание Hb A_{1c} (в %; а) и ГФ (в мкмоль ФА/10 мг; б) у больных СД в стадии компенсации в зависимости от степени протеинурии.

1 — контроль; 2 — НА; 3 — МА; 4 — ВП.

ИЗСД взаимосвязи не выявлено (см. рисунок). В литературе [9, 14] имеются сведения о существовании такой взаимосвязи при проведении одномоментных исследований, но не указано, проводились ли такие исследования с учетом компенсации углеводного обмена. Наши данные согласуются с результатами, полученными П. М. Карабун [3].

Полученные нами результаты о состоянии свертывающей системы крови согласуются с многочисленными публикациями о гиперкоагуляционном состоянии крови больных СД, ухудшающемся с утяжелением диабетических микроангиопатий [1, 2]. Впервые проведен корреляционный анализ содержания ГФ, Hb A_{1c} с содержанием фибриногена, фибринолитической активностью, показателями агрегации тромбоцитов. Не обнаружено взаимосвязи содержания ГФ, Hb A_{1c} с показателями фибриногена (табл. 2). Достоверная обратная корреляция обнаружена между ГФ и фибринолитической активностью ($p = 0,05$). Высокая достоверная положительная корреляция выявлена между ГФ и агрегацией тромбоцитов ($p < 0,001$), меньшая, но достоверная взаимосвязь установлена между Hb A_{1c} и агрегацией тромбоцитов ($p = 0,05$) (см. табл. 2). Также отмечена высокая положительная корреляция ГФ с Hb A_{1c}, с гликемией натощак и со среднесуточной гликемией за предыдущие 3—4 дня. Из табл. 2 видно, что по сравнению с Hb A_{1c} коэффициент корреляции ГФ с гликемией выше.

Известно влияние декомпенсации углеводного обмена и связанного с ним состояния гемокоагуляции на прогноз сосудистых осложнений диабета. По данным А. Krolewski [9] и С. Kullberg [10],

Таблица 1

Содержание ГФ (в мкмоль ФА/10 мг) у больных ИЗСД и ИНСД в стадии компенсации в зависимости от степени протеинурии

Тип СД	НА	МА	ВП
ИЗСД	0,05 ± 0,003 (n = 11)	0,061 ± 0,007 (n = 10) $p > 0,05$	0,064 ± 0,006 (n = 11) $p = 0,05$
ИНСД	0,048 ± 0,003 (n = 28)	0,062 ± 0,006 (n = 10) $p < 0,05$	0,07 ± 0,008 (n = 10) $p < 0,05$

Примечание. Содержание ГФ в контрольной группе составляло $0,037 \pm 0,002$ мкмоль ФА/10 мг. p — достоверность различий с группой с НА.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции (r) ГФ и Hb A_{1c} с некоторыми показателями СД (p < 0,05)

Гликированный белок	Гликемия натощак	Среднесуточная гликемия	Hb A _{1c}	Агрегация тромбоцитов	Фибринолитическая активность	Фибриноген
ГФ	0,6	0,5	0,9	0,9	-0,4	нд
Hb A _{1c}	0,5	0,5	1	0,4	нд	нд

Примечание. нд — недостоверно.

при проведении ретроспективных исследований на протяжении 6 лет и более у 1613 больных ИЗСД обнаружено увеличение частоты МА при увеличении уровня Hb A_{1c} выше 8,1%. Выявление на большом клиническом материале тесной взаимосвязи содержания ГФ с гликемией, Hb A_{1c}, агрегацией тромбоцитов, фибринолитической активностью, степенью протеинурии дает возможность предположить, что ГФ может быть использован как дополнительный признак для определения степени поражения почек при СД.

Выводы

1. У больных с МА (начальной нефропатией) в условиях компенсации диабета уровень ГФ в крови выше, чем у больных с НА.

2. Выявлена достоверная корреляция содержания ГФ с уровнем Hb A_{1c}, гликемией, агрегацией тромбоцитов, фибринолитической активностью.

3. Стойкое повышение содержания ГФ (более 0,06 мкмоль ФА/10 мг) у больных СД обоих типов является показателем повышенного риска возникновения МА и прогрессирования ДН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцов А. В., Шестакова М. В. // Пробл. эндокринол. — 1996. — № 4. — С. 37–42.
2. Ена Я. М., Сушко Е. А., Волковская Т. Г. и др. // Там же. — 1991. — № 5. — С. 64–69.
3. Карабун П. М. // Там же. — 1988. — № 5. — С. 33–37.
4. Abraham E. C., Huff T. A., Cope N. D. et al. // Diabetes. — 1978. — Vol. 27. — P. 931–937.
5. Brownlee M., Vlassara H., Cerami A. // Ibid. — 1983. — Vol. 32. — P. 680–684.
6. Bundschuh I., Jackle-Meyer I., Luneberg E. et al. // Eur. J. clin. Chem. clin. Biochem. — 1992. — Vol. 30, N 10. — P. 651–656.
7. Fluchiger K., Winterhalter K. H. // FEBS Lett. — 1976. — Vol. 71. — P. 356–360.
8. Jay R. H., Jones S. L., Hill C. E. et al. // Diabet. Med. — 1991. — Vol. 8, N 7. — P. 662–667.
9. Krolewski A. S., Laffell H. B., Krolewski M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332, N 19. — P. 1251–1255.
10. Kullberg C. E., Arnqvist H. J. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36, N 10. — P. 961–965.
11. Lufjens A., Velde A. A., Veen E. A., Meer J. // Ibid. — 1985. — Vol. 28. — P. 87–89.
12. Mogensen C., Christensen C., Vittinghus E. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — P. 64–78.
13. Mucarami T., Egawa H., Komiyama Y. et al. // Thromb. Res. — 1990. — Vol. 58, N 1. — P. 23–33.
14. Neri S., Bruno C. M. // Minerva med. — 1995. — Vol. 86, N 1–2. — P. 11–15.
15. Sabbatini M., Sansone G., Uccello F. // Kidney int. — 1992. — Vol. 42. — P. 875–881.

Поступила 17.12.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 666.379-008.64-036.868-085.851]-07

П. И. Сидоров, М. Н. Панков, И. А. Новикова

ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии Архангельской государственной медицинской академии

С целью разработки комплексной программы психосоциальной реабилитации в рамках модели позитивной психотерапии больных сахарным диабетом обследованы 10 мужчин и 11 женщин. Выявлена выраженная социальная и эмоциональная дезадаптация; значимость социальных и эмоциональных актуальных способностей является низкой. Наиболее приемлемыми способами ухода от конфликтов и их переработки больными признаны "бегство в работу" и "бегство в общение". Проанализированы основные семейные концепции пациентов. Предложена программа работы психотерапевта с пациентом (на стационарном и амбулаторном этапах) и его семьей. Позитивный подход приобретает приоритет в связи с необходимостью полноценной адаптации пациентов в окружающей их обстановке.

Ten men and 11 women with diabetes mellitus are examined in order to develop a comprehensive program for psychosocial rehabilitation within the framework of positive psychotherapy model for diabetics. Pronounced social and emotional dysadaptation is detected; the value of social and emotional actual capacities is low. The most acceptable methods for escaping or managing the conflicts for the examinees were "escape into work" and "escape into communication". Main family concepts of the patients are analyzed. A program for psychotherapist's work with patients and their families in an inpatient and outpatient setting is proposed. A positive approach becomes a priority because of the need in full-value adaptation of patients.

Сахарный диабет (СД) является самой распространенной эндокринной патологией [4], развивающейся под воздействием совокупности причин (генетически детерминированных механизмов и неспецифических факторов внешней среды), установить которые пока не всегда представляется возможным [12].

Имеются указания на роль психосоциальных факторов в возникновении и стабильности течения СД [13, 14]. Психическое напряжение (острое или хроническое) может приводить к развитию диабета в результате перенапряжения корковых процессов, растормаживания подкорковых гипоталамических центров, ведущих к нарушению