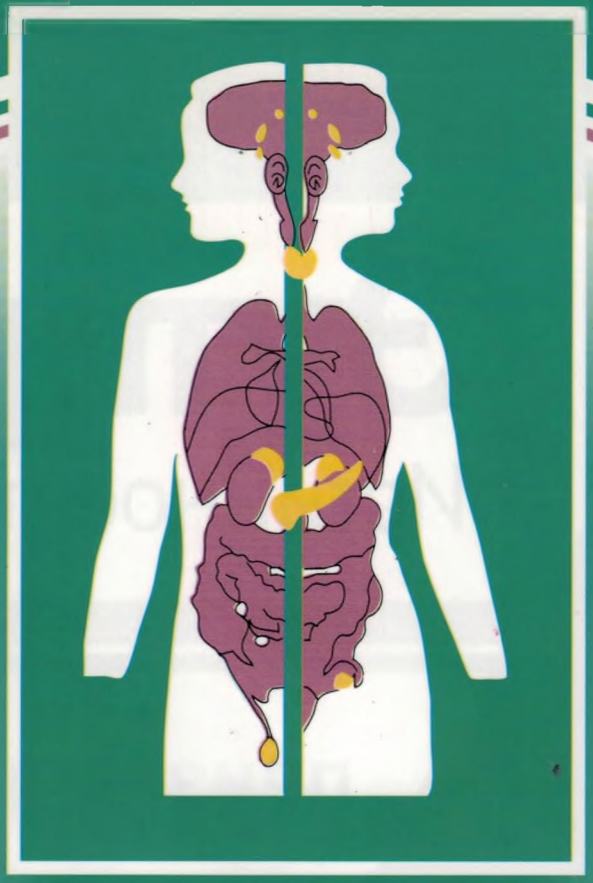
ISSN 0375-9660



ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2. 2004
Том 50

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Эндокринологический научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии" основан в 1955 г.

Материалы, опубликованные в журнале, выборочно публикуются журналом "Neuroscience and Behavioral Physiology"

Журнал включен в следующие информационные издания: ***Biological Abstracts; Biotechnology Research Abstracts; Chemical Abstracts; Excerpta Medica; Index Medicus; International Aerospace Abstracts; Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's International Periodical Directory***

С 1995 г. журнал является членом Европейской ассоциации научных редакторов (EASE)

АДРЕС РЕДАКЦИИ

101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8
Издательство "Медицина"
Тел. (095) 924-12-41

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*
Научные редакторы *Е. И. Адамская, М. Б. Анциферов, В. В. Фадеев*

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40
Факс (095) 928-60-03
Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Редактор *Н. К. Гришина*
Переводчик *Т. А. Чечеткина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *А. Г. Жукова*

Сдано в набор 03.12.2003.
Подписано в печать 16.01.2004.
Формат 60 × 88¹/₈
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 п. л. цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 10,78.
Заказ 258.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство "Медицина", Москва, 101990, Петроверигский пер., 6/8

E-mail: meditsina@mtu-net.ru
WWW страница: www.medlit.ru

Отпечатано в Подольской типографии ЧПК 142110, г. Подольск, ул. Кирова, 25.

ЛР N 010215 от 29.04.97

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71463
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660. Пробл. эндокринологии. Т. 50. 2004. № 2. 1—56

МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2004

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 50 **март—апрель** **2 • 2004**

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
АНЦИФЕРОВ М. Б.
БАБИЧЕВ В. Н.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАНДРОР В. И.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)
ПОТЕМКИН В. В.
СТАРКОВА Н. Т.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

БИБЛИОТЕКА
РОССИЙСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

Колесник Ю. М., Орловский М. А. Панкреатические островки: некоторые аспекты морфологии, физиологии и процессов деструкции при сахарном диабете типа 1 3

Витебская А. В. Клинические синдромы, связанные с SHOX-геном 10

Мишунина Т. М. Компоненты ГАМКергической системы и ее функция в эндокринных железах 15

Бондарь И. А., Климонтов В. В. Гипергомоцистеинемия: фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета 24

Бондарь И. А., Климонтов В. В. Гликозаминогликаны и диабетическая нефропатия 29

Мыскина Н. А., Токмакова А. Ю., Анциферов М. Б. Процесс репарации трофических язв у больных сахарным диабетом 34

Белова Ю. Ю., Марова Е. И., Шамарин В. М., Молитвословова Н. Н. Патология сердечно-сосудистой системы при акромегалии 39

Фадеев В. В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых . . 47

Захаренко Р. В., Сиротин Б. З. К истории изучения зобной болезни на Дальнем Востоке . . 54

CONTENTS

Reviews

Kolesnik Yu. M., Orlovsky M. A. Pancreatic islets: some aspects of morphology, physiology, and destructive processes in type 1 diabetes mellitus 3

Vitebskaya A. V. Clinical syndromes associated with SHOX gene 10

Mishunina T. M. Components of GABAergic system and its function in the endocrine glands 15

Bondar I. A., Klimontov V. V. Hyperhomocysteinemia: a risk factor of vascular complications due to diabetes mellitus 24

Bondar I. A., Klimontov V. V. Glycosaminoglycans and diabetic nephropathy 29

Myskina N. A., Tokmakova A. Yu., Antsiferov M. B. A reparative process of trophic ulcers in patients with diabetes mellitus 34

Belova Yu. Yu., Marova Ye. I., Shamarin V. M., Molitvoslovova N. N. Cardiovascular pathology in acromegaly 39

Fadeyev V. V. Current concepts of the diagnosis and treatment of hypothyroidism in adults 47

Zakharenko R. V., Sirotin B. Z. To the history of goiter disease in the Far East 54

© ИЗДАТЕЛЬСТВО "МЕДИЦИНА", 2004

♦ ОБЗОРЫ

© Ю. М. КОЛЕСНИК, М. А. ОРЛОВСКИЙ, 2004

УДК 612.349.7+616.379-008.64-092.48

Ю. М. Колесник, М. А. Орловский

ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ОСТРОВКИ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИИ, ФИЗИОЛОГИИ И ПРОЦЕССОВ ДЕСТРУКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 1

Кафедра патофизиологии (зав. — проф. Ю. М. Колесник) Запорожского государственного медицинского университета

1. Современные взгляды на развитие, строение и функцию панкреатических островков

У крыс уже на 12-й день эмбрионального развития в поджелудочной железе обнаруживаются небольшие кластеры эндокринных клеток, в которых выявляются инсулин, глюкагон, нейропептид YY (HYY) и панкреатический амилоидный полипептид (амилин) [51], синтезирующиеся на этой стадии вместе. Эндокринные клетки панкреатических островков крысы возникают на 2-й неделе эмбрионального развития в результате метаплазии эпителия протоков поджелудочной железы через ряд промежуточных этапов [51]. Первоначально они начинают синтезировать ряд белков, ответственных за регуляцию синтеза инсулина, глюкагона, соматостатина. Среди этих белков следует выделить PDX-1, активирующий синтез клеткой инсулина [28]. На 16-й день происходит разделение клеток на глюкагон- и инсулинсинтезирующие (пре-α- и пре-β-клетки соответственно). В пре-α-клетках совместно с глюкагоном продолжает синтезироваться HYY, а в пре-β-клетках его синтез прекращается, но начинается экспрессия гена нейропептида Y (НПУ) и усиливается синтез амилина [51]. Этот процесс сопровождается погружением пре-β-клеток внутрь формирующегося островка, окончательно завершающимся на 18-й день внутриутробного развития. Синтез панкреатического полипептида активируется непосредственно перед рождением в отдельной популяции β-клеток, которые постепенно трансформируются в РР-клетки.

В течение своего периода эмбрионального развития β-клетки синтезируют инсулиноподобные факторы роста I и II (ИФР-I, ИФР-II) [34, 36], которые оказывают аутокринное митогенное действие, потенцируемое гормоном роста и плацентарным лактогеном II [39, 54]. Непосредственно после рождения в островках резко снижается продукция ИФР, что приводит к массовому апоптозу β-клеток [36]. После этого состав островка обновляется за счет пролиферации сохранившихся β-клеток [36]. Роль подобной смены клеточных поколений в формировании зрелых островков еще недостаточно ясна.

Количество β-клеток в островке в норме в постэмбриональном периоде зависит от баланса их новообразования и апоптоза, который прежде всего определяется уровнем гликемии [13]. Новообразование β-клеток в основном происходит вследствие активации деления в уже дифференцированных β-клетках [54] и (или) дифференцировки из гипотетических, в норме неделящихся стволовых клеток островков [54]. Показано, что в островках не существует пула как постоянно делящихся клеток, так и клеток в необратимой фазе [17]. Гипергликемия оказывает на β-клетки митогенное действие [67], активируя протеинкиназу С и увеличивая уровень в них цАМФ. Помимо гипергликемии, деление β-клеток может активироваться рядом пептидов: гормоном роста [39], ИФР-I и ИФР-II [34], плацентарным лактогеном [39] и пролактином [17].

При ряде условий, например при сахарном диабете, кроме двух описанных классических путей, может происходить новообразование β- и α-клеток путем метаплазии клеток протоков и δ-клеток за счет активации экспрессии белка-регулятора PDX-1 [28].

Сформированные островки Лангерганса состоят из эндокриноцитов энтодермального происхождения, кровеносных капилляров, симпатических терминалей, эфферентов и афферентов блуждающего нерва, нейронов, глиальных клеток и резидентных тканевых макрофагов [25, 42, 74].

R. Orci и R. Unger [55] показали, что центр островка занимают β-клетки, по периферии располагаются α-клетки, а между этими слоями находятся δ-клетки. α- и δ-клетки входят в центральные области островка по ходу капилляров, образуя дольки, в которых они остаются внешними по отношению к β-клеткам. Кроме того, существуют особые гетероклеточные регионы, в которых все типы клеток располагаются смешанно. Предполагается, что эти регионы функционируют в роли пейсмекеров активности всех островковых клеток, поэтому в современных моделях функционирования островков Лангерганса им отводится ведущая роль [41]. При развитии сахарного диабета типа 1 эти области поражаются в первую очередь, приводя к нарушению межклеточных взаимоотношений в островках, играющих важную роль в процессах регуляции синтеза и секреции островковых гормонов.

β-Клетки, помимо секреции инсулина, С-пептида и незначительного количества проинсулина, продуцируют ГАМК [46], которая образуется с помощью глутаминовой декарбоксилазы [41] и является ингибитором секреции глюкагона α-клетками [46]. Антитела к этому ферменту одними из первых появляются в крови у больных на начальных стадиях сахарного диабета [78].

α-Клетки секретируют глюкагон, а также небольшие количества его предшественника — прогормона глицентина [7]. Совместно с глюкагоном в α-клетках образуется панкреастатин, являющийся ингибитором секреции инсулина [76].

В последние годы показано, что в эндокринодитах островков синтезируется ряд нейропептидов. Некоторые из них образуются в специфических типах клеток (PP-клетки, образующие панкреатический полипептид), другие могут продуцироваться совместно с классическими гормонами в α-, β- и δ-клетках. Среди них выделяются амилин, а также НУУ и НПУ, которые относятся к семейству панкреатического полипептида. НУУ широко представлен в островках и синтезируется практически всеми типами клеток [42]. НПУ в норме мало синтезируется в зрелых островках Лангерганса, где его основными продуцентами являются δ- и PP-клетки [53]. Однако под влиянием глюкокортикоидов в островках резко увеличивается его продукция, в основном за счет активации синтеза пептида в β-клетках [53].

Амилин — полипептид, продуцируемый β-клетками [22] и в значительно меньшей степени δ-клетками [51]. В β-клетках амилин локализуется и секретируется совместно с инсулином в ответ на пищевые стимулы [66]. Основными эффектами этого пептида является подавление продукции инсулина, снижение аргининстимулированной секреции глюкагона [66] и формирование инсулинорезистентности в мышечной, но не в жировой ткани [22, 66]. Недавно получены свидетельства в пользу анорексического действия амилина [66].

Амилин может оказывать токсическое действие на пролиферирующие β-клетки, вызывая в них апоптоз. Его гиперпродукция в трансгенных линиях мышей приводит к возникновению сахарного диабета [38]. Однако инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) не приводит к формированию амилоида в островках и сопровождается пониженной продукцией амилина в результате деструкции β-клеток [19].

Широко представленный в фетальных инсулинсинтезирующих клетках ИФР-II в зрелых островках синтезируется только в δ-клетках, в то время как β- и α-клетки лишь его связывают, но не секретируют [34].

В небольших количествах в островках продуцируется холецистокинин (ХЦК), кальцитонин-ген родственный пептид (КГРП) [60] и некоторые другие пептиды, в том числе и упомянутый выше НПУ. Они участвуют в регуляции секреции классических островковых гормонов и могут активировать капсаицинчувствительные афферентные волокна блуждающего нерва [18].

В островках обнаружены единичные нейроны, содержащие НПУ [58] и нейрональную форму синтазы NO [44]. Предполагается, что продукция NO в норме участвует в регуляции кровотока в островках [44]. T. Uchida и T. Endo в 1989 г. доказали факт наличия в островках глиальных клеток небольших размеров, которые покрывают α-клетки [74].

Островки Лангерганса получают комплексную иннервацию, включающую в себя афференты и холинергические эфференты блуждающего нерва, а также немиелинизированные норадренергические эфференты симпатической нервной системы [42]. В симпатических терминалях совместно с норадреналином содержится НПУ [42], а в парасимпатических наряду с ацетилхолином находится вазоактивный интенстинальный полипептид (ВИП) [42, 57]. Помимо этих двух пептидов, в нервных тканях островков обнаружены КГРП, ХЦК, вещество Р, галанин и окситоцин [29, 47, 60]. Это свидетельствует о сложной, комплексной регуляции эндокринной функции поджелудочной железы, так как полноценный секреторный ответ β-клеток может быть получен только при правильной последовательности воздействия различных групп внеклеточных сигналов [64].

Нервные волокна избирательно контактируют с определенными типами клеток [60]. Так, ВИП-содержащие парасимпатические терминали окружают группы β-клеток по периферии [57], а симпатические терминали (определяемые по наличию тирозиновой гидроксилазы) находятся как снаружи, так и в глубине инсулиниммунопозитивных областей [29], где они могут образовывать тесные контакты с β-клетками [31]. Окситоцинсодержащие нервные окончания контактируют исключительно с β-клетками [47]. Нервные волокна, иммунореактивные к КГРП, веществу Р и галанину, в островках находятся чаще в инсулиниммунонегативных областях, однако среди β-клеток также встречаются единичные терминали, содержащие данные пептиды [29].

Одним из важнейших регуляторов секреторной активности эндокринной части поджелудочной железы является блуждающий нерв (БН). Согласно H. Berthoud и соавт. [14], островки получают эфферентные проекции из дорсального моторного ядра БН. Эфференты БН в островках отвечают за цефалическую фазу секреции инсулина за счет сенситизации β-клеток ацетилхолином и ХЦК [79].

Афференты БН в поджелудочной железе содержат рецепторы к ХЦК типа А (ХЦК-АР) [18] и рецепторы к интерлейкину-1 (ИЛ-1) [15]. Эти волокна поступают в медиальное ядро ЯСТ, а также в дорсальную и вентральную части ретикулярной формации, area postrema и ядро шва [14], что свидетельствует о вовлечении в ответ на изменение состояния островковых клеток широкого круга структур мозга и подчеркивает важность ЦНС в регуляции эндокринной функции поджелудочной железы.

В норме в островках Лангерганса, как и в других тканях организма, присутствует небольшое количество резидентных макрофагов [25], которые являются покоящимися клетками и не участвуют в синтезе цитокинов. Однако, повреждение β-клеток вирусами, токсичными веществами типа стрептозотоцина и аллоксана приводит к активации макрофагов и запуску иммунных реакций [25].

Центральная часть островков обильно снабжена сильно фенестрированными капиллярами, которые образуют густую сеть синусов, что и определяет быстроту реакции островков на метаболические сигналы (глюкозы, аминокислоты) [1], которые в свою очередь способны усиливать кровоток в островках, действуя через центральные, кишечные и

печеночные глюкорецепторы и БН. Кровоток в островках регулируется независимо от кровотока в экзокринной части поджелудочной железы, и его величина определяется комплексным действием нейропептидов, локально секретируемых медиаторов нервной системы (преимущественно норадреналина), NO и тканевой ренин-ангиотензиновой системы [70].

Основными стимуляторами синтеза инсулина являются глюкоза, манноза и лейцин [7]. Регуляция синтеза гормонов осуществляется при участии внутриклеточного Ca^{2+}, который опосредует свое действие через белок-регулятор экспрессии STAT-5, непосредственно активирующий ген препроинсулина [54]. Другой точкой приложения действия регуляторов синтеза инсулина является активация трансляции существующей в цитозоле мРНК на рибосомах, что не требует усиления транскрипции генов [37]. За счет этого механизма осуществляется вторая фаза секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, которая приходится на 20—60-ю минуту [37].

Ингибирующее действие на синтез инсулина хорошо изучено на примере глюкокортикоидов, которые, укорачивая время жизни препроинсулиновой мРНК [59], тем самым снижают продукцию инсулина в β-клетках.

Питательные вещества (глюкоза и аминокислоты), поступающие в β-клетки, в результате своего окисления увеличивают внутриклеточную концентрацию $НАДН_2$, тем самым активируя дыхательную цепь в митохондриях и увеличивая отношение АТФ/АДФ [40]. На β-клетках присутствуют АТФ-чувствительные K^+-каналы, закрывающиеся в условиях увеличения концентрации АТФ, что приводит к деполяризации клетки и открытию потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов L-типа [40]. Приток кальция внутрь клетки активирует ключевой фермент в секреции инсулина — кальций/кальмодулинзависимую протеинкиназу II (CaM-ПК II) [12]. Этот фермент фосфорилирует ряд белков цитоскелета, что приводит к экзоцитозу секреторных гранул [12].

Минимальная концентрация глюкозы, способная вызывать секреторный ответ β-клеток в отсутствие других стимулов, составляет 8—10 ммоль/л [64]. Однако в нормальных условиях β-клетки практически всегда подвержены действию широкого спектра просекреторных гормонов, которые снижают установочную точку к глюкозе. Среди них следует выделить ацетилхолин, ХЦК, гастрининги-бирующий пептид (ГИП), глюкагонподобный пептид-1 (ГПП-1), окситоцин и вазопрессин [42, 49, 64, 79]. Они играют большую роль в цефалической фазе секреции инсулина в ответ на прием пищи еще до поступления глюкозы в кровь и частично обусловливают феномен инкретина [42, 79]. Этот феномен заключается в усиленной продукции инсулина в ответ на оральную нагрузку глюкозой по сравнению с внутривенным введением эквивалентных количеств глюкозы.

Гормоны — активаторы секреции инсулина по механизму действия можно разделить на 2 класса: 1) действующие через активацию гидролиза фосфатидилинозитолов (ацетилхолин и ХЦК) [64]; 2) стимулирующие аденилатциклазу (ГИП, ГПП-1) [49, 64].

Оба класса гормонов синергично усиливают секрецию инсулина при гликемии выше 4,0 ммоль/л, практически не действуя при более низких концентрациях глюкозы [12, 64, 79]. Стимуляция M_1-холино- и ХЦК-В-рецепторов β-клеток вызывает G-белокопосредованную активацию фосфолипазы С (ФЛ-С) [12], которая расщепляет мембранные фосфолипиды на два вторичных посредника — инозитолтрифосфат ($InsP_3$) и диацилглицерол.

$InsP_3$ открывает на мембранах эндоплазматической сети и митохондрий кальциевые каналы [79], вызывая увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [10]. Диацилглицерол активирует протеинкиназу С (ПК-С) [10], которая, как и CaM-ПК II, фосфорилирует белки цитозоля и вызывает экзоцитоз секреторных гранул.

Ряд других гормонов, к которым относятся пролактин [17], гормон роста [8], ВИП [42], вазопрессин и окситоцин [23], ТТГ и опиоидные пептиды [8] также способны стимулировать секрецию инсулина при непосредственном действии на β-клетки. Механизмы реализации их эффектов еще недостаточно изучены, но, по всей видимости, они так или иначе связаны с Ca^{2+}- или цАМФ-зависимой активацией протеинкиназ и фосфорилированием белков цитоскелета.

К гормонам — ингибиторам секреции — относятся норадреналин и НПУ, которые через β_2-адренорецепторы и Y1-рецепторы соответственно подавляют глюкозовызванную секрецию инсулина β-клетками [31, 42], не вызывая при этом изменений в базальном уровне секреции.

В последнее время большое внимание уделяется недавно открытому регулятору пищевого поведения — лептину, который синтезируется в адипоцитах [27]. Лептин является сигналом отрицательной обратной связи из жировой ткани в поджелудочную железу, формируя, таким образом, по мнению H. Fehmann и соавт. [27], адипозоинсулярную ось. Эффект лептина реализуется через ингибирование увеличения внутриклеточной концентрации цАМФ [10] и Ca^{2+} [27]. Инсулин также способен оказывать аутокринное ингибиторное влияние на свою секрецию через собственные рецепторы на β-клетках, усиливая захват Ca^{2+} эндоплазматической сетью [77].

На основании перечисленных данных H. Rasmussen и соавт. [64] предложили модель регуляции секреции инсулина в физиологических условиях. Согласно их предположению, секреция инсулина протекает в 3 фазы: цефалическую, раннюю кишечную и позднюю кишечную. Основным событием, происходящим в первые 2 фазы, является перенос ПК-С на мембрану в Ca^{2+}-чувствительной конформации, что не сопровождается увеличением уровня внутриклеточного Ca^{2+}. Согласно W. Zawalich и соавт. [79], за цефалическую фазу отвечает ацетилхолин, высвобождающийся из окончаний БН в островках Лангерганса. В поздней кишечной фазе происходит глюкозостимулированное повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} и как следст-

вие активация СаМ-ПК II и ПК-С, что и приводит к секреции инсулина.

Клетки островков образуют между собой 3 типа коммуникаций: десмосомы, плотные и щелевидные контакты [7]. С помощью последних формируется функциональный синцитий островка: электрическое возбуждение одних клеток легко передается другим, позволяя островку реагировать как единому целому (концепция островок — мини-орган) [7]. Кроме того, синтезируемые эндокриоцитами гормоны способны действовать паракринно и аутокринно, усиливая интеграцию островковых клеток.

Основываясь на взаимном ингибирующем действии ГАМК и панкреастатина, секретируемых с инсулином и глюкагоном, а также на наличии щелевых контактов между клетками, J. Koeslag и P. Saunders [41] в 1997 г. предложили математическую модель "Daisyworld ("мир черных и белых маргариток"), расширяющую и дополняющую классическую концепцию островок — мини-орган. Согласно этой модели синцитии (α-β)-клеток могут продуцировать либо инсулин, либо глюкагон. За счет паракринного действия ГАМК и панкреастатина эти синцитии играют роль "водителей ритма" внутри островка. В эугликемическом состоянии вероятность продукции синцитием инсулина и глюкагона равны. При потреблении пищи или введении глюкозы происходит усиление секреции инсулина с ГАМК и как следствие снижение секреции глюкагона. Гипогликемия оказывает прямо противоположное действие, растормаживая α-клетки и тормозя β-клетки. Таким образом, эта модель более глубоко описывает регуляцию синтеза гормонов в островках, однако она не является полной, так как не учитывает влияние ЦНС и других типов гормонпродуцирующих клеток островков.

2. Механизмы деструкции панкреатических островков при сахарном диабете типа 1

Известно, что морфологическим субстратом ИЗСД является воспаление, локализующееся в островке Лангерганса, приводящее к деструкции β-клеток и дисфункции остальных клеточных типов. Это воспаление имеет аутоиммунный характер (аутоиммунный инсулит АИ) и вызывает гибель β-клеток, преимущественно путем апоптоза [50, 69].

Большую роль в изучении патогенеза АИ сыграли различные модели ИЗСД. Одной из наиболее распространенных моделей является линия мышей NOD (Non-Obese Diabetic mice — диабетические мыши без ожирения) [32]. У мышей этой линии спонтанно развивается аутоиммунный диабет, имеющий очень много сходных иммунологических черт с ИЗСД у человека [72]. К преимуществам исследований на линии NOD относятся возможность блокады цитокинов специфическими антисыворотками и изучение последующих изменений в развитии и течении заболевания [61]. Именно таким методом получены многие данные о роли отдельных цитокинов (ИЛ, фактора некроза опухолей — ФНО, интерферона-γ — ИФ-γ) в патогенезе АИ [20].

Другим широко используемым методом изучения АИ является аллотрансплантация островков Лангерганса между различными генетическими линиями, содержащими дефект того или иного гена (белков гистосовместимости — ГКГС, цитокинов и др.) с последующим изучением реакций отторжения [69]. Помимо перечисленных моделей, в исследованиях используются классические стрепто-зотоциновые и аллоксановые модели диабета, сходные с ИЗСД человека.

С помощью этих моделей в настоящее время показано, что при ИЗСД происходят изменения как в клеточном, так и в гуморальном звене иммунитета.

Основными типами антител, выявляемых при ИЗСД в крови пациентов, являются антитела к цитоплазматическим компонентам β-клеток — ICA (например, к глутаминовой декарбоксилазе [78]). Эти антитела появляются задолго до клинических проявлений диабета и позволяют проводить его раннюю диагностику [2]. Хотя их роль в развитии сахарного диабета остается не до конца выясненной, в дальнейшем прогрессировании заболевания они, по всей видимости, не играют решающей роли [16]. Об этом свидетельствует ряд данных.

1. Не все обнаруживаемые антитела являются β-цитотропными, часть из них действует на другие островковые клетки [33]. Это не позволяет объяснить избирательное прогрессирование деструкции β-клеток при сохранении и даже пролиферации остальных клеточных типов.

2. Число циркулирующих В-лимфоцитов, коммитированных к синтезу противоостровковых антител, у пациентов с ИЗСД очень мало [52].

3. При развитии диабета частота выявления противоостровковых антител снижается от 80% (для недавно заболевших людей) до 50% и ниже (у лиц с длительным течением заболевания) [78].

Вместе с тем аутоантитела играют важную роль в возникновении осложнений сахарного диабета. Так, при автономной диабетической полинейропатии выявляются аутоантитела к компонентам нервных волокон, что, по-видимому, и является ее причиной [63]. Они также могут играть роль в нарушении функции β-клеток вследствие повреждения нервного аппарата самих островков. При этом снимается сенситизирующее действие ацетилхолина и других нейропептидов, высвобождающихся из окончаний БН, что приводит к нарушению синтеза и секреции инсулина [42].

Недостаточно изученным является тот факт, что при диабете увеличивается количество $CD5^+$-В-лимфоцитов [52], на которые не действуют классические механизмы уничтожения аутореактивных клеток [9].

Инфильтрированные вследствие развития АИ островки Лангерганса содержат в порядке убывания их количества следующие типы иммунокомпетентных клеток: T_8-лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты), резидентные островковые макрофаги, T_4-лимфоциты (хелперы типа 1) и T_4-2-лимфоциты (хелперы типа 2) [32, 50]. T_4-1-лимфоциты отличаются от T_4-2-лимфоцитов способностью продуцировать ИФ-γ, который стимулирует реак-

ции клеточного иммунитета и подавляет гуморальный иммунитет [9].

Т-лимфоциты играют важную роль в инициации и дальнейшем развитии аутоиммунного процесса, приводящего к уничтожению инсулинсинтезирующих клеток островков [72]. При этом основная роль принадлежит T_8-лимфоцитам (цитотоксическим), в то время как T_4-лимфоциты (особенно типа 2) имеют второстепенное значение [32]. Цитотоксические реакции развиваются на фоне АИ и протекают при участии антигенпредставляющих клеток (АПК), функции которых при ИЗСД выполняют не только макрофаги [80], но и эндотелий сосудов [9], экзокринные клетки ацинусов [56] и T_4-лимфоциты [9]. Т-клетки играют большую роль в формировании диабета, что показали B. Boitard и соавт., которые с помощью тимэктомии и введения антител к CD4 защищали мышей линии NOD от развития диабета [16].

Начальное повреждение β-клеток прежде всего уменьшает количество транспортеров глюкозы GLUT-2 на их плазматической мембране [21]. Это снижает чувствительность β-клеток к глюкозе и приводит к уменьшению продукции инсулина еще до начала процесса деструкции [21]. Кроме того, высвобождающиеся при повреждении внутриклеточные ферменты и биологически активные вещества (продукты перекисного окисления липидов — ПОЛ), активируют резидентные макрофаги островков [11] и привлекают мононуклеары из кровотока [25]. При этом макрофаги, изначально предназначенные для очищающей функции [25], начинают синтезировать ряд цитокинов, обусловливающих все последующее развитие АИ [11, 62]. Основными из этих цитокинов являются ИЛ-1β и ФНОα [65]. Помимо цитокинов, макрофаги начинают в больших количествах синтезировать НПУ [26], который, действуя аутокринно, усиливает продукцию ФНОα и ИЛ-1β [35], а также подавляет синтез и секрецию инсулина [49].

Важная роль ФНОα в индукции диабета подтверждается опытами с блокадой этого фактора антителами у мышей линии NOD, что защищает их от развития ИЗСД [20].ФНОα действует на афферентные волокна БН, опосредуя таким образом ряд центральных эффектов, выражающихся в изменении активности нейронов структур, имеющих отношение к регуляции потребления пищи и энергетического баланса [18]. Кроме того, ФНОα способен аутокринно влиять на макрофаги, потенцируя их активацию и усиливая синтез NO и ИЛ-1β [1 1].

ИЛ-1β уже непосредственно влияет на β-клетки, на которых экспрессирован первый тип его рецепторов [65]. Эффекты ИЛ-1β можно разделить на цитозольные (связаные с изменением активности ферментов цитозоля) и ядерные (связаные с изменением экспрессии генов). К цитозольным эффектам относятся активация синтеза простагландинов [43], усиление ПОЛ в митохондриях β-клеток [62]; подавление глюкозостимулированной секреции инсулина [24].

Нарушение секреции инсулина в ответ на гипергликемию, по всей видимости, является следствием ингибирования митохондриальных ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы и образовании из нее стимуляторов секреции инсулина, таких как ацетил-КоА и интермедиаты цикла Кребса [24]. Однако этот эффект не является специфичным, так как он характерен и для других β-токсичных веществ (стрептозотоцин, активные кислородные радикалы — АКР) [25].

Ядерные эффекты ИЛ-1β опосредуются путем переноса фактора транскрипции NF-κB из цитозоля в ядро. Этот фактор ответствен за реализацию большинства эффектов цитокинов, связанных с изменением активности генов [9, 43]. Его действие можно описать следующим образом.

1. ИЛ-1β стимулирует экспрессию индуцируемой формы фермента синтазы NO [11], синтезирующей NO, который совместно с NO, продуцируемым макрофагами, подавляет секрецию инсулина [43], расширяет капилляры и вызывает активацию ПОЛ [48]. Однако в отсутствие ИФ-γ синтез NO еще недостаточно велик для оказания выраженного действия [69].

2. ИЛ-1β вызывает усиление синтеза белка Fas [61, 69]. Этот белок относится к суперсемейству рецепторов ФНО и способен при действии особого лиганда (FasL) запускать цепь внутриклеточных реакций, приводящих к апоптозу. Поскольку β-клетки в норме экспрессируют FasL [45], то одного ИЛ-1β достаточно для активации апоптоза даже в отсутствие действия остальных факторов [65].

3. ИЛ-1β индуцирует начало синтеза рецепторов к ФНОα типа 1 (ФНО1Р) на β-клетках, что делает их чувствительными к действию цитокина ФНОα [9].

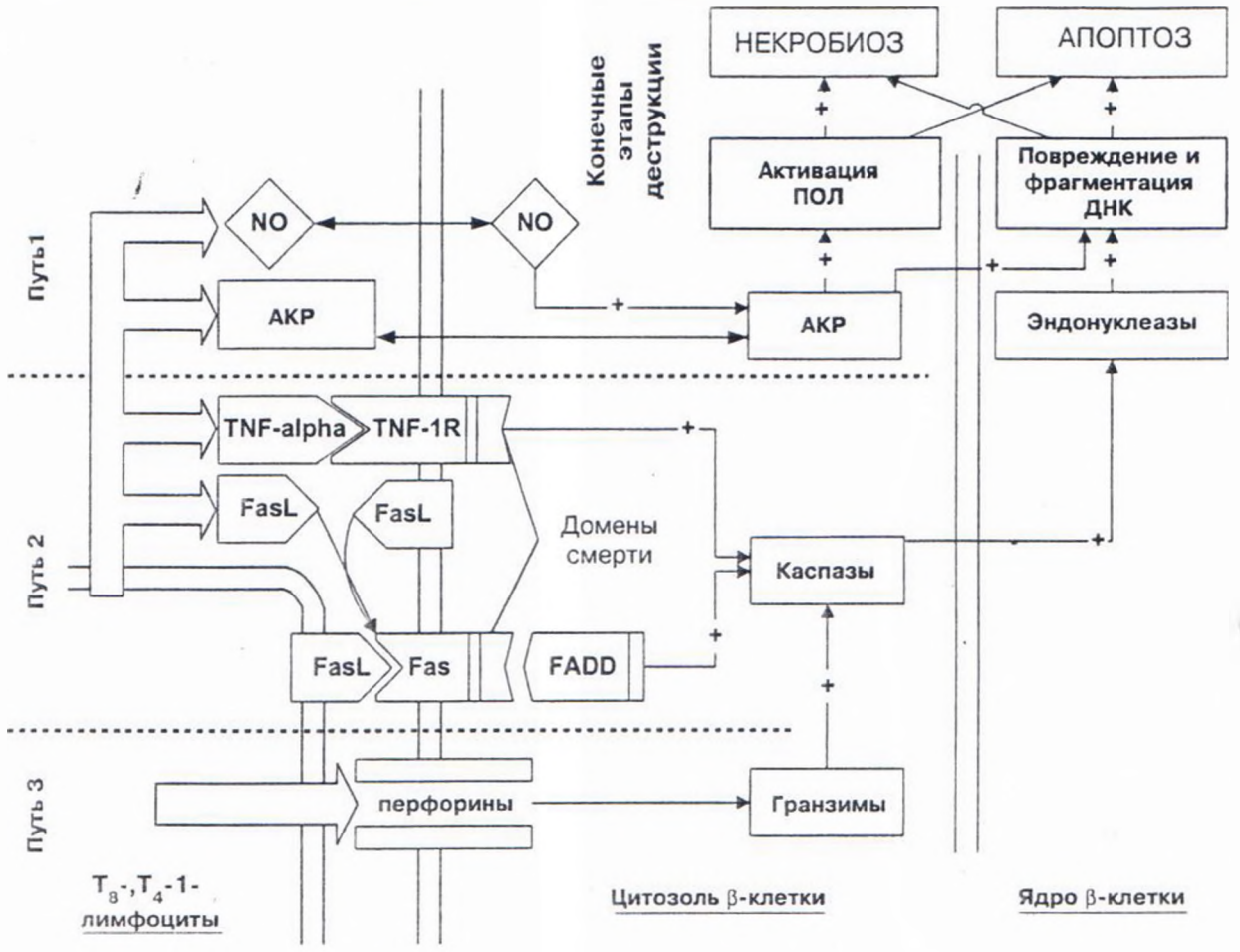
Перечисленные влияния ИЛ-1β на β-клетки потенцируются в условиях гипергликемии [25, 69].

Помимо непосредственного действия на β-клетки, ИЛ-1β вызывает также трансформацию клеток эндотелия сосудов. При этом они начинают секретировать простагландины и тромбоксаны [43]. На поверхности эндотелиальных клеток увеличивается количество белков адгезии — селектинов [9]. Все это в сочетании с увеличивающейся перфузией (под действием простагландинов и NO) приводит к привлечению лимфоцитов в ткань островка и возникновению инфильтрации, которая играет большую роль в развитии ИЗСД, так как подавление хемотаксиса лимфоцитов с помощью цитохалазина предотвращает развитие заболевания у мышей линии NOD [16].

T_4-1-лимфоциты [9] и в меньшей степени макрофаги [1], привлеченные в островки, начинают активно синтезировать ИФ-γ, который определяет дальнейший характер развивающихся аутоиммунных реакций в островках. Его эффекты заключаются в следующем.

1. ИФ-γ активирует АПК за счет усиления синтеза ими белков гистосовместимости II класса (ГКГС-II) [56, 80], которые участвуют в презентации антигена. При этом, помимо таких классических АПК, как макрофаги [80], их функцию начинают выполнять эндотелиальные клетки [9] и клетки панкреатических ацинусов [56]. Эффект ИФ-γ потенцируется ФНОα, который синтезируется макрофагами [32].

2. ИФ-γ подавляет функцию T_4-2 лимфоцитов, снижая тем самым выработку цитокинов, ответственных за активацию В-лимфоцитов [9]. При этом



Пути деструкции β-клеток при ИЗСД.

баланс реакций клеточного/гуморального иммунитета определяет также и ИЛ-2, синтезируемый T_4-1-лимфоцитами и приводящий к подавлению функции T_4-2-лимфоцитов.

3. ИФ-γ является важным медиатором деструкции β-клеток [62], поскольку подавление его синтеза защищает мышей линии NOD от развития АИ [61]. Его влияние на β-клетки большей частью опосредуется продлением времени жизни многих мРНК, экспрессия которых активируется ИЛ-1β [69], усилением экспрессии Fas при совместном действии с ИЛ-1β [62, 69] и индукцией синтеза NO в β-клетках [61], который подавляет синтез инсулина и активирует ПОЛ [48, 62].

В результате значительной деструкции β-клеток под действием перечисленных цитокинов снижается внутриостровковая продукция инсулина и ГАМК, что, согласно рассмотренному ранее положению о функциональных синцитиях островка, растормаживает α-клетки и усиливает продукцию глюкагона [41]. Это сочетается с нарушением иннервации островка в результате диабетической полинейропатии [42], приводящей к снижению тонического влияния БН на синтез и секрецию инсулина β-клетками, что замыкает порочный круг [6].

Количество β-клеток в островках при диабете зависит от баланса их новообразования и гибели [13]. На начальных стадиях заболевания гибель β-клеток сочетается с активацией их пролиферации [68]. Кроме того, начинается процесс трансформации части δ-клеток в β-клетки, которые проходят через стадию совместного синтеза соматостатина и инсулина [28]. Это приводит к некоторой компенсации сахарного диабета, так как 30% β-клеток достаточно для полноценной секреции инсулина в ответ на введение глюкозы [68]. Однако при развитии деструктивного АИ выработка NO и ИФ-γ подавляет пролиферацию β-клеток.

В условиях сформировавшегося ИЗСД основным источником новообразования β-клеток являются клетки панкреатических протоков и ацинусов, которые приобретают способность к синтезу инсулина [71] и участвуют в новообразовании островков [6]. Однако этот путь, по всей видимости, неэффективен, поскольку под действием цитокинов и иммунокомпетентных клеток наряду со снижением продукции инсулина количество β-клеток продолжает уменьшаться.

Суммируя приведенные выше сведения, можно выделить три основных пути разрушения β-клеток при сахарном диабете типа 1 (см. рисунок)

Путь первый – действие NO. Важной причиной деструкции β-клеток является возникновение внутриклеточных повреждений под действием NO [30, 48, 62], который продуцируется активированными макрофагами и самими β-клетками. NO при-

водит к генерированию клеткой АКР [48, 62], нарушающих целостность мембран, разобщающих окислительно-восстановительные процессы в митохондриях и вызывающих повреждения ДНК. При этом происходят изменения метаболизма глюкозы в митохондриях [24], что приводит к снижению глюкозостимулированной секреции инсулина [24]. Кроме того, NO активирует ряд ферментов, (например, поли-(АДФ-рибозо)-полимеразу, которые образуют множественные разрывы в ДНК.

Путь второй — Fas-зависимый. У пациентов с инсулитом по результатам биопсии выявлена экспрессия белка Fas на 97% β-клеток [50].Поскольку человеческие β-клетки экспрессируют FasL в норме [45], то индукция экспрессии Fas и рецепторов ФНО1Р на β-клетках под воздействием ИЛ-1β и ИФ-γ составляет основной патогенетический механизм их деструкции [45, 69].Кроме того, FasL может поступать паракринно в виде растворимой формы FasL [9] и при непосредственном контакте с FasL-несущими лимфоцитами (T_4, T_8) [50, 69]. Помимо Fas, апоптоз подобным путем может запускаться при взаимодействии ФНОσ с рецептором ФНО1РР (он же gp55) [73]. Это приводит к индукции специфических ферментов — каспаз, запускающих механизм апоптоза [73].

Путь третий — перфориновый. Цитотоксические лимфоциты при непосредственном контакте с β-клетками способны встраивать в ее мембрану белок перфорин (гомолог белка С9 из системы комплемента), формирующий дефект плазмолеммы, через который поступают гранзимы — сериновые протеазы, вызывающие деградацию хроматина в ядре клетки [73] путем активации другой группы сериновых протеаз — каспаз. В деструкции β-клеток при сахарном диабете этот механизм играет наименьшую роль [50].

Все перечисленные пути способны в зависимости от концентрации повреждающих веществ приводить как к апоптозу, так и к некробиозу клеток [9]. Однако большое количество исследований свидельствует о том, что основным механизмом деструкции β-клеток является апоптоз [50, 69].

При аптоптозе происходит конденсация цитозоля, вызванная образованием множества межбелковых пептидных связей в результате деятельности специфических ферментов. Клетки уменьшаются в размере, возникают выпячивания цитоплазматической мембраны, которые в конечном итоге могут полностью отделяться от клетки, формируя небольшие апоптотические тельца [6]. Этот процесс не сопровождается выделением в окружающую среду каких-либо продуктов распада и протеолитических ферментов.

Некробиоз, напротив, сопровождается баллонной дистрофией β-клеток. При этом они увеличиваются в размерах и теряют практически все гранулы с инсулином [71].

В результате гибели большей части β-клеток островки уменьшаются в размере и в исходе АИ подвергаются либо фиброзу, либо кальцификации [71]. При этом периферически расположенные α-клетки значительно пролиферируют и проникают в центральные части островка, образуя тяжи между остатками β-клеток и фиброзной тканью.

Таким образом, в норме существует тонкий баланс между компонентами внутриостровковой иммунной системы (представленной резидентными макрофагами), локально продуцируемыми нейропептидами и классическими нейротрансмиттерами, высвобождающимися из нервных волокон, иннервирующих островки. При развитии сахарного диабета происходит нарушение этого баланса, выражающееся в начальной активации резидентных макрофагов с последующим запуском иммунных реакций. Цитокины, образующиеся в островках, в свою очередь, во-первых, приводят к нарушению эндокринных взаимодействий между островковыми клетками, во-вторых, извращают эффекты таких нейротрансмиттеров, как ацетилхолин. Все это создает единую систему нарушенных нейроиммуноэндокринных взаимодействий, обусловливающую в конечном итоге деструкцию островков.

Суммируя сказанное, можно сделать заключение о том, что островок Лангерганса представляет собой один из примеров тесной взаимосвязи нервной, иммунной и эндокринной систем, что особенно ярко проявляется при патологии.

В настоящем обзоре представлены только основы современных взглядов на физиологию островков Лангерганса в норме и на мехнизмы деструкции β-клеток при сахарном диабете типа 1. Нами практически не рассматривалась роль структур ЦНС в патогенезе этого заболевания, что может являться предметом отдельной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Автандилов Г. Г., Трофимов В. С.* // Труды ГИДУВ. — Л., 1971. — Т. 100. — С. 110—115.
2. *Вартанян Н. Л., Соломина А. А., Зарубаев В. В.* и др. // Пробл. эндокринол. — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 3—7.
3. *Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Василенко Г. В.* // Арх. пат. — 1992. — Т. 54, № 12. — С. 24—27.
4. *Мельникова О. В.* // Вестн. пробл. биол. и мед. — 1999. — № 7. — С. 68—73.
5. Общая патология человека / Под ред. А. И. Струкова и др. — М., 1982. — Т. 1.
6. *Севергина Э. С., Дюжева Т. Г., Разгулина Л. Е., Стахеев И. Б.* // Арх. пат. — 1992. — Т. 52, № 12. — С. 18—23.
7. *Федотов В. П., Садовникова Н. В.* // Вестн. АМН. — 1989. — № 5. — С. 27—34.
8. *Ярилин А. А.* Основы иммунологии. — М., 1999.
9. *Ahren B., Havel P. J.* // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 277. — P. R959—R966.
10. *Allen R. T., Cluck M. W., Agrawal D.* // Cell. Mol. L. — 1998. — Vol. 54, N 5. — P. 427—445.
11. *Babb E. L., Tarpley J., Landt M., Easom R. A.* // Biochem. J. — 1996. — Vol. 317, Pt 1. — P. 167—172.
12. *Babb E. L., Tarpley J., Landt M., Easom R. A.* // Biochem. J. — 1996. — Vol. 317. — P. 167—172.
13. *Bernard C., Berthault M. F., Saulnier C., Ktorza A.* // FASEB J. — 1999. — Vol. 13. — P. 101195—101205.
14. *Berthoud H. R., Fox E. A., Powley T. L.* // Am. J. Physiol. — 1990. — Vol. 258. — P. 2R160—2R168.
15. *Bluthe R. M., Michaud B., Kelley K. W., Dantzer R.* // Neuroreport. — 1996. — Vol. 7, N 9. — P. 1485—1988.
16. *Boitard B. C., Yasunami R., Dardenne M., Bach J. F.* // J. Exp. Med. — 1989. — Vol. 169. — P. 1669—1680.
17. *Brelje T. C., Parsons J. A., Sorenson R. L.* // Diabetes. — 1994. — Vol. 43, N 2. — P. 263—273.
18. *Bret-Dibat J. L., Creminon C., Couraud J. Y.* et al. // Brain Res. Bull. — 1997. — Vol. 42. — P. 443—449.
19. *Bretherton-Watt D., Ghatei M. A., Legon S.* et al. // J. Mol. Endocrinol. — 1991. — Vol. 6. — P. 13—17.
20. *Brown G. R., Silva M. D., Thompson P. A., Beutler B.* // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 1502—1510.

21. *Chen L., Alam T., Johnson J. H.* et al. // Biochemistry. — 1990. — Vol. 87. — P. 4088—4092.
22. *Cooper G. J., Day A. J., Willis A. C.* et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 1989. — Vol. 1014. — P. 3247—3258.
23. *Eckert B., Schwaninger M., Knepel W.* // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, N 1. — P. 225—233.
24. *Eizirik D. L., Sandler S., Hallberg A.* et al. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 125. — P. 752—759.
25. *Eizirik D. L., Sandler S., Korsgren O.* et al. // Acta Endocrinol. — 1989. — Vol. 121. — P. 849—856.
26. *Elitsur Y., Luk G. D., Colberg M.* // Neuropeptides. — 1994. — Vol. 26. — P. 286—295.
27. *Fehmann H. C., Bode H. P., Ebert T.* et al. // Horm. Metab. Res. — 1997. — Vol. 29. — P. 11572—11576.
28. *Fernandes A., King L. C., Guz Y.* et al. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 1750—1762.
29. *Furuzawa Y., Ohmori Y., Watanabe T.* // J. Vet. Med. Sci. — 1996. — Vol. 58. — P. 7641—7646.
30. *Gale E. A.* // Horm. Res. — 1996. — Vol. 45. — Suppl. 1. — P. 39—43.
31. *Gardemann A., Jungermann K., Grosse V.* et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1995. — Vol. 103. — Suppl. 2. — P. 107—111.
32. *Green E. A., Flavell R. A.* // Immunol. Rev. — 1999. — Vol. 169. — P. 11—22.
33. *Hallberg A., Juhlin C., Berne C.* et al. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238, N 3. — P. 207—213.
34. *Hansson H.-A., Edwall D., Lowenadler B.* et al. // Cell Tissue Res. — 1989. — Vol. 255. — P. 467—474.
35. *Hernanz A., Tato E., De la Fuente M.* et al. // J. Neuroimmunol. — 1996. — Vol. 71. — P. 25—30.
36. *Hill D. J., Petrik J., Arany E.* // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 2. — P. B60—B69.
37. *Iton N., Okamoto H.* // Nature. — 1980. — Vol. 283. — P. 100—102.
38. *Janson J., Soeller W. C., Roche P. C.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93, N 9. — P. 147283—147288.
39. *Kawai M., Kishi K.* // J. Reprod. Fertil. — 1997. — Vol. 109. — P. 145—152.
40. *Kennedy E., Rizzuto R., Theler J.-M.* et al. // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98. — P. 2524—2538.
41. *Koeslag J. H., Saunders P. T., Wessels J. A.* // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 154. — P. 187—192.
42. *Kohert K. D., Axcrona M., Hehmke B.* et al. // Regulat. Peptides. — 1999. — Vol. 82. — P. 71—79.
43. *Kwon G., Corbett J. A., Hauser S.* et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 4. — P. 583—591.
44. *Liu H. P., Leong S. K., Tay S. S.* // J. Hirnforsch. — 1994. — Vol. 35. — P. 4501—4510.
45. *Loweth A. C., Williams G. T., James R. F. L.* et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 5. — P. 727—732.
46. *McCarty M. F.* // Med. Hypothes. — 1996. — Vol. 46, N 2. — P. 277—280.
47. *McDonald J. K., Greiner F., Wood J. G., Noe B. D.* // Cell Tissue Res. — 1987. — Vol. 249. — P. 12.
48. *Mohan I. K., Das U.* // Free Rad. Biol. — 1998. — Vol. 25, N 7. — P. 757—765.
49. *Morgan D. G., Kulkarni R. N., Hurley J. D.* et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 1482—1491.
50. *Moriwaki M., Iton N., Miyagawa J.* et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42, N 11. — P. 1332—1340.
51. *Mulder H., Myrsn-Axcrona U., Gebre-Medhin S.* et al. // Microsc. Res. Tech. — 1998. — Vol. 43. — P. 4313—4321.
52. *Munoz A., Gallart T., Usac E. F.* et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 1. — P. 62—72.
53. *Myrsen U., Ahren B., Sundler F.* // Regulat. Peptides. — 1995. — Vol. 60. — P. 119—131.
54. *Nielsen J. H., Svensson C., Galsgaard E. D.* et al. // J. Mol. Med. — 1999. — Vol. 77, N 1. — P. 162—166.
55. *Orci R. H.* // Metabolism. — 1976. — Vol. 25. — Suppl. — P 1303—1313.
56. *Pavlovic D., Vandewinkel M., Vanderauwera B.* et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2329—2336.
57. *Persson-Sjogren S., Forsgren S., Rooth P., Taljedal I. B.* // Cell Tissue Res. — 1996. — Vol. 284. — P. 3391—3400.
58. *Persson-Sjouml S., Forsgren S., Tauml I.-B.* // Peptides. — 1998. — Vol. 19. — P. 1233—1240.
59. *Phillippe J., Missotten M.* // Endocrinology. — 1990. — Vol. 127. — P. 1640—1645.
60. *Portis A. J., Rajotte R. V., Krukoff T. L.* // Cell Transplant. — 1994. — Vol. 3. — P. 163—170.
61. *Rabinovitch A., Suarezpinzon W. L., Sorensen O.* et al. // J. Immunol. — 1995. — Vol. 154, N 9. — P. 4874—4882.
62. *Rabinovitch A.* // Diabet. Metab. — 1998. — Vol. 14, N 2. — P. 129—151.
63. *Rabinowe S. L., Brown F. M., Watts M., Smith A. M.* // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 1084—1088.
64. *Rasmussen H., Zawalich K. C., Ganesan S.* et al. // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 655—666.
65. *Reimers J. I.* // Dan. Med. Bull. — 1998. — Vol. 45. — P. 2157—2180.
66. *Schmitz O., Nyholm B., Juhl C. B.* et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1999. — Vol. 22, N 5. — Suppl. 33—36.
67. *Sjoholm A.* // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 8. — P. 1057—1062.
68. *Sreenan S., Pick A. J., Levisetti M.* et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 5989—5996.
69. *Suarez-Pinzon W., Sorensen O., Bleackley R. C.* et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 1. — P. 21—28.
70. *Tahmasebi M., Puddefoot J. R., Inwang E. R., Vinson G. P.* // J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 161. — P. 2317—2322.
71. *Taniyama H., Hirayama K., Kagawa Y.* et al. // J. Vet. Med. Sci. — 1999. — Vol. 61. — P. 7803—7810.
72. *Toyoda H., Formby B.* // Bioessays. — 1998. — Vol. 20, N 9. — P. 750—757.
73. *Trapani J. A., Jans P., Smyth M. J.* et al. // Cell. Deat. D. — 1998. — Vol. 5, N 6. — P. 488—496.
74. *Uchida T., Endo T.* // Cell Tissue Res. — 1989. — Vol. 255. — P. 379—384.
75. *Wang J., Chakravarthy B. R., Morley P.* et al. // Cell Signal. — 1996. — Vol. 8, N 4. — P. 305—311.
76. *Winkler H., Fisher-Colbrie R.* // Neuroscience. — 1992. — Vol. 49. — P. 497—500.
77. *Xu G. G., Gao Z. Y., Borge P. D., Wolf B. A.* // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 2518067—2518074.
78. *Yano M., Moriuchi R., Kawasaki E.* et al. // J. Autoimmun. — 1995. — Vol. 8, N 1. — P. 83—96.
79. *Zawalich W. S., Zawalich K. C., Rasmussen H.* // Endocrinology. — 1989. — Vol. 125. — P. 2400—2406.
80. *Zhu J., Mix E., Olsson T., Link H.* // Immunoph. Im. — 1995. — Vol. 17, N 1. — P. 109—136.

Поступила 11.11.02

© А. В. ВИТЕБСКАЯ, 2004

УДК 616-092:612.6.05

А. В. Витебская

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С SHOX-ГЕНОМ

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) ЭНЦ РАМН, Москва

Рост — это сложный процесс, на который оказывает влияние огромное количество факторов на всех этапах развития начиная с внутриутробного. До 3% населения страдает низкорослостью, вызванной различными причинами. При обследовании больных с задержкой роста дифференциальная диагностика обычно проводится между гипофизарным нанизмом, гипотиреозом, системными заболеваниями, хромосомными нарушениями, различными формами хондродисплазий, психосоциаль-

ными нарушениями и идиопатической задержкой роста, частота которой среди всех форм низкорослости достигает 80% [38].

Идиопатическая низкорослость — собирательный термин, применяемый при характеристике гетерогенной группы пациентов с выраженной задержкой роста, причины которой неизвестны. Клинические наблюдения и лабораторные исследования, опубликованные в мировой литературе, позволяют предположить, что эта патология может быть обусловлена различными причинами, в том числе генетическими. В последние годы появились сообщения о роли мутаций гена SHOX в патогенезе идиопатической низкорослости. Дефицит этого гена также является причиной низкорослости и специфических костных деформаций при синдромах Тернера, Лери—Вейлля и Лангера [2, 8, 14, 44, 46, 47, 59].

Впервые предположения о существовании подобного гена возникли после описания и анализа ряда случаев низкорослости у детей с делециями короткого плеча X- и Y-хромосом (Xp и Yp) [3, 4, 11, 17, 28—31, 35, 41—43, 45, 52, 62, 64, 66]. Предполагаемый ген, влияющий на рост, был отнесен к псевдоаутосомному региону (PAR), расположенному как на Xp, так и на Yp. Особенностью псевдоаутосомного участка половых хромосом является его участие в кроссинговере, а следовательно, аутосомный тип наследования генов, расположенных в этом участке.

В 1996 г. из псевдоаутосомного региона был выделен ген, ответственный за низкорослость при ряде состояний, в том числе при синдроме Тернера [21]. Выделенный ген являлся транскрипционным фактором и относился к группе гомеобокссодержащих генов. Экспрессия данного гена была ограничена остеогенными клетками (трабекулярные клетки и стромальные фибробласты). Обнаруженному гену было дано название PHOG (псевдоаутосомный гомеобокссодержащий остеогенный ген). Возникло предположение о том, что отсутствие одного из аллелей данного гена, гаплонедостаточность, приводит к низкорослости, а следовательно, важен его "дозовый" эффект. На основании этого было высказано предположение о том, что синдром Тернера является результатом гаплонедостаточности нескольких генов, расположенных на X-хромосоме. Позже было показано, что ростовая кривая девочек, носителей измененного гена, соответствует таковой у девочек с синдромом Шерешевского—Тернера. Предположение о роли "дозы" гена привело к гипотезе о том, что гены, задействованные в этой патологии, в норме "избегают" инактивации на X-хромосоме и имеют функциональные гомологи на Y-хромосоме.

В 1997 г. при изучении делеций и различных перестановок в Xp22 или Yp11.3 у 36 пациентов с низкорослостью был изолирован гомеобокссодержащий ген, получивший название SHOX (ген низкорослости, содержащий гомеобокс), который позже оказался идентичным ранее описанному PHOG [53, 54].

Ген SHOX состоит из 6 экзонов. Описано 2 варианта mPHK: SHOXa и SHOXb, содержащие 1870 и 1349 нуклеотидов, которые кодируют протеины из 292 и 225 аминокислот соответственно. Экспрессия SHOXa обнаружена в скелетных мышцах, плаценте, поджелудочной железе, сердце и костных фибробластах, а SHOXb — в фетальной почке, скелетных мышцах и костных фибробластах [38, 53, 54, 56].

Функция гена SHOX окончательно неясна. Предполагается, что он принимает участие в регуляции транскрипции на ранних стадиях эмбриогенеза [55], приводя к задержке роста уже внутриутробно [49, 68]. Гистологический анализ эпифизов лучевой кости пациентов с генетически доказанной патологией гена SHOX выявил нарушение нормального параллельного расположения хондроцитов, а также тенденцию к энхондральному окостенению [39, 49].

К настоящему времени известно, что изменения в гене SHOX могут являться причиной задержки роста при идиопатической (семейной) низкорослости, синдромах Тернера, Лери—Вейлля (дисхондростеозе), Лангера. Распространенность мутаций гена SHOX при этих состояниях различна. Так, при идиопатической задержке роста она составляет 0,8—1,1% [54, 56], при дисхондростеозе Лери—Вейлля — 41,7—100,0% [19, 27, 40, 60, 61], при синдроме Тернера один из аллелей данного гена отсутствует в 100% случаев, при синдроме Лангера поражены оба аллеля.

Характерным клиническим проявлением патологии гена SHOX является задержка роста, часто носящая наследственный характер, в сочетании с укорочением средних сегментов конечностей (предплечье и голень) — так называемая мезомелическая низкорослость [51, 57, 63, 64].

Синдром Шерешевского—Тернера является результатом гаплонедостаточности ряда генов, локализованных на X-хромосоме, в том числе SHOX. Следовательно, причина задержки роста в допубертатном возрасте, ее клинические и рентгенологические проявления аналогичны таковым при синдроме Лери—Вейлля [1, 5, 10, 13, 15, 18, 48].

При дисхондростеозе Лери—Вейлля одно из наиболее частых проявлений — деформация дистальных частей лучевой и локтевой костей, а также проксимальных частей пястных костей. Деформация предплечья известна как деформация Маделунга. Она включает в себя изгиб лучевой кости и дорсальное смещение дистальной части локтевой кости, в результате чего возникает ограничение движения в локте и запястье. Отмечается укорочение IV пястной кости. Возможна деформация голеней, сходная с деформацией предплечий. Часто у пораженных детей отмечается наличие других стигм дизэмбриогенеза и деформаций (микрогнатия, готическое небо, девиация предплечий, девиация голеней, укорочение кистей, укорочение стоп, сколиоз, гипертрофия мышц и др.) [13, 16, 61, 65, 67]. Для этого заболевания характерна широкая вариабельность проявлений у женщин и мужчин. Отмечено, что у женщин по сравнению с мужчинами деформации более выражены. Начало формирования деформации Маделунга обычно совпадает с началом пубертата. На основании этого существует предположение о том, что на степень деформации

Таблица

Динамика роста и костного возраста у пациентов

Год	Больной Д.			Больная М.		
	возраст, годы	костный возраст, годы	рост, см	возраст, годы	костный возраст, годы	рост, см
1996	6,3	3	102,2 (sds = - 3,3)	9,5	6	116,1 (sds = - 2,8)
2000	11	10	122,7 (sds = - 2,9)	14,3	13	139,0 (sds = -3,3)
2002	12,5	13,5	135,6 (sds = - 1,9)	15,5	15	142,6 (sds = - 3,3)
Предполагаемый конечный рост, см			155,0			143,5

оказывает влияние уровень женских половых гормонов [33, 37, 49].

Синдром Лангера — более тяжелый пример SHOX-патологии — был впервые описан как "мезомелическая карликовость с гипоплазией локтевой, малоберцовой костей и нижней челюсти" [36]. Для деформации конечностей характерны аплазия или тяжелая гипоплазия локтевой и малоберцовой костей. Нижняя челюсть гипоплазирована. Остальные скелетные структуры интактны [25, 36, 58].

На основе изучения семей с дисхондростеозом Лери—Вейлля многими исследователями доказано, что в основе синдрома Лангера лежит гомозиготность по гену, вызывающему дисхондростеоз в гетерозиготном состоянии [22, 24, 32, 34]. В 1988 г. была продемонстрирована возможность постановки данного диагноза во II триместре беременности по данным сонографии [23]. Исследования были проведены в семье, где у матери наблюдались явные признаки синдрома Лери—Вейлля (в частности, деформация Маделунга), а первый ребенок имел черты, характерные для синдрома Лангера.

В 1998 г. был описан случай синдрома Лангера, вызванный гетерозиготной делецией гена SHOX. Женщина из этой семьи имела симптомы, типичные для дисхондростеоза Лери—Вейлля, а ее ребенок, унаследовавший пораженную аллель от матери, имел кариотип 45,X, характерный для синдрома Тернера, а в результате — отсутствие 2-го аллеля SHOX на отцовской X-хромосоме. Делеция 2 аллелей SHOX у плода явилась причиной мезомелической дисплазии Лангера [7].

К настоящему времени известно о существовании на 3-й аутосоме гена-гомолога SHOX, получившего название SHOT (или SHOX2) [20]. Предполагается, что ген, вызывающий синдром де Ланге, находится в этой же области, на основании чего в 1998 г. было высказано предположение о том, что SHOT является геном-кандидатом для этого заболевания [12]. Для синдрома де Ланге характерно наличие множественных стигм дизэмбриогенеза (низкий рост волос, сросшиеся брови, развернутые ноздри, максиллярный прогнатизм, длинный фильтр, "рыбий" рот) в сочетании с пренатальной и постнатальной задержкой роста, задержкой умственного развития и во многих случаях аномалиями рук.

В детском отделении ЭНЦ РАМН с 1996 г. наблюдается семья, в которой у 2 сибсов диагностирован синдром Лери—Вейлля.

Больная М., 15 лет, от 1-й нормально протекавшей беременности, срочных родов в головном предлежании, масса тела при рождении 3000 г, длина 50 см.

Больной Д., 12 лет, от 2-й нормально протекавшей беременности, срочных родов в головном предлежании, масса тела при рождении 3400 г, длина 51 см.

Рост матери составлял 152 см, отца — 165 см; телосложение пропорциональное, костные деформации визуально не определяются.

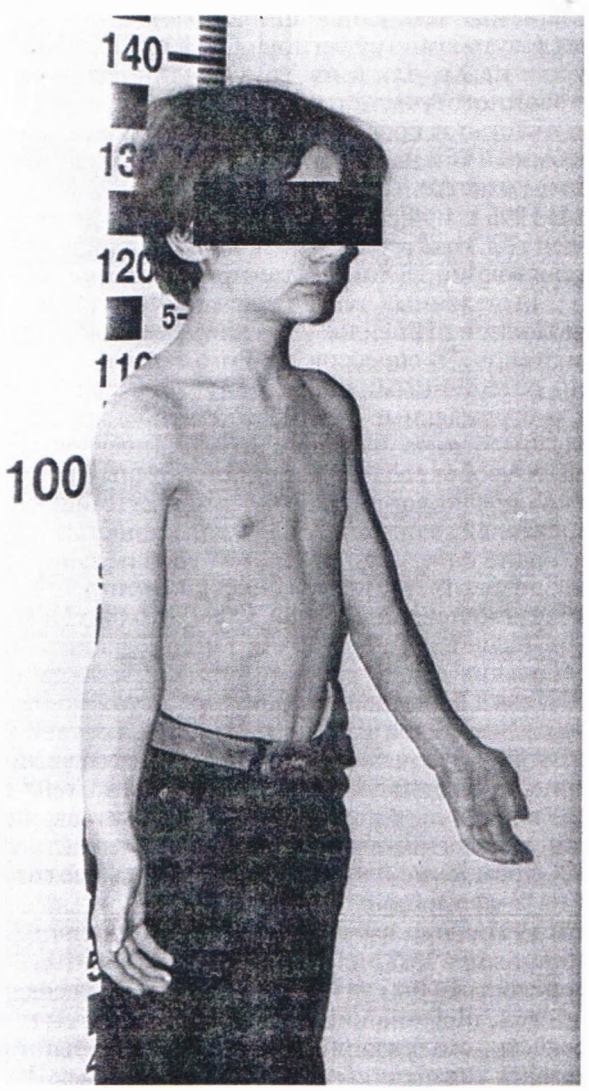


Рис. 1. Больной Д. с клинически выраженной деформацией Маделунга (штыковидные деформации предплечий, ограничение движений в локтевых и лучезапястных суставах, укорочение предплечий).

Рис. 2. Выраженная деформация Маделунга на рентгенограмме костей предплечья у больного Д.

При первом обращении (см. таблицу) пациенты предъявляли жалобы только на задержку роста. Возраст брата и сестры составлял 6,3 и 9,5 года соответственно. У мальчика задержка роста была более выраженной (sds = - 3,3), несмотря на меньший возраст. У девочки задержка роста составляла sds = - 2,8. Отмечалась задержка костного возраста (3 и 6 лет соответственно). При обследовании недостаточность гормона роста и гипотиреоз были исключены.

При повторном осмотре через 4 года задержка роста у мальчика сократилась (sds = - 2,9), но при этом костный возраст приблизился к паспортному (10 лет при паспортном 11 лет). Клинически жалоб на деформации костей предплечья не было, но рентгенологически впервые была выявлена деформация Маделунга.

В течение следующего года у пациента началось половое развитие, был отмечен выраженный ростовой скачок (скорость роста возросла до 8,6 см в год), задержка роста резко сократилась, рост стал соответствовать нижней границе возрастной нормы (sds = - 1,9), однако костный возраст стал опережать паспортный (13,5 лет при паспортном 12,5 лет). На фоне этого стали беспокоить боли в области предплечий, отмечено ограничение движений в локтевом и лучезапястном суставах, появились видимые деформации предплечий (рис. 1). Рентгенографически деформация Маделунга стала более выраженной (рис. 2). Предполагаемый конечный рост пациента составляет 155,0 см (sds = - 2,9) [6, 26].

С момента первого осмотра у девочки задержка роста, наоборот, стала более заметной (sds = - 3,3). Начало полового развития отмечено в возрасте 14 лет. К этому моменту стала обращать на себя внимание мышечная гипертрофия. В то же время рентгенологически выявлено начало формирования деформации Маделунга (рис. 3). Клинически деформации не выявляются (рис. 4). Несмотря на начало пубертата, выраженного ростового скачка не отмечено. Менархе в 15 лет. Костный возраст на момент последнего обследования 15 лет (при паспортном 15,5 лет). Предполагаемый конечный рост составляет 143,5 см (sds = - 2,9) [6, 26].

Обращают на себя внимание различные сроки наступления и темпы полового развития у брата и сестры. У девочки очевиден синдром позднего пубертата с отсутствием выраженного ростового скачка, благодаря чему не произошло усугубления костных деформаций, у мальчика — относительно ранние сроки наступления полового развития, благодаря которому значительно увеличилась ско-

Рис.3. Незначительная деформация Маделунга на рентгенограмме костей предплечья у больной М.

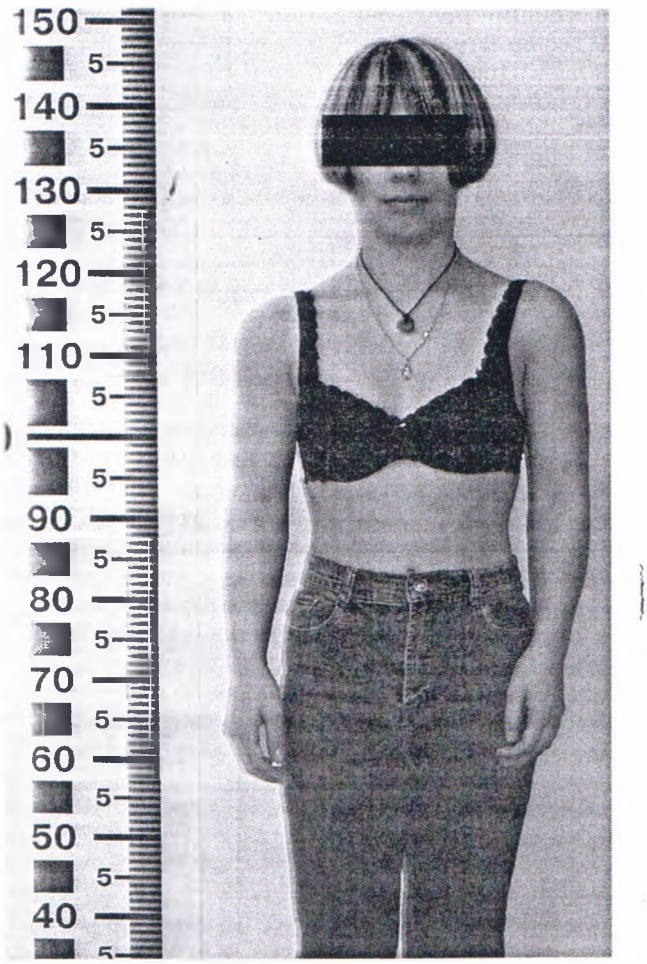


Рис.4. Больная М. с отсутствием клинических проявлений деформации Маделунга.

рость роста, но и деформации стали более выражены.

Для синдрома Лери—Вейлля характерна широкая вариабельность выраженности костных деформаций у женщин и мужчин. В описанных ранее наблюдениях у девочек костные дисплазии были выражены гораздо сильнее, чем у мальчиков. Деформации прогрессировали во время пубертата, что большинство авторов связывали с влиянием эстрогенов на костеобразование [37, 61].

Представленное нами наблюдение показывает необходимость дальнейшего изучения этой проблемы и уточнения факторов, влияющих на формирование костных дисплазий и задержку роста при синдроме Лери—Вейлля.

Идиопатическая низкорослость крайне гетерогенна. Отсутствие характерных клинических признаков при некоторых синдромах до наступления пубертата требует более внимательного подхода к задержке роста, особенно в семейных случаях. С этой целью необходимы разработка алгоритмов дифференциальной диагностики наследственных форм низкорослости, выявление симптомов, позволяющих заподозрить заболевание в раннем возрасте. Изучение синдромов, связанных с геном SHOX, является одним из первых шагов на пути дифференциальной диагностики идиопатической низкорослости.

Плохой ростовой прогноз при описанной патологии доказывает целесообразность разработки методов ростстимулирующей терапии. Многими исследователями предпринимаются попытки лечения пациентов с дисхондростеозом гормоном роста, аналогами ГнРГ и анаболическими стероидами, что приводит к увеличению скорости роста, но влияние на конечный рост и степень деформаций пока остается спорным [9, 41, 50, 63]. Предполагается, что изучение патогенеза заболеваний, вызванных мутациями гена SHOX, позволит найти новые методы терапии низкорослости.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adachi M., Tachibana K., Asakura Y.* et al. // Hum. Genet. — 2000. — Vol. 106, N 3. — P. 306—310.
2. *Attie K. M.* // Curr. Opin. Pediatr. — 2000. — Vol. 12, N 4. — P. 400—404.
3. *Ballabio A., Bardoni B., Carrozzo R.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86. — P. 10001—10005.
4. *Baralle D., Willat L. R., Shears D. J.* // Am. J. Genet. — 2000. — Vol. 95, N 4. — P. 391—395.
5. *Barrenas M. L., Nylen O., Hanson C.* // Hear. Res. — 1999. — Vol. 138, N 1—2. — P. 163—170.
6. *Bayley N., Pinneau S. R.* // J. Pediatr. — 1952. — Vol. 40. — P. 432—441.
7. *Belin V., Cusin V., Viot G.* et al. // Nature Genet. — 1998. — Vol. 19. — P. 67—69.
8. *Bernasconi S., Mariani S., Falcinelli C.* et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24, N 9. — P. 737—741.
9. *Binder G., Schwarze C. H., Ranke M. B.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 245—249.
10. *Binder G., Fritsch H., Schweizer R.* et al. // Horm. Res. — 2001. — Vol. 55, N 2. — P. 71—76.
11. *Binder G., Eggermann T., Enders H.* et al. // J. Pediatr. — 2001. — Vol. 138, N 2. — P. 285—287.
12. *Blaschke R. J., Monaghan A. P., Schiller S.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 2406—2411.
13. *Blaschke R. J., Rappold G. A.* // Trends Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 11, N 6. — P. 227—230.
14. *Blaschke R. J., Rappold G. A.* // Horm. Res. — 2001. — Vol. 55. — Suppl. 1. — P. 21—23.
15. *Boucher C. A., Sargent C. A., Ogata T.* et al. // J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 38, N 9. — P. 591—598.
16. *Calabrese G., Fischetto R., Stuppia L.* et al. // Hum. Genet. — 1999. — Vol. 105. — P. 367—368.
17. *Castillo S., Youlton R., Be C.* // Cytogenet. Cell Genet. — 1985. — Vol. 40. — P. 601—602.
18. *Clement-Jones M., Schiller S., Rao E.* et al. // Hum. Mol. Genet. — 2000. — Vol. 9. — P. 695—702.
19. *Cormier-Daire V., Belin V., Cusin V.* et al. // Acta Pediatr. — 1999. — Vol. 88. — Suppl. 433. — P. 55—59.
20. *De Baere E., Speleman F., Van Roy N.* et al. // Cytogenet. Cell Genet. — 1998. — Vol. 82. — P. 228—229.
21. *Ellison J. W., Wardak Z., Young M. F.* et al. // Hum. Mol. Genet. — 1997. — Vol. 6. — P. 1341—1347.
22. *Espiritu C., Chen H., Woolley P. V.* // Am. J. Dis. Child. — 1975. — Vol. 129. — P. 375—377.
23. *Evans M. I., Zador I. E., Qureshi F.* et al. // Am. J. Med. Genet. — 1988. — Vol. 31. — P. 915—920.
24. *Fryns J. P., Van den Berghe H.* // Hum. Genet. — 1979. — Vol. 46. — P. 21—27.
25. *Fryns J. P.* // Clin. Genet. — 1995. — Vol. 48. — P. 111—112.
26. *Greulich W. W., Pyle S. I.* Radiographic Atlas of Skeleton Development of the Hand and Wrist. — 2-nd Ed.-Stanford, 1979.
27. *Grigelioniene G., Schoumans J., Neumeyer L.* et al. // Hum. Genet. — 2001. — Vol. 109, N 5. — P. 551—558.
28. *Guichet A., Briault S., Le Merrer M.* et al. // Clin. Dysmorphal. — 1997. — Vol. 6. — P. 341—345.
29. *Hecht F., Hecht B. K.* // Am. J. Med. Genet. — 1984. — Vol. 18. — P. 779—780.
30. *Henke A., Wapenaar M., van Ommen G-J.* et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1991. — Vol. 49. — P. 811—819.

31. *Hortwitz M., Wiernik P. H.* // Am. J. Genet. — 1999. — Vol. 65, N 5. — P. 1413—1422.
32. *Jones M. C., Pickney L. E.* // David W. Smith Workshop on Dysmorphology. — San Francisco, 1983. — P. 12—18.
33. *Kosho T., Muroya K., Nagai T.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 12. — P. 4613—4621.
34. *Kunze J., Klemm T.* // Eur. J. Pediatr. — 1980. — Vol. 134. — P. 269—272.
35. *Kuznetzova T., Baranov A., Ivaschenko T.* et al. // J. Med. Genet. — 1994. — Vol. 31. — P. 649—651.
36. *Langer L. O.* // Radiology. — 1967. — Vol. 89. — P. 654—660.
37. *Lichtenstein J. R., Sundaram M., Burdge R.* // J. Med. Genet. — 1980. — Vol. 17. — P. 41—43.
38. *Marttila P., Stene M.* // Esoterix Endocrinology. — California, 2001. — P. 1—10.
39. *Munns C. F., Glass I. A., LaBrom R.* et al. // Hand Surg. — 2001. — Vol. 6, N 1. — P. 13—23.
40. *Musebeck J., Mohnike K., Beye P.* et al. // Eur. J. Pediatr. — 2001. — Sep; — Vol. 160, N 9. — P. 561—565.
41. *Ogata T., Petit C., Rappold G.* et al. // J. Med. Genet. — Vol. 29. — P. 624—628.
42. *Ogata T., Goodfellow P., Petit C.* et al. // J. Med. Genet. — 1992. — Vol. 29. — P. 455—459.
43. *Ogata T., Yoshizawa A., Muroya K.* et al. // J. Med. Genet. — 1995. — Vol. 32. — P. 831—834.
44. *Ogata T.* // Growth Horm. IGF Res. — 1999. — Vol. 9. — Suppl. B. — P. 53—57 (Discussion P. 57—58).
45. *Ogata T., Kosho T., Wakui K.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 8. — P. 2927—2930.
46. *Ogata T., Wakui K., Kosho T.* et al. // Am. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 92, N 4. — P. 256—259.
47. *Ogata T., Matsuo N., Fukushima Y.* et al. // Am. J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 104, N 4. — P. 307—311.
48. *Ogata T., Matsuo N., Nishimura G.* // J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 38, N 1. — P. 1—6.
49. *Ogata T., Muroya K., Matsuo N.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 11. — P. 5498—5508.
50. *Ogata T., Onigata K., Hotsubo T.* et al. // Endocr. J. — 2001. — Vol. 48, N 3. — P. 317—322.
51. *Palka G., Stupia L., Guanciali Franchi P.* et al. // Clin. Genet. — 2000. — Vol. 57, N 6. — P. 449—453.
52. *Pfeiffer R. A.* // Cytogenet. Cell Genet. — 1980. — Vol. 26. — P. 150—157.
53. *Rao E., Weiss B., Fukami M.* et al. // Nature Genet. — 1997. — Vol. 16. — P. 54—63.
54. *Rao E., Weiss B., Fukami M.* et al. // Hum. Genet. — 1997. — Vol. 100. — P. 236—239.
55. *Rao E., Blanschke R. J., Marchini A.* et al. // Hum. Mol. Genet. — 2001. — Vol. 10, N 26. — P. 3083—3091.
56. *Rappold G.* // Top. Endocrinol. — 1999. — Suppl. 6. — P. 8—9.
57. *Reinehr T., Jauch A., Zoll B.* et al. // Am. J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 102, N 1. — P. 81—85.
58. *Robertson S. P., Shears D. J., Oei P.* et al. // J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 37, N 12. — P. 959—964.
59. *Rosenfeld R. G.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 12. — P. 5672—5673.
60. *Ross J. L., Scott C. Jr., Marttila P.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 12. — P. 5674—5680.
61. *Schiller S., Spranger S., Schechinger B.* et al. // Eur. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 8. — P. 54—62.
62. *Shanske A., Ellison J., Vuguin P.* et al. // Am. J. Med. Genet. — 1999. — Vol. 82, N 1. — P. 34—39.
63. *Shears D. J., Vassal H. J., Goodman F. R.* et al. // Nature Genet. — 1998. — Vol. 19. — P. 70—73.
64. *Spranger S., Schiller S., Jauch A.* et al. // Am. J. Med. Genet. — 1999. — Vol. 83. — P. 367—371.
65. *Stuppia L., Calabrese G., Borrelli P.* et al. // J. Med. Genet. — 1999. — Vol. 36. — P. 711—713.
66. *Uehara S., Hanew K., Harada N.* et al. // Am. J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 99, N 3. — P. 196—199.
67. *Wei F., Cheng S., Badie N.* et al. // Am. J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 102, N 4. — P. 353—358.
68. *Yaegashi N., Uehara S., Ogawa H.* et al. // Gynecol. Obstet. Invest. — 2000. — Vol. 50, N 4. — P. 237—241.

Поступила 30.10.02

© Т. М. МИШУНИНА, 2004

УДК 612.43/.45:547.466.3

Т. М. Мишунина

КОМПОНЕНТЫ ГАМКЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ ФУНКЦИЯ В ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗАХ

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины, Киев

В первые годы после открытия в мозге позвоночных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая позже была признана основным тормозным медиатором ЦНС, считали, что она локализована исключительно в клетках нервной системы. Повышение чувствительности методов определения ГАМК позволило позже установить присутствие аминокислоты, ферментов ее обмена, систем транспорта, а также рецепторов и в клетках иных тканей и органов. Механизм действия ГАМК на периферии опосредован как мембранными рецепторами (в случае передачи нервного импульса или при трофическом действии), так и без их участия (при регуляции внутриклеточных процессов) [34, 35]. Кроме медиаторной функции, ГАМК в неней-рональных тканях может играть трофическую и паракринную роль в процессах секреции и транспорта биологически активных соединений, подвижности сперматозоидов и их способности к оплодотворению, сокращения матки и маточных труб, механизмах клеточной пролиферации. Особо интересна, учитывая значение ГАМК в контроле нейроэндокринных механизмов деятельности эндокринных желез, роль аминокислоты в процессах регуляции синтеза и секреции гормонов собственно на уровне секреторной клетки.

Перед изложением данных литературы о локализации ГАМК, особенностях строения и функции ферментов ее обмена, транспортеров и рецепторов в эндокринных железах, а также возможной функции аминокислоты в них необходимо напомнить, что ГАМК в нервной ткани синтезируется из глутаминовой кислоты при участии фермента глутаматдекарбоксилазы (ГДК), которая присутствует в мозге в виде 2 изоформ — $ГДК_{65}$ и $ГДК_{67}$ (по величине молекулярной массы). Изоферменты различаются по нуклеотидной последовательности, клеточной и субклеточной локализации, иммунореактивности, факторам, контролирующим их активность, и нейрохимическим функциям. При экстремальных условиях определенное значение могут приобретать альтернативные пути синтеза аминокислоты, например образование ее из путресцина.

В дальнейшем метаболизме ГАМК принимает участие ГАМК-аминотрансфераза (ГАМК-Т). Фермент состоит из 2 идентичных субъединиц и локализуется в основном в постсинаптической зоне и несинаптосомальных митохондриях. Следующий фермент обмена ГАМК — дегидрогеназа полуальдегида янтарной кислоты (ДПЯК), которая катализирует реакцию окисления образовавшегося вследствие переаминирования полуальдегида янтарной кислоты. Анализ очищенной ДПЯК показал наличие в составе фермента только 1 субъединицы. На синаптических мембранах нейронов, а также мембранах глиальных клеток идентифицировано до 4 систем транспорта ГАМК и ряда ее аналогов. ГАМК-транспортеры (ГАМК-Тр) Na^+ и Cl^- -зависимы и играют важную роль в реализации ГАМКергической нейротрансмиссии, регулируя высвобождение медиатора в синаптическую щель и обратный захват его нейронами и глиальными клетками.

В ЦНС присутствует несколько типов ГАМК-рецепторов (ГАМК-Р). Медиатор действует в основном через постсинаптический $ГАМК_А$-Р, который является составной частью олигомерного рецепторного комплекса $ГАМК_А$—бензодиазепин—Cl^--канал ($ГАКМ_А$ — БД —Cl^- -РК). Активность его модулируется рядом соединений, в том числе бензодиазепинами, барбитуратами, конвульсантами, нейростероидами. Клонирование генов, которые отвечают за синтез 5 классов субъединиц (α, β, γ, σ, ρ), составляющих этот рецептор, выявило более чем 17 генов млекопитающих, кодирующих функциональное взаимодействие подклассов субъединиц $ГАМК_А$-Р. Комбинация этих субъединиц обусловливает различные функциональные и фармакологические свойства $ГАМК_А$-Р, что, собственно, во многом и определяет многогранную роль ГАМК в регуляции разнообразных функций мозга. Установлено, что γ-субъединица этого рецептора связана с тубулярными структурами синапса через так называемые $ГАМК_А$-Р-ассоциированные белки.

$ГАМК_В$-Р в большинстве своем пресинаптические, они ассоциируются с Ca^{2+}- или K^+-каналами через GTP-связывающие белки и модулируют высвобождение иных медиаторов. Известно, что $ГАМК_В$-Р является димером. Внеклеточный домен $ГАМК_{В1}$-Р играет роль в связывании лиганда, а аналогичная структура $ГАМК_{В2}$-Р способствует стабилизации рецептора на поверхности мембраны и отвечает за его активацию, повышая аффинность к агонистам. Трансмембранный домен $ГАМК_{В2}$-Р имеет место связывания G-белков, а $ГАМК_{В1}$-Р экспрессируется в виде ряда изоформ, которые различаются по молекулярной массе.

Не так давно описан еще один тип ГАМК-Р — С, функция которого близка к функции $ГАМК_А$-Р. В то же время структура и фармакологические свойства $ГАМК_С$-Р существенно отличаются от таковых $ГАМК_А$-Р: он состоит из нескольких (2 или 3) ρ-субъединиц и нечувствителен к агентам, изменяющим активность $ГАМК_А$-Р. Считают, что этот тип рецептора транзиторно экспрессируется в гиппокампе новорожденных крыс, а постоянно присутствует только в сетчатке, где был впервые выявлен. По другим данным, экспрессия $ρ_1$-субъединицы $ГАМК_С$-Р с меньшей интенсивностью, чем в сетчатке, происходит во всех регионах мозга, а экспрессия $ρ_2$-субъединицы — только в сетчатке.

Присутствие всех или нескольких компонентов ГАМК-системы показано во многих ненейрональных тканях. Установлено как определенное подобие, так и отличие в строении функциональных, иммунологических и иных характеристик метаболических и рецеторных составляющих ГАМК-системы, которые были выделены из мозга и периферических органов, в частности из эндокринных желез.

Поджелудочная железа

Присутствие достаточно высокой, имеющей видовые отличия, концетрации ГАМК в поджелудочной железе установлено уже более, чем 2 десятилетия тому назад [34]. Последующие иммунологические исследования по изучению взаимосвязи между ГДК поджелудочной железы и развитием инсулинзависимого диабета вызвали повышенный интерес к физиологической роли ГАМК в железе. В настоящее время считают, что ГДК является одной из важнейших мишеней для антигена в развитии аутоиммунных процессов в поджелудочной железе, возможно, в связи с идентичностью аминокислотных последовательностей ГДК и вируса Коксаки [76], который эпидемиологически связывают с развитием инсулинзависимого диабета.

В железе присутствует как ненейрональная, так и нейрональная ГАМК. Последняя в парасимпатическом ганглии железы находится исключительно в глиальных клетках; на мембранах нейронов, однако, присутствуют $ГАМК_А$-Р. Остается неизвестным источник аминокислоты в глиальных клетках, так как они не содержат ГДК [72]. ГАМК локализуется на периферии островков вместе с нервными окончаниями, которые простираются в покров первых [71, 76]. Нервные элементы в островках вместе с ГАМК содержат нейропептид Y, что показано и для мозга [71]. В β-клетках островков Лангерганса аминокислота ассоциируется с везикулярным компартментом, который отделен от гранул, содержащих инсулин [52, 71, 76].

В β-клетках присутствуют обе формы ГДК [34], которые по своим иммунологическим и биохимическим характеристикам подобны таковым мозга [47]. В большинстве β-клеток ГДК определяется в уникальных тубулоцистернальных комплексах, открытых в сторону комплекса Гольджи [76]. Существует определенная видовая специфика присутствия разных форм фермента: в поджелудочной железе человека, овцы и крысы превалирующей формой является $ГДК_{65}$ [69, 76], тогда как у мышей в основном экспрессируется $ГДК_{67}$ [73]. Количество мРНК $ГДК_{65}$ в β-клетках железы человека в 200 раз больше, чем мРНК $ГДК_{67}$ [26]. В поджедудочной железе человека, по последним данным, установлена также экспрессия короткого аналога $ГДК_{67}$ — $ГДК_{25}$, который не выявляется в мозге и не обла-

дает ферментативной активностью [25]. В опытах на линии β-клеток китайских хомяков было выяснено, что только $ГДК_{65}$ подвергается посттрансляционной модификации N-концевого отдела аминокислотной последовательности, что может иметь важное значение для связи фермента с мембраной. Модификация цистеиновых остатков в N-концевом отделе $ГДК_{65}$ не способствует этому процессу, а лишение белковой цепочки аминокислотных остатков с 24-го по 31-й приводит к перемещению фермента в цитозоль. Считают, что первые 83 N-концевые аминокислоты $ГДК_{65}$ содержат сигнал, который направляет белки к комплексу Гольджи [76]. Методом двойной иммунофлюоресценции показано, что 95% $ГДК_{65}$ локализовано на мембранах малых везикул β-клеток и только 5% фермента находится в глюкагон- и соматостатинсекретирующих клетках островков овцы [69]. Экспрессия $ГДК_{65}$ в поджелудочной железе нормальных мышей и мышей с диабетом снижается с возрастом, у молодых она также имеет половые различия; экспрессия $ГДК_{67}$ при этом не зависит от возраста [65].

ГАМК-Т-иммунореактивный материал локализуется в β-, но не в α- или δ-клетках островков поджелудочной железы [76]; о ферментах дальнейшего метаболизма ГАМК в железе данных нет.

В опытах на культуре клеток поджелудочной железы млекопитающих и опухолях железы человека установлено присутствие на мембранах β-клеток системы транспорта ГАМК низкой аффинности, чувствительной к АТФ. Высвобождение ГАМК из малых везикул увеличивалось при стимуляции экзоцитоза [7], повышении уровня глюкозы [36, 74], но не было связано с секрецией инсулина [74]. В то же время известны данные о снижении высвобождения ГАМК из β-клеток при повышении концентрации или метаболизма глюкозы, что связывают с АТФ-зависимой активацией активности клетки в этих условиях [78].

Существование $ГАМК_A$-Р в поджелудочной железе показано в условиях использования моноклональных антител [70]. По одним данным $ГАМК_A$-Р поджелудочной железы крыс состоит преимущественно из α_1-, β_3- и γ_3-субъединиц [13], по другим — в ней, а также в клетках инсуломы определяются мРНК, кодирующие синтез α_1-, α_2-, α_3-, β_1-, β_2-, β_3-, δ- и γ_2-субъединиц $ГАМК_A$-Р, а ткань поджелудочной железы человека содержит только мРНК α_2-, β_3- и γ-субъединиц [76]. В поджелудочной железе имеет место также экспрессия $ГАМК_A$-Р-ассоциированных белков [79], а в β-клетках поджелудочной железы человека, крысы и в культуре β-клеток MIN6 установлено присутствие $ГАМК_{B1a}$- и $ГАМК_{B2}$-Р [16].

Содержание ГАМК в поджелудочной железе крыс с аллоксановым диабетом составило только 15%, а активность ГДК — 50% от уровня у интактных животных [55], что связано со значительной деструкцией β-клеток вследствие действия аллоксана. Уровень аминокислоты в поджелудочной железе был снижен и у мышей с генетически детерминированным диабетом [71]. В то же время одновременно с уменьшением концентрации ГАМК в островках крыс с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом содержание аминокислоты и активность ГДК в островках поджелудочной железы больных диабетом, а также в инсуломе были значительно выше по сравнению с таковыми у здоровых людей [34]. Экспрессия $ГДК_{67}$ у мышей с диабетом в 5 раз выше, чем у контрольных животных [65].

На первых этапах изучения функции ГАМК в поджелудочной железе предполагали, что ГАМК-шунт может быть альтернативным источником энергии для процесса синтеза инсулина [34]. О возможной роли ГАМК в механизмах секреции свидетельствуют данные о присутствии аминокислоты в малых везикулах, субклеточная локализация которых, спектр белков, содержащихся в них, и состав их мембран указывают на участие этих органел в экзоцитозе [52, 57]. Роль везикулярных белков в механизмах высвобождения ГАМК и инсулина различна [59].

В условиях ингибирования ГАМК-Т поджелудочной железы гамма-винил-ГАМК внутриклеточное содержание аминокислоты повышалось на 77%, а интенсивность синтеза инсулина — на 69%. В то же время перфузия ГАМК изолированной железы собаки приводила к угнетению секреции инсулина [34], а в случае перфузии другим ингибитором ГАМК-Т — гамма-ацетилен-ГАМК стимуляции глюкозой секреции инсулина не происходило, хотя высвобождение гормона, стимулированное вследствие перфузии 3-фенилпируватом, было сниженным. Авторы предположили, что ГАМК может влиять на секрецию инсулина только при низких концентрациях глюкозы [76]. Внесение в среду культивирования ГАМК или агонистов $ГАМК_A$-Р или $ГАМК_B$-Р мусцимола и баклофена соответственно не влияло на содержание и секрецию инсулина в клетках островков поджелудочной железы [76]. По другим данным, активация $ГАМК_B$-Р вследствие действия баклофена угнетала секрецию инсулина, однако эффект этот наблюдался лишь в присутствии глюкозы. Считают, что возможный механизм участия ГАМК в регуляции секреции инсулина включает в себя прямое влияние аминокислоты на Ca^{2+}- и K^+-каналы, на последние посредством модуляции активности G-белков [16]. Во время секреции инсулина в поджелудочной железе крыс повышалась экспрессия $ГДК_{65}$ [63]. Кроме того, на трансгенных мышах, экспрессирующих $ГДК_{65}$ человека, было показано, что у животных с нормальной толерантностью к глюкозе интенсивность экспрессии ферментного белка была наименьшей по сравнению с таковой у животных со сниженным уровнем секреции инсулина или с нарушением толерантности к глюкозе. Результаты этих исследований позволили высказать предположение о том, что ГАМК может функционировать как отрицательный регулятор первой фазы секреции инсулина в ответ на увеличение уровня глюкозы [73].

Секреция соматостатина вследствие перфузии поджелудочной железы ГАМК снижалась, однако внесение аминокислоты в среду инкубации островков поджелудочной железы повышало высвобож-

дение гормона. Последний эффект снимался антагонистом $ГАМК_А$-Р бикукуллином [34]. В случае культивирования изолированных островков с ГАМК или мусцимолом установлено, что содержание соматостатина в них было выше, а высвобождение гормона ниже, чем в контрольной культуре. В то же время повышение уровня ГАМК в среде культивирования вследствие действия гамма-винил-ГАМК или аминоуксусной кислоты не влияло на высвобождение соматостатина. В других исследованиях было показано, что ГАМК, мусцимол и баклофен не влияли на базальное или стимулированное высвобождение соматостатина и электрическую активность β-клеток, хотя экзогенная ГАМК и мусцимол снижали секрецию глюкагона, стимулированную низким уровнем глюкозы или аргинином [76]. Кроме того, бикукуллин не предотвращал угнетение секреции глюкагона под влиянием низких концентраций глюкозы. Принимая во внимание эти данные, авторы сделали вывод о том, что нет серьезных подтверждений гипотезы об участии ГАМК в торможении глюкозой высвобождения глюкагона. Это мнение не поддерживают другие исследователи, установившие угнетение секреции глюкагона при инкубации линии β-клеток в присутствии ГАМК, которое предотвращалось внесением в среду инкубации бикукуллина [36].

При исследовании возможных механизмов участия ГАМК в регуляции секреции гормонов поджелудочной железы были получены данные, позволяющие предположить, что аминокислота гиперполяризует мембраны клеток и предупреждает образование потенциала действия, что совпадает по времени с развитием потока ионов Cl^- наружу и снижением активности Ca^{2+}-каналов. Последнее приводит к снижению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и ингибированию секреции глюкагона. Все эти эффекты предупреждались бикукуллином и пикротоксином [70]. В то же время, по данным других исследователей, ГАМК продуцировала повышение секреции глюкагона в изолированной ткани поджелудочной железы интактных крыс и крыс с диабетом [6].

В литературе есть сведения об изменении уровня инсулина, глюкагона, соматостатина и С-пептида в крови людей и животных после введения ГАМК, агонистов и антагонистов ее рецепторов [34, 35]. Считают, что влияние этих веществ in vivo на секрецию гормонов поджелудочной железы может быть опосредовано через ЦНС. Доказательством этого, в частности, являются данные о стимуляции секреции гормонов в условиях инфузии мозга средой, содержащей бикукуллин. Однако у больных инсулинзависимым диабетом прием баклофена или ингибитора ферментов метаболизма ГАМК вальпроата натрия не изменял в крови уровень инсулина, С-пептида, глюкагона, соматостатина, а также толерантность к глюкозе [68].

Ряд работ посвящен изучению возможности терапевтического применения ГАМК и препаратов, изменяющих активность ее системы, в механизмах коррекции функции поджелудочной железы. Так, культивирование изолированных островков в присутствии различных концентраций глюкозы приводило к 4—5-кратному повышению экспрессии $ГДК_{65}$; уровень ГАМК при этом оставался неизменным. Считают, что нормализация гликемии может снижать интенсивность экспрессии аутоантигена в островках, что будет предотвращать их деструкцию [48]. Это мнение поддерживается другими исследователями: инкубация островков в среде, содержащей высокую концентрацию глюкозы, приводила к повышению активности ГДК и уровня ферментативных белков $ГДК_{65}$ и $ГДК_{67}$. Этот эффект глюкозы тормозился гамма-винил-ГАМК. Учитывая эти данные, для уменьшения интенсивности экспрессии аутоантигена, приводящей к торможению аутоиммунного ответа β-клеток при инсулинзависимом диабете, теоретически предложено применение ингибиторов ГАМК-Т [64].

С целью разработки превентивной терапии инсулинзависимого диабета уже проведены экспериментальные исследования по применению ГАМКергических препаратов для нормализации уровня инсулина и гликемии. Показано, что введение метаболита ГАМК — гамма-оксимасляной кислоты одновременно с никотинамидом в период действия стрептозотоцина предотвращало развитие экспериментального диабета у мышей. При инкубации изолированных островков поджелудочной железы в среде, содержащей стрептозотоцин, гамма-оксимасляную кислоту и никотинамид, секреция инсулина в ответ на внесение в среду глюкозы не нарушалась, что обычно наблюдали при действии одного стрептозотоцина [14]. Следует, однако, подчеркнуть, что в опытах in vivo и in vitro сама гамма-оксимасляная кислота, как и сам никотинамид такого превентивного эффекта не давали. При изучении влияния баклофена было установлено, что прием препарата мышами, у которых развитие диабета запрограммировано генетически, приводило к задержке времени начала заболевания, хотя степень выраженности инсулитов и активность ГДК в поджелудочной железе не изменялись. Авторы считают баклофен перспективным препаратом, действие которого направлено на активацию ГАМКергической системы, локализованной в островках поджелудочной железы, с которой ассоциируются как экспрессия аутоантигена, так и модуляция секреции инсулина [10].

Следовательно, несмотря на многочисленность исследований, роль ГАМК в регуляции секреции гормонов поджелудочной железы остается еще в значительной степени неясной [69].

Надпочечники

Концентрация аминокислоты в надпочечниках невелика, активность ГДК и ГАМК-Т также находится на низком, как для периферических тканей, уровне [34]. Однако пересадка ткани мозгового слоя надпочечников в стриатум крыс, у которых эта структура мозга была разрушена вследствие введения каиновой кислоты, вполне компенсировала дефицит ГАМКергических нейронов, что способствовало нормализации нарушенного поведения крыс [46].

ГАМК в мозговом слое надпочечников локализуется в клетках вместе с адреналином и норадре-

налином [31]. В 1-ю неделю после рождения ни в одной из хромаффинных клеток мышат, как и у плодов, ГАМК-иммунореактивный материал не определялся; во 2-ю неделю жизни количество его повышалось до величины, характерной для надпочечников взрослых животных [44]. По другим данным, клетки культуры эмбриональных хромаффинных клеток, пересаженные под субарахноидальную оболочку спинного мозга, были способны экспрессировать ГАМК-иммунореактивный материал [30].

Данные литературы относительно локализации ГДК в надпочечниках противоречивы. Установлено, что только 40% клеток в культуре хромаффинных клеток надпочечников быка реагировали с антителами, специфичными к ГДК из мозга. Использование таких антител для выяснения локализации фермента показало, что ГДК находится исключительно в клетках, секретирующих адреналин [35]. В то же время известны сведения об отсутствии $ГДК_{65}$ в надпочечниках человека и крыс [76]. Данные последних лет свидетельствуют о том, что в надпочечниках человека, мыши и крысы экспрессируются все 3 формы ГДК — 65, 67 и 25 [25]. При определении активности ГДК биохимическими методами показано ее присутствие в ткани надпочечников крыс, кроликов, человека, коры надпочечников человека, морских свинок, мозговом слое надпочечников коров [1, 2, 34]. Часть ГАМК в надпочечниках синтезируется из путресцина [75].

Что касается ГАМК-Т, то хотя она иммунологически и выявляется в культуре хромаффинных клеток быка [76], однако основной катаболизм ГАМК в надпочечниках, похоже, происходит при участии других механизмов. Биофизические и кинетические показатели ГАМК-Т мозгового слоя надпочечников быка близки к таковым для фермента мозга [60], но блокатор ГАМК-Т 2-аминоуксусная кислота не способна повысить уровень ГАМК в органе, как это происходит в мозге или, например, в поджелудочной железе [76].

Из мозгового слоя надпочечников быка была частично очищена ДПЯК, фермент подобен нейрональному в отношении pH-оптимума, локализации (в митохондриях), чуствительности к АТФ, аффинности к субстрату и кофактору. Клетки мозгового слоя надпочечников содержат также систему транспорта ГАМК и ее специфические рецепторы, что, как считают, вместе с данными, характеризующими функционирование ферментов обмена ГАМК, может свидетельствовать о регуляторной роли аминокислоты в хромаффинных клетках [76]. $ГАМК_А$-Р здесь связаны с бензодиазепиновыми, и функциональные характеристики этого комплекса очень близки таковым в мозге. В составе $ГАМК_А$-Р определяют α_1-, α_4-, β_1-, β_2-, β_2- и γ_2-субъединицы [61], а длинная субъединица $ГАМК_В$-Р экспрессируется в надпочечниках в виде 2 изоформ — $ГАМК_{B1a}$ и $ГАМК_{B1b}$ [11, 21].

Выяснено, что высвобождение ГАМК и норадреналина происходит параллельно, хотя ГАМК высвобождается всегда в меньшем количестве. Стимулированное никотином и K^+ высвобождение ГАМК зависит от Ca^{2+}, а при действии вератридина наблюдали Ca^{2+}-независимый, но зависящий от Na^+-компонент, который блокировался ингибиторами захвата ГАМК. Считают, что оба эти механизма могут принимать участие в ГАМКергическом контроле секреции катехоламинов [60].

Представление об этой функции ГАМК сформировалось на основании данных о влиянии аминокислоты и ее миметиков на высвобождение катехоламинов и состояние тех процессов, которые непосредственно задействованы в регуляции секреции. ГАМК вызывала Ca^{2+}-зависимое повышение высвобождения катехоламинов, что имело дозозависимый характер и составляло 2/3 от уровня никотинстимулированного [76]. Предполагают существование двойной регуляции секреции катехоламинов: активация ее опосредована $ГАМК_А$-Р, а торможение — $ГАМК_В$-Р. Этот вывод базировался на результатах, свидетельствующих об имитации мусцимолом действия ГАМК, которая в свою очередь снималась бикукуллином и баклофеном. Последний подавлял как никотин- и KCl-стимулированное, так и базальное высвобождение катехоламинов [49]. Мусцимол одновременно с влиянием на секрецию катехоламинов вызывал также вход Ca^{2+} в клетки; считают, что этот процесс важен именно для инициации высвобождения гормонов [39]. Поскольку повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} зависит от внеклеточной его концентрации, влияние ГАМК на вход Ca^{2+} в клетки может быть опосредовано хотя бы частично потенциалчувствительными Ca^{2+}-каналами [49]. Кроме этого, показано, что ГАМК ингибирует спонтанные колебания концентрации и высвобождения Ca^{2+} в хромаффинных клетках надпочечников крыс. Такое же действие оказывает и мусцимол, но не баклофен. Эффект аминокислоты и агониста $ГАМК_А$-Р снимался бикукуллином [17, 58]. Принимая во внимание эти данные, а также способность ГАМК деполяризировать мембраны хромаффинных клеток, авторы считают значительной ее роль в физиологической регуляции функции мозгового слоя надпочечников [17].

В опытах in vivo баклофен, введенный перед началом плавания, предотвращал стрессовое повышение секреции адреналина и значительно снижал в крови крыс концентрацию дофамина. В то же время введение баклофена животным, находящимся в состоянии покоя, вызывало повышение секреции катехоламинов [4], как и внесение этого агониста $ГАМК_В$-Р в среду инкубации хромаффинных клеток in vitro [62]. Следовательно, эффект активации $ГАМК_В$-Р на процессы секреции катехоламинов, а также роль первых в регуляции функции клеток мозгового слоя надпочечников остаются до конца не ясными.

Интересными представляются результаты исследований влияния вальпроата натрия: ингибитор ферментов обмена ГАМК, внесенный в среду культивирования хромаффинных клеток быка, вызывал повышение синтеза белка, экспрессии одной из субъединиц Na^+-каналов, спонтанной и стимулированной активности последних, а также Ca^{2+}-каналов и секреции катехоламинов. Выводом из этих

данных явилось предположение о том, что вальпроат натрия (или повышенный уровень ГАМК ?) регулирует экспрессию или активность ионных каналов плазматических мембран хромаффинных клеток, вследствие чего повышается секреция катехоламинов [80].

Модулирующее влияние метаболитов прогестерона на активность $ГАМК_А$—БД—Cl^--РК было показано при изучении субмаксимального потока ионов в целых клетках культуры хромаффинной ткани надпочечников быка. Интенсивность этого процесса повышалась в условиях внесения в среду культивирования прегнандиона или 5β-прегнан-3α-ол-20-она, но не прогестерона [18]. Все указанные вещества вызывали в клетке, находящейся под напряжением, внутренний ток, который, как и в случае индукции ГАМК, обратимо блокировался бикукуллином и усиливался фенобарбиталом. Прегнанолон также повышал мусцимолстимулированную секрецию катехоламинов в изолированных хромаффинных клетках [61].

Данных о локализации и функции компонентов ГАМК-системы в коре надпочечников значительно меньше. Здесь определяются активность фермента синтеза ГАМК и специфическое связывание аминокислоты плазматическими мембранами, которые, как и в мозге, подвержены сезонным изменениям [1]. Кроме того, активность ГДК и интенсивность связывания аминокислоты изменяются в надпочечниках в условиях физиологической или гормональной модификации интенсивности стероидогенеза, а также при патологии коры надпочечников человека [1—3].

Половые железы

В яичниках животных концентрация ГАМК находится на среднем, как для периферических органов, уровне, в гранулярных клетках она отсутствует. Активность ГДК и ГАМК-Т низка [34]. Считают, что последнее, а также неспособность ингибиторов ГАМК-Т повысить уровень ГАМК в яичниках могут свидетельствовать о наличии в ткани этого органа альтернативных путей метаболизма ГАМК. Аминокислота тут может образовываться из путресцина, однако неизвестно, происходит ли катаболизм ГАМК до спермидина, как неизвестно и присутствие в яичниках ДПЯК.

На мембранах яичников человека и крыс определены специфические высокоаффинные места связывания ГАМК, плотность которых очень высока и может быть сравнима с плотностью мест связывания ГАМК в мозге [8, 34]. С помощью специфических фармакологических препаратов эти места были идентифицированы как $ГАМК_А$-Р, входящие в $ГАМК_А$—БД—Cl^--РК и $ГАМК_В$-Р, причем характеристики их оказались очень близкими к таковым для ГАМК-Р мозга [34]. Интересно, что в яичниках экспрессируются мРНК pi-субъединицы $ГАМК_А$-Р, которые встречаются в некоторых периферических органах и отсутствуют в мозге [41], а также $ГАМК_А$-Р-ассоциированные белки, экспрессия одного из них существенна [79]. мРНК $ГАМК_{B1}$-Р экспрессируется в яичниках в виде 2 изоформ [21], а интенсивность экспрессии и функция в яичниках ГАМК-Тр, характеристики которого близки к таковым для мозгового, контролируются многими внутриклеточными сигнальными системами, в частности тирозинкиназой и протеинкиназой С [51].

Результаты немногочисленных экспериментов указывают на зависимость концентрации ГАМК и активности ферментов ее обмена в яичниках от уровня половых гормонов. Установлено, что содержание ГАМК в яичниках изменяется в течение эстрального цикла [35]; гипофизэктомия или овариэктомия вызывали существенное уменьшение активности ГДК и уровня ГАМК, а беременность сопровождалась прогрессивным увеличением ее содержания [34].

Концентрация ГАМК в семенниках составляет около 2% от таковой в мозге. Среди изоферментов ГДК в сперматоцитах и сперматозоидах, но не в клетках Лейдига или Сертоли присутствует лишь $ГДК_{67}$, которая по данным гибридизации, иммунологических исследований и определения аминокислотной последовательности очень близка к ферменту мозга [34, 76]. Следует отметить, что в яичках человека экспрессируется и короткая форма $ГДК_{67}$ — $ГДК_{25}$ [25]. Как и ГДК, ГАМК-Т из яичка человека подобна ферменту из мозга [34].

Существование $ГАМК_А$-Р на мембранах семенников показано в опытах in vitro при определении влияния ГАМК, агонистов и антагонистов $ГАМК_А$- и $ГАМК_В$-Р на функцию этого органа [21], а также в серии молекулярно-биологических исследований по клонированию разных форм ГАМК-Р [21, 40, 79]. Так, было установлено, что в семенниках взрослых крыс экспрессируется только мРНК длинной субъединицы $ГАМК_В$-Р, которая выявляется в 2 [11] или 3 [40] изоформах. В семенниках крыс имеет место экспрессия γ_1- (но не γ_2- или γ_3-) субъединицы $ГАМК_А$-Р. Присутствие исключительно γ_1-субъединицы $ГАМК_А$-Р в семенниках может свидетельствовать об ее специфической функциональной роли [42]. В яичках человека установлена экспрессия всех $ГАМК_А$-Р-ассоциированных белков, связанных с γ-субъединицей $ГАМК_А$-Р; интенсивность экспрессии одного из них существенна [79].

В семенниках мышей процесс транскрипции ГАМК-Тр имеет ряд особенностей, которые отличаются от характера его транскрипции в мозге [45, 54]. Этот транспортер также локализован на мембранах сперматидов и сперматозоидов [42]. Транспорт ГАМК Na^+- и Cl^--зависим, интенсивность его имеет значительные индивидуальные отличия [5].

В опытах на хомяках было показано, что уровень ГАМК в семенниках значительно повышался в препубертатном периоде. Это происходило до начала повышения концентрации тестостерона и одновременно с увеличением концентрации предшественника ГАМК глутаминовой кислоты [32]. При содержании хомяков на протяжении 9—22 нед в условиях короткого светового периода на фоне прогрессирующей инволюции семенников, а также снижения концентрации тестостерона уровень ГАМК и глутаминовой кислоты между 12-й и 18-й неделями наблюдения был резко сниженным. Поз-

же, в период максимальной инволюции репродуктивных органов хомяков, концентрация ГАМК значительно повышалась, тогда как уровень глутаминовой кислоты оставался сниженным. Активность ГДК в семенниках начинала возрастать, начиная с 14-й недели содержания животных в подобных экспериментальных условиях. Авторы считают, что изменение содержания ГАМК в семенниках животных, репродуктивная функция которых зависит от длительности фотопериода, может быть важным ауто- или паракринным модуляторным сигналом для регуляции процессов стероидогенеза в семенниках [33].

Щитовидная железа

Исследование компонентов ГАМК-системы и ее роли в функционировании щитовидной железы проводили в очень ограниченном объеме и только на первых этапах изучения ненейрональной ГАМК (последние работы датированы 1981 г.). Показано, что в щитовидной железе ГАМК может синтезироваться с помощью ГДК и метаболизироваться с помощью ГАМК-Т. Концетрация аминокислоты, как и величина активности ферментов в железе, низка [34].Специфическая система высокоаффинного транспорта ГАМК по своим характеристикам подобна таковой в мозге, локализуется в основном на мембранах фолликулярных и отсутствует на мембранах С-клеток и тучных клеток. In vivo ГАМК не влияла на синтез тиреоидных гормонов и содержание йодида в железе. В то же время при гипотиреозе активность ГАМК-Т повышалась за счет увеличения скорости реакции, тогда как при гипертиреозе она была сниженной, одновременно с этим имела место интенсификация высокоаффинного захвата аминокислоты. Существование активной системы транспорта ГАМК, модуляция ее активности, как и активности ферментов обмена аминокислоты, позволили авторам предположить, что ГАМК может играть определенную роль в функционировании щитовидной железы [37, 38]. Сведения о ГАМК-Р щитовидной железы в литературе отсутствуют.

Тимус

О присутствии ГАМК в тимусе известно давно [34], но первые сведения о ферментах ее обмена в железе появились лишь в последние годы. Синтез ГДК происходит в специализированных клетках железы человека [67], а в тимусе 7-дневных мышат со спонтанным диабетом установлена экспрессия только одного из изоферментов — $ГДК_{67}$, который считают потенциальным аутоантигеном [66]. Применение биохимических и гистоэнзиматических методов позволило выяснить, что большая часть активности ГАМК-Т в тимусе крыс локализована в стенках кровеносных и лимфатических сосудов, а меньшая ассоциируется с субкапсулярной и медуллярной частью паренхимы. В условиях стимуляции интерлейкином иммунного ответа активность ГАМК-Т повышалась в различных структурах тимуса [23]. В тимусе человека показана низкая экспрессия $ГАМК_A$-Р-ассоциированных белков [79]. Среди возможных функций ГАМК в тимусе одновременно с нейромедиаторной [22] рассматривают и значение молекулы в осуществлении связи между функциями нервной и иммунной систем [24]. Роль ГАМК в эндокринной функции тимуса неизвестна.

Гипофиз

Известно, что ГАМК играет важную роль в регуляции секреции гормонов гипофиза, однако характерные детали функционирования собственно медиаторной системы в гипофизе исследованы недостаточно. Количественно ГАМК определяется в передней, промежуточной и задней долях, но синтезируется, по данным ранних исследований, исключительно в двух последних [9, 77]. Величина активности ГДК составляет лишь около 10% от активности фермента в мозге [56]. В то же время активность ГАМК-Т в передней доле превышает таковую как в иных долях гипофиза, так и в гипоталамусе. Эти биохимические различия содержания ГАМК и активности ферментов ее обмена в разных долях гипофиза связаны с существованием неодинаковых морфофункциональных связей между ними и гипоталамусом, а отсутствие в передней доле ГДК позволило сделать вывод о том, что аденогипофиз секвестирует ГАМК из крови.

Результаты исследований последних лет, однако, свидетельствуют о том, что в клетках аденогипофиза, секретирующих гормон роста, как и во всех эндокринных клетках промежуточной доли гипофиза, экспрессируется $ГДК_{67}$. С помощью иммуноэлектронной микроскопии установлено, что экспрессия этих белков в соматотропах происходит во внутриклеточных органеллах, запасающих гормон. В клеточной культуре GH3, продуцирующей гормон роста, были идентифицированы гены, кодирующие синтез $ГДК_{67}$ [56].

Следовательно, существуют 3 источника ГАМК в гипофизе: транспорт из гипоталамуса по системе портальных сосудов в переднюю долю, прямая гипоталамическая иннервация задней и промежуточной долей и синтез из глутамата, который наблюдается не только в двух последних, но и в некоторых клетках передней доли [56]. Следует также отметить, что гипофиз интенсивно накапливает и аминокислоту из периферической крови, в случае когда уровень ее в циркуляции повышен [50]. При изучении процесса интернализации меченой ГАМК в гипофизе крыс было показано, что лактотропы и соматотропы являются единственными клетками аденогипофиза, в которых накапливается меченая аминокислота. При этом метка локализуется в различных внутриклеточных органеллах: плазматических мембранах, комплексе Гольджи, митохондриях и секреторных гранулах [29].

В гипофизе присутствуют все 3 типа ГАМК-Р, локализующиеся (по крайней мере $ГАМК_A$- и $ГАМК_B$-Р) на всех типах клеток гипофиза и играющие важную роль в регуляции секреции всех гипофизарных гормонов. Выяснение тонких деталей локализации субтипов ГАМК-Р, их структуры и механизмов регуляции — задача дальнейших исследований. В настоящее время известно, что фос-

форилирование β_2- и β_3-субъединиц $ГАМК_А$-Р является важнейшим моментом в проявлении тормозного действия протеинкиназы G на функцию $ГАМК_А$-Р в культуре меланотропов промежуточной доли гипофиза [19]. Протеинкиназа G вовлечена и в механизм влияния оксида азота на функцию $ГАМК_А$-Р в железе [20].

Фармакологические и функциональные характеристики $ГАМК_В$-Р гипофиза крыс подобны таковым в мозге [53]. По одним данным, в гипофизе экспрессируется только длинная субъединица $ГАМК_В$-Р [11], по другим — обе [12]. Активация $ГАМК_В$-Р гипофиза ингибирует секрецию гормонов in vitro. В основе такого действия лежит отрицательное взаимодействие между $ГАМК_В$-Р и Ca^{2+}-каналами, опосредованное G-белками [53]. Существуют возрастные, а также зависящие от пола модуляции уровня $ГАМК_В$-Р в передней доле гипофиза. Так, количество связывающих мест у 4-дневных самок существенно выше, чем у самцов этого же возраста, тогда как аффинность их одинакова в гипофизе крыс разного пола. Экспрессия $ГАМК_{B1a}$-Р и $ГАМК_{B1b}$-Р уменьшается в гипофизе самок, начиная с 4-го дня после рождения и до взрослого возраста, при этом экспрессия $ГАМК_{B1a}$-Р на ранних стадиях развития значительно превышала таковую $ГАМК_{B1b}$-Р. Экспрессия $ГАМК_{B2}$-Р незначительна. У самцов характер изменений экспрессии $ГАМК_{B1a}$-Р был аналогичен таковому у самок, хотя интенсивность ее была ниже, чем у самок на ранних стадиях развития. Экспрессия $ГАМК_{B1b}$-Р и $ГАМК_{B2}$-Р в гипофизе самцов очень низка [12].

В гипофизе морских свинок и крыс экспрессируются обе ρ-субъединицы $ГАМК_С$-Р, мРНК ρ_1-субъединицы в гипофизе крыс превалирует. При использовании антител, специфичных к субъединице $ГАМК_С$-Р, показана совместная клеточная локализация ρ_1-субъединицы и ТТГ. Предполагают, что $ГАМК_С$-Р принимают активное участие в регуляции секреции ТТГ и что структура и биохимическая регуляция этих рецепторов в гипофизе отличаются от таковых в сетчатке, где они были впервые идентифицированы [15].

С помощью современных методов исследования было показано, что во всех эндокринных клетках промежуточной доли гипофиза, а также соматотропах передней доли локализуется везикулярный ГАМК-Тр [56]. Изучение процессов регуляции транспорта ГАМК показало, что интерлейкин-6 не влиял на высвобождение ГАМК из задней доли гипофиза, однако повышал интенсивность этого процесса в условиях предварительной деполяризации мембран клеток. Эффект интерлейкина-6 снижался при инкубации ткани с ингибитором циклооксигеназы, что свидетельствует в пользу медиаторной роли простагландинов в процессе высвобождения ГАМК [28].

По последним данным, по крайней мере 2 типа клеток, а именно клетки промежуточной доли, секретирующие пропиомеланокортин, и соматотропы передней доли гипофиза, способны синтезировать, запасать и секретировать ГАМК. Данные о совместной локализации ГАМК, фермента ее синтеза, ГАМК-Тр, а также гормона роста в одних и тех же субклеточных органеллах позволили предположить, что ГАМК, образовавшаяся в соматотропах, может контролировать высвобождение гормона по паракринному типу регуляции, а присутствие ГАМК-Р на мембранах этих клеток свидетельствует и о возможном аутокринном характере контроля [56]. Сформулирована концепция многоуровневой ГАМКергической регуляции секреции гормонов гипофиза: 1) гипоталамический непрямой механизм, опосредованный ГАМКергическим контролем секреции гипоталамических рилизинг-факторов; 2) гипоталамический прямой с вовлечением ГАМК, выделившейся из аксонов нейронов гипоталамуса непосредственно в задней и промежуточной долях; 3) гипоталамический нейрогуморальный при участии ГАМК, которая поступает в аденогипофиз по системе портальных сосудов; 4) пара/аутокринный с участием ГАМК, которая синтезируется и высвобождается собственно в эндокринной клетке гипофиза. Для решения вопроса о возможном существовании последнего механизма и в других клетках гипофиза необходимы дальнейшие исследования.

Следовательно, метаболизм и транспорт ГАМК, как и структура ее рецепторов в эндокринных железах значительно отличаются от аналогичных показателей в мозге. Возможно, это является особенно важным для реализации тех функций, которые осуществляет ГАМК в указанных органах. Наряду с нейромедиаторной следует отметить роль аминокислоты в регуляции ряда внутриклеточных и мембранных процессов, участвующих в синтезе и секреции гормонов. Выяснение всех аспектов этой проблемы приблизит решение вопроса о возможной коррекции нарушений функции эндокринных желез препаратами, влияющими на активность ГАМКергической системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мишуніна Т. М., Кононенко В. Я., Мікоша О. С., Тронько М. Д.* // Фізіол. журн. — 1994. — N 3. — С. 9—15.
2. *Мишуніна Т. М., Кононенко В. Я., Рибаков С. Й.* // Ендокринологія. — 2000. — Т. 5, N 1. — С. 16—21.
3. *Мишуніна Т. М., Кононенко В. Я.* // Пробл. эндокринол. — 2001. — N 3. — С. 33—36.
4. *Мишуніна Т. М., Калініченко О. В.* // Фізіол. журн. — 2001. — Т. 47, N 5. — С. 47—53.
5. *Aanesen A., Fried G., Anderson E., Gottlieb C.* // Biol. Reprod. — 1996. — Vol. 54, N 4. — P. 841—846.
6. *Adeghate E., Ponery A., Pallot D., Singh J.* // Tissue Cell. — 2000. — Vol. 32, N 3. — P. 266—274.
7. *Ahnerthilger G., Stadtbaumer A., Strubing C.* et al. // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110, N 5. — P. 1595—1604.
8. *Akinci M., Schofield P.* // Neurosci. Res. — 1999. — Vol. 35, N 2. — P. 145—153.
9. *Apud J., Cocchi D., Locatelli Y.* et al. // Psychoneuroendocrinology. — 1989. — Vol. 14, N 1—2. — P. 3—17.
10. *Beales P., Hawa M., Williams A.* et al. // Acta Diabetol. — 1995. — Vol. 32, N 1. — P. 53—56.
11. *Belley M., Sullivan R., Reeves A.* et al. // Bioorg. Med. Chem. — 1999. — Vol. 7, N 12. — P. 2697—2704.
12. *Bianchi M., Rey-Roldan E., Better B.* et al. // Neuropharmacology. — 2001. — Vol. 40, N 2. — P. 185—192.
13. *Borboni P., De Steforpus P., Fusco A.* et al. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — Suppl. 1. — P. 46.
14. *Bouix O., Reynier M., Guintrandhugret R., Orsetti A.* // Horm. Metab. Res. —1995. — Vol. 27, N 5. — P. 216—220.
15. *Boue-Grabot E., Taupignon A., Tramu G., Garret M.* // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 1627—1632.

16. *Brice N., Varadi A., Ashcroft S., Molnar E.* // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 2. — P. 242—252.
17. *Busik J., Nakamura M., Abe Y.* et al. // Brain Res. — 1996. — Vol. 739, N 1—2. — P. 97—103.
18. *Callahan H., Cottrell G., Hather N.* et al. // J. Physiol. — 1986. — Vol. 281. — P. 117.
19. *Castel H., Louiset E., Anouar Y.* et al. // J. Neuroendocrinol. — 2000. — Vol. 12, N 1. — P. 41—52.
20. *Castel H., Jegou S., Tonon M., Vandry H.* // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141, N 9. — P. 3451—3460.
21. *Castelli V., Ingianni A., Stefanini E., Gessa G.* // Life Sci. — 1999. — Vol. 64, N 15. — P. 1321—1328.
22. *Cavallotti D., Artico M., De Santi S., Cavallotti C.* // Hum. Immunol. — 1999. — Vol. 60, N 11. — P. 1072—1079.
23. *Cavallotti D., Artico M., Cavallotti C.* // Int. J. Immunopharmacol. — 2000. — Vol. 22, N 9. — P. 719—728.
24. *Cavallotti D., Artico M., D'Andrea V., Cavallotti C.* // Hum. Immunol. — 2000. — Vol. 61, N 7. — P. 697—704.
25. *Chessler S., Lernmark A.* // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275, N 7. — P. 5188—5192.
26. *Cram D., Faulner-Jones B., Kun J., Harrison L.* // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136, N 3. — P. 1111—1119.
27. *Delasheras M., Valcarcel A., Peres L.* // Biol. Reprod. — 1997. — Vol. 56, N 4. — P. 964—968.
28. *De Laurentiis A., Pisera D., Lasaga M.* et al. // Neuroimmunomodulation. — 2000. — Vol. 7, N 2. — P. 77—83.
29. *Duvilanski D., Perez R., Seilicovich A.* et al. // Tissue Cell. — 2000. — Vol. 32, N 4. — P. 284—292.
30. *Eaton M., Martinez M., Karmally S.* et al. // Cell. Transplant. — 2000. — Vol. 9, N 5. — P. 637—656.
31. *Franzoni M., Sapei M., Beltramo M., Calas A.* // Neuroendocrinology. — 1990. — Vol. 52. — Suppl. 1. — P. 51.
32. *Frungieri M., Gonzalezcalvar S., Chabdrashekar V.* et al. // Int. J. Androl. — 1996. — Vol. 19, N 3. — P. 164—170.
33. *Frungieri M., Gonzalezcalvar S., Calandra R.* // Int. J. Androl. — 1996. — Vol. 19, N 3. — P. 171—178.
34. GABA-Ergic Mechanisms in Mammalian Periphery / (Eds S. Erdo, N. Bowery. — New York, 1986.
35. GABA Outside the CNS / Ed. S. Erdo — New York, 1992.
36. *Gaskins H., Baldeon M., Selassie L., Beverly J.* // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270, N 51. — P. 30286—30289.
37. *Gebauer H., Crailsheim K.* // Acta Endocrinol. — 1981. — Vol. 97. — Suppl. 243. — P. 58.
38. *Gebauer H., Pabst A.* // Cell Tissue Res. — 1981. — Vol. 220, N 4. — P. 873—879.
39. *Gonzalez M., Oset-Gasque M., Castro E.* et al. // Neuroscience. — 1992. — Vol. 47, N 2. — P. 487—494.
40. *He X., Hu J., Wu Q.* et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 283, N 1. — P. 243—247.
41. *Hedblom E., Kirkness E.* // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272, N 24. — P. 15246—15350.
42. *Hu J., He X., Yan Y.* // Cell Res. — 2000. — Vol. 10, N 1. — P. 51—58.
43. *Hu J., Yan Y.* // Cell Res. — 2002. — Vol. 12, N 1. — P. 33—37.
44. *Iwasa K., Oomori Y., Tanaka H.* // Arch. Histol. Cytol. — 1998. — Vol. 61, N 4. — P. 373—382.
45. *Jin X., Huang F., Yang N.* et al. // Cell Res. — 2001. — Vol. 11, N 2. — P. 161—163.
46. *Jousselin-Hosaja M., Venault P., Tobin C.* et al. // Behav. Brain Res. — 2001. — Vol. 121, N 1—2. — P. 29—37.
47. *Katoh J., Taniguchi H., Ogura M.* et al. // Experientia. — 1995. — Vol. 51, N 3. — P. 217—219.
48. *Katoh J., Taniguchi H., Kasuga M.* // Life Sci. — 1995. — Vol. 56, N 21. — P. 1799—1805.
49. *Kitayama S., Morita K., Dohi T., Tsujimoto A.* // Biochim. Biophys. Acta. — 1990. — Vol. 1053, N 2—3. — P. 189—194.
50. *Kuroda E., Watanabe V., Tamayama T., Shimada M.* // Microsc. Res. Tech. — 2000. — Vol. 48, N 2. — P. 116—126.
51. *Law R., Stafford A., Quick M.* // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275, N 31. — P. 23986—23991.
52. *Llona I.* // Neurochem. Int. — 1995. — Vol. 27, N 3. — P. 219—226.
53. *Lux-Lantos V., Becu-Villalobos D., Bianchi M.* et al. // Neuroendocrinology. — 2001. — Vol. 73, N 5. — P. 334—343.
54. *Ma Y., Hu J., Zhou X.* et al. // Cell Res. — 2000. — Vol. 10, N 1. — P. 59—69.
55. *Malaisse-Lagae F., Giroix M., Malaisse W.* // Med. Sci. Res. — 1992. — Vol. 20, N 13. — P. 489—490.
56. *Mayerhofer A., Hohne-Zell B., Gamel-Didelon K.* et al. // FASEB. J. — 2001. — Vol. 15, N 6. — P. 1089—1091.
57. *Nagamatsu S., Nakamichi Y., Watanabe T.* et al. // J. Cell Sci. — 2001. — Vol. 114, N 1. — P. 219—227.
58. *Nakamura M.* // Jpn. J. Vet. Res. — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 43.
59. *Ohara-Imaizumi M., Nakamichi Y., Ozawa S.* et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 283, N 5. — P. 1025—1030.
60. *Oset-Gasque M., Castro E., Gonzalez M.* // J. Neurosci. Res. — 1990. — Vol. 26, N 2. — P. 181—187.
61. *Parramon M., Gonzalez M., Oset-Gasgue M.* // Br. J. Pharmacol. — 1995. — Vol. 116, N 2. — P. 1875—1881.
62. *Parramon M., Gonzales M., Herrero M., Oset-Gasque M.* // J. Neurosci. Res. — 1995. — Vol. 41, N 1. — P. 65—72.
63. *Petersen J., Russel S., Marshall M.* // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, N 3. — P. 484—495.
64. *Petersen J., Rimvall K., Jorgensen P.* et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 5. — P. 530—535.
65. *Pleau J., Esling A., Van Acker C., Dardenne M.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 254, N 3. — P. 747—753.
66. *Pleau J., Esling A., Geutkens S.* et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 283, N 4. — P. 843—848.
67. *Pugliese A., Brown D., Garza D.* et al. // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 107, N 5. — P. 555—564.
68. *Quatraro A., Consoli G., Stante A.* et al. // Acta Diabetol. — 1986. — Vol. 23, N 1. — P. 23—28.
69. *Reddy S., Elliott R., Poole C., Ross J.* // Gen. Compar. Endocrinol. — 1997. — Vol. 106, N 3. — P. 301—309.
70. *Rorsman P., Ashrroft F., Berggren P.* // Biochem. Pharmacol. — 1991. — Vol. 41, N 12. — P. 1783—1790.
71. *Saraviafernandez F., Faveeuw C., Blasquezbulant C.* et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, N 8. — P. 3497—3506.
72. *Sha L., Miller S., Szurzewski J.* // Am. J. Physiol. — 2001. — Vol. 280, N 3. — P. G324—G331.
73. *Shi Y., Kanaani J., Menard-Rose V.* et al. // Am. J. Physiol. — 2000. — Vol. 279, N 3. — P. E684—E694.
74. *Smismans A., Schuit F., Pipeleer D.* // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40, N 12. — P. 1411—1415.
75. *Testore G., Cravanzola C., Bedino S.* // Int. J. Biochem. — 1999. — Vol. 31, N 7. — P. 777—786.
76. *Tillakaratne N., Medina-Kauwe L., Gibson R.* // Comp. Biochem. Physiol. — 1995. — Vol. 112, N 2. — P. 247—263.
77. *Trabucchi M., Chartrel N., Pelletier G.* et al. // J. Comp. Neurol. — 2000. — Vol. 419, N 2. — P. 223—232.
78. *Winnock F., Ling Z., De Proft R.* et al. // Am. J. Physiol. — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. E937—E942.
79. *Xin Y., Yu L., Chen Z.* et al. // Genomics. — 2001. — Vol. 74, N 3. — P. 408—413.
80. *Yamamoto R., Yanagita T., Kobayashi H.* et al. // J. Neurochem. — 1997. — Vol. 68, N 4. — P. 1655—1662.

Поступила 01.07.02

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2004

УДК 616.379-008.64-06:616.1]-092:616.153.478.6-008.61

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ: ФАКТОР РИСКА СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. И. А. Бондарь) Новосибирской государственной медицинской академии

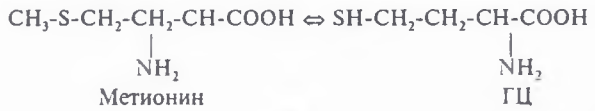
Сосудистые осложнения являются ведущей причиной снижения качества и продолжительности жизни больных сахарным диабетом (СД). Механизмы развития этих осложнений полностью не раскрыты. Известно, что далеко не во всех случаях возникновение и прогрессирование диабетических ангиопатий можно объяснить традиционными факторами риска, такими как гипергликемия, артериальная гипертензия, курение или дислипидемия. Следовательно, поиск недостающих звеньев патогенеза ангиопатий остается чрезвычайно актуальной задачей.

В последние годы был идентифицирован новый метаболический фактор риска сосудистых поражений. Им оказалась повышенная концентрация в крови гомоцистеина (ГЦ) — небелковой сульфгидрильной аминокислоты. О сосудистых поражениях при классических вариантах гипергомоцистеинемии, связанных с наследственным дефицитом ряда ферментов, известно давно. В 1969 г. K. McCully впервые сообщил о наличии выраженных атеросклеротических повреждений у больных с гомоцистинурией и предположил существование патогенетической связи между гипергомоцистеинемией и атерогенезом [43]. В дальнейшем было обнаружено, что у пациентов, страдающих заболеваниями коронарных артерий, часто встречаются нарушения обмена ГЦ [77]. С начала 1990-х годов стали проводиться крупные клинические и эпидемиологические исследования по изучению связи повышенного уровня ГЦ с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Как показали эти работы, умеренная гипергомоцистеинемия достаточно широко распространена в популяции и является независимым фактором риска атеросклероза [7], инфаркта миокарда [68], инсульта [58] и прогностическим маркером летального исхода [35]. Оказалось, что риск сердечно-сосудистой патологии значительно повышается, когда гипергомоцистеинемия сочетается с СД [35]. В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о значении гипергомоцистеинемии в патогенезе макро- и микрососудистых осложнений СД.

Целью данного обзора явилось обобщение сведений об изменениях обмена ГЦ при СД и роли этих изменений в развитии диабетических ангиопатий.

Обмен ГЦ

ГЦ является промежуточным продуктом обмена метионина и цистеина. Поскольку содержание ГЦ в пищевых продуктах ничтожно, основным источником ГЦ в организме является метионин. Образование ГЦ происходит при отщеплении от молекулы метионина метильной группы. Последняя используется во многих жизненно важных процессах, в частности в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований и нуклеотидов.



Реакция превращения метионина в ГЦ обратима: ГЦ может вновь превращаться в метионин путем реметилирования. В основном пути реметилирования, который катализирует метионинсинтаза, донором метильной группы выступает 5-тетрагидрофолат, образующийся в цикле фолиевой кислоты под действием метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Промежуточным переносчиком метильной группы в этой реакции является метилкобаламин (производное витамина B_{12}).

В обычных условиях реметилированию подвергается около 50% ГЦ. Остальная часть ГЦ катаболизируется с участием процессов транссульфирования. При этом ГЦ взаимодействует с серином с образованием цистатионина, который затем распадается до цистеина и α-кетомасляной кислоты. Ферменты, катализирующие эти реакции (цистатионин-β-синтаза и цистатионин-γ-лиаза), содержат в качестве коферментов пиридоксальфосфат — производное витамина B_6 [1].

Таким образом, важную роль в обмене ГЦ играют фолиевая кислота, а также витамины B_6 и B_{12}. Дефицит этих витаминов может приводить к нарушениям превращения ГЦ как в метионин, так и в цистеин и к повышению концентрации ГЦ в крови. Установлено, что между уровнем ГЦ и обеспеченностью данными витаминами существует отрицательная взаимосвязь [76]. Повышенный риск развития гипергомоцистеинемии имеют пациенты с нарушением питания, а также вегетарианцы вследствие имеющегося у них недостатка витамина B_{12} [31]. Лекарственные препараты, влияющие на метаболизм витаминов B_6, B_{12} или фолиевой кислоты (метотрексат, фибраты, никотиновая кислота, холестирамин и др.), также могут повышать уровень ГЦ [22].

Величина гомоцистеинемии зависит не только от интенсивности метаболизма ГЦ, но и от скорости его выведения из крови. Клиренс ГЦ осуществляется почками, поэтому у подавляющего большинства больных с почечной недостаточностью обнаруживается постоянная умеренная гипергомоцистеинемия, которую не удается полностью лик-

видировать приемом фолиевой кислоты и витаминов группы В [20].

Установлено, что концентрация ГЦ в крови повышается с возрастом [76]. Наименьшее его содержание обнаруживается у детей (около 5 мкмоль/л). В пубертате уровень ГЦ заметно увеличивается, причем в большей степени у мальчиков. Таким образом, мужчины репродуктивного возраста имеют более высокую концентрацию ГЦ, чем женщины. С наступлением менопаузы уровень ГЦ у женщин повышается. В целом в течение жизни гомоцистеинемия возрастает на 3—5 мкмоль/л [1].

Изменения обмена ГЦ при СД

В большинстве исследований обнаружено умеренное повышение уровня ГЦ в крови больных СД типа 1 [12, 32, 39, 53] и типа 2 [3, 12, 25, 39, 48, 67]. Частота гипергомоцистеинемии среди пациентов с СД может достигать 31—39% [12, 48].

Причины этих изменений не совсем ясны. Одним из возможных объяснений является витаминная недостаточность, выявляющаяся у части больных СД. Многочисленными исследованиями доказано, что уровень ГЦ у больных СД отрицательно коррелирует с содержанием в крови фолатов и витамина B_{12} [39, 44, 57, 66, 67, 79]. В свою очередь концентрация фолиевой кислоты и витамина B_{12} в крови больных СД может быть пониженной, нормальной или даже повышенной [78, 67]. Следовательно, различия в характере питания могут оказывать влияние на изменения уровня ГЦ у больных СД.

Вместе с тем влиянием питания нельзя объяснить весь спектр изменений уровня ГЦ при СД. Протестировав 452 сыворотки больных СД типа 2 на содержание фолиевой кислоты и витамина B_{12}, S. Stabler и соавт. обнаружили явный дефицит фолиевой кислоты лишь у 1% обследованных, а витамина B_{12} — у 2,2% [67]. Это существенно ниже, чем частота гипергомоцистеинемии, обнаруженная в большинстве работ. Следовательно, причина изменений уровня ГЦ может скрываться в особенностях самого заболевания.

Большинство авторов отмечают, что повышенный уровень ГЦ в крови обнаруживается у больных СД с диабетической нефропатией [3, 12, 25, 67], в то время как у пациентов без нарушения функции почек концентрация ГЦ может быть несколько ниже, чем у здоровых лиц [78, 79]. Поскольку клиренс ГЦ осуществляется в клубочках почек, скорость клубочковой фильтрации оказывает существенное влияние на уровень ГЦ. Показано, что гомоцистеинемия у больных СД находится в обратной зависимости от величины фильтрации даже при нормальной экскреции белка с мочой. Поэтому более низкий уровень ГЦ у больных с неосложненным СД может объясняться гиперфильтрацией, развивающейся на доклинических стадиях нефропатии [79]. Ухудшение функции почек на более поздних стадиях приводит к нарастанию уровня ГЦ, при этом сохраняется обратная зависимость между гомоцистеинемией и скоростью клубочковой фильтрации [3, 25, 53, 67].

Предположения о том, что причиной изменений уровня ГЦ при СД является гипергликемия, пока не получили убедительных подтверждений. В большинстве работ не найдено взаимосвязи гомоцистеинемии со степенью метаболического контроля СД [3, 57]. Лишь в 1 работе обнаружена слабая корреляционная взаимосвязь между уровнем ГЦ и гликированного гемоглобина у больных СД типа 2 [24].

После индукции экспериментального СД уровень ГЦ в плазме снижается [29]. Это может объясняться увеличением активности печеночных ферментов, осуществляющих метаболизм ГЦ по пути трансульфирования, в условиях дефицита инсулина [37]. Другой возможной причиной является повышение реметилирования ГЦ в метионин, поскольку инсулин снижает активность необходимой для этого МТГФР [23]. Введение инсулина животным с экспериментальным диабетом повышает концентрацию ГЦ [29]. Высказано предположение о том, что гиперинсулинемия и тесно связанная с ней инсулинорезистентность являются причиной повышенного уровня ГЦ у больных СД типа 2. В 2 независимых исследованиях установлено, что инсулинорезистентность является важной детерминантой увеличения уровня ГЦ при данном типе диабета [19, 25]. В некоторых работах обнаружена прямая взаимосвязь между уровнями инсулина и ГЦ [19, 47], что, однако, не подтверждается другими исследователями [24]. Уменьшение инсулинорезистентности под влиянием глитазонов в эксперименте сопровождается снижением концентрации ГЦ [27]. Возможно, гипергомоцистеинемия может сама усугублять инсулинорезистентность, нарушая внутриклеточное действие инсулина [50].

Предпринимаются попытки связать уровень гомоцистеинемии с генетическими вариантами ферментов, вовлеченных в метаболизм ГЦ. Обнаружена мутация гена МТГФР, обусловленная гомозиготной заменой цитозина на тимидин (С→Т) в нуклеотиде 677, приводящей к замене аланина на валин (Ala→Val) в положении 226 аминокислотной цепи. В результате синтезируется термолабильный вариант МТГФР с пониженной активностью. Имеются данные о том, что носители генотипа Val/Val МТГФР имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [26]. В ряде исследований обнаружено, что у страдающих СД вариант Val/Val ассоциирован с нефропатией [52, 63, 64, 73] и ретинопатией [51, 73]. Уровень ГЦ у гомозигот Val/Val оказался несколько выше [46, 62]. Другие авторы не нашли взаимосвязи между полиморфизмом МТГФР, сосудистыми осложнениями и уровнем ГЦ [39]. Различия результатов могут быть связаны с тем, что на фенотипическое проявление мутации МТГФР влияют эпигеномные факторы, прежде всего обеспеченность фолиевой кислотой. Возможно, патогенетическая роль генотипа МТГФР реализуется лишь у больных с пониженным потреблением фолатов [64].

Некоторые особенности образа жизни могут оказывать влияние на уровень ГЦ. Известно, что повышать концентрацию ГЦ в крови может курение [60]. У курящих больных СД типа 2 уровень ГЦ несколько выше, чем у некурящих [3].

Наконец, причиной повышения уровня ГЦ у больных СД могут быть лекарственные препараты, влияющие на метаболизм витаминов B_6, B_{12} или фолиевой кислоты. Диабетологам следует помнить, что к потенциальным факторам риска гипергомоцистеинемии относится прием метформина, нарушающего всасывание фолиевой кислоты и витамина B_{12} в кишечнике [14]. По некоторым данным, средний уровень ГЦ у больных СД типа 2, получающих метформин, незначительно (в среднем на 0,8 мкмоль/л) выше, чем у других пациентов [33].

Таким образом, на обмен ГЦ у больных СД оказывают влияние как патологические изменения, связанные с самим заболеванием (нарушение функции почек, дефицит инсулина или инсулинорезистентность), так и особенности питания, образа жизни и генотипа пациента.

Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с развитием диабетических ангиопатий

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что при СД уровень ГЦ в крови ассоциирован с развитием артериальной гипертензии [53] и макрососудистых осложнений [4, 17, 66]. Частота поражений крупных сосудов у больных СД типа 2, имеющих гипергомоцистеинемию, значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем ГЦ [12, 48]. В прямой зависимости от уровня ГЦ у больных СД типа 2 находится выраженность коронарного атеросклероза [55]. Риск развития ишемической болезни сердца у пациентов с СД типа 1 с умеренной гипергомоцистеинемией повышен в 6 раз [53]. Весомые доказательства того, что гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также фактором риска летального исхода, получены в нидерландском проспективном исследовании Hoorn. В данном исследовании, включавшем в себя почти 2500 человек, в том числе 625 больных СД типа 2, установлено, что повышенный уровень ГЦ у больных СД типа 2 увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 1,6 раза, а летального исхода в течение 5 лет — в 2,5 раза. Прогностическая значимость ГЦ у больных СД оказалась выше, чем в общей популяции [35].

В исследовании Hoorn гипергомоцистеинемия оказалась фактором риска диабетической ретинопатии [34], что согласуется с наблюдениями других авторов [32, 72, 73]. В некоторых работах, однако, такая зависимость не выявлена [12, 66, 67]. Для ответа на вопрос, является ли гипергомоцистеинемия самостоятельным фактором риска диабетической ретинопатии, необходимы дальнейшие исследования.

Как уже отмечалось, уровень ГЦ при СД напрямую связан с формированием диабетической нефропатии. Гипергомоцистеинемия часто выявляется у больных с нефропатией на стадии почечной недостаточности [36, 39]. Высокий уровень ГЦ, вероятно, является одной из причин высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений и катастроф в этой группе пациентов. Повышение уровня ГЦ может быть критерием неблагоприятного прогноза самой нефропатии. По данным проспективного исследования P. Hovind и соавт. [36], у пациентов с гипергомоцистеинемией снижение функции почек происходит более быстрыми темпами, чем у больных с нормальным уровнем ГЦ.

Роль гомоцистеинемии в развитии начальных стадий диабетической нефропатии остается дискуссионной. Показано, что больные СД типа 2 с микроальбуминурией имеют более высокий уровень ГЦ, чем пациенты с нормальной экскрецией альбумина [41]. В исследовании Hoorn уровень ГЦ оказался важной и независимой детерминантой развития микроальбуминурии как в общей популяции, так и среди больных СД типа 2 [38]. По другим данным, наличие микроальбуминурии при СД типа 2 не ассоциировано с повышением уровня ГЦ [5, 12, 28]. A. Chico и соавт. обнаружили, что концентрация ГЦ увеличена лишь у больных с микроальбуминурией и протеинурией, имеющих макрососудистые поражения [17]. Не менее противоречивы данные о взаимосвязи микроальбуминурии с гомоцистеинемией при СД типа 1. Одни авторы сообщают о наличии такой взаимосвязи [73], другие ее отрицают [61].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют об ассоциации гипергомоцистеинемии с развитием поражения почек и крупных сосудов у больных СД. Роль гомоцистеинемии как причинного фактора в развитии диабетических ангиопатий должна быть доказана в дальнейших проспективных исследованиях.

Патогенез повреждения сосудов в условиях гипергомоцистеинемии

Патофизиологические механизмы взаимосвязи уровня ГЦ и ангиопатий интенсивно изучаются. Известно, что ГЦ может оказывать негативное влияние на кровеносные сосуды посредством нескольких механизмов.

1. Длительно существующая гипергомоцистеинемия усугубляет свойственную СД эндотелиальную дисфункцию, в частности, нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов [32, 65]. Очевидно, подобный эффект связан с нарушением синтеза и/или инактивацией оксида азота (NO) [16].

2. Гипергомоцистеинемия усиливаег окислительный стресс. В плазме ГЦ легко окисляется с образованием гомоцистина, смешанных дисульфидов ГЦ и ГЦ-тиолактона. Процесс окисления сопровождается образованием супероксид-анион-радикалов и перекиси водорода, которые индуцируют перекисное окисление липидов мембран и липопротеидов, инактивируют NO и запускают каскад провоспалительных реакций с участием NF-κB [1, 18, 65].

3. В условиях гипергомоцистеинемии в эндотелиальных клетках повышается экспрессия молекул адгезии (VCAM, ICAM и E-селектинов), что ведет к активации взаимодействий между эндотелием и лейкоцитами и поддерживает хроническое воспаление в сосудистой стенке [40, 59].

4. Избыток ГЦ повышает синтез коллагена и цитокинов гладкомышечными клетками артерий [21, 44], усиливает их пролиферацию, апоптоз и некроз

[11]. Это нарушает эластические свойства сосудов и способствует формированию атеросклеротических бляшек.

5. Гипергомоцистеинемия вызывает изменения в гемостазе. Избыток ГЦ снижает тромборезистентность сосудов, способствуя повышенному тромбообразованию [42]. In vitro показано, что ГЦ подавляет синтез гепарансульфата в эндотелии, что может нарушать его антикоагулянтные свойства [54]. Кроме того, увеличение концентрации ГЦ повышает адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов. У здоровых лиц и у больных СД ГЦ блокирует синтез NO тромбоцитами, что приводит к их активации и гиперагрегации [49]. Изменения в коагуляционном гемостазе в условиях избытка ГЦ включают в себя повышение активности V и XII факторов свертывания и снижение активности антикоагулянтов (протеина S, протеина С, антитромбина III и гепарина). Наконец, ГЦ угнетает фибринолитические свойства эндотелия, уменьшая связывание тканевого активатора плазминогена [1, 30]. Указанные изменения создают благоприятные условия для развития тромбозов.

Таким образом, повреждающее влияние избытка ГЦ на сосудистую стенку может реализоваться через нарушение функции клеток сосудов, усиление свободнорадикальных реакций, активацию системы гемостаза. Роль каждого из этих механизмов в условиях целостного организма нуждается в уточнении.

Диагностика гипергомоцистеинемии

С учетом изложенного выше уровень ГЦ наиболее целесообразно исследовать у больных СД, имеющих патологию почек, макрососудистые поражения, тромботические осложнения в анамнезе.

Классическим методом определения концентрации ГЦ в крови являются высокоэффективная жидкостная хроматография или газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией. Для клинической лабораторной практики наиболее подходят коммерческие тест-системы для количественного иммуноферментного определения уровня ГЦ.

Содержание ГЦ в плазме здорового человека составляет 5—15 мкмоль/л. В популяциях с адекватным потреблением витаминов верхний предел нормальных значений может быть ниже — 12 мкмоль/л. При концентрации ГЦ до 30 мкмоль/л говорят об умеренной гипергомоцистеинемии, 30—100 мкмоль/л — о средней, более 100 мкмоль/л — о тяжелой [1].

Скрытые формы гипергомоцистеинемии можно выявить при проведении теста с метионином [74]. При этом пациенту дают внутрь метионин (обычно 0,1 г/кг массы тела). До нагрузки и несколько раз после нее измеряют содержание ГЦ в плазме крови. Максимальная концентрация ГЦ наблюдается примерно через 6 ч. Недостатком теста являются недостаточная стандартизация и отсутствие общепринятых референтных значений уровня ГЦ после нагрузки.

Коррекция гипергомоцистеинемии

Необходимость коррекции уровня ГЦ очевидна при его концентрации выше 15 мкмоль/л. Однако некоторые авторы предлагают начинать лечение уже при уровне ГЦ 12 мкмоль/л [31].

С целью устранения гипергомоцистеинемии предлагается использовать фолиевую кислоту или ее сочетание с витаминами группы В. Общепринятых схем терапии пока не существует. Различия в подходах касаются выбора препаратов, доз и длительности лечения. Показано, что фолиевая кислота даже в физиологических дозах (200—400 мкг/сут) приводит к снижению уровня ГЦ у здоровых лиц [8, 9]. Дозы фолатов, использовавшиеся у больных СД, варьировали в различных исследованиях от 250 мкг/сут [2] до 15 мг/сут [5]. В некоторых работах успешно использовали комбинацию фолатов с витамином B_6 или B_{12} [5, 8]. Снижение уровня ГЦ наблюдалось через 3—4 нед лечения [4, 8].

Некоторое значение в коррекции гипергомоцистеинемии имеет модификация питания. Показано, что снижения уровня ГЦ можно достичь на фоне диеты с большим количеством овощей и цитрусовых фруктов, обеспечивающей поступление около 560 мг фолиевой кислоты в день [10]. Предполагают, что знаменитый "французский парадокс" (сравнительно низкая смертность от сердечно-сосудистых причин среди французов) может объясняться большим потреблением фруктов и овощей с высоким содержанием фолиевой кислоты [56].

Прием фолатов не только снижает уровень ГЦ в крови, но и улучшает функцию эндотелия. Как стало известно, фолиевая кислота увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию у здоровых лиц [80], а также у больных СД [75], коронарной болезнью сердца [71] и у пациентов с гипергомоцистеинемией [6]. Этот эффект связывают с восстановлением активности эндотелиальной NO-синтазы [69]. In vitro фолиевая кислота ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, индуцированную ГЦ [15]. Имеются данные о том, что фолаты уменьшают окислительный стресс и коагуляцию у пациентов с гипергомоцистеинемией [45].

Открытие ангиопротекторных свойств фолиевой кислоты и некоторых витаминов группы В позволило предположить, что длительное применение этих веществ способно привести к снижению риска атеросклероза и его осложнений. В настоящее время в мире проводится ряд крупных исследований (NORVIT, WENBIT, SEARCH, PACIFIC) для проверки этой гипотезы. Длительные проспективные исследования необходимы для ответа на вопрос, может ли терапия фолиевой кислотой и витаминами группы В привести к снижению сердечно-сосудистой летальности у пациентов с СД.

Заключение

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что гипергомоцистеинемия является предиктором атеротромботических поражений сосудов и смертности у больных СД. Взамосвязь повышенного уровня ГЦ с риском поражения сосудов может реализоваться через такие

механизмы, как дисфункция эндотелия, окислительный стресс, неспецифическое воспаление, изменения гемостаза, инсулинорезистентность. Для коррекции гипергомоцистеинемии используют фолиевую кислоту и ее сочетание с витаминами B_6 и B_{12}, однако вопрос о схемах терапии и ее влиянии на прогноз требует уточнения. Поскольку некоторые сахароснижающие препараты (бигуаниды, глитазоны) могут влиять на обмен ГЦ, необходимо с новых позиций оценить воздействие терапии СД на формирование сосудистых осложнений. Представляется важным дальнейшее развитие концепции о факторах сердечно-сосудистого риска при СД и определение подходов к их коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шевченко О. П., Олефиренко Г. А., Червякова Н. В.* Гомоцистеин. — М., 2002.
2. *Aarsand A. K., Carlsen S. M.* // J. Intern. Med. — 1998. — Vol. 244, N 2. — P. 169—174.
3. *Abdella N., Mojiminiyi O. A., Akanji A. O.* // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2000. — Vol. 50, N 3. — P. 177—185.
4. *Araki A., Sako Y., Ito H.* // Atherosclerosis. — 1993. — Vol. 103, N 2. — P. 149—157.
5. *Baliga B. S., Reynolds T., Fink L. M., Fonseca V. A.* // Endocr. Pract. — 2000. — Vol. 6, N 6. — P. 435—441.
6. *Bellamy M. F., McDowell I. F. W., Ramsey M. W.* et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 29, N 8. — P. 659—662.
7. *Boushey C., Beresford S., Omenn G.* et al. // J. A. M. A. — 1995. — Vol. 274, N 13. — P. 1049—1057.
8. *Bronstrup A., Hages M., Prinz-Langenohl R., Pietrzik K.* // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 68, N 5. — P. 1104—1110.
9. *Brouwer I. A., van Dusseldorp M., Thomas C. M. G.* et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — Vol. 69, N 1. — P. 99—104.
10. *Brouwer I. A., van Dusseldorp M., West C. E.* et al. // J. Nutr. — 1999. — Vol. 129, N 6. — P. 1135—1139.
11. *Buemi M., Marino D., Di Pasquale G.* et al. // Thromb. Res. — 2001. — Vol. 104, N 3. — P. 207—213.
12. *Buysschaert M., Dramais A. S., Wallemacq P. E., Hermans M. P.* // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 12. — P. 1816—1822.
13. *Buysschaert M., Jamart J., Dramais A. S.* et al. // Diabet. Metab. — 2001. — Vol. 27, N 6. — P. 655—659.
14. *Carlsen S. M., Folling I., Grill V.* et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1997. — Vol. 57, N 6. — P. 521—527.
15. *Carmody B. J., Arora S., Avena R.* et al. // J. Vasc. Surg. — 1999. — Vol. 30, N 6. — P. 1121—1128.
16. *Chao C.-L., Kuo T.-L., Lee Y.-T.* // Circulation. — 2000. — Vol. 101, N 5. — P. 485—490.
17. *Chico A., Perez A., Cordoba A.* et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 416, N 6. — P. 684—693.
18. *Coppola A., Davi G., De Stefano V.* et al. // Semin. Thromb. Hemostas. — 2000. — Vol. 26, N 3. — P. 243—254.
19. *De Pergola G., Pannacciulli N., Zamboni M.* et al. // Diabet. Nutr. Metab. — 2001. — Vol. 14, N 5. — P. 253—258.
20. *De Vriese A. S., Verbeke F., Schrijvers B. F., Lameire N. H.* // Kidney Int. — 2002. — Vol. 61, N 4. — P. 1199—1209.
21. *Desai A., Lankford H. A., Warren J. S.* // Inflammation. — 2001. — Vol. 25, N 3. — P. 179—186.
22. *Desouza C., Keebler M., McNamara D. B., Fonseca V.* // Drugs. — 2002. — Vol. 62, N 4. — P. 605—616.
23. *Dicker-Brown A., Fonseca V. A., Fink L. M., Kern P. A.* // Atherosclerosis. — 2001. — Vol. 158, N 2. — P. 297—301.
24. *Drzewoski J., Czupryniak L., Chwatko G., Bald E.* // Diabet. Nutr. Metab. — 2000. — Vol. 13, N 6. — P. 319—324.
25. *Emoto M., Kanda H., Shoji T.* et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 3. — P. 533—538.
26. *Folsom A. R., Nieto F. J., McGovern P. G.* et al. // Circulation. — 1998. — Vol. 98, N 3. — P. 204—210.
27. *Fonseca V., Keebler M., Dicker-Brown A.* et al. // Metabolism. — 2002. — Vol. 51, N 6. — P. 783—786.
28. *Gonzalez-Clemente J. M., Deulofeu R., Mitjavila J.* et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 3. — P. 632—633.
29. *Gursu M. F., Baydas G., Cikim G., Canatan H.* // Arch. Med. Res. — 2002. — Vol. 33, N 3. — P. 305—307.
30. *Harpel P. C., Zhang X., Borth W.* // J. Nutr. — 1996. — Vol. 126, N 4. — Suppl. — P. 1285S—1289S.
31. *Herrmann W.* // Clin. Chem. Lab. Med. — 2001. — Vol. 39, N 8. — P. 666—674.
32. *Hofmann M. A., Kohl B., Zumbach M. S.* et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 12. — P. 1880—1886.
33. *Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jakobs C.* et al. // J. Intern. Med. — 1997. — Vol. 242, N 5. — P. 389—394.
34. *Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Eysink P. E.* et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160, N 19. — P. 2984—2990.
35. *Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jakobs C.* et al. // Circulation. — 2000. — Vol. 101, N 13. — P. 1506—1511.
36. *Hovind P., Tarnow L., Rossing P.* et al. // Am. J. Kidney Dis. — 2001. — Vol. 38, N 6. — P. 1376—1380.
37. *Jacobs R. L., House J. D., Brosnan M. E., Brosnan J. T.* // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 12. — P. 1967—1970.
38. *Jager A., Kostense P. J., Nijpels G.* et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21, N 1. — P. 74—81.
39. *Kaye J. M., Stanton K. G., McCann V. J.* et al. // Clin. Sci. — 2002. — Vol. 102, N 6. — P. 631—637.
40. *Koga T., Claycombe K., Meydani M.* // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 161, N 2. — P. 365—374.
41. *Lanfredini M., Fiorina P., Peca M. G.* et al. // Metabolism. — 1998. — Vol. 47, N 8. — P. 915—921.
42. *Ling Q., Hajjar K. A.* // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — Suppl. — P. 373S—376S.
43. *McCully K. S.* // Am. J. Pathol. — 1969. — Vol. 56, N 1. — P. 111—128.
44. *Majors A. K., Sengupta S., Jacobsen D. W., Pyeritz R. E.* // Mol. Genet. Metab. — 2002. — Vol. 76, N 2. — P. 92—99.
45. *Mayer O., Filipovsky J., Hromadka M.* et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2002. — Vol. 39, N 6. — P. 851—857.
46. *Mazza A., Motti C., Nulli A.* et al. // Metabolism. — 2000. — Vol. 49, N 6. — P. 718—723.
47. *Meigs J. B., Jacques P. F., Selhub J.* et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 8. — P. 1403—1410.
48. *Munshi M. N., Stone A., Fink L., Fonseca V.* // Metabolism. — 1996. — Vol. 45, N 1. — P. 133—135.
49. *Mutus B., Rabini R. A., Staffolani R.* et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 8. — P. 979—982.
50. *Najib S., Sanchez-Margalet V.* // J. Mol. Endocrinol. — 2001. — Vol. 27, N 1. — P. 85—91.
51. *Neugebauer S., Baba T., Watanabe T.* // Lancet. — 1997. — Vol. 349, N 9050. — P. 473—474.
52. *Neugebauer S., Baba T., Watanabe T.* // Lancet. — 1998. — Vol. 352, N 9126. — P. 454.
53. *Neugebauer S., Tarnow L., Stehouwer C.* et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 9. — P. 1315—1324.
54. *Nishinaga M., Ozawa T., Shimada K.* // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 92. — P. 1381—1386.
55. *Okada E., Oida K., Tada H.* et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 3. — P. 484—490.
56. *Parodi P. W.* // Med. Hypothes. — 1997. — Vol. 49, N 4. — P. 313—318.
57. *Pavia C., Ferrer I., Valls C.* et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 1. — P. 84—87.
58. *Perry I. J., Refsum H., Morris R. W.* et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 346, N 8987. — P. 1395—1398.
59. *Pruefer D., Scalia R., Lefer A. M.* // Gen. Pharmacol. — 1999. — Vol. 33, N 6. — P. 487—498.
60. *Refsum H., Ueland P. M., Nygard O., Vollset S. E.* // Ann. Rev. Med. — 1998. — Vol. 49. — P. 31—62.
61. *Salardi S., Cacciari E., Sassi S.* et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 13, N 9. — P. 1621—1627.
62. *Scaglione L., Gambino R., Rolfo E.* et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 32, N 1. — P. 24—28.
63. *Shcherbak N. S., Shutskaya Z. V., Sheidina A. M.* et al. // Mol. Genet. Metab. — 1999. — Vol. 68, N 3. — P. 375—378.
64. *Shpichinetsky V., Raz I., Friedlander Y.* et al. // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130, N 10. — P. 2493—2497.
65. *Shukla N., Thompson C. S., Angelini G. D.* et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 9. — P. 1325—1331.
66. *Smulders Y. M., Rakic M., Slaats E. H.* et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 1. — P. 125—132.
67. *Stabler S. P., Estacio R., Jeffers B. W.* et al. // Metabolism. — 1999. — Vol. 48, N 9. — P. 1096—1101.
68. *Stampfer M. J., Malinow M. R., Willett W. C.* et al. // J. A. M. A. — 1992. — Vol. 268, N 7. — P. 877—881.
69. *Stroes E. S. G., van Faassen E. E., Martasek P.* et al. // Circ. Res. — 2000. — Vol. 86, N 11. — P. 1129—1134.
70. *Tan K. C., Karmin O., Chow W. S.* et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 32, N 5. — P. 328—334.

71. *Title L. M., Cummings P. M., Giddens K.* et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36, N 3. — P. 758—765.
72. *Vaccaro O., Ingrosso D., Rivellese A.* et al. // Lancet. — 1997. — Vol. 349, N 9058. — P. 1102—1103.
73. *Vaccaro O., Perna A. F., Mancini F. P.* et al. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2000. — Vol. 10, N 6. — P. 297—304.
74. *Van der Griend R., Biesma D. H., Banga J. D.* // Vasc. Med. — 2002. — Vol. 7, N 1. — P. 29—33.
75. *Van Etten R. W., de Koning E. J. P., Verhaar M. C.* et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 7. — P. 1004—1010.
76. *Ventura P., Panini R., Verlato C.* et al. // Metabolism. — 2001. — Vol. 50, N 12. — P. 1466—1471.
77. *Wilcken D. E. L., Wilcken B.* // J. Clin. Invest. — 1976. — Vol. 57, N 4. — P. 1079—1082.
78. *Wiltshire E., Thomas D. W., Baghurst P., Couper J.* // J. Pediatr. — 2001. — Vol. 138, N 6. — P. 888—893.
79. *Wollesen F., Brattstrom L., Refsum H.* et al. // Kidney Int. — 1999. — Vol. 55, N 3. — P. 1028—1035.
80. *Woo K. S., Chook P., Lolin Y. I.* et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34, N 7. — P. 2002—2006.

Поступила 04.12.02

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2004

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-092:547.963.1

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. И. А. Бондарь) Новосибирской государственной медицинской академии

Диабетическая нефропатия (ДН) занимает одно из ведущих мест в структуре летальности больных сахарным диабетом (СД) в России и за рубежом. Несмотря на интенсивное изучение, причины и механизмы развития этого осложнения окончательно не ясны. Чаще всего диабетическое поражение почек рассматривается как результат сложного взаимодействия обменных, гемодинамических, генетических и иных механизмов. При этом ведущую роль большинство исследователей отводят гипергликемии и запускаемым ею метаболическим расстройствам. К последним относят интенсификацию процессов неферментативного гликирования, активацию протеинкиназы С и полиолового шунта, окислительный и карбонильный стресс, гиперлипидемию, дисбаланс факторов транскрипции и цитокинов, нарушения обмена коллагена. Роль этих факторов в формировании ДН нашла отражение в ряде недавних обзоров [16, 22].

Еще одна метаболическая поломка, вероятно, не менее важная для развития ДН, затрагивает биосинтез и распад гликозаминогликанов (ГАГ). ГАГ — это углеводные биополимеры, состоящие из чередующихся остатков аминосахаров и уроновых кислот (или галактозы). Существует несколько типов ГАГ: гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарин, гепарансульфат и кератансульфат. Различия между ними касаются структуры, клеточной и органной локализации и выполняемых функций. Комплексные соединения ГАГ с белками называют протеогликанами.

Основными видами сульфатированных ГАГ в почках являются гепарансульфат, хондроитинсульфат и дерматансульфат. Гепарансульфатсодержащие протеогликаны (перлеканы и др.) входят в состав базальных мембран (БМ), хондроитинсульфат- и дерматансульфатсодержащие протеогликаны (версиканы, декорины и др.) локализованы в мезангии и интерстиции. Почечные протеогликаны выполняют 3 основные функции: 1) структурную: являются одними из основных структурных элементов БМ, мезангиального матрикса и интерстиция; 2) барьерную: обеспечивают нормальную зарядоселективность и проницаемость почечного фильтра; 3) регуляторную: участвуют в межклеточных взаимодействиях, регуляции роста и пролиферации разных типов клеток [39, 78]. Помимо традиционных продуцентов ГАГ, таких как фибробласты, синтез почечных ГАГ осуществляют эпителиальные и мезангиальные клетки [66, 69].

Данные, полученные в последние годы, показали важную роль нарушений обмена ГАГ в формировании ДН и позволили определить новые подходы к лечению этого осложнения.

I. Роль нарушений обмена ГАГ в патогенезе ДН

Протеогликаны наряду с коллагеном IV типа и ламинином относят к главным компонентам БМ почечных клубочков. В начале 80-х годов прошлого века появились сообщения о том, что в гломерулярной БМ больных СД людей и лабораторных животных понижено содержание гепарансульфата [56, 59]. В дальнейших исследованиях эти данные получили неоднократное подтверждение [23, 71, 77]. Такая находка не могла не привлечь внимания, поскольку известно, что гепарансульфатсодержащие протеогликаны являются основным компонентом БМ клубочков, создающим ее отрицательный заряд. Последний препятствует прохождению через почечный фильтр небольших негативно заряженных молекул, в том числе альбумина. Оказалось, что плотность анионных сайтов в клубочковой БМ при диабете действительно снижается при увеличении альбуминурии [77], и это снижение связано с редукцией гепарансульфатсодержащих протеогликанов [31]. Повышенную экскрецию с мочой альбуминов и других белков при СД стали объяснять снижением содержания гепарансульфата в гломерулярной БМ.

Вместе с тем оказалось, что количество гепарансульфата понижено не только в БМ клубочков, но и в БМ капилляров других органов: скелетных мышц [83], кожи [73], сетчатки глаза [6]. Отметим, что гепарансульфат сосудистой стенки выполняет несколько важных функций: участвует в создании отрицательного заряда эндотелия, обеспечивает антикоагулянтные свойства сосудистой стенки, регулирует пролиферацию гладкомышечных клеток [39]. Хорошо известно, что развитие ДН часто со-

провождается прогрессированием других микроангиопатий и атеросклероза. Снижение содержания гепарансульфата в различных участках микроциркуляторного русла может объяснить генерализованный характер микроангиопатий при СД.

Причины снижения содержания гепарансульфата в почках и микроциркуляторном русле больных СД остаются загадкой до настоящего времени. Существует несколько версий, объясняющих появление подобной аномалии. Одна из них связывает снижение содержания гепарансульфата в БМ с уменьшением биосинтеза этого вещества. Предполагают, что причиной может быть снижение активности N-деацетилазы — фермента, участвующего в образование гепарансульфата [21]. Возможно, что снижение синтеза гепарансульфата при СД имеет генетическую природу. В гене гепарансульфатпротеогликана описан полиморфный участок BamHI [41], который оказался ассоциированным с развитием ДН у больных СД типа 1 в европейской популяции [35]. Исследования, проведенные в Японии, не выявили ассоциации между полиморфизмом этого гена и развитием нефропатии при СД типа 2 [24]. Образование гепарансульфата при диабете может быть подвержено и метаболическим влияниям. Показано, что синтез этого вида ГАГ эпителиальными клетками клубочков тормозится в условиях гипергликемии [75] и под действием поздних продуктов гликации [7]. Гипергликемия снижает экспрессию агрина — основного белка гепарансульфатсодержащих протеогликанов в подоцитах [81].

Другая гипотеза состоит в том, что при СД синтезируется аномальный ("дефектный") гепарансульфат, измененные физико-химические свойства которого затрудняют взаимодействие с другими молекулами и встраивание в состав БМ. О наличии качественных аномалий биосинтеза свидетельствуют недавно описанные структурные изменения полисахаридных цепей гепарансульфата в почках больных диабетом [23]. Показано, что протеогликаны, синтезируемые мезангиальными клетками в условиях гипергликемии, имеют меньший по сравнению с нормой отрицательный заряд [61]. Вероятно, это связано с нарушением сульфатирования гепарансульфата, которое наблюдается при повышенном уровне глюкозы [75].

Наконец, возможно, что потеря гепарансульфата является следствием ускоренного распада протеогликановых комплексов БМ. В пользу последнего предположения свидетельствует обнаруженное нами [2] и другими исследователями [47, 60] высокое содержание гепарансульфата в моче больных СД с начальной и выраженной нефропатией. Не исключено, что триггером гиперкатаболизма протеогликанов при диабете выступает повышенный уровень циркулирующих лизосомальных гликозидаз. По нашим данным, повышенная экскреция ГАГ с мочой у больных с ДН взаимосвязана с высокой сывороточной активностью лизосомальных ферментов [42].

Помимо снижения количества гепарансульфата, в составе БМ при диабете происходят и другие изменения. В частности, у крыс с диабетом в гломерулярной БМ обнаруживаются хондроитинсульфатсодержащие протеогликаны, которые в норме присутствуют в ней лишь на этапе формирования почек [17]. Хондроитинсульфат при этом откладывается в субэндотелии клубочковых капилляров в зонах утолщения БМ и повреждения эндотелиальной выстилки [48]. Аккумуляция хондроитинсульфата в участках утолщения гломерулярной БМ обнаружена и у больных с ДН [31]. Вероятно, эти нарушения усугубляют изменения заряда и проницаемости клубочковой БМ и, следовательно, способствуют развитию протеинурии.

Наряду с БМ значительные изменения при нефропатии претерпевает мезангий, где обнаруживаются гиперпролиферация мезангиальных клеток и расширение матрикса. Изменениям мезангия придают важнейшую роль в формировании диабетического гломерулосклероза [53]. Как известно, для развития склеротических процессов характерна аккумуляция ГАГ, в частности хондроитин- и дерматансульфата. Именно эти виды ГАГ накапливаются в почках при СД [10]. Оказалось, что мезангиоциты крыс с диабетом продуцируют намного больше ГАГ, особенно дерматансульфата, чем клетки здоровых животных [33], а клубочковые клетки усиливают синтез гиалуроновой кислоты [44]. По-видимому, эти изменения не связаны непосредственно с гипергликемией: культивирование мезангиальных клеток в среде с повышенной концентрацией глюкозы не приводит к усилению синтеза ГАГ [33, 61]. Вместе с тем имеются данные о том, что продукцию ГАГ мезангиальными клетками могут запускать цитокины и липопротеиды низкой плотности [13, 18] Вероятно, нарушения баланса цитокинов и гиперлипидемия, часто наблюдаемые при СД, усугубляют дисфункцию мезангиоцитов и стимулируют гиперпродукцию компонентов мезангиального матрикса.

В отличие от других типов ГАГ содержание гепарансульфата в мезангиальном матриксе при ДН понижено [45]. Синтез гепарансульфата клетками мезангия в условиях гипергликемии снижается [51]. При этом известно, что гепарансульфат способен тормозить пролиферативную активность мезангиальных клеток (хондроитинсульфат дает противоположный эффект) [32]. Следовательно, дефицит гепарансульфата в мезангии может способствовать гиперпролиферации мезангиоцитов и ускоренному развитию гломерулосклероза [19].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о значительных качественных и количественных изменениях состава ГАГ и протеогликанов в почках при СД. Эти изменения могут играть непосредственную роль в развитии ДН.

II. Исследование экскреции ГАГ с мочой в диагностике ДН

Показано, что нарушения метаболизма протеогликанов сопровождаются изменениями количества и состава ГАГ, экскретируемых с мочой. О механизмах экскреции известно немного. Предполагают, что в норме ГАГ попадают в мочу только путем фильтрации; секреции и реабсорбции этих веществ не установлено. Исследование уровня ГАГ в моче

нашло применение в диагностике ряда заболеваний, прежде всего лизосомальных болезней накопления (мукополисахаридозов), при которых имеется генетический дефект ферментов лизосом, расщепляющих ГАГ [9]. Изменения гликозаминогликанурии характерны также для системных заболеваний, связанных с нарушением метаболизма соединительной ткани [20]. Считается, что сдвиги в экскреции ГАГ при патологии почек связаны с нарушениями состава протеогликанов БМ и других почечных структур [10]. В связи с этим исследование гликозаминогликанурии предложено в качестве теста для диагностики и мониторинга ряда заболеваний почек. Изменение экскреции ГАГ обнаружено при гломерулонефритах, амилоидозе почек, хроническом пиелонефрите [3, 67].

Достаточно подробно изучена экскреция ГАГ при экспериментальном и клиническом СД. При этом в большинстве исследований выявлено повышение экскреции ГАГ [34, 40, 47, 62] и лишь в единичных — ее снижение [10, 70]. Показано, что повышенная гликозаминогликанурия выявляется даже при отсутствии явных признаков ДН [62], однако наибольшей выраженности она достигает по мере развития диабетической ретинопатии и ДН [34, 40]. У больных СД установлена взаимосвязь между выделением ГАГ и экскрецией альбумина с мочой (ЭАМ) [2, 47].

Ценность изучения гликозаминогликанурии повышается, когда определение суммарной концентрации ГАГ дополняется исследованием их фракционного состава. Для идентификации отдельных фракций ГАГ используют электрофоретические, хроматографические, иммунологические методы. В норме основным видом ГАГ мочи является хондроитинсульфат, в качестве минорной фракции может присутствовать гепарансульфат [2]. При патологии почек нормальное соотношение между фракциями меняется. При повреждениях почечной ткани, например, в первые часы после трансплантации почки, в моче увеличивается содержание гепарансульфата [65]. Гиперэкскреция этого вида ГАГ закономерно обнаруживается при заболеваниях почек, протекающих с протеинурией. Так, повышение соотношения гепарансульфат/хондроитинсульфат, коррелирующее с величиной альбуминурии, наблюдается при различных видах нефротического синдрома [38]. При СД также обнаружена взаимосвязь между ЭАМ и гиперэкскрецией гепарансульфата. Наши исследования показали, что, начиная со стадии микроальбуминурии, развитие ДН у больных СД типов 1 и 2 сопровождается увеличением доли гепарансульфата и реже дерматансульфата в составе экскретируемых фракций [2]. Об увеличении количества гепарансульфата в моче при ДН сообщают и другие авторы [47]. Имеются данные о том, что гиперэкскреция ГАГ может указывать на скрытую дисфункцию почечного фильтра даже у больных с нормоальбуминурией. G. Gambaro и соавт. обнаружили патологическое увеличение ЭАМ в ходе провокационного теста с лизином у пациентов с СД, имевших нормальную базальную экскрецию альбумина, но повышенную экскрецию ГАГ [26]. Очевидно, необходимы дальнейшие проспективные исследования для установления прогностической значимости обнаружения повышенного выделения ГАГ при СД.

Таким образом, исследование экскреции ГАГ с мочой у больных СД может быть дополнительным неинвазивным тестом в ранней диагностике ДН. Выявление повышенного содержания ГАГ и особенно доли гепарансульфата в составе экскретируемых фракций является достаточно чувствительным, хотя и неспецифичным признаком диабетического поражения почек.

III. Препараты ГАГ в лечении ДН

Опыт применения ГАГ в клинической практике насчитывает уже несколько десятилетий. Прежде наиболее часто используемым препаратом был нефракционированный гепарин, в настоящее время предпочтение отдается его низкомолекулярным формам, а также комбинированным препаратам ГАГ (сулодексид, данапароид натрия).

Гепарины. Многообразие фармакологических эффектов гепарина, а также его структурное сходство с гепарансульфатом послужили основой для исследования эффективности гепаринотерапии при ДН. Установлено, что как нефракционированный, так и низкомолекулярный гепарин (НМГ) уменьшает ЭАМ у пациентов с СД и микроальбуминурией [49]. Имеются данные о том, что НМГ снижает ЭАМ и у больных с выраженной ДН [66]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ГАГ могут тормозить развитие морфологических изменений в почках при СД [27], хотя развитие гипертрофии почек гепаринотерапия не предупреждает [46, 55]. Показано, что гепарин предупреждает характерное для диабета утолщение клубочковых БМ [29, 46, 55]. Этот эффект свойствен как НМГ, так и нефракционированному гепарину. Кроме того, гепарины могут снижать синтез коллагена IV типа гломерулярными клетками и его отложение в мезангии [12, 29], а также уменьшать экспансию мезангиального матрикса [46]. Эти данные свидетельствуют о том, что гепарины тормозят формирование диабетического гломерулосклероза.

Нефропротективное действие гепаринов объясняют несколькими механизмами. Во-первых, гепарины способны уменьшать дисфункцию и гиперпролиферацию мезангиальных клеток, свойственную СД. НМГ повышает синтез гепарансульфата и уменьшает синтез хондроитинсульфата [11], а также тормозит образование коллагена IV типа мезангиальными клетками [12]. Показано, что НМГ предотвращает вызываемую гипергликемией активацию гена трансформирующего фактора роста β в мезангиоцитах [83]. Последний является одним из ключевых медиаторов развития ДН: с гиперэкспрессией трансформирующего фактора роста β связан повышенный синтез компонентов гломерулярного матрикса, таких как коллаген IV типа, фибронектин и протеогликаны (кроме гепарансульфатсодержащих) [82]. Во-вторых, гепарины повышают зарядоселективность клубочковой БМ, делая ее менее проницаемой для молекул белка. Доказано, что гепарин предотвращает потерю анионных сайтов в гломерулярной БМ, возникающую при СД [27, 52]. В-третьих, гепарины повышают

отрицательный заряд эндотелиальных клеток и предупреждают тем самым развитие микротромбозов во внутрипочечных сосудах. Возможно, это свойство связано со способностью гепаринов повышать синтез гепарансульфата в клетках эндотелия [39].

Недавние исследования обнаружили новые механизмы нефропротективного эффекта гепаринов. Оказалось, что гепарин может уменьшать апоптоз (запрограммированную гибель) различных типов клубочковых клеток [37]. Кроме того, обнаружена способность гепаринов уменьшать выраженность оксидативного стресса в клубочках [14].

Возможно также, что нефропротективное действие гепаринов при СД связано с их гиполипидемическим эффектом. Роль гиперлипидемии в прогрессировании ДН в последние годы четко установлена. Показано, что модифицированные (окисленные и гликированные) липиды при СД накапливаются в сосудистой стенке и мезангии, что приводит к ускоренному формированию атеро- и гломерулосклероза. Гиполипидемическая активность гепаринов у больных СД изучена недостаточно. В одном из недавних исследований показано, что 6-месячная терапия фраксипарином у находящихся на гемодиализе больных СД типа 2 с гиперлипидемией приводит к снижению уровня триглицеридов (в среднем на 34%) и липопротеидов низкой плотности (в среднем на 26%) [80]. Другие авторы не подтверждают гиполипидемический эффект гепаринов при СД [50].

Гепарины не оказывают неблагоприятного влияния на углеводный обмен, а также на гемодинамику в почках [66]. Однако имеются данные о том, что частота геморрагических осложнений на фоне лечения гепаринами выше у больных с почечной недостаточностью [30]. Кроме того, следует помнить, что гепарин снижает синтез альдостерона и может вызвать гиперкалиемию у пациентов с выраженной ДН [54]. У больных СД, находящихся на гемодиализе и получающих гепарин, возможно развитие выраженных кожных некрозов [43].

Несмотря на то что не существует четких доказательств того, что терапия НМГ при ДН более эффективна, чем лечение обычным (нефракционированным) гепарином, использование НМГ представляется более предпочтительным из соображений безопасности и удобства применения. По обобщенным данным З. С. Баркагана и соавт. [1], НМГ по сравнению с обычным гепарином реже вызывает серьезные геморрагические осложнения и гепариновую тромботическую тромбоцитопению, практически не оказывает активирующего влияния на тромбоциты, малые дозы НМГ оказывают более выраженное блокирующее действие на пусковые механизмы свертывания крови. НМГ выгодно отличает простота подкожного введения (1—2 раза в сутки), а также возможность применения в амбулаторных и домашних условиях. В большинстве случаев НМГ в качестве профилактического антитромботического средства применяют в дозах, не превышающих 4000—6000 анти-Ха-ЕД в сутки. Доза НМГ, обеспечивающая антипротеинурический эффект при СД, составляет 4000 анти-Ха-ЕД в сутки [49, 66]. Общепризнано, что при использовании таких доз проводить лабораторный мониторинг гипокоагуляционного действия НМГ не требуется.

Из препаратов НМГ в нашей стране нашли применение эноксапарин (клексан), далтепарин (фрагмин), надропарин (фраксипарин).

Сулодексид. Впервые на фармацевтическом рынке сулодексид появился в 1974 г. и с тех пор нашел широкое применение как антитромботический препарат. Сулодексид представляет собой ГАГ высокой степени очистки, на 80% состоящий из высокоподвижной гепариноподобной фракции и на 20% из дерматансульфата. Гепариноподобная фракция сулодексида по сравнению с нефракционированным гепарином имеет средненизкую молекулярную массу, меньшую степень сульфатирования и проявляет пониженную антикоагуляционную активность. Дерматансульфат обеспечивает антитромботическую активность препарата. Присутствие в составе гепариноподобной фракции и дерматансульфата дает синергический эффект, обеспечивающий высокий антитромботический потенциал при меньшем по сравнению с гепарином риске кровотечения [8, 36].

Изначально в диабетологии сулодексид (Vessel Due F) нашел применение как средство для лечения сосудистых поражений нижних конечностей и лишь затем привлекли внимание его нефропротективные свойства. Эксперименты показали, что введение сулодексида животным с СД предупреждает утолщение клубочковой БМ, потерю ею отрицательного заряда, рост альбуминурии. При этом влияния на метаболический контроль и скорость клубочковой фильтрации препарат не оказывает [27]. Многочисленные клинические исследования подтвердили, что сулодексид уменьшает ЭАМ у больных СД типов 1 и 2 с микро- и макроальбуминурией [4, 5, 63, 64, 76].

Механизмы антипротеинурического действия препарата аналогичны таковым гепарина. Помимо снижения альбуминурии, сулодексид дает гиполипидемический эффект. Результаты исследований у больных СД с поражениями периферических артерий показали, что сулодексид достоверно снижает уровень триглицеридов и повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, а также снижает содержание фибриногена и вязкость крови [25]. В экспериментальных условиях продемонстрированы антиоксидантные свойства сулодексида [57]. Показанием к назначению препарата при СД, помимо нефропатии, могут быть макрососудистые осложнения: макроангиопатия нижних конечностей [25], ишемическая болезнь сердца и перенесенный инфаркт миокарда [15].

Важным преимуществом сулодексида по сравнению с гепаринами является его эффективность не только при парентеральном введении, но и при приеме внутрь. Общепринятой схемы лечения не существует. Обычно рекомендуется назначать препарат внутримышечно в дозе 600—1200 ЛЕ в течение 15—20 дней, а затем перорально в дозе 1000 ЛЕ/сут на протяжении 1—6 мес. В исследованиях сулодексида у больных с ДН дозы варьировали от 600 ЛЕ/сут [63, 64] до 1500 ЛЕ/сут [5], а длительность применения — от 3 нед [63] до 6 мес [76].

Имеются данные о возможности более длительного применения сулодексида [15].

В последние годы в мире накапливается опыт использования и других препаратов ГАГ. Одним из комбинированных препаратов является данапароид натрия (Orgaran), представляющий собой смесь ГАГ, содержащую 84% гепарансульфата, 12% дерматансульфата и 4% хондроитинсульфата. Показано, что данный препарат оказывает отчетливое антипротеинурическое влияние у больных СД типа 1 [72].

В заключение можно отметить, что ГАГ являются новым и весьма перспективным классом препаратов для лечения больных с ДН. Однако, несмотря на многочисленные благоприятные эффекты, многие вопросы, связанные с клиническим применением ГАГ при СД, остаются нерешенными. Прежде всего неясно, способна ли терапия препаратами ГАГ приостановить или хотя бы замедлить темпы прогрессирования нефропатии у больных СД. Ответ на этот вопрос может быть получен лишь в клинических исследованиях с достаточно длительным сроком наблюдения, в которых бы оценивали не только суррогатные точки (ЭАМ, протеинурию и т. д.), но и клинические исходы (частоту развития почечной недостаточности, смертность от уремии и др.). Окончательно не решен вопрос о длительности и схемах лечения. В проведенных исследованиях длительность терапии не превышала 6 мес, что не позволяет оценить долгосрочные эффекты лечения. Наконец, не определены возможности и преимущества сочетания ГАГ с другими нефропротективными препаратами (ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, дезагрегантами). Последнее представляется весьма интересным в свете недавно полученных данных о том, что ангиотензин II ингибирует продукцию гепарансульфата мезангиальными клетками [74], а эналаприл нормализует синтез гепарансульфата в клубочках и предотвращает потерю гепарансульфата с мочой [58]. Решение перечисленных вопросов — предмет будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баркаган З. С., Цывкина Л. П., Момот А. П., Шилова А. Н.* // Клин. фармакол. тер. — 2002. — Т. 11, № 1. — С. 78—83.
2. *Бондарь И. А., Климонтов В. В., Пауль Г. А.* и др. // Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 35—38.
3. *Павлов С. Б.* // Клин. мед. — 1998. — Т. 76, № 2. — С. 41—43.
4. *Петеркова В. А., Мишина И. И., Щербачева Л. Н., Князева А. П.* // Сахарный диабет. — 1999. — № 3. — С. 31—33.
5. *Чугунова Л. А., Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш.* // Сахарный диабет. — 1999. — № 3. — С. 34—35.
6. *Bollineni J. S., Alluru I., Reddi A. S.* // Curr. Eye Res. — 1997. — Vol. 16, N 2. — P. 127—130.
7. *Borrebaek J., Prydz K., Fjeldstad K.* et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 4. — P. 488—494.
8. *Buchanan M. R., Liao P., Smith L. J., Ofosu F. A.* // Thromb. Res. — 1994. — Vol. 74, N 5. — P. 463—475.
9. *Byers S., Rozaklis T., Brumfield L. K.* et al. // Mol. Genet. Metab. — 1998. — Vol. 65, N 4. — P. 282—290.
10. *Cadaval R., Kohlman O., Michelacci Y.* // Glycobiology. — 2000. — Vol. 10, N 2. — P. 185—192.
11. *Caenazzo C., Garbisa S., Ceol M.* et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1995. — Vol. 10, N 2. — P. 175—184.
12. *Ceol M., Nerlich A., Baggio B.* et al. // Lab. Invest. — 1996. — Vol. 74, N 2. — P. 484—495.
13. *Chana R. S., Wheeler D. C., Thomas G. J.* et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — Vol. 15, N 2. — P. 167—172.
14. *Chen H. C., Guh J. Y., Shin S. J.* et al. // Kidney. Int. — 2001. — Vol. 78. — Suppl. — P. S124—S127.
15. *Condorelli M., Chiariello M., Dagianti A.* et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — Vol. 23, N 1. — P. 27—34.
16. *Cooper M. E.* // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 11. — P. 1957—1972.
17. *Couchman J. R., Abrahamson D. R., McCarthy K. J.* // Kidney Int. — 1993. — Vol. 43, N 1. — P. 79—84.
18. *Davies M., Thomas G. J., Shewring L. D., Mason R. M.* // J. Am. Soc. Nephrol. — 1992. — Vol. 2, N 10. — Suppl. — P. S88—S94.
19. *Davies M., Kastner S., Thomas G. J.* // Kidney Int. — 1996. — Vol. 49. — Suppl. 54. — P. S55—S60.
20. *De Muro P., Faedda R., Formato M.* et al. // Clin. Exp. Rheumatol. — 2001. — Vol. 19, N 2. — P. 125—130.
21. *Deckert T., Feltd-Rasmussen B., Kofoed-Enevolsen A.* // Diabetologia. — 1989. — Vol. 32, N 3. — P. 219—226.
22. *Di Mario U., Pugliese G.* // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 6. — P. 674—692.
23. *Edge A. S. B., Spiro R. G.* // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43, N 8. — P. 1056—1059.
24. *Fujita H., Narita T., Meguro H.* et al. // Ren. Fail. — 1999. — Vol. 21, N 6. — P. 659—664.
25. *Gaddi A., Galetti C., Illuminati B., Nascetti S.* // J. Int. Med. Res. — 1996. — Vol. 24, N 5. — P. 389—406.
26. *Gambaro G., Cicerello E., Mastrosimone S.* et al. // Metabolism. — 1989. — Vol. 38, N 5. — P. 419—420.
27. *Gambaro G., Cavazzana A. O., Luzi P.* et al. // Kidney Int. — 1992. — Vol. 42, N 2. — P. 285—291.
28. *Gambaro G., Venturini A. P., Noonan D. M.* et al. // Kidney Int. — 1994. — Vol. 46, N 3. — P. 797—806.
29. *Gambaro G., D'Angelo A., Del Prete D.* et al. // Am. J. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 4. — P. 530—534.
30. *Gerlach A. T., Pickworth K. K., Seth S. K.* et al. // Pharmacotherapy. — 2000. — Vol. 20, N 7. — P. 771—775.
31. *Goode N. P., Shires M., Crellin D. M.* et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 12. — P. 1455—1465.
32. *Groggel G. C., Hughes M. L.* // Nephron. — 1995. — Vol. 71, N 2. — P. 197—202.
33. *Hadad S. J., Michelacci Y. M., Schor N.* // Biochim. Biophys. Acta. — 1996. — Vol 21, N 1. — P. 18—28.
34. *Hansen C., Irmscher A. K., Kuhlemann K.* et al. // Horm. Metab. Res. — 1995. — Vol. 27, N 12. — P. 555—558.
35. *Hansen P. M., Chowdhury T., Deckert T.* et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 10. — P. 1658—1659.
36. *Iacoviello L., D'Adamo M. C., Pawlak K.* et al. // Thromb. Haemostas. — 1996. — Vol. 76, N 6. — P. 1102—1107.
37. *Ishikawa Y., Kitamura M.* // Kidney Int. — 1999. — Vol. 56, N 3. — P. 954—963.
38. *Jadresic L. P., Filler G., Barratt T. M.* // Kidney Int. — 1991. — Vol. 40, N 2. — P. 280—284.
39. *Jensen T.* // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — Suppl. 2. — P. S98—S100.
40. *Kahaly G., Hansen C., Otto E.* et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 1997. — Vol. 105, N 3. — P. 145—151.
41. *Kallunki P., Eddy R. L., Byers M. G.* et al. // Genomics. — 1991. — Vol. 11, N 2. — P. 389—396.
42. *Klimontov V., Bondar I., Paul G., Pupyshev A.* // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — Suppl. 1. — P. A269.
43. *Leblanc M., Roy L. F., Legault L.* et al. // Nephron. — 1994. — Vol. 68, N 1. — P. 133—137.
44. *Mahadevan P., Larkins R. G., Fraser J. R.* et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 3. — P. 298—305.
45. *Makino H., Ikeda S., Haramoto T., Ota Z.* // Nephron. — 1992. — Vol. 61, N 4. — P. 415—421.
46. *Marshall S. M., Hansen K. W., Osterby R.* et al. // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 271, N 2, Pt 1. — P. E326—E332.
47. *McAuliffe A. V., Fisher E. J., McLennan S. V.* et al. // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13, N 8. — P. 758—763.
48. *McCarthy K. J., Abrahamson D. R., Bynum K. R.* et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58, N 6. — P. 2592—2593.
49. *Myrup B., Hansen P. M., Jensen T.* et al. // Lancet. — 1995. — N 345. — P. 421—422.
50. *Myrup B., Jensen T., Gram J.* et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 10. — P. 1615—1619.
51. *Olgemoller B., Schwaabe S., Gerbitz K. D., Schleicher E. D.* // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, N 2. — P. 183—186.
52. *Oshima Y., Isogai S., Mogami K.* et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 1994. — Vol. 25, N 2. — P. 83—89.

53. *Osrerby R.* // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, N 7. — P. 803—812.
54. *Oster J. R., Singer I., Fishman L. M.* // Am. J. Med. — 1995. — Vol. 98, N 6. — P. 575—586.
55. *Oturai P. S., Rasch R., Hasselager E.* et al. // APMIS. — 1996. — Vol. 104, N 4. — P. 259—264.
56. *Parthasarathy N., Spiro R. G.* // Diabetes. — 1982. — Vol.31, N 8, Pt 1. — P. 738—741.
57. *Rajtar G., Malchi E., de Gaetano G., Cerletti C.* // Biochem. Pharmacol. — 1993. — Vol. 46, N 5. — P. 958—960.
58. *Reddi A. S., Ramamurthi R., Miller M.* et al. // Biochem. Med. Metab. Biol. — 1991. — Vol. 45, N 1. — P. 119—131.
59. *Rohrbach D. H., Wagner C. W., Star V. L.* et al. // J. Biol. Chem. — 1983. — Vol. 258, N 19. — P. 11672—11677.
60. *Shield J. P., Carradus M., Stone J. E.* et al. // Ann. Clin. Biochem. — 1995. — Vol. 32, Pt 6. — P. 557—560.
61. *Silbiger S., Crowley S., Shan Z.* et al. // Kidney Int. — 1993. — Vol. 43, N 4. — P. 853—864.
62. *Sindelka G., Skrha J., Stibor V., Stolba P.* // Sborn. Lek. — 1993. — Vol. 94, N 1. — P. 77—80.
63. *Skrha J., Perusicova J., Pont'uch P., Oksa A.* // Diabetes Res. Clin. Pract. — 1997. — Vol. 38, N 1. — P. 25—31.
64. *Sorrenti G., Grimaldi M., Canova N.* et al. // J. Int. Med. Res. — 1997. — Vol. 25, N 2. — P. 81—86.
65. *Stefanidis I., Heintz B., Stocker G.* et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — Vol. 7, N 12. — P. 2670—2676.
66. *Tamsma J. T., van der Woude F. J., Lemkes H. H.* // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11, N 1. — P. 182—185.
67. *Tencer J., Torffvit O., Grubb A.* et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1997. — Vol. 12, N 6. — P. 1161—1166.
68. *Thomas G. J., Jenner L., Mason R. M., Davies M.* // Arch. Biochem. — 1990. — Vol. 278, N 1. — P. 11—20.
69. *Thomas G. J., Mason R. M., Davies M.* // Biochem. J. — 1991. — Vol. 277, Pt 1. — P. 81—88.
70. *Torffvit O., Rippe B.* // Nephron. — 1999. — Vol. 83, N 4. — P. 301—307.
71. *Van den Born J., van Kraats A. A., Bakker M. A.* et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 10. — P 1169—1175.
72. *Van der Pijl J. W., van der Woude F. J., Geelhoed-Duijvestijn P. H.* et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 8, N 3. — P. 456—462.
73. *Van der Pijl J. W., Daha M. R., van den Born J.* et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 7. — P. 791—798.
74. *Van Det N. F., Tamsma J. T., van den Born J.* et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — Vol. 7, N 7. — P. 1015—1023.
75. *Van Det N. F., van den Born J., Tamsma J. T.* et al. // Kidney Int. — 1996. — Vol. 49, N 4. — P. 1079—1089.
76. *Velussi M., Cemigoi A. M., Dapas F., De Monte A.* // Diabet. Nutr. Metab. — 1996. — Vol. 9, N 1. — P. 53—54.
77. *Vernier R. L., Steffes M. W., Sisson-Ross S., Mauer S. M.* // Kidney Int. — 1992. — Vol. 41, N 4. — P. 1070—1080.
78. *Wang A., Fan M. Y., Templeton D. M.* // J. Cell. Physiol. — 1994. — Vol. 159, N 2. — P. 295—310.
79. *Weigert C., Brodbeck K., Haring H. U.* et al. // Kidney Int. — 2001. — Vol. 60, N 3. — P. 935—943.
80. *Yang C., Wu T., Huang C.* // Am. J. Nephrol. — 1998. — Vol. 18, N 5. — P. 384—390.
81. *Yard B. A., Kahlert S., Engelleiter R.* et al. // Exp. Nephrol. — 2001. — Vol. 9, N 3. — P. 214—222.
82. *Yokoyama H., Deckert T.* // Diabet. Med. — 1996. — Vol. 13, N 4. — P. 313—320.
83. *Yokoyama H., Hoyer P. E., Hansen P. M.* et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 11. — P. 1875—1880.

Поступила 07.06.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.5-002.44-009.85-02:616.379-008.64]-003.9

Н. А. Мыскина, А. Ю. Токмакова, М. Б. Анциферов

ПРОЦЕСС РЕПАРАЦИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

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

В последние 30 лет отмечается резкий рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), особенно в промышленно развитых странах, и распространенность его имеет тенденцию к дальнейшему увеличению [3]. Основной причиной инвалидизации и гибели больных являются поздние осложнения этого заболевания. Среди них особенно важно выделить развивающийся синдром диабетической стопы (СДС), который определяется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести (Международное соглашение по диабетической стопе, Нидерланды, 1999 г.)

Распространенность язв при СД, по мнению разных авторов, составляет 4—15% [3, 4, 30], среди стационарных больных дефекты кожи нижних конечностей отмечаются в 6—20% случаев [12, 22, 28]. Их частота не зависит от типа диабета [2]. Хронические язвы стоп развиваются у 15 % больных в течение жизни [23]. Продолжительность пребывания в стационаре этих пациентов превышает таковую больных без язв и составляет 6—14 нед [46] , а затраты на лечение исчисляются десятками тысяч долларов.

Длительно незаживающие язвы в 85% случаев приводят к ампутациям из-за развития инфекции и гангрены, и у половины прооперированных больных через 5 лет имеются показания к проведению повторного оперативного вмешательства [10, 13, 46]. Известно, что трофические язвы склонны к рецидивированию, и частота рецидивов через 1, 3 и 5 лет составляет 44, 61 и 70% соответственно [8].

Необходимо подчеркнуть, что вовремя начатое лечение трофических язв в большинстве случаев позволяет предотвратить ампутацию [8, 10].

На процесс заживления язвенных дефектов при СД оказывает влияние множество факторов. Заболевания периферических сосудов и нейропатия являются основными причинами развития язв стоп и их замедленной эпителизации. Потеря чувствительности не только приводит к формированию язв, но и ухудшает заживление, поскольку пациенты не могут определить локализацию повреждения [5]. Нейропатия приводит к деформации стопы из-за дисбаланса между флексорами и экстензорами, что создает зоны повышенного давления на подошве. Известно, что у пациентов с СД имеются изменения в сосудах разного калибра, и это также вносит свой вклад в процесс замедления репарации ран. Высокий уровень гликемии, изменяя функцию лейкоцитов, способствует присоединению ин-

фекции [27], видимые симптомы которой могут отсутствовать при СД в силу имеющихся нейропатических изменений. Это ухудшает восприятие и оценку пациентом признаков инфекции. Снижение остроты зрения у большинства больных диабетом препятствует раннему обнаружению поврежденной кожи. Факторы роста, цитокины, синтез коллагена и другие факторы, участвующие в нормальном процессе заживления, при СД изменены.

К настоящему времени многое известно о факторах риска, механизмах возникновения и профилактике СДС, однако актуальными остаются вопросы изучения процесса репарации ран при СД на клеточном и биохимическом уровне.

Фазы репарации трофических язв

Заживление ран включает в себя процессы коагуляции, воспаления, матричного синтеза и депонирования, ангиогенез, фиброплазию, эпителизацию, сокращение раны и восстановление. Выделяют 3 фазы заживления: I — воспаления или экссудации, II — пролиферации, или грануляции, III — эпителизации. Процессы репарации протекают под контролем факторов роста, которые присутствуют в организме в небольших количествах, но оказывают значительное влияние на ход заживления ран [1, 6, 7, 18, 36].

Воспаление — это местная защитная реакция ткани в ответ на ее повреждение, направленная на удаление как повреждающего агента, так и поврежденных тканей. Как правило, острая фаза воспаления продолжается 4 дня с момента повреждения [4, 7, 18]. Возникающая сразу вазоконстрикция ограничивает кровотечение внутри раны (первые 5—10 мин), а выделившиеся серотонин и тромбоксан усиливают ее для сохранения факторов заживления в зоне травмы [9, 50, 54]. Практически в это же время при участии гистамина и брадикинина происходит вазодилатация и повышается проницаемость капилляров, что способствует притоку и выходу элементов крови в рану.

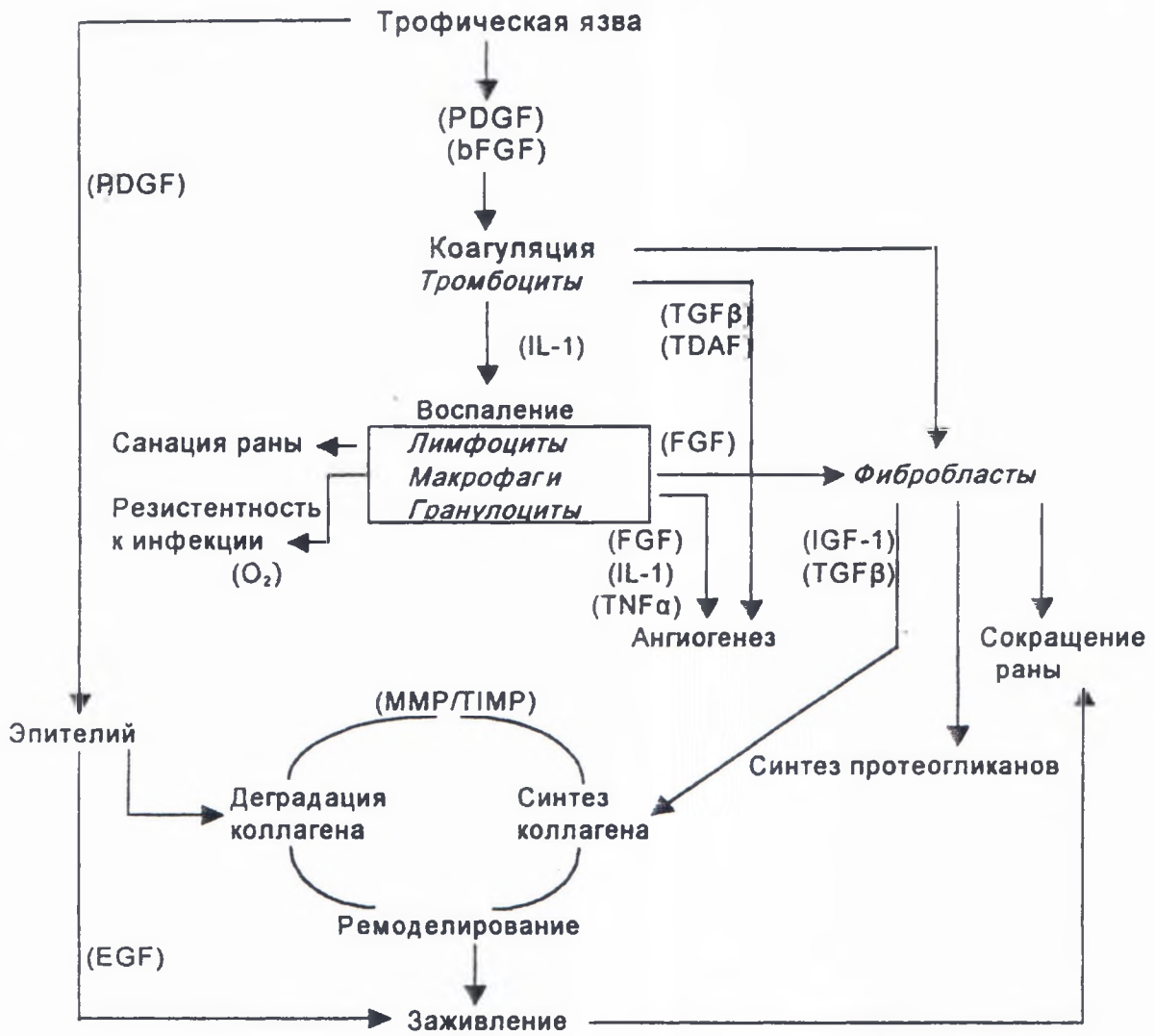
Тромбоциты, участвующие в тромбообразовании и гемостазе, опосредуют высвобождение ряда биологически активных веществ, стимулирующих синтез компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) и, таким образом, запускающих последующие стадии репарации, в частности миграцию и пролиферацию клеток в области раны. К упомянутым выше веществам относятся тромбоцитарный фактор роста (PDGF), тромбоцитарный фактор 4 (PF4), трансформирующий фактор роста α (TGF-α) и трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор ангиогенеза (PDAF), серотонин, простагландин, тромбоксан и гистамин. Дегрануляция тромбоцитов инициирует классический или альтернативный каскад образования комплемента, в результате чего продуцируются анафилотоксины С3а и С5а, являющиеся хемокинами для нейтрофилов и моноцитов [6, 39]. Последние трансформируются в макрофаги, клетки поздней стадии воспаления. Показано, что гипергликемия ухудшает функцию комплемента in vitro [36]. Активированные нейтрофилы выделяют свободные радикалы и лизосомальные ферменты, включая протеазы, коллагеназы и эластазы, способствующие борьбе с инфекцией и очищению раны [51]. При диабете применяется функция полиморфно-ядерных лейкоцитов, что проявляется в аномальной миграции, фагоцитозе и хемотаксисе. Эти иммунологические нарушения напрямую связаны с метаболическими изменениями вследствие декомпенсации углеводного обмена. Отмечена корреляция между адекватным гликемическим контролем и частотой этих нарушений [8].

Достаточная оксигенация тканей является важным условием в борьбе с инфекцией [7, 49]. После ограничения бактериальной инфекции ослабленные нейтрофилы становятся частью тромба или фагоцитируются фибробластами или макрофагами. Последние контролируют и регулируют состояние раны посредством выработки факторов, таких, как PDGF [48], TGF-β [13], TGF-α [38], FGF [16], интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухолей (TNF), играющих ключевую роль в миграции, активации фибробластов и координации процессов формирования грануляционной ткани [21]. Схематически это представлено на рисунке.

Фаза пролиферации, или образование грануляционной ткани, длится в течение следующих 10—14 сут. Процесс миграции и пролиферации фибробластов в место повреждения сопровождается синтезом и секрецией этими клетками компонентов ВКМ [4, 7, 18, 36]. ВКМ представлен различными протеинами в полисахаридном геле, состоящем из гликозаминогликанов и протеогликанов, и коллагеном. На процесс пролиферации фибробластов воздействуют ряд ростовых факторов (например, PDGF и EGF) [38], а также гипоксия в центре раны [32].

Образовавшийся фибронектин облегчает адгезию фибробластов к ВКМ, стимулирует их миграцию, а также обеспечивает механическую опору для коллагена [53]. Было показано, что секреция клеточного фибронектина фибробластами в область раны и фрагменты фибронектина, образующиеся в результате распада соединительной ткани в местах острого повреждения, действуют как хемоаттрактанты для моноцитов, фибробластов и клеток эндотелия, причем как in vitro, так и in vivo [19]. В хронических же ранах небольшие фрагменты фибронектина увеличивают активность протеаз матрикса и подавляют заживление раны [30].

Фибриллярные коллагены составляют основную массу структурных белков всей соединительной ткани, причем в здоровой коже содержится около 80—90% коллагена I типа и 10—20% коллагена III типа [49]. Образование матрикса соединительной ткани происходит в определенной последовательности — фибронектин, коллаген III типа и коллаген I типа [14]. Таким образом, в течение первых нескольких дней репарации наблюдается транзиторное повышение содержания коллагена III типа относительно уровня коллагена I типа. В дальнейшем это соотношение меняется, и в конечном итоге коллаген I типа становится доминирующим. Накопление пучков коллагена I типа и изменение их межмолекулярных связей [15] обеспечивает нарастание эластичности рубца, а по мере отложения



Факторы активации и координации процессов формирования грануляционной ткани W. K. Stadelmann, 1998, переработано [49].

протеогликанов повышает антидеформационные свойства раны.

Ангиогенез протекает одновременно с фазой пролиферации. Грануляционная ткань, сформировавшаяся в пролиферативную фазу, характеризуется временно повышенной скоростью метаболизма и, следовательно, требует обильного кровоснабжения. В отсутствие последнего поступление макрофагов и фибробластов в ложе раны прекращается, отчасти вследствие дефицита кислорода и питательных веществ, что приводит к замедлению регенерации ткани.

Полагают, что процесс ангиогенеза в период репарации кожи является результатом действия различных ангиогенетических стимулов. Активированные макрофаги высвобождают мощные стимуляторы ангиогенеза, в частности FGF [25], TNFα [24] и IL-8 [35]. Пролиферацию эндотелиальных клеток стимулируют также молочная кислота [26, 31], биогенные амины [59] и низкое парциальное давление кислорода [34]. Тромбоцитарные факторы и фактор роста эндотелия [42, 58] вызывают миграцию и пролиферацию эндотелиоцитов. Ангиогенез является регулируемым процессом, однако его механизмы изучены крайне мало.

Ремоделирование коллагена зависит от взаимодействия процессов его синтеза и деградации, которые котролируются рядом коллагеназ, синтезируемых гранулоцитами, макрофагами, клетками эпидермиса и фибробластами. Тремя основными типами ферментов, обладающими способностью лизировать коллаген, являются бактериальные коллагеназы, лизосомальные протеазы и тканевые коллагеназы.

Первые 2 группы ферментов способны воздействовать лишь на фрагментированный коллаген. Последняя разновидность коллагеназ (тканевые) состоит из 3 матриксных металлопротеиназ (MMP): интерстициальной коллагеназы (MMP-1), обеспечивающей деградацию коллагена типов I, II, III, X и XIII; желатиназы (MMP-2), расщепляющей денатурированный коллаген любого типа и пептидный коллаген типов IV и V, и стромелизина (MMP-3), катализирующего распад коллагенов типов III, IV, VII и IX.

Продукцию коллагеназ фибробластами стимулируют несколько ростовых факторов, в том числе IL-1, PDGF и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1). Ростовые факторы также способны регулировать скорость деградации вновь образованного матрикса.

Прекращение коллагенолитической активности в коже, как было показано, зависит от действия естественных ингибиторов, присутствующих в соединительной ткани всех органов человека, в том числе тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) [17].

Фаза эпителизации развивается только после завершения стадии грануляции и представляет собой миграцию, митоз и дифференцировку эпидермальных клеток. Скорость миграции зависит от парциального давления кислорода в тканях и от относительной влажности раны — скорость миграции пропорциональна влажности. При СД отмечена более низкая скорость эпителизации.

Точная картина миграции, посредством которой осуществляется регенерация эпидермиса, не выяснена.

Конечным этапом, длящимся в течение нескольких месяцев, является фаза ремоделирования, во время которой дерма отвечает на повреждение продолжающимся синтезом и распадом коллагена, а также деваскуляризацией грануляционной ткани по мере созревания рубцовой, содержащей меньшее количество сосудов.

Роль MMP и их ингибиторов

MMP относятся к семейству Zn-зависимых эндопептидаз, которые обеспечивают деградацию белковых компонентов межклеточного матрикса и базальных мембран. В настоящее время описано, включая данные о первичной структуре, более 20 различных MMP человека. На основании первичной структуры, субстратной специфичности и клеточной локализации эти ферменты делят на 4 основные подсемейства: коллагеназы, желатиназы, стромелизины и мембранно-связанные MMP. Однако некоторые недавно описанные ферменты, такие как металлоэластазы макрофагов MMP-2, MMP-7, стромелизин-3, MMP-18, MMP-19, MMP-20, MMP-23, не могут быть отнесены ни к одному из этих подсемейств [11]. Подсемейство коллагеназ включает в себя интерстициальную коллагеназу (MMP-1), коллагеназу нейтрофилов (MMP-8) и коллагеназу-3 (MMP-13). Эти ферменты разрушают нативные фибриллярные интерстициальные коллагены, разрывая единственную пептидную связь в α-цепях, при этом образуются фрагменты длиной приблизительно 1/4 и 1/3 длины интактной молекулы [33, 41, 55]. Вместе с тем коллагеназы могут гидролизировать и другие субстраты, но способность разрушать фибриллярные коллагены в основном свойственна только им. Коллагеназа нейтрофилов предпочтительно расщепляет коллаген I типа, тогда как интерстициальная коллагеназа — коллаген III типа [41].

К подсемейству желатиназ относятся желатиназа А (MMP-2) и желатиназа В (MMP-9). Они могут расщеплять коллагены IV, V типов и эластин в составе базальных мембран, а также денатурированный коллаген (желатин). Последнее позволяет желатиназам дополнять коллагеназы в процессах деградации фибриллярных коллагенов [50, 56]. Кроме того, желатиназы гидролизируют коллагены других типов, а также ряд белков соединительнотканного матрикса.

Стромелизин-1 (MMP-3), стромелизин-2 (MMP-10) из подсемейства стромелизинов и матрилизин (MMP-7) отличаются низкой субстратной специфичностью и участвуют в деградации многих белков ВКМ, включая протеогликаны и гликопротеины, такие как ламинин и фибронектин.

Мембранно-связанные MMP имеют более высокую субстратную специфичность [29] и лизируют коллагены I, II и III типов [44], фибронектин, ламинин, витронектин и дерматансульфат протеогликан [45].

Все MMP синтезируются в виде профермента, многие из них секретируются клетками в латентной форме. Механизм активации профермента до конца не выяснен.

Тканевые ингибиторы MMP регулируют ферментативную активность MMP и их активацию in vivo [20, 26, 43]. Нормальным условием протекания физиологических процессов в ране является поддержание равновесия между активностью MMP и их ингибиторов [26]. Нарушение этого равновесия может оказывать глубокое воздействие на состав межклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию [20, 26, 43]. Работы, посвященные структуре и функциям TIMP, подробно рассматриваются в обзоре D. Gomes и соавт. [26]. В настоящее время известно 4 члена семейства TIMP.

Большая часть сведений о свойствах MMP, накопленных к настоящему времени, особенно касающихся механизмов активации и ингибирования этих ферментов, получена в экспериментах in vitro или с использованием рекомбинантных MMP и TIMP.

К настоящему времени имеется мало данных об уровне активности MMP в хронических и острых ранах. Проводились исследования содержания MMP в биопсийном материале области язв [47] и раневом экссудате [37, 54]. Показано, что у больных с хроническими трофическими нарушениями нижних конечностей (при СД, варикозной болезни, компрессионных язвах) уровень MMP был выше, чем в острых ранах, и что активность MMP снижалась при заживлении ран. В работе A. Rogers и соавт. [47] показано, что соотношение MMP/TIMP у больных с диабетическими язвами такое же, как и при варикозных язвах, и что в обоих случаях отмечается повышение содержания MMP и TIMP по сравнению с уровнем ферментов в здоровой коже.

N. Trengove и соавт. [54] продемонстрировали снижение уровня активности MMP на 90% при применении ингибитора MMP и отметили значительное снижение повышенного уровня MMP в хронических ранах при заживлении. Эти же процессы наблюдаются и при нормальном заживлении острых ран. Также показано, что использование факторов роста в лечении 15 больных с венозными

язвами приводит к увеличению содержания ингибиторов протеаз. J. Wright и соавт [57], применявшие перевязочные средства с микрокристаллическим серебром, отметили неравномерное снижение уровня MMP и положительную динамику в состоянии язвенных дефектов у больных с венозными язвами. B. Mast и G. Schultz [40], R. Tarnuzzer и соавт. [52] утверждают, что в хронических ранах, повторных травмах, при ишемии и наличии инфекции повышен уровень MMP, снижены уровни TIMP и факторов роста, что приводит к нарушению фаз репарации и изменению процессов регенерации.

Таким образом, на основании данных, полученных в последнее время, можно предположить, что изменение уровня MMP и их ингибиторов может служить прогностическим фактором и быть косвенным показателем эффективности проводимой терапии. MMP и TIMP можно рассматривать в качестве биохимических маркеров, позволяющих количественно оценивать процесс регенерации трофических язв при СД. Изучение роли этих протеиназ и возможности влиять на их активность будет способствовать созданию новых технологий в лечении ран.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аничков Н. Н., Волкова К. Г., Гаршин В. Г.* // Морфология заживления ран. — М., 1951. — С. 98—127.
2. *Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю., Дедов И. И.* // Сахарный диабет. — 2001. — № 2. — С. 2—8.
3. *Балаболкин М. И.* // Диабетология. — М., 2000. — С. 8—14.
4. *Булынин В. В., Глухов А. А., Мошуров И. П.* // Лечение ран. — Воронеж, 1998. — С. 12—19; 65—69.
5. *Ким А. Ю., Гольдберг О. А., Морозов Ю. И.* // Хирургия. — 1998. — № 5. — С. 46—47.
6. *Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В.* // Система цитокинов. — М., 1999. — С. 7—24; 28—50.
7. *Кузин М. И., Костюченок Б. М.* // Раны и раневая инфекция. — М., 1990. — С. 38—96; 212—221.
8. Международное соглашение по диабетической стопе. — 1999. — С. 20—24.
9. *Стручков В. И., Гостищев В. К., Стручков Ю. В.* Руководство по гнойной хирургии. — М., 1984. — С. 30—47.
10. *Удовиченко О. В., Токмакова А. Ю., Анциферов М. Б.* и др. // Сахарный диабет. — 2001. — № 2. — С. 20—23.
11. *Хасигов П. З., Подобед О. В., Кцоева С. А.* и др. // Биохимия. — 2001. — Т. 66, вып. 2. — С. 167—179.
12. *Albrant D. H.* // Am. J. Pharm. Assos. — 2000. — Vol. 40, N 4. — P. 467—474.
13. *Assoian R. K., Fleurdelys B. E., Stevenson H. C.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 6020—6024.
14. *Ausprunk D. K., Boudreau C. L., Nelson D. A.* // Am. J. Pathol. — 1981. — Vol. 103. — P. 367—375.
15. *Bailey A. J., Bazin S., Sims T. J.* et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 1975. — Vol. 405. — P. 412—421.
16. *Baird A., Mormede P., Bohlen P.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1985. — Vol. 126. — P. 358—364.
17. *Brenner C. A., Adler R. R., Rappolee D. A.* et al. // Genes Dev. — 1989. — Vol. 3. — P. 848—859.
18. Calvin Melissa. // Wounds. — 1998. — Vol. 10, N 1. — P. 12—32.
19. *Clark R. A. F.* // Biochemistry and Physiology of the Skin. — Oxford, 1990. — P. 576—601.
20. *Denhardt D. T., Feng B.* et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1993. — Vol. 59. — P. 329—341.
21. *Dielgelman R. F., Cohen I. K.* // Plast. Reconstr. Surg. — 1981. — Vol. 68. — P. 107—113.
22. *Epstein D. A., Corson J. D.* // Wounds. — 2001. — Vol. 13, N 2. — P. 59—65.
23. *Finch P. M., Hyder E.* // The Foot. — 1999. — Vol. 9. — P. 156—163.
24. *Folkman J., Shing T.* // J. Biol. Chem. — 1992. — Vol. 267. — P. 10931—10934.
25. *Folkman T., Lansbur M.* // Science. — 1987. — Vol. 235. — P. 442—447.
26. *Gomes D. E., Alonso D. F.* et al. // Eur. J. Cell Biol. — 1997. — Vol. 74. — P. 111—122.
27. *Hau T., Pham, Rich J.* // Wounds. — 2000. — Vol. 12, N 4. — P. 79—81.
28. *Hegary Dr.* S. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1354—1360.
29. *Hepper K. J., Matrisian L. M., Jensen R. A., Rodgers H.* // Am. J. Pathol. — 1996. — Vol. 149. — P. 273—282.
30. *Hynes R.* // Annu. Rev. Cell Biol. — 1985. — Vol. 1. — P. 67—71.
31. *Imre G.* // Br. J. Ophthalmol. — 1964. — Vol. 48. — P. 75—82.
32. *Kirsner R. S., Eaglstein W. H.* // Dermatol. Clin. — 1993. — Vol. 11, N 4. — P. 629—640.
33. *Knauper V., Will H., Lopez-Otin C.* et al. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 17124—17131.
34. *Knighton D. R., Hunt T. K.* et al. // Science. — 1983. — Vol. 221. — P. 1283—1285.
35. *Koch A. E., Polverini P. J., Kunkel S. L.* et al. // Science. — 1992. — Vol. 258. — P. 1798—1801.
36. *Levin M. E., O'Neal's* // The Diabetic Foot. — 6-th Ed. — 2000. — P. 395—403.
37. *Lobman R.* et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43. — Suppl. 1. A(15).
38. *Madtes D. K., Raines E. W., Sakariassen K. S.* et al. // Cell. — 1988. — Vol. 53. — P. 285—293.
39. *Marder S. R., Chenoweth D. E., Goldstein I. M.* et al. // J. Immunol. — 1985. — Vol. 134. — P. 3325—3331.
40. *Mast B. A., Schultz G. S.* // Wound Rep. Reg. — 1996. — Vol. 4. — P. 411—420.
41. *Matrisian L. M.* // Bio Essays. — 1992. — Vol. 14. — P. 455—465.
42. *Moulin V.* // Eur. J. Cell Biol. — 1995. — Vol. 68, N 1. — P. 1—7.
43. *Murphy G., Docherty A. L.* // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. — 1992. — Vol. 7. — P. 120—125.
44. *Ohuchi E., Imai K.* et al. // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 2446—2451.
45. *Pei D., Weiss S. J.* // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 9135—9140.
46. *Pickup J. C., Williams G.* // Textbook of Diabetes — London; Vienna, 1991. — P. 641—644.
47. *Rogers A. A., Peschen M.* et al. // Acta Derm. Venereol. — 2000. — Vol. 80. — P. 162—166.
48. *Shimokado K., Raines E. W., Madles D. K.* et al. // Cell. — 1985. — Vol. 43. — P. 277—286.
49. *Stadelmann W. K., Digenis A. G., Tobin G. R.* // Am. J. Surg. — 1998. — Vol. 176, N 2A. — P. 28—38.
50. *Steed D. L.* // Basic Science Review for Surgeons. — Philadelphia, 1992. — P. 12—29.
51. *Steed D. L.* // Surg. Clin. N. Am. — 1997. — Vol. 77, N 3. — P. 575—586.
52. *Tarnuzzer R. W., Macauly S. P.* et al. // Growth Factors Wound Heal. — New York, 1997. — P. 206—228.
53. *Thomas D. W., O'Neill I. D., Harding K. G.* et al. // J. Oral Maxillofac. Surg. — 1995. — Vol. 53. — P. 442—447.
54. *Trengove N. S., Stacey M. S.* et al. // Wound Rep. Reg. — 1999. — Vol. 7, N 6. — P. 442—452.
55. *Welgus H. G., Heffrey J. J., Eisen A. Z.* // J. Biol. Chem. — 1981. — Vol. 256. — P. 9511—9515.
56. *Wilheim S. M., Collier I. E., Marmer B. L.* et al. // J. Biol. Chem. — 1989. — Vol. 246. — P. 17213—17221.
57. *Wright J. B., Orsted H. L., Burrell R. E.* // 11-th Conference of the Eur. Wound Manag. Assoc. — Dublin, 2001. — P. 35.
58. *Yang E. Y., Moses H. L.* // J. Cell Biol. — 1990. — Vol. 111. — P. 731—741.
59. *Zauberman H., Michaelson I. C., Bergmann F.* et al. // Exp. Eye Res. — 1969. — Vol. 8. — P. 77—83.

Поступила 15.11.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.71-007.152-02:616.433-008.61]-06:616.1

Ю. Ю. Белова[1], Е. И. Марова[1], В. М. Шамарин[2], Н. Н. Молитвословова[1]

ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН[1], НИИ профилактической медицины (дир. — акад. РАМН Р. Г. Оганов) Минздрава РФ, Москва[2]

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, развивающееся в результате хронической гиперсекреции или повышения биологической активности гормона роста (ГР). Большинство случаев заболевания связано с соматотропной аденомой гипофиза. Очень редко акромегалия развивается в результате повышения секреции соматолиберина в гипоталамусе или может быть вызвана эктопической опухолью, секретирующей ГР или соматолиберин. В настоящее время отмечается значительный прогресс в диагностике и лечении акромегалии. Усовершенствованы и разработаны новые высокочувствительные методы определения ГР и инсулиноподобных ростовых факторов, установлены современные критерии ремиссии заболевания, внедрены новые техники нейрохирургических и лучевых вмешательств, созданы эффективные лекарственные средства [1, 3, 7, 16, 80]. Благодаря этим мерам у многих больных удается достичь стабильного снижения уровня ГР и ремиссии заболевания. Тем не менее, у другой части больных, несмотря на применение современных диагностических методов и комбинированного лечения достичь ремиссии не удается. Низкое качество жизни, высокая инвалидизация и смертность таких больных остаются актуальными проблемами современной медицины во всем мире [72].

По данным 7 крупных эпидемиологических исследований последних лет первое место в структуре летальности больных акромегалией занимает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (50%), опережая смертность от злокачественных новообразований (21,6%), болезней дыхательной системы и других причин [36]. С чем связана такая высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии при акромегалии? Какие клинические, метаболические и гемодинамические факторы влияют на тяжесть сердечно-сосудистых осложнений? Какова эволюция сердечно-сосудистых нарушений после достижения ремиссии заболевания? От успешного решения этих вопросов зависит прогресс проблемы сердечно-сосудистой патологии при акромегалии в ближайшем будущем.

В настоящее время активно изучаются роль существующей при акромегалии длительной гиперсекреции ГР и инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1) в развитии сердечно-сосудистой патологии при этом заболевании, а также физиологическое значение этих гормонов в организме. Полученные данные позволяют считать ГР и ИРФ-1 важнейшими модуляторами структуры и функции миокарда [85], а ИРФ-1 — ключевым регулятором гипертрофии сердечной мышцы [77]. Установлено, что кардиомиоциты экспрессируют рецепторы к ГР и ИРФ-1. ГР может влиять на сердце прямо или опосредованно, через местный или системный ИРФ-1. В эксперименте показано, что экспрессия в миокарде рецепторов к ГР и ИРФ-1 и выработка в нем местного ИРФ-1 модулируются системной гемодинамикой (перегрузкой сердца давлением и объемом), которая сама является объектом сложной нейрогуморальной регуляции. В свою очередь ИРФ-1 действует на сердце эндокринным, пара- и аутокринным путями и способствует развитию гипертрофии сердечной мышцы. Экспериментальные данные свидетельствуют также о том, что ГР и ИРФ-1 оказывают стимулирующее действие на сократимость миокарда, возможно опосредованно, через изменения уровня внутриклеточного кальция, и регулируют экспрессию мРНК специфических сократительных белков миоцитов [76, 85]. Таким образом, ГР и ИРФ-1 играют важнейшую роль в ремоделировании миокарда. Это подтверждается и клиническими данными. Показано, что у взрослых и детей с недостаточностью ГР наблюдаются уменьшение массы и толщины миокарда, нарушение расслабления миокарда, снижение толерантности к физической нагрузке. Эти изменения успешно устраняются назначением рекомбинантного ГР. Большие надежды возлагаются на применение ГР в лечении дилатационной кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности неэндокринного генеза, врожденной патологии сердца [22, 77, 85]. Однако при акромегалии хроническая гиперсекреция ГР оказывает не благоприятное, а патологическое влияние на сердечно-сосудистую систему.

Наиболее известным широкому кругу специалистов поражением сердца при акромегалии является гипертрофия миокарда. Увеличиваться могут любые отделы сердца, но чаще всего встречается гипертрофия левого желудочка [5, 6, 18, 20, 56, 60, 63, 68, 83]. Частота ее выявления зависит от применяемых методов исследования, особенностей отбора больных и критериев гипертрофии (табл. 1). В среднем, по данным разных авторов, она встречается у 40—60% больных. Наиболее характерно увеличение массы миокарда с пропорциональным концентрическим или эксцентричным утолщением стенок левого желудочка. Реже выявляется неравномерное утолщение миокарда с преобладанием гипертрофии межжелудочковой перегородки. Такая асимметричная гипертрофия левого желудочка встречается нечасто, например у 1 из 19 больных в работе G. Bezante и соавт. [14], у 1 из 25 больных в работе M. Terzolo и соавт. [83] и у 7,7% из 78 обследованных больных в работе J. Hradec и соавт. [40]. У ряда больных выявляется бивентрикулярная гипертрофия [28]. В этой работе наряду с увеличением индекса массы миокарда левого же-

Таблица 1

Распространенность гипертрофии миокарда при акромегалии

Источник	Число больных	Частота увеличения массы миокарда при гипертрофии левого желудочка
K. Iida и соавт., 1990	8	> ММЛЖ — 100%; ГЛЖ — 38%
G. Cavalli и соавт. [17]	15	> ММЛЖ — 60%
M. Terzolo и соавт. [83]	25	ГЛЖ — 56%
F. Marin и соавт. [56]	27	ГЛЖ — 66,7%
G. Minniti и соавт. [60]	20	ГЛЖ — 20%
M. Ciulla и соавт. [18]	10	ГЛЖ —70%
A. Mohamed и соавт. [63]	17	ГЛЖ — 29%
A. Colao и соавт., 2000	130	ГЛЖ — 37,2—84,6%*

Примечание. ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, > ММЛЖ — увеличение массы миокарда левого желудочка. * — в зависимости от наличия у больных метаболических и гемодинамических нарушений.

лудочка у больных было выявлено увеличение толщины стенки правого желудочка до 8 ± 2 мм против 4 ± 1 мм в контрольной группе. Данные о связи увеличения массы сердца с длительностью и активностью заболевания противоречивы. Тем не менее считается, что степень гипертрофии миокарда левого желудочка лучше коррелирует с длительностью заболевания, чем с уровнем ГР и ИРФ-1 крови [49, 56]. Однако. S. Fasio и соавт. сообщают о значительном увеличении массы левого желудочка уже у молодых больных акромегалией с длительностью заболевания менее 5 лет [31]. Другие авторы не находят никаких взаимосвязей между клиническими, гормональными и эхокардиографическими показателями у больных акромегалией [14, 83].

Гипертрофия сердца при акромегалии сопровождается значительными структурными и функциональными изменениями миокарда и немиокардиальных тканей на всех уровнях организации, от субклеточного до тканевого. В эксперименте показано, что ГР определяет феноконверсию миозина в V3-изоформу с низкой АТФазной активностью [76]. Гистологически в миокарде выявляются дистрофия кардиомиоцитов, обширный интерстициальный фиброз, мононуклеарная инфильтрация, поля некроза моноцитов. A. Frustaci и соавт. сообщают о том, что апоптоз клеток миокарда и немиокардиальных клеток сердца при акромегалии увеличен в 495 и 305 раз (!) соответственно по сравнению с аналогичными показателями в образцах папиллярных мышц больных, оперированных по поводу митрального стеноза [32]. При этом степень апоптоза и некроза миоцитов коррелирует с нарушением систолической функции левого желудочка и длительностью заболевания, но не зависит от уровня ГР и ИРФ-1. Очевидно, при акромегалии создаются условия для запуска апоптоза (программируемой гибели) и активного некроза клеток сердца. Таким образом, процесс гибели клеток играет важнейшую роль в патогенезе кардиопатии и сердечной недостаточности при акромегалии.

Избыточное развитие соединительной ткани приводит к увеличению жесткости миокарда и нарушению его расслабления, а со временем — к снижению сократимости и дилатации левого желудочка. Это сопровождается ухудшением функциональных показателей сердца как в покое, так и при физической нагрузке. Состояние диастолической функции сердца при акромегалии в зависимости от наличия артериальной гипертонии, длительности и активности заболевания, массы миокарда активно изучается, однако данные по этой проблеме противоречивы. По мнению большинства исследователей, признаки нарушения расслабления миокарда можно выявить практически у всех больных акромегалией [2, 5, 20, 22, 60]. Показано, что функция расслабления левого желудочка недостаточна у больных как с повышенным [29, 33, 56], так и с нормальным АД [25, 68]. Может наблюдаться бивентрикулярная диастолическая дисфункция [28, 29, 60]. Другие исследователи не находят признаков нарушения расслабления миокарда при акромегалии [18]. Применение нагрузочных проб помогает уточнить функциональные возможности сердца при этом заболевании [33]. В этой работе нарушение расслабления левого желудочка в покое регистрировалось только у больных с гипертонией, в то время как у больных с нормальным давлением этот показатель был в норме. Во время изометрического нагрузочного теста недостаточное расслабление левого желудочка выявлялось уже в обеих группах больных. Нарушение диастолической функции сердца при акромегалии лучше коррелирует с массой миокарда и длительностью заболевания, чем с уровнем ГР и ИРФ-1 [57]. В этом исследовании авторы выявили диастолическую дисфункцию левого желудочка у 15 и правого желудочка у 13 из 27 обследованных больных. Авторы полагают, что высокая распространенность нарушений в работе правого желудочка свидетельствует о существовании при акромегалии специфического поражения сердца. Для улучшения диагностики функции расслабления миокарда некоторые исследователи предлагают использовать метод импульсной тканевой допплерографии, поскольку он обладает большей чувствительностью при использовании с этой целью по сравнению с обычной эхокардиографией [59].

По мнению большинства исследователей, сократительная способность сердца при акромегалии страдает в меньшей степени, чем функция расслабления [18, 28, 60, 64]. Так, S. Fazio и соавт., обследовав больных акромегалией с гипертонией и нормальным АД, не выявили нарушений систолической функции левого желудочка в этих группах больных [28]. Те же авторы в другой работе сообщают об увеличении сердечного выброса у больных акромегалией [30]. Другие исследователи, обследовав 27 больных, обнаружили систолическую дисфункцию левого желудочка у 18,5% из них [56]. Хотя сократительная способность левого желудочка в покое у большинства больных акромегалией находится в пределах нормы, возможно нарушение ее при физической нагрузке [29]. В этой работе фракции выброса правого и левого желудочков в покое были нормальными, но при нагрузке появлялась бивентрикулярная систолическая дисфункция, причем выявленные изменения не зависели от наличия артериальной гипертонии. Противоречия в оценке сократительной функции могут быть связаны с разной длительностью заболевания и степе-

нью поражения миокарда у обследованных больных, так как известно, что начальная стадия заболевания характеризуется высоким сердечным выбросом, а в финальной стадии фиброз и расширение левого желудочка могут приводить к снижению его сократимости. По-видимому, компенсаторные возможности гипертрофированного при акромегалии сердца обеспечивают удовлетворительную сократительную функцию в течение длительного времени, о чем сообщают большинство авторов. Однако G. Mercuro и соавт., применив метод импульсной тканевой допплерографии, выявили у больных акромегалией с нормальной глобальной сократительной способностью (фракцией выброса) региональные нарушения систолической функции левого желудочка [59]. Очевидно, что дальнейшие исследования с применением современных методов позволят подтвердить или опровергнуть широко признанное мнение о "неуязвимости" сократительной способности миокарда при акромегалии.

Как отмечалось выше, чрезмерное развитие соединительной ткани в миокарде и ухудшение его сократимости сопровождаются расширением полостей сердца [41] . Обычно дилатация затрагивает левый желудочек, однако нередко встречается одновременное расширение двух или даже всех камер сердца. Признаки дилатации левого желудочка при акромегалии можно выявить даже у больных с нормальным АД [68]. Размер сердца по данным эхокардиографии и аутопсии оказывается большим, чем можно было бы ожидать, исходя из массы больного и массы других внутренних органов, и иногда достигает гигантской величины [49]. Описан случай кардиомегалии, когда сердце простиралось в брюшную полость и находилось между желудком и печенью [78]. Возможность существования массивной кардиомегалии должна учитываться при планировании инвазивных диагностических процедур у таких больных. Кардиомегалия, как правило, сочетается с тяжелой сердечной недостаточностью [37, 48].

Изменение состава соединительной ткани при акромегалии может приводить к первичному поражению клапанов сердца. Характерна также относительная недостаточность функции клапанов вследствие расширения фиброзных колец и дилатации желудочков. У некоторых таких больных могут возникать показания к хирургическому лечению. Так, G. Ohtsuka и соавт. сообщили об успешном протезировании сердечных клапанов у больных акромегалией с аортальной и митральной недостаточностью [66]. Причинами регургитации были первичное поражение клапанов, разрывы хорд и расширение аортального кольца. При гистологическом исследовании удаленного материала выявлялось отложение депозитов мукополисахаридов в клапанах, миксоматозная дегенерация створок, фиброз интерстициальных пространств и эндокарда, дезорганизация мышечных волокон. Авторы не рекомендуют откладывать операции по протезированию клапанов у таких больных и советуют производить их в более ранние сроки, не допуская развития у них тяжелой сердечной недостаточности.

По мнению большинства исследователей, сопутствующая артериальная гипертония приводит к увеличению распространенности и степени выраженности гипертрофии левого желудочка при акромегалии [20, 34, 56]. Действительно, масса миокарда левого желудочка у больных акромегалией с гипертонией оказывается большей, чем у больных с нормальным АД [25, 28, 29, 33, 64]. Метаанализ данных литературы свидетельствует о том, что при наличии артериальной гипертонии гипертрофия миокарда у больных акромегалией выявляется в 76% случаев, а без нее — в 50% [64]. Существование гипертрофии левого желудочка у больных акромегалией с нормальным АД свидетельствует об участии в процессе гипертрофии специфических, опосредованных ГР и ИРФ-1 механизмов [14, 18, 50, 60]. Еще недавно некоторые авторы рассматривали артериальную гипертонию в качестве ведущей причины ремоделирования левого желудочка при акромегалии, недооценивая таким образом участие в этом процессе ГР [17]. В настоящее время такую точку зрения, по-видимому, следует признать устаревшей.

Изменения сердечно-сосудистой системы при акромегалии характеризуются стадийностью [19]. На ранней стадии вследствие усиления сократимости миокарда и повышения тонуса симпатической нервной системы формируются гиперкинетический синдром с высоким сердечным выбросом, тахикардией и артериальной гипертензией [9]. Так, S. Fazio и соавт., обследовав больных с длительностью заболевания менее 5 лет, выявили у них увеличение массы миокарда, эксцентрическое ремоделирование левого желудочка без увеличения толщины его стенки, нормальную диастолическую функцию, высокий сердечный выброс и снижение системного сосудистого сопротивления [31]. Для следующей стадии кардиопатии характерны моно- или бивентрикулярная гипертрофия миокарда с различной геометрией левого желудочка, начальный интерстициальный фиброз, недостаточность диастолической функции. Считается, что при успешном лечении первые 2 стадии полностью или частично обратимы. При отсутствии ремиссии заболевания постепенно нарушается сократительная способность сердца, полости его расширяются и развивается застойная сердечная недостаточность. Поскольку структурные и функциональные изменения сердца легко документируются при эхокардиографическом исследовании, полученные таким образом данные обеспечивают врачу определенную прогностическую информацию. Так, M. Gyongyosi и соавт. сообщили о результатах 15-летнего эхокардиографического мониторинга больных акромегалией [34]. При этом практически все больные с патологической эхокардиограммой в момент включения в исследование умерли в течение ближайших 15 лет, в то время как больные с нормальными эхокардиографическими показателями были живы к концу периода наблюдения.

Хроническая гиперсекреция ГР приводит у 25—50% больных акромегалией к формированию симптоматической (вторичной) артериальной гипертонии (табл. 2) [27]. Точный механизм развития гипертонии не установлен. Ведущим звеном патогенеза считается задержка в организме натрия и воды в результате прямого стимулирующего действия ГР

Таблица 2

Распространенность артериальной гипертонии при акромегалии

Источник	Число больных	Частота выявленной артериальной гипертонии, %
M. Terzolo и соавт. [83]	25	36
H. Ohtsuka и соавт. [65]	64	37,5
R. Lopez-Velasco и соавт. [50]	39	42,8
L. Barros и соавт. [12]	47	35
G. Minniti и соавт. [60]	40	17,5
D. Pietrobelli и соавт. [73]	25	40

на натриевый насос почечных канальцев [36]. Тем не менее большинство исследователей не находят положительной корреляции между значениями АД и концентрацией ГР и ИРФ-1 в крови больных [12, 27, 43]. Определенная роль отводится активации под влиянием ГР симпатоадреналовой системы (САС) [52]. Предполагается участие в развитии гипертензии при акромегалии инсулина. Считается, что повышение уровня инсулина способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), накоплению кальция и натрия в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к повышению их чувствительности к прессорным стимулам. Так, в некоторых работах показана положительная корреляция значений АД с уровнем инсулина в крови [36]. Однако S. Ezzat и соавт., основываясь на данных обследования 500 больных акромегалией сообщают об отсутствии различий в содержании инсулина у больных акромегалией с гипертонией и без нее [27]. Кроме того, современные данные свидетельствуют о возможном нарушении эндотелийзависимого механизма расслабления сосудов при акромегалии [52]. Эндотелиальная дисфункция сопровождается снижением продукции оксида азота — главного фактора релаксации эндотелия. Уменьшение концентрации оксида азота в крови сопровождается повышением мышечного тонуса и активацией пролиферации клеточных элементов сосудистой стенки, интенсификацией процессов атерогенеза, что приводит к возрастанию общего периферического сосудистого сопротивления. Повышенный уровень ГР и ИРФ-1 также способствует усилению пролиферации клеточных элементов сосудов. Так, A. Colao и соавт. выявили увеличение толщины стенок (интимы и медии) сонных артерий по данным М-модальной ультрасонографии у больных акромегалией по сравнению с контрольной группой [24]. Современные инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы позволяют уточнить течение артериальной гипертонии у больного. Применение суточного мониторирования АД снижает выявление гипертонии с 56 до 40% [73] и с 42,5 до 17,5% [60] по сравнению с данными, полученными измерением АД в клинической обстановке. Этот же метод позволяет выявить нарушение суточного ритма АД при акромегалии, что свидетельствует о высокой степени активации САС у таких больных. Недостаточное снижение АД в ночное время ("нон-дипер"-профиль) отмечается у больных акромегалией как с гипертонией, так и без нее [73, 84]. D. Pietrobelli и соавт. выявили "нон-дипер"-профиль АД у 10 из 16 обследованных больных. При этом степень повышения давления не зависела от гормональных изменений у больных [73]. Большинство авторов отмечают положительную связь уровня АД при акромегалии с возрастом больных и длительностью заболевания [12, 43]. Течение артериальной гипертонии при акромегалии, как и поражение сердца, характеризуется стадийностью [9]. Гемодинамическую основу гипертензии в начальной стадии заболевания составляют гиперволемия, высокий сердечный выброс и низкое периферическое сосудистое сопротивление. Для этой стадии заболевания характерна лабильная гипертензия с транзиторным повышением АД. Увеличение периферического сосудистого сопротивления и снижение сердечного выброса приводят к стабилизации давления и развитию тяжелой гипертонии. Данные относительно роли вазоактивных гормонов в патогенезе артериальной гипертонии при акромегалии противоречивы. Показано, что среднесуточный уровень адреналина и норадреналина у больных активной акромегалией такой же, как у здоровых лиц, однако выявляется нарушение суточного ритма их секреции, который полностью восстанавливается после достижения ремиссии заболевания [15]. Стимулированная ортостазом секреция катехоламинов и альдостерона у больных акромегалией также не нарушена. В то же время у них отмечается снижение базального и стимулированного уровней ренина. В целом при акромегалии не отмечается корреляции концентрации альдостерона в крови со значениями АД [47]. По мнению исследователей, выявляемые изменения в РААС не могут объяснить увеличение распространенности гипертонии при акромегалии. Показано, что при акромегалии снижается экскреция простагландина E_2, оказывающего сосудорасширяющее действие, что может способствовать развитию гипертонии при этом заболевании [9]. Некоторые исследователи указывают на роль наследственных факторов в патогенезе артериальной гипертензии при акромегалии. Так, в работе H. Ohtsuka и соавт. 75 % больных акромегалией с артериальной гипертонией имели семейный анамнез гипертензии, а у больных акромегалией без семейного анамнеза гипертонии распространенность последней была даже меньшей, чем в общей популяции [65].

Ремоделирование миокарда при акромегалии сопровождается нарушением функционирования проводящей системы сердца и процессов сопряжения возбуждения/сокращения в кардиомиоцитах. Это приводит к возникновению разнообразных нарушений ритма и проводимости. Недавно было продемонстрировано, что больные акромегалией имеют высокий риск желудочковых аритмий и внезапной смерти. В работе G. Kahaly и соавт. сложные желудочковые аритмии III—IV функционального класса по Лауну и повторные желудочковые аритмии IVa/b класса по Лауну встречались у 48 и 31% больных соответственно (против 12 и 8% в контрольной группе) [44]. L. Matturri и соавт. сообщили о смерти от инфаркта миокарда 54-летнего больного акромегалией [58]. Гистологическое исследование проводящей ткани выявило фибролипоматоз и тканевую дисперсию предсердно-желу-

дочкового узла, которые распространялись до пучка Гиса и его бифуркации. В правой ножке пучка Гиса также были выявлены склероз и липоматоз. Поражение проводящей системы сердца клинически проявлялось электрической нестабильностью миокарда, при жизни больной страдал желудочковой экстрасистолией и блокадой левой ножки пучка Гиса. По мнению авторов, внезапная смерть могла быть следствием фатальной аритмии, возникшей на фоне длительной гормональной стимуляции миокарда. Таким образом, в настоящее время перед исследователями возникла проблема поиска маркеров нарушений ритма сердца при акромегалии с целью профилактики подобных аритмий и улучшения стратификации риска внезапной смерти. В качестве таких маркеров некоторые авторы предлагают использовать поздние потенциалы, выявляемые с помощью высокочастотной ЭКГ. B. Herrmann и соавт. обнаружили эти показатели у 56% больных акромегалией в активной стадии и у 6% в ремиссии заболевания [38]. При этом никто из лиц контрольной группы не имел подобных изменений на ЭКГ. Было показано, что распространенность поздних потенциалов при акромегалии зависит от активности заболевания и не связана с индексом массы тела, полом, возрастом, массой миокарда и длительностью болезни. По мнению авторов, поздние потенциалы могут использоваться как ранний и чувствительный показатель для выявления поражения миокарда при этом заболевании. Кроме того, сообщается, что больные акромегалией мужчины, по-видимому, более чувствительны к повреждающему действию на сердце ГР, чем женщины, поскольку показатели поздних потенциалов у них остаются нарушенными даже после поправки на антропометрические данные (увеличенные в результате акромегалии) и уровень ИРФ-1 в крови [51]. Наряду с высокой распространенностью поздних потенциалов при акромегалии выявляется увеличение дисперсии интервала *Q-T* [63]. Последний показатель свидетельствует о неравномерности реполяризации и электрической нестабильности миокарда, а также является предвестником желудочковых нарушений ритма. В работе также изучалась структура миокарда левого желудочка методом тканевой допплерографии. Были выявлены значительное увеличение эхорефлективности миокарда и положительная связь ее показателей с продолжительностью болезни. При суточном мониторировании ЭКГ у больных выявляются неспецифические наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма, изолированные наджелудочковые и злокачественные преждевременные желудочковые комплексы [56, 83].

Клиницистам необходимо помнить о возможности существования сердечно-сосудистой патологии у больных акромегалией, не предъявляющих кардиологических жалоб. Как правило, это касается бессимптомной диастолической дисфункции [60], бессимптомной гипертрофии миокарда желудочков [64] и ряда других находок, выявляемых с помощью электро- и эхокардиографии [56, 60, 64]. Выявление таких изменений является показанием к началу профилактического лечения, целью которого является не допустить клиническую манифестацию сердечно-сосудистой патологии в ближайшее время. Своевременное обнаружение концентрической гипертрофии чрезвычайно важно для больного, поскольку именно этот тип геометрии левого желудочка, по современным представлениям, ассоциируется с наибольшей смертностью. Для выявления бессимптомной диастолической дисфункции авторы рекомендуют оценивать время изоволюметрического расслабления миокарда, наиболее чувствительного маркера нарушения этой функции при акромегалии [68]. Таким образом, исследователи подтверждают существование доклинической стадии поражения сердечно-сосудистой системы при акромегалии. Этот факт в очередной раз подчеркивает важность своевременной диагностики заболевания и регулярного кардиологического обследования выявленных больных с целью профилактики у них необратимого поражения сердечно-сосудистой системы.

Избыточная продукция ГР при акромегалии вызывает нарушения углеводного, липидного, белкового, минерального и энергетического обменов в организме [39]. Кроме того, при акромегалии часто повышается секреция инсулина, пролактина, снижается уровень половых, тиреоидных гормонов, лептина. При отсутствии адекватного лечения метаболические и гормональные нарушения отягощают друг друга и способствуют прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений.

Наиболее заметным и клинически значимым изменениям при акромегалии подвергаются углеводный и липидный обмены. Хроническая избыточная продукция ГР приводит к повышению секреции инсулина, снижению числа инсулиновых рецепторов, развитию инсулинорезистентности и нарушению толерантности к глюкозе [1, 8, 45, 75]. Состояние инсулинорезистентности может усиливаться при существующей дисфункции эндотелия. При акромегалии активируются ферменты, разрушающие инсулин, усиливается секреция глюкагона, вследствие липолитического действия ГР в сыворотке повышается количество неэстерифицированных жирных кислот, которые блокируют периферическое окисление глюкозы. Со временем происходит истощение островков Лангерганса и возникает абсолютный дефицит инсулина. Нарушение углеводного обмена различной степени выраженности встречается у 25—50% больных акромегалией. Так A. Colao и соавт., обследовав 130 больных, выявили нарушение толерантности к глюкозе у 29,2% и сахарный диабет у 24,6% из них [20]. Показано, что сопутствующие нарушения углеводного обмена значительно увеличивают уровень систолического и особенно диастолического АД при акромегалии [43]. В свою очередь нарушение углеводного обмена и артериальная гипертония влияют на тяжесть кардиопатии (табл. 3) [20]. В этом исследовании систолическое АД и уровень ГР оказались самыми значимыми предвестниками увеличения массы миокарда левого желудочка, а диастолическое АД и толерантность к глюкозе — самыми значимыми предвестниками снижения его систолической функции ($p < 0,0001$). Подгруппа больных акромегалией, страдающих гипертонией и сахарным диабетом, имела самую высокую распро-

Таблица 3

Распространенность гипертрофии и функциональных нарушений левого желудочка (в %) у 130 больных акромегалией в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена и артериальной гипертонии (A. Colao и соавт., 2000)

Больные	Гипертрофия левого желудочка	Диастолическая дисфункция левого желудочка	Систолическая дисфункция левого желудочка
С неосложненной акромегалией	37,2	7,8	3,9
С нарушениями углеводного обмена, но без артериальной гипертонии	40	39,7	31,7
С артериальной гипертонией, но без нарушений углеводного обмена	75	50	18,7
С сахарным диабетом и артериальной гипертонией	84,6	69,2	53,9

страненность гипертрофии левого желудочка (84,6%), нарушений его диастолической (69,2%) и систолической функции в покое (53,9%) по сравнению с больными акромегалией с нарушенной толерантностью к глюкозе и нормальным углеводным обменом.

Дислипидемия при акромегалии характеризуется повышением уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, неэтерифицированных жирных кислот, снижением содержания холестерина и эфиров холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышением отношения холестерин/эфиры холестерина ЛПВП, нарушением соотношения субфракций ЛПНП, повышением уровня в сыворотке атерогенного липопротеина (а) [10, 13, 53, 82]. Кроме того, у больных акромегалией выявлена отрицательная независимая корреляция активностей лецитинхолестеролацилтрансферазы, белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХ), и белка, переносящего фосфолипиды (БПФ), с уровнем ИРФ-1 в сыворотке крови. Снижение этерификации холестерина и переноса эфиров холестерина, как и низкая активность БПФ, свидетельствует о возможном нарушении обратного транспорта холестерина при акромегалии. Отмечается, что лечение акромегалии, как правило, сопровождается нормализацией липидного спектра [36]. Дислипидемия и артериальная гипертензия способствуют развитию раннего атеросклероза, в том числе коронарных и мозговых артерий. Сообщается, что смертность больных акромегалией от цереброваскулярных болезней и ИБС в 3,3 раза выше, чем в популяции [36]. В последнее время появились новые данные, касающиеся развития атеросклероза у больных акромегалией. Так, A. Colao и соавт. не выявили увеличения количества атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных акромегалией по сравнению с контрольной группой [24]. Интересные данные получили японские ученые [67]. Средняя толщина стенок сонных артерий (интимы и медии) по данным В-модальной ультрасонографии высокого разрешения у больных акромегалией оказалась меньше, чем можно было бы ожидать, исходя из имеющихся у них факторов риска атеросклероза, и меньше, чем в контрольной группе лиц, не страдающих акромегалией, но имеющих такие же факторы риска. Однако у 48% больных выявлялись утолщение и(или) атеросклеротические поражения артерий. Больные акромегалией без поражения сосудистой стенки характеризовались более высоким уровнем ИРФ-1 в крови и меньшей распространенностью артериальной гипертонии по сравнению с больными с пораженными артериями. Авторы считают, что высокий уровень ИРФ-1 может предохранять некоторых больных акромегалией от развития у них атеросклеротических поражений сосудов.

Характеризуя дисгормональные нарушения, возникающие при акромегалии, следует подчеркнуть важность лечения у больных гипогонадизма и гипотиреоза. Некомпенсированный дефицит половых и тиреоидных гормонов может оказывать дополнительное неблагоприятное влияние на метаболизм миокарда и весь обмен веществ в организме. В настоящее время большой интерес у исследователей вызывает изучение роли лептина (гормона жировой ткани) в развитии сердечно-сосудистой патологии при многих эндокринных и неэндокринных заболеваниях, в том числе при акромегалии. Так, сообщается о возможном участии этого гормона в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при ожирении, эссенциальной гипертонии, метаболического синдрома [35, 46, 54]. Следует заметить, что эти данные весьма противоречивы. Тем не менее в ряде работ продемонстрирована независимая от АД положительная связь концентрации лептина в крови с геометрией левого желудочка [69, 70] и высоким риском инфаркта миокарда [79]. Однако развитие этих нарушений связывается главным образом с повышенным уровнем лептина в крови, при акромегалии же, напротив, по мнению большинства исследователей, наблюдается снижение его содержания по сравнению с таковым у здоровых лиц. В эксперименте показано, что ГР непосредственно взаимодействует с жировой тканью и подавляет экспрессию мРНК лептина в висцеральной жировой ткани крыс [42]. Известно, что при акромегалии общее содержание жира в организме уменьшается вследствие липолитического действия ГР. Тем не менее, по некоторым данным, снижение уровня лептина при акромегалии объясняется не только уменьшением массы жировой ткани, возможно существование и других, пока неизученных механизмов этого процесса [62]. В результате изучения особенностей секреции лептина при акромегалии установлено, что половые различия в концентрации и суточный ритм лептина сохраняются, и нормализация содержания ГР и ИРФ-1 после лечения заболевания приводит к восстановлению его уровней до нормальных значений как у мужчин, так и у женщин. [26]. Выраженные колебания концентрации лептина в процессе лечения акромегалии послужили стимулом для изучения его как маркера активности заболевания при наблюдении за больными, однако при сравнении с ИРФ-1 его использование было признано нецелесообразным [71]. Итак, каким образом лептин может вносить вклад в патогенез сердечно-сосуди-

стой патологии при акромегалии? Установлено, что этот гормон в организме оказывает прессорное и депрессорное действие на АД. К последнему относятся, в частности, его натрийуретический эффект, стимуляция синтеза и высвобождения из эндотелия оксида азота, оказывающего расширяющее и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов. Таким образом, снижение уровня лептина может приводить к недостаточности его депрессорного действия. Это сопровождается задержкой в организме натрия (наряду с аналогичным действием ГР), снижением продукции оксида азота, возникновением гиперволемии и повышением периферического сосудистого сопротивления. Хотя участие лептина в патогенезе сердечно-сосудистой патологии при акромегалии в настоящее время не доказано, можно полагать, что уточнение кардиологических аспектов его действия в ближайшем будущем поможет выяснить истинную роль гормона в этом процессе.

Завершая обсуждение роли нарушений обмена веществ в развитии сердечно-сосудистых осложнений при акромегалии, следует отметить, что у многих больных можно выявить одновременное существование нескольких обменных и сердечно-сосудистых нарушений, таких как дислипидемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, повышение уровней мочевой кислоты и фибриногена. В настоящее время сочетание этих нарушений, называемое метаболическим синдромом, рассматривается исследователями в качестве одной из ведущих причин возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при многих заболеваниях.

Большинство авторов сообщают об обратимости, по крайней мере частичной, сердечно-сосудистых нарушений после успешного лечения акромегалии [22, 77]. Так, в 1 наблюдении лечение октреотидом в дозе 300 мкг в день 59-летней больной в течение 4 нед привело к сокращению числа мультифокальных преждевременных желудочковых комплексов с 24 277 до 2 062 за 24 ч по данным холтеровского мониторирования ЭКГ [81]. В другом наблюдении однократная внутримышечная инъекция ланреотида в дозе 30 мг сопровождалась значительным снижением систолического АД и ЧСС уже на 7-й день после инъекции. На 14-й день отмечалось увеличение фракции выброса левого желудочка, улучшение показателей его диастолической функции, увеличение объема выполняемой нагрузки [55]. Результаты проспективных исследований также свидетельствуют о том, что при стабильной супрессии ГР значительно улучшаются структурные и функциональные показатели сердечно-сосудистой системы [23]. В этом исследовании продемонстрировано, что через 5 лет после аденомэктомии с последующим лечением октреотидом или без него у больных, достигших ремиссии заболевания, наблюдается значительное снижение ЧСС в покое и улучшение сократительной функции левого желудочка на пике нагрузки. В другом исследовании эти авторы сообщили, что лечение сандостатином ЛАР в течение 6 мес привело к уменьшению массы левого желудочка у всех обследованных и к исчезновению гипертрофии миокарда левого желудочка у 6 из 11 больных, страдавших ею до лечения [21].

С точки зрения обратного развития сердечно-сосудистой патологии предпочтительным методом лечения акромегалии является хирургическое лечение. G. Minniti и соавт. показали, что успешная аденомэктомия уже через несколько месяцев сопровождается снижением индекса массы миокарда левого желудочка, улучшением показателей диастолической функции, значительным снижением систолического АД и восстановлением суточного ритма АД по данным суточного мониторирования АД [61]. С другой стороны, медленное снижение уровня ГР после лучевой терапии не предотвращает развития сердечно-сосудистых осложнений. A. Baldwin и соавт. за период наблюдения больных акромегалией после лучевого лечения (в среднем 10 лет) выявили значительный рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных (инфаркта миокарда, аритмий, гипертонии, макроангиопатий, сердечной недостаточности, электрокардиографических нарушений) [11]. В конце наблюдения у 6 из 11 больных развилась кардиомегалия. Следует отметить, что ряд авторов сообщают об отсутствии динамики сердечно-сосудистых нарушений у больных акромегалией после достижения ремиссии заболевания [41, 83]. Это связано главным образом с развитием необратимых нарушений (обширного фиброза, выраженной дилатации полостей сердца, застойной сердечной недостаточности и т. д.)

В последнее время все большую популярность приобретают исследования влияния симптоматического кардиологического лечения на динамику сердечно-сосудистой патологии после радикального лечения акромегалии. Подчеркивая важнейшее значение адекватного кардиологического ведения больных после достижения ремиссии заболевания, необходимо заметить, что наблюдаемые при этом положительные изменения со стороны массы миокарда, функциональных показателей деятельности сердца, уровней АД могут объясняться не влиянием изучаемого лекарственного средства, а стабильным снижением ГР в крови. Таким образом, следует с осторожностью относиться к выводам о влиянии того или иного кардиологического препарата на процесс обратного развития сердечно-сосудистых осложнений при акромегалии.

Поскольку универсальных методов лечения акромегалии в настоящее время не существует [4], проблему сердечно-сосудистой патологии при акромегалии следует признать далекой от разрешения. Наглядной иллюстрацией сказанному могут послужить результаты Новозеландского ретроспективного исследования, основанного на анализе историй болезни 151 больного акромегалией и гигантизмом [74]. Самым главным фактором, влияющим на выживаемость больных, в этом исследовании оказался уровень ГР, достигнутый в процессе лечения. В ближайшем будущем путь к снижению сердечно-сосудистой смертности при этом заболевании лежит через создание новых высокоэффективных и доступных лекарственных средств, совершенствование существующих хирургических и лу-

чевых методов лечения, которые могли бы обеспечить быстрое и стабильное снижение уровня ГР в крови. Хотя участие ГР в развитии сердечно-сосудистых осложнений при акромегалии в настоящее время не подвергается сомнению, большинство исследователей считают этот процесс многофакторным. Кроме длительной гиперсекреции ГР, факторами, способствующими прогрессированию сердечно-сосудистой патологии при акромегалии, считаются возраст, длительный анамнез болезни, сопутствующие нарушения углеводного и липидного обменов, некомпенсированный дефицит тиреоидных и половых гормонов, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания. Рационально воздействуя на некоторые из этих факторов, эндокринологи и кардиологи уже сегодня могут существенно улучшить прогноз и качество жизни больных акромегалией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М., 2002.
2. *Баранов В. Л.* Патогенез, диагностика и лечение нарушений сердечно-сосудистой системы у больных симптоматическими артериальными гипертензиями эндокринного генеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1997.
3. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Дедов И. И., Балаболкин М. И., Марова Е. И. и др. — М., 2000.
4. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.* Эндокринология: Учебник. — М., 2000.
5. *Кадин Д. В.* Состояние миокарда у больных некоторыми симтоматическими гипертензиями до и в различные сроки после хирургического лечения: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1998.
6. *Кяндарян Г. Г.* Состояние сердечно-сосудистой системы при акромегалии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1979.
7. *Марова Е. И.* // Нейроэндокринология: клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999.
8. *Молитвословова Н. Н.* Роль соматотропина и гормонов поджелудочной железы в генезе нарушений углеводного обмена при акромегалии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1983.
9. *Шустов С. Б.* Кардиологические и эндокринные аспекты симптоматических артериальных гипертензий: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1993.
10. *Arosio M., Sartore G., Rossi C.* et al. // Atherosclerosis. — 2000. — Vol. 151, N 2. — P. 551—557.
11. *Baldwin A., Cundy T., Butler J.* et al. // Acta Endocrinol. — 1985. — Vol. 108. — P. 26—30.
12. *Barros L., Paiva I., Rodrigues D.* et al. // Acta Med. Port. — 1997. — Vol. 10, N 1. — P. 15—18.
13. *Beentjes J., van Tol A., Sluiter W.* Dullaart RP. // Atherosclerosis. — 2000. — Vol. 153, N 2. — P. 491—498.
14. *Bezante G., Pestelli S., Gnecco G.* et al. // Minerva Cardioangiol. — 1990. — Vol. 38, N 1—2. — P. 11—16.
15. *Bondanelli M., Ambrosio M., Franceschetti P.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 7. — P. 2458—2467.
16. *Camacho-Hubner C.* // Growth Horm. IGF Res. — 2000. — Vol. 10. — Suppl. B. — P. S125—S129.
17. *Cavalli G., De Gregorio C., Nicosia S.* et al. // Ann. Ital. Med. Int. — 1992. — Vol. 7, N 3. — P. 141—147.
18. *Ciulla M., Arosio M., Barelli M.* et al. // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17, N 12, Pt 2. — P. 1965—1969.
19. *Colao A., Cuocolo A., Marzullo P.* et al. // J. Clin.Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 1. — P. 17—23.
20. *Colao A., Baldelli R., Marzullo P.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 193—199.
21. *Colao A., Marzullo P., Ferone D.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 9. — P. 3132—3140.
22. *Colao A., Marzullo P., Di Somma C., Lombardi G.* // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54, N 2. — P. 137—154.
23. *Colao A., Cuocolo A., Marzullo P.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 4. — P. 1551—1557.
24. *Colao A., Spiezia S., Cerbone G.* et al. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54, N 4. — P. 515—524.
25. *Cuocolo A., Nicolai E., Fazio S.* et al. // J. Nucl. Med. — 1995. — Vol. 36, N 2. — P. 196—201.
26. *Damjanovic S., Petakov M., Raicevic S.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 147—154.
27. *Ezzat S., Forster M., Berchtold P.* et al. // Medicine (Baltimore). — 1994. — Vol. 73, N 5. — P. 233—240.
28. *Fazio S., Cittadini A., Sabatini D.* et al. // Eur. Heart. J. — 1993. — Vol. 14, N 1. — P. 26—33.
29. *Fazio S., Cittadini A., Cuocolo A.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79, N 2. — P. 441—446.
30. *Fazio S., Cittadini A., Sabatini D.* et al. // Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18, N 2. — P. 340—347.
31. *Fazio S., Cittadini A., Biondi B.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 1. — P. 179—182.
32. *Frustaci A., Chimenti C., Setoguchi M.* et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 99, N 11. — P. 1426—1434.
33. *Galanti G., Cappelli B., Diricatti G.* et al. // Ann. Ital. Med. Int. — 1996. — Vol. 11, N 1. — P. 27—32.
34. *Gyongyosi M., Valkusz Z., Varga A.* et al. // Orv. Hetil. — 1995. — Vol. 136, N 29. — P. 1539—1544.
35. *Hall J., Hildebrandt D., Kuo J.* // Am. J. Hypertens. — 2001. — Vol. 14, N 6, Pt 2. — P. 103S—115S.
36. *Harris A.* Acromegaly and Its Management. — Philadelphia, 1996. — P. 175.
37. *Hashimoto K., Yamanaka M., Uchida H.* et al. // Masui. — 1997. — Vol. 46, N 7. — P. 951—954.
38. *Herrmann B., Bruch C., Saller B.* et al. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 55, N 2. — P. 201—207.
39. *Ho K., O'Sullivan A., Hoffman D.* // Endocr. J. — 1996. — Vol. 43. — Suppl. — P. S57—S63.
40. *Hradec J., Marek J., Petrasek J.* // Cor Vasa. — 1988. — Vol. 30, N 3. — P. 186—199.
41. *Hradec J., Marek J., Kral J.* et al. // Am. J. Cardiol. — 1993. — Vol. 72, N 2. — P. 205—210.
42. *Isozaki O., Tsushima T., Miyakawa M.* et al. // J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 161, N 3. — P. 511—516.
43. *Jaffrain-Rea M., Moroni C., Baldelli R.* et al. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54, N 2. — P. 189—195.
44. *Kahaly G., Olshausen K., Mohr-Kahaly S.* et al. // Eur. Heart. J. — 1992. — Vol. 13, N 1. — P. 51—56.
45. *Kasayama S., Otsuki M., Takagi M.* et al. // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 52, N 5. — P. 549—555.
46. *Kokot F., Adamczak M., Wiecek A., Cieplok J.* // Kidney Blood Press. Res. — 1999. — Vol. 22, N 3. — P. 154—160.
47. *Kraatz C., Benker G., Weber F.* et al. // Klin. Wschr. — 1990. — Bd 68, N 12. — S. 583—587.
48. *Legrand V., Beckers A., Pham V.* et al. // Eur. Heart. J. — 1994. — Vol. 15, N 9. — P. 1286—1289.
49. *Lombardi G., Colao A., Marzullo P.* et al. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 155. — Suppl 1. — P. S33—S37; (Discussion P. S39).
50. *Lopez-Velasco R., Escobar-Morreale H., Vega B.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 4. — P. 1047—1053.
51. *Maffei P., Corfini A., de Carlo E.* et al. // Cardiology. — 1995. — Vol. 86, N 2. — P. 114—119.
52. *Maison P., Demolis P., Young J.* et al. // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 53, N 4. — P. 445—451.
53. *Maldonado G., Escobar-Morreale H., Ortega H.* et al. // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 53, N 3. — P. 313—319.
54. *Mallamaci F., Cuzzola F., Tripepi G.* et al. // Am. J. Hypertens. — 2000. — Vol. 13, N 8. — P. 914—920.
55. *Manelli F., Desenzani P., Boni E.* et al. // Pituitary. — 1999. — Vol. 2, N 3. — P. 205—210.
56. *Marin F., Pico A., Martinez J.* et al. // Med. Clin. (Barcelone). — 1996. — Vol. 107, N 9. — P. 326—330.
57. *Marin F., Pico A., Martinez J.* et al. // Rev. Esp. Cardiol. — 2001. — Vol. 54, N 1. — P. 37—42.
58. *Matturri L., Varesi C., Nappo A.* et al. // Minerva Med. — 1998. — Vol. 89, N 7—8. — P. 287—291.
59. *Mercuro G., Zoncu S., Colonna P.* et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143, N 3. — P. 363—369.
60. *Minniti G., Jaffrain-Rea M., Moroni C.* et al. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 49, N 1. — P. 101—106.
61. *Minniti G., Moroni C., Jaffrain-Rea M.* et al. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 307—313.
62. *Miyakawa M., Tsushima T., Murakami H.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 10. — P. 3476—3479.

63. *Mohamed A., Yusoff K., Muttalif A., Khalid B.* // Med. J. Malaya. — 1999. — Vol. 54, N 3. — P. 338—345.
64. *Morvan D., Komajda M., Grimaldi A.* et al. // Eur. Heart J. — 1991. — Vol. 12, N 6. — P. 666—672.
65. *Ohtsuka H., Komiya I., Aizawa T., Yamada T.* // Endocr. J. — 1995. — Vol. 42, N 6. — P. 781—787.
66. *Ohtsuka G., Aomi S., Koyanagi H.* et al. // Ann. Thorac. Surg. — 1997. — Vol. 64, N 2. — P. 390—393.
67. *Otsuki M., Kasayama S., Yamamoto H.* et al. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54, N 6. — P. 791—796.
68. *Ozbey N., Oncul A., Bugra Z.* et al. // Endocrinol. Invest. — 1997. — Vol. 20, N 6. — P. 305—311.
69. *Paolisso G., Tagliamonte M., Galderisi M.* et al. // Hypertension. — 1999. — Vol. 34, N 5. — P. 1047—1052.
70. *Paolisso G., Tagliamonte M., Galderisi M.* et al. // Am. J. Hypertens. — 2001. — Vol. 14, N 2. — P. 114—120.
71. *Paramo C., Fluiters E., de la Fuente J.* et al. // Metabolism. — 2001. — Vol. 50, N 9. — P. 1117—1121.
72. *Patel Y., Ezzat S., Chik C.* et al. // Clin. Invest. Med. — 2000. — Vol. 23, N 3. — P. 172—187.
73. *Pietrobelli D., Akopian M., Olivieri A.* et al. // J. Hum. Hypertens. — 2001. — Vol. 15, N 9. — P. 601—605.
74. *Rajasoorya C., Holdaway I., Wrightson P.* et al. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 41, N 1. — P. 95—102.
75. *Rose D., Clemmons D.* // Growth Horm. IGF Res. — 2002. — Vol. 12, N 6. — P. 418—424.
76. *Sacca L., Cittadini A., Fazio S.* // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15, N 5. — P. 555—573.
77. *Silverman B., Friedlander J.* // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 131, N 1, Pt 2. — P. S70—S74.
78. *Simo R., Mesa J., Obiols G.* et al. // Int. J. Card. Imag. — 1987. — Vol. 2, N 3. — P. 161—164.
79. *Soderberg S., Ahren B., Jansson J.* et al. // J. Intern. Med. — 1999. — Vol. 246, N 4. — P. 409—418.
80. *Stewart P.* // Trends Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 11, N 4. — P. 128—132.
81. *Suyama K., Uchida D., Tanaka T.* et al. // Endocr. J. — 2000. — Vol. 47. — Suppl. — P. S73—S75.
82. *Tan K., Shiu S., Janus E., Lam K.* // Atherosclerosis. — 1997. — Vol. 129, N 1. — P. 59—65.
83. *Terzolo M., Avonto L., Matrella C.* et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1995. — Vol. 18, N 8. — P. 613—620.
84. *Terzolo M., Matrella C., Boccuzzi A.* et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1999. — Vol. 22, N 1. — P. 48—54.
85. *Volterrani M., Giustina A., Manelli F.* et al. // Ital. Heart J. — 2000. — Vol. 1, N 11. — P. 732—738.

Поступила 10.01.03

© В. В. ФАДЕЕВ, 2004

УДК 616.441-008.64-053.8-07-08

В. В. Фадеев

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА У ВЗРОСЛЫХ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Об актуальности проблемы гипотиреоза в клинической практике врачей всех специальностей говорить не приходится. Гипотиреоз является одним из самых частых заболеваний эндокринной системы. По данным некоторых эпидемиологических исследований, в отдельных группах населения распространенность субклинического гипотиреоза достигает 10—12% [16]. В последнее десятилетие появилось большое число работ, посвященных проблеме гипотиреоза, которые преобразили наши взгляды на всю патологию щитовидной железы (ЩЖ).В первую очередь это связано с внедрением в клиническую практику современных препаратов тиреоидных гормонов. Действительно, на фоне относительно малообременительного приема этих препаратов гипотиреоз становится для пациента по сути не болезнью, а образом жизни, который практически не подразумевает особых ограничений. Так, гипотиреоз, по современным представлениям, перестал рассматриваться как осложнение оперативного лечения болезни Грейвса и терапии ^{131}I, фактически став их целью. Наряду с этим гипотиреоз остается единственным неопровержимым и жизненно необходимым показанием к назначению препаратов тиреоидных гормонов. При отсутствии гипотиреоза назначение этих препаратов либо имеет альтернативу, либо признается не всеми исследователями в качестве лечения выбора.

Диагностика и скрининг гипотиреоза

Диагностика гипотиреоза, т. е. доказательство факта снижения функции ЩЖ, проста, весьма конкретна и доступна. Она подразумевает определение уровня ТТГ и T_4, при этом обнаружение изолированного повышения содержания ТТГ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение уровня T_4 — о явном или манифестном гипотиреозе. Значительно большую проблему представляет собой определение показаний к проведению этого исследования, поскольку хорошо известно, что клиническая картина гипотиреоза крайне неспецифична: даже "явные симптомы" могут не найти подтверждения при гормональном исследовании, наряду с этим явный гипотиреоз, сопровождающийся значительным повышением уровня ТТГ, иногда протекает бессимптомно. Если говорить о субклиническом гипотиреозе, то он в подавляющем большинстве случаев вообще не имеет проявлений, которые бы позволили его заподозрить. Сопоставив эти факты с тем, что, по данным многих проспективных исследований, даже субклинический гипотиреоз может иметь достаточно серьезные последствия [1], возникнет закономерный вопрос о целесообразности широкого использования гормонального исследования у лиц, не предъявляющих никаких жалоб, т. е. о скрининге гипотиреоза у взрослых. Эту концепцию поддерживают получившие большой резонанс рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации 2000 г. Последняя рекомендует скрининговое исследование уровня ТТГ у всех взрослых в возрасте старше 35 лет с интервалом в 5 лет [10]. Если обратиться к тексту этих рекомендаций, то необходимость скрининга обосновывается тем, что он отвечает общим критериям, которые определяют целесообразность популяционного скрининга.

1. Распространенность различных нарушений функции ЩЖ значительна.

2. Явный гипотиреоз и тиреотоксикоз имеют хорошо известные неблагоприятные последствия для здоровья. Наряду с этим субклинический гипотиреоз имеет тенденцию к прогрессированию до манифестного, особенно у лиц с циркулирующими антителами к ЩЖ. Кроме того, субклинический гипотиреоз может быть ассоциирован с обратимой на фоне заместительной терапии гиперхолестеринемией, особенно в тех случаях, когда уровень ТТГ превышает 10 мМЕ/л; у части пациентов субклинический гипотиреоз сопровождается рядом обратимых симптомов, в том числе когнитивными нарушениями. Субклинический тиреотоксикоз у пожилых лиц сопровождается повышенным риском мерцания предсердий и снижения минеральной плотности костной ткани, особенно если речь идет о женщинах постменопаузального возраста.

3. Определение уровня ТТГ является точным, широко доступным, надежным и относительно недорогим тестом для диагностики любых вариантов нарушения функции ЩЖ.

4. Имеются эффективные методы лечения как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза.

В исследовании M. Danese и соавт. [7] изучали экономическую эффективность скрининга гипотиреоза у взрослых с учетом стоимости скрининга и экономической выгоды от раннего назначения левотироксина ($L\text{-}T_4$). Исследовали показатель стоимости QALY — год сохраненной жизни, взвешенный по качеству (Quality Adjusted Life Years — годы жизни с сохраненным качеством). При этом выяснилось, что соотношение затраты / эффективность скринингового определения уровня ТТГ у всех лиц старше 35 лет составило $9,223 за QALY для женщин и $22,595 для мужчин. Этот показатель оказался оптимальным для пожилых женщин (< $5000 за QALY). Указанное соотношение затрат и эффективности значительно не отличается от стандартных, принятых в клинической медицине скрининговых процедур.

Таким образом, группой населения, в отношении которой чаще всего обсуждается целесообразность скрининга гипотиреоза, являются женщины в возрасте старше 35—50 лет. Обследование мужчин какой-либо возрастной группы обсуждается редко и при этом всегда оговаривается его меньшая эффективность. Подчеркнем, что в данном случае мы имеем в виду скрининговое обследование без каких-либо клинических показаний и факторов риска гипотиреоза — в последнем случае целесообразность определения уровня ТТГ очевидна.

Следует заметить, что на сегодняшний день, т. е. в ситуации, когда скрининг на гипотиреоз у взрослых еще не получил распространения, определение уровня ТТГ является наиболее часто проводимым гормональным исследованием. Так, по данным рынка тест-систем для определения уровня ТТГ в Великобритании с населением 59 млн человек ежегодно производится около 9—10 млн определений уровня этого гормона [11]. Стоящая несколько особняком проблема скрининга на нарушения функции ЩЖ у беременных женщин обсуждалась в наших прошлых публикациях [3].

Заместительная терапия. Гипотиреоз явился первым эндокринным заболеванием, при котором стала использоваться заместительная терапия. До середины XX века лечение гипотиреоза подразумевало назначение пациентам экстрактов ЩЖ животных. Эти препараты, в которых практически невозможно было точно дозировать содержание тиреоидных гормонов, не могли в достаточной мере обеспечивать стойкий эутиреоз, а само их назначение сопровождалось существенными трудностями. Здесь хотелось бы сделать акцент на одном важном положении, которое, на наш взгляд, продолжает определять подходы к патологии ЩЖ в нашей стране. Дело в том, что большая часть представлений, которые сейчас многими рассматриваются как традиционные, формировалась в период, когда еще не было современных препаратов ($L\text{-}T_4$). В связи с этим в отношении любого заболевания ЩЖ, даже такого тяжелого, как рак, существовал и, к сожалению, продолжает существовать постулат (часто подсознательный) о том, что гипотиреоз является тяжелым, если не сказать фатальным осложнением этих заболеваний (например, аутоиммунного тиреоидита) или методов их лечения (болезни Грейвса, рака, многоузлового зоба). Безусловно, такой подход был вполне оправдан в ситуации, когда в распоряжении эндокринологов был один только экстракт ЩЖ животных. Появление точно дозированных синтетических препаратов тиреоидных гормонов в корне изменило представление о лечении заболеваний ЩЖ. Тем не менее до настоящего времени приходится сталкиваться с подходами, при которых сами по себе лечебные вмешательства, направленные, по мнению их разработчиков, на предотвращение гипотиреоза (иммуносупрессоры, глюкокортикоиды и плазмаферез при аутоиммунном тиреоидите) или на сохранение эутиреоза (органосохраняющие операции при раке, "экономные" резекции ЩЖ при болезни Грейвса), оказываются в сотни раз опаснее (рецидив тиреотоксикоза, метастазирование рака и т. д.), чем гипотиреоз, который на фоне приема современных препаратов $L\text{-}T_4$ становится для пациента, как указывалось, не заболеванием, а образом жизни. Современные точно дозированные синтетические препараты $L\text{-}T_4$ по структуре не отличаются от T_4 человека и позволяют легко и эффективно поддерживать стойкий эутиреоз на фоне их приема всего 1 раз в день (например, препарат "Эутирокс"; "Мерк", Германия, для фирмы "Никомед"). Эутирокс — первый препарат $L\text{-}T_4$, который был одобрен к применению в Европе и в настоящее время является самым распространенным препаратом $L\text{-}T_4$ в мире (применяется более чем в 70 странах).

В ряду других эндокринных заболеваний, требующих хронической заместительной терапии (сахарный диабет типа 1, надпочечниковая недостаточность, дефицит гормона роста, гипопаратиреоз и др.), терапия $L\text{-}T_4$ при гипотиреозе справедливо считается "золотым стандартом". Для этого есть несколько причин: простота диагностики гипотиреоза (в большинстве случаев достаточно только определения уровня ТТГ); единственной жизненно важной функцией ЩЖ является продукция тирео-

идных гормонов; суточный ритм секреции у тиреоидных гормонов практически отсутствует (вариация ото дня ко дню менее 15%), в связи с чем ежедневный прием $L\text{-}T_4$ в одной и той же дозе легко моделирует их эндогенную продукцию; стабильность потребности организма в тиреоидных гормонах (редкими ситуациями, в которых требуется изменение подобранной дозы $L\text{-}T_4$, являются выраженная динамика массы тела, беременность и параллельное назначение некоторых лекарственных препаратов); высокая биодоступность $L\text{-}T_4$ при пероральном приеме; длительный период полужизни $L\text{-}T_4$ в плазме (около 7 сут); наличие точного критерия (уровень ТТГ), который в полной мере отражает качество компенсации гипотиреоза в течение длительного срока (около 2—3 мес); относительная дешевизна препаратов $L\text{-}T_4$; качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию $L\text{-}T_4$, незначительно отличается от такового для лиц без гипотиреоза.

Последнее положение получило подтверждение как многолетней клинической практикой, так и длительными проспективными исследованиями. Так, в популяционное исследование K. Peterson и соавт. [14], которое продолжалось на протяжении 12 лет (с 1968—1969 по 1980—1981 гг.), были включены 1462 женщины среднего возраста, среди которых 29 в течение 1—28 лет получали заместительную терапию $L\text{-}T_4$ по поводу гипотиреоза. В исследовании с помощью анкетирования оценивали риск развития инфаркта миокарда, сахарного диабета, инсульта, рака и смерти от любой причины, а также качество жизни. В итоге было показано, что продолжительность и качество жизни, а также риск развития основных заболеваний, определяющих эти показатели, не различались у женщин с гипотиреозом, получавших терапию $L\text{-}T_4$, и лиц контрольной группы ($n = 968$).

Эти данные во многом определяют развитие современной тиреоидологии, и через их призму необходимо смотреть на многие заболевания ЩЖ. Так, если гипотиреоз в 40—70-е годы рассматривался как одно из осложнений лечения болезни Грейвса (операции или ^{131}I), в настоящее время большинство исследователей считают его целью лечения, поскольку риск, который несет с собой рецидив тиреотоксикоза (а тем более повторное оперативное вмешательство), несоизмерим с тем дискомфортом, который обусловлен необходимостью ежедневного приема $L\text{-}T_4$. Именно эти данные позволили внедрить в клиническую практику во всем мире алгоритм лечения высокодифференцированного рака ЩЖ, подразумевающий полное удаление из организма тиреоидной ткани (удаление всей железы и аблативная терапия ^{131}I).

Важные данные, открывающие большие перспективы для дальнейших исследований, были получены в крупном исследовании, выполненном P. Saravan и соавт. [15] в Великобритании. В него был включен 961 пациент, который на протяжении как минимум 4 мес получал терапию $L\text{-}T_4$. С помощью компьютерной программы из популяции, проживающей в этом же регионе (63 000 человек; $L\text{-}T_4$ получали 1,5%), в контрольную группу по парному принципу были отобраны лица, аналогичные по полу и возрасту. Всем 1922 пациентам, включенным в исследование, были отправлены небольшие, напечатанные на нескольких страничках вопросники, представляющие собой сокращенную форму "Анкеты общего состояния здоровья" (General Health Questionnaire — GHQ-12), которая направлена на выявление минимальных психических расстройств, а также состоящую из 12 вопросов специальную "Тиреоидологическую анкету" (Thyroid symptom questionnaire — TSQ). Результаты последнего измерения уровня ТТГ у пациентов были получены из лабораторий, в которых они обычно сдавали кровь. В результате оказалось, что по 36-балльной шкале GHQ средний балл у пациентов, получающих $L\text{-}T_4$, составил 12,1, в группе пациентов с компенсированным гипотиреозом — тоже 12,1, тогда как в контрольной группе — 11,4 ($p = 0,03$ и 0,01 по сравнению с контрольной группой соответственно), что свидетельствует о худших результатах тестирования у пациентов, получающих $L\text{-}T_4$. Аналогичным образом по данным тестирования TSQ у пациентов, получающих $L\text{-}T_4$, были выявлены худшие показатели (12,6, 12,8 и 11,5 балла соответственно; $p < 0,001$). Авторы делают вывод о том, что у пациентов, получающих заместительную терапию $L\text{-}T_4$, даже в ситуации, когда при этом достигается компенсация гипотиреоза, показатели общего самочувствия несколько ниже, чем в контрольной группе пациентов без гипотиреоза. Разбирая это исследование, можно привести несколько объяснений полученным результатам. Во-первых, в группу пациентов, получающих терапию $L\text{-}T_4$, могли попасть пациенты без гипотиреоза, поскольку авторы не приводят в статье информации о том, что факт постановки диагноза в каждом отдельном случае верифицировался. У лиц же без гипотиреоза сам факт приема $L\text{-}T_4$ может снижать качество жизни, и это не будет связано со снижением функции ЩЖ. С другой стороны, учитывая высокую распространенность гипотиреоза, в контрольную группу, об определении уровня ТТГ в которой не указывается, могло попасть некоторое число лиц с гипотиреозом. Кроме того, следует отметить, что заполненные анкеты прислали только 62% пациентов, получающих $L\text{-}T_4$. В связи с этим можно предположить, что более охотно это делали пациенты, не удовлетворенные состоянием своего здоровья и фактом приема $L\text{-}T_4$. Далее, в 10,6% случаев речь шла о гипотиреозе, развившемся после операции, в 17,7% — после терапии ^{131}I, а в 0,1% случаев — после использования обоих этих методов лечения, т. е. у части пациентов гипотиреоз развился после перенесенного тиреотоксикоза, который сам по себе мог привести к существенным нарушениям. Тем не менее исследование P. Saravan и соавт. [15] представляет собой безусловный интерес, поскольку, вероятно, свидетельствует о том, что заместительная терапия гипотиреоза еще не достигла идеала, хотя качество жизни пациентов отличается от такового лиц без гипотиреоза лишь немногим. В связи с этим дальнейшие исследования этой проблемы представляются весьма акту-

альными. На наш взгляд, существенный вклад в проблему снижения качества жизни пациентов с гипотиреозом, даже тех, которые вполне адекватно компенсированы, вносят социальные факторы, в первую очередь общий уровень медицинской помощи, который может "снизить качество жизни" и у здорового человека, и культурный уровень отдельных пациентов, который оказывает существенное влияние на отношение человека к своей болезни. Кроме того, судя по всему, достаточно сложно различить, что именно у пациента снижает качество жизни — несовершенство заместительной терапии или осознание самого факта необходимости постоянного приема гормонального препарата.

В контексте обсуждения хотелось бы привести данные о том, насколько реально выполняются пациентами с гипотиреозом рекомендации по приему $L\text{-}T_4$. В популяционном исследовании J. Parle и соавт. [13] изучали базу данных пациентов одной из областей Великобритании. Среди 18 944 зарегистрированных пациентов 146 (0,8%) получали $L\text{-}T_4$, из них 134 по поводу первичного гипотиреоза. Из последней группы удалось вызвать 97 пациентов и оценить у них уровень ТТГ. В итоге оказалось, что отличающиеся от нормы показатели имели 48% больных (!!!), при этом у 27% уровень ТТГ был повышен, а у 21% — понижен. В полной мере перекладывать вину на низкую комплаентность пациентов здесь не приходится, поскольку было показано, что уровень ТТГ напрямую зависел от той дозы $L\text{-}T_4$, которую назначил пациенту врач. Так, уровень ТТГ был выше нормы у 47% пациентов, которым назначали менее 100 мкг $L\text{-}T_4$ в день, а ниже нормы — у 24% пациентов. По данным уже цитированного Колорадского исследования, среди 1525 пациентов, получающих $L\text{-}T_4$, у 17,6% имел место субклинический гипотиреоз, у 0,7%, несмотря на прием $L\text{-}T_4$, — явный гипотиреоз [6].

Более всего не хотелось бы, чтобы эти данные были истолкованы неверно. Автор этой статьи является сторонником того, что гипотиреоз при многих заболеваниях ЩЖ на сегодняшний день, увы, — оптимальный исход или даже цель лечения. Можно быть уверенным, что если в исследовании, подобном исследованию P. Saravan и соавт. [15], сравнить качество жизни пациентов, которым по поводу рака ЩЖ предпринята органосохраняющая операция и которые, пребывая в состоянии хронической канцерофобии, ожидают очередного ежегодного исследования тиреоидного остатка, у последних это качество будет значительно хуже, чем даже при плохо компенсированном гипотиреозе. Сюда же можно отнести пациентов с рецидивом болезни Грейвса после частичной резекции ЩЖ, а также пациентов, которым после аналогичной операции по поводу многоузлового зоба предлагают по нескольку раз в год проводить УЗИ ЩЖ и гормональные исследования, принимая, на этот раз для профилактики рецидива, все тот же $L\text{-}T_4$.

Принципы заместительной терапии гипотиреоза хорошо известны и подробно обсуждаются во многих руководствах [2]. Достаточно емко их суммирует Международное руководство по лабораторной диагностике заболеваний ЩЖ [9].

1. Для заместительной терапии гипотиреоза предпочтительны препараты $L\text{-}T_4$.

2. Эутиреоз у взрослых обычно достигается назначением $L\text{-}T_4$ в дозе 1,6 мкг/кг массы тела в день. Потребность в $L\text{-}T_4$ у детей значительно выше и может достигать 4 мкг/кг в день. Начальная доза препарата и время достижения полной заместительной дозы определяются индивидуально в зависимости от возраста, массы тела и наличия сопутствующей патологии сердца.

3. Потребность в $L\text{-}T_4$ с возрастом снижается. Некоторые пожилые люди могут получать менее 1 мкг/кг $L\text{-}T_4$ в день.

4. Потребность в $L\text{-}T_4$ увеличивается во время беременности. Оценка функции ЩЖ у беременных женщин, подразумевающая исследование уровня ТТГ и свободного T_4, целесообразна в каждом триместре беременности. Доза $L\text{-}T_4$ должна обеспечивать поддержание нормального уровня ТТГ и свободного T_4.

5. У женщин с гипотиреозом в постменопаузе, которым назначают заместительную терапию эстрогенами, для поддержания нормального уровня ТТГ может понадобиться увеличение дозы $L\text{-}T_4$.

6. Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза является поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5—1,5 мМЕ/л. По не вполне понятным причинам пациенты с болезнью Грейвса (токсическим зобом) в анамнезе чувствуют себя лучше при назначении им несколько больших доз $L\text{-}T_4$, на фоне которых уровень ТТГ составляет 0,1—0,5 мМЕ/л.

7. Целью заместительной терапии вторичного гипотиреоза является поддержание содержания T_4 крови на уровне, соответствующем верхней трети нормальных значений для этого показателя.

8 Уровень ТТГ медленно меняется после изменения дозы $L\text{-}T_4$ или назначения другого его препарата; его исследуют не ранее, чем через 6—8 нед после этого.

9. Типичным вариантом постепенного достижения полной заместительной дозы $L\text{-}T_4$ является ее увеличение на 25 мкг каждые 6—8 нед; адекватной дозе соответствует стойкое поддержание уровня ТТГ в интервале 0,5—1,5 мМЕ/л.

10. Пациентам, получающим подобранную дозу $L\text{-}T_4$, рекомендуется ежегодно исследовать уровень ТТГ. На уровне ТТГ не сказываются время забора крови и интервал после приема $L\text{-}T_4$. Если для оценки адекватности терапии, помимо этого, используется определение уровня свободного T_4, утром перед забором крови препарат принимать не следует, поскольку на протяжении примерно 9 ч после приема $L\text{-}T_4$ уровень T_4 крови оказывается значимо повышенным (на 15—20%).

11. В идеале $L\text{-}T_4$ должен приниматься натощак, в одно и то же время суток и как минимум с интервалом в 4 ч до или после приема других препаратов или витаминов.

12. Прием таких препаратов и соединений, как холестирамин, сульфат железа, соевые белки, сукральфат и антациды, содержащие гидроокись алюминия, которые снижают абсорбцию $L\text{-}T_4$, может потребовать увеличения его дозы.

13. Увеличение дозы L-T_4 может понадобиться при приеме пациентом рифампина и антиконвульсантов, которые изменяют метаболизм гормона.

Возвращаясь к обсуждению комплаентности пациентов, отметим, что значительно хуже выполняются рекомендации по приему сразу нескольких препаратов либо при необходимости сложного дробления таблеток. Например, при ограниченном количестве дозировок L-T_4 назначение пациенту индивидуальной дозы в 75 и 125 мкг связано с существенными неудобствами. В США и многих странах Европы на рынке имеется до 12 дозировок L-T_4. В настоящее время отечественные эндокринологи получили возможность выбора дозировок L-T_4, как и большинство эндокринологов мира. С 2004 г. препарат "Эутирокс" и в России представлен необходимым спектром дозировок: 25, 50, 75, 100, 125 и 150 мкг L-T_4 в 1 таблетке, что существенно облегчает проведение заместительной терапии гипотиреоза. Надежное соответствие принимаемой дозы назначаемой обеспечивает лучший контроль заболевания.

Оценка адекватности заместительной терапии. Целью лечения гипотиреоза является стойкое поддержание в организме содержания тиреоидных гормонов на уровне, который удовлетворяет физиологическим потребностям. На сегодняшний день единственными клетками, реакция которых на уровень тиреоидных гормонов в организме может быть измерена количественно (т. е. объективно), являются тиротропоциты аденогипофиза. Следует обратить внимание на то, что приведенные выше рекомендации предлагают при первичном гипотиреозе назначение такой дозы L-T_4, которая будет поддерживать уровень ТТГ не только в норме (обычно 0,4—4 мМЕ/л), но даже в пределах 0,5—1,5 мМЕ/л. Обсуждение этого вопроса закономерно вытекает из каждодневной клинической практики. Совершенно очевидно, что у одного и того же пациента уровень ТТГ может сохраняться в пределах нормы при назначении ему разных доз L-T_4. Какую дозу L-T_4 предпочесть, если уровень ТТГ остается нормальным при назначении как 100 мкг, так и 125 мкг в день? На 25 мкг больше или меньше? В связи с этим рекомендация о целесообразности поддержания уровня ТТГ в более узком диапазоне, в частности на более низком уровне, как нельзя кстати. Эта рекомендация базируется на том факте, что у подавляющего большинства людей уровень ТТГ в норме как раз и составляет 0,5—1,5 мМЕ/л. Как было показано в Викгемском исследовании, результаты которого неоднократно цитировались в этой статье, уровень ТТГ более 2 мМЕ/л ассоциирован с повышенным риском развития гипотиреоза у носителей антител к ЩЖ [16]. Интересны недавно опубликованные результаты крупного популяционного исследования NHANES-III [8]. В него вошли 17 353 жителя США в возрасте старше 12 лет. После исключения всех лиц с тиреоидной патологией (зоб, гипотиреоз, тиреотоксикоз и др.), принимающих препараты, влияющие на функцию ЩЖ, андрогенов и эстрогенов, а также беременных женщин была сформирована референтная популяция, состоящая из 13 344 человек. В этой популяции средний уровень ТТГ составил 1,5 мМЕ/л (95% доверительный интервал 1,46—1,54 мМЕ/л). Таким образом, в норме (США — регион с нормальным йодным обеспечением) истинный средний уровень ТТГ с 95% вероятностью лежит в узком интервале между 1,46 и 1,54 мМЕ/л. Очередным шагом в таких рассуждениях является предложение о сужении нормативов уровня ТТГ. Заметим, что такая концепция не является общепринятой.

Комбинированная терапия препаратами L-T_4 и L-T_3. В последнее время вновь возрос интерес к использованию при гипотиреозе комбинированной терапии препаратами L-T_4 и L-T_3, предпосылкой чего явились некоторые клинические и экспериментальные исследования. Достаточно скромная работа, посвященная этой проблеме, которая тем не менее произвела значительный резонанс, была выполнена в 1999 г. R. Bunevičius и соавт. [5]. В ней изучались влияние монотерапии L-T_4 и комбинированной терапии L-T_4 и L-T_3 на липидный спектр и психоэмоциональный статус 33 больных с первичным гипотиреозом. Больные были рандомизированы на 2 группы: пациенты 1-й группы в течение 5 нед получали L-T_4, а далее в течение 5 нед — комбинацию L-T_3 и L-T_4 (при смене вида терапии на комбинированную дозу L-T_4 уменьшали на 50 мкг и добавляли 12,5 мкг L-T_3; пациенты 2-й группы вначале принимали L-T_4 и L-T_3, а впоследствии — только L-T_4. При оценке когнитивных функций и настроения в 6 из 17 проведенных тестов результаты были лучше или ближе к норме на фоне комбинированной терапии. Также при проведении 15 визуальных тестов по оценке настроения и психологических показателей результаты 10 тестов были лучше при лечении комбинацией препаратов L-T_4 и L-T_3. Показатели липидного профиля и результаты нейрофизиологических тестов были сходны при обоих видах лечения. По результатам проведенного исследования авторы сделали вывод о том, что при назначении комбинированной терапии L-T_4 и L-T_3 качество жизни больных лучше, чем при монотерапии L-T_4. Эта работа произвела резонанс в связи с тем, что явилась первым современным контролируемым исследованием по этому вопросу. На сегодняшний день делать какие-либо заключения о преимуществах и недостатках комбинированной терапии еще рано. В дальнейшем наверняка удастся выделить группу лиц, которым будет показана заместительная терапия L-T_4 и L-T_3. Очевидно, речь не будет идти о пожилых пациентах с впервые диагностированным гипотиреозом, для которых особенности фармакокинетики L-T_3 небезопасны.

Ятрогенный гипотиреоз

Среди всех случаев первичного гипотиреоза не менее 1/3 приходится на ятрогенный, развившийся после хирургических операций на ЩЖ или после терапии радиоактивным ^{131}I [17]. В этой статье хотелось бы остановиться на наиболее актуальной

проблеме — послеоперационном гипотиреозе в результате операций по поводу болезни Грейвса.

В многочисленных исследованиях, которые изучали отдаленный катамнез пациентов, прооперированных на ЩЖ, было совершенно закономерно показано, что вероятность развития послеоперационного гипотиреоза зависит от объема оперативного вмешательства. Если в целом говорить о мировых тенденциях лечения токсического зоба (как болезни Грейвса, так и многоузлового токсического зоба), то хирургическое лечение по поводу этих заболеваний предпринимается все реже, за исключением стран, в которых традиционно доминирует этот метод лечения, в том числе нашей. Основным же методом лечения токсического зоба на протяжении последних нескольких десятилетий стала терапия ^{131}I. Интересно отметить, что лейтмотив пленарного доклада, посвященного хирургии болезни Грейвса, который был сделан на очередном съезде Европейской тиреоидологической ассоциации в Гётеборге (Швеция) в конце 2002 г., звучал примерно так: "Не следует забывать еще и о таком методе лечения болезни Грейвса, как хирургическое удаление ЩЖ, использование которого в отдельных случаях может быть оправдано". Не менее интересна фраза из статьи T. Palit и соавт. [12] в "Journal of Surgical Research", которая посвящена метаанализу работ, изучающих отдаленные результаты лечения болезни Грейвса: "Работы последних лет, изучающие хирургическое лечение болезни Грейвса, вряд ли отражают истинное положение дел, поскольку в силу редкости предпринимаемых операций они включают слишком маленькие выборки".

Прежде всего нужно сказать о том, что болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) — это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона. Следует подчеркнуть, что при болезни Грейвса ЩЖ является мишенью (одной из мишеней) для антител, которые вырабатываются иммунной системой. В связи с этим ни оперативное лечение, ни терапия радиоактивным йодом не являются этиотропными, т. е. направленными на первопричину заболевания, а подразумевают лишь удаление из организма гиперфункционирующей ЩЖ, которое практически не оказывает влияния на течение аутоиммунного процесса. До того, как был выяснен патогенез болезни Грейвса, идеология хирургического лечения этого заболевания выглядела следующим образом: у пациента с тиреотоксикозом чаще всего выявляли увеличение размера ЩЖ, и для того, чтобы нормализовать уровень тиреоидных гормонов, нужно было удалить часть органа. Наиболее распространенной операцией была и до сих пор остается субтотальная резекция ЩЖ. В дальнейшем стало очевидно, что болезнь Грейвса — это системное аутоиммунное заболевание, и оставление при субтотальной резекции части ЩЖ — это оставление в организме мишени для стимулирующих антител, что приводит к рецидиву тиреотоксикоза. Поскольку удаление части железы практически не оказывает влияния на течение аутоиммунного процесса, прогнозируемых исходов у оперативного лечения болезни Грейвса может быть только 2: при сохранении большого тиреоидного остатка у пациента вследствие воздействия на него стимулирующих антител развивается рецидив тиреотоксикоза, в данном случае традиционно используется термин "рецидив", хотя по сути дела речь идет о продолжении заболевания; при удалении всей ЩЖ или большей ее части у пациента развивается гипотиреоз, поскольку из организма удаляется мишень для антител.

В ряде случаев после частичного удаления ЩЖ по не вполне понятным причинам у пациента наступает ремиссия заболевания (сохраняется эутиреоз). Причины этого не вполне понятны, поскольку при болезни Грейвса, как и при любом другом аутоиммунном заболевании, ремиссия может быть лишь иммунологической, а иммунологический механизм этой ремиссии после удаления части ЩЖ действительно не вполне понятен. Такой исход оперативного лечения бывает относительно редко и его невозможно прогнозировать у отдельных пациентов. Таким образом, единственным одновременно благоприятным и прогнозируемым исходом и целью оперативного лечения болезни Грейвса является удаление всей ЩЖ, гарантирующее невозможность сохранения (рецидива) тиреотоксикоза. Такой подход к лечению болезни Грейвса стал принципиально возможен после того, как в клиническую практику были внедрены современные препараты $L\text{-}T_4$ и разработаны принципы лечения гипотиреоза, которые подробно описаны выше. По данным литературы последних лет, в большинстве зарубежных клиник операцией выбора при болезни Грейвса ("золотым стандартом") стала тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция ЩЖ. Если эти операции проводятся в специализированных учреждениях, риск известных осложнений (повреждение возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз) немногим превышает таковой при субтотальной резекции. Так, M. Barakate и соавт.[4] провели ретроспективное исследование, в которое были включены 1246 пациентов с болезнью Грейвса, прооперированных в интервале между 1957 и 2000 гг. За этот период у 1246 больных была произведена субтотальная резекция ЩЖ, а у 119 — тиреоидэктомия. При анализе отдаленных последствий хирургического лечения доля стойких осложнений, а также частота развития транзиторной гипокальциемии в этих группах не различались. Стойкий гипопаратиреоз развился у 1 (0,8%) пациента после тиреоидэктомии и у 1 (0,1%) — после резекции ЩЖ. Стойкий парез возвратного гортанного нерва развился у 1 (0,8%) пациента после тотальной тиреоидэктомии и у 5 (0,4%) — после субтотальной резекции. Авторы делают вывод о том, что субтотальная резекция ЩЖ по поводу болезни Грейвса имеет непредсказуемый результат (часто рецидив тиреотоксикоза, часто послеоперационный гипотиреоз, очень редко сохранение стойкого эутиреоза) и одинаковый риск послеоперационных осложнений с тиреоидэктомией, в связи с чем на сегодняшний день проведение субтотальных резекций ЩЖ по поводу болезни Грейвса логически (исходя из патогенеза заболевания) и практически необоснованно.

Следует обратить внимание на то, что во многих работах, выполненных хирургами и анализирую-

щих отдаленные результаты хирургического лечения болезни Грейвса, очень часто число включенных в них пациентов значительно меньше числа пациентов, которым было предпринято оперативное лечение, т. е. катамнез анализируется только у больных, которых удалось повторно вызвать. Совершенно очевидно, что пациенты с рецидивом тиреотоксикоза (равно как и с гипотиреозом, который хирурги часто обещают не допустить, а эндокринологи потом плохо компенсируют) менее охотно приходят на повторное исследование к тому врачу, лечение которого оказалось "неэффективным". Кроме того, анализируемые выборки очень часто оказываются крайне гетерогенны: во многих работах объединяются все случаи токсического зоба — как болезнь Грейвса, так и многоузловой токсический зоб (функциональная автономия ЩЖ), при котором потенциально можно ожидать большей вероятности сохранения стойкого эутиреоза после субтотальной резекции ЩЖ. Как правило, объединяются пациенты с разной продолжительностью катамнеза, хотя при коротком катамнезе доля пациентов с гипотиреозом и с рецидивом тиреотоксикоза будет меньше. Наряду с этим в отдельных работах учитываются только случаи манифестного гипотиреоза и тиреотоксикоза, тогда как в других в расчет идут и субклинические нарушения функции ЩЖ.

Наряду со сказанным выше у тиреоидэктомии (предельно субтотальной резекции) как метода лечения болезни Грейвса есть еще один важный, если не сказать — самый важный, плюс. Наблюдение пациента после удаления всей ЩЖ, у которого на 100% исключена возможность рецидива тиреотоксикоза, значительно проще. При условии достаточной комплаентности пациента оно, как указывалось, подразумевает лишь ежегодное определение уровня ТТГ. Следует помнить о том, что болезнью Грейвса, как правило, болеют молодые женщины репродуктивного возраста, которые в дальнейшем могут планировать беременность. В связи с этим проведение лечения, которое имеет непредсказуемый результат (субтотальная резекция), несет риск того, что нарушение функции ЩЖ манифестирует именно во время беременности. После удаления всей ЩЖ женщина сразу начинает получать полную заместительную дозу $L\text{-}T_4$ и в ближайшие сроки может планировать беременность.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Левченко И. А., Фадеев В. В.* // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 13—22.
2. *Фадеев В. В., Мельниченко Г. А.* Гипотиреоз: Руководство для врачей. — М., 2002.
3. *Фадеев В. В., Лесникова С. В.* // Пробл. эндокринол. — 2003. — Т. 49, № 2. — С. 23—31.
4. *Barakate M. S., Agarwal G., Reeve T. S.* et al. // Anst. N. Z. J. Surg. — 2002. — Vol. 72. — P. 321—324.
5. *Buneviĉius R., Kazanavicius G., Zalinkevicius R., Prange A. J.* // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 424—429.
6. *Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C.* // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 526—534.
7. *Danese M. D., Ladenson P. W., Meinert C. L., Powe N. R.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 9. — P. 2993—3001.
8. *Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 489—499.
9. International Thyroid Testing Guidelines. National Academy of Clinical Biochemistry. — Los Angeles, 2001. (http://www.nacb.org/Thyroid_LMPG.htm).
10. *Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B.* et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1573—1575.
11. *O'Reilly D.* // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320. — P. 1332—1334.
12. *Palit T. K., Miller C. C., Miltenburg D. M.* // J. Surg. Res. — 2000. — Vol. 90. — P. 161—165.
13. *Parle J. V., Franklyn J. A., Cross K. W.* et al. // Br. J. Gen. Pract. — 1993. — Vol. 43. — P. 107—109.
14. *Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L.* et al. // Arch. Intern. Med. — 1990. — Vol. 150. — P. 2077—2081.
15. *Saravan P., Chau W. F., Roberts N.* et al. // Clin. Endocrinol. — 2002. — Vol. 57. — P. 577—585.
16. *Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M.* et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 55—68.
17. *Vanderpump M., Tunbridge W.* // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 839—847.

Поступила 05.11.03

© Р. В. ЗАХАРЕНКО, Б. З. СИРОТИН, 2004

УДК 616.441-006.5-036.001.5(571.6)

Р. В. Захаренко, Б. З. Сиротин

К ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ ЗОБНОЙ БОЛЕЗНИ НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ

Кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии (зав. — проф. Б. З. Сиротин) Дальневосточного государственного медицинского университета, Хабаровск

Проблема дефицита йода и связанных с ним заболеваний в России остается актуальной и до настоящего времени не решенной. Основным проявлением йоддефицита, как правило, является зобная болезнь, хотя спектр заболеваний, обусловленных недостаточным поступлением в организм йода, очень широк и включает в себя нарушения соматического, психического и репродуктивного здоровья человека [7, 12].

Исследования последних лет, проведенные ЭНЦ РАМН, установили, что в России практически не существует территорий, где бы население не подвергалось риску развития йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) [8]. Вместе с тем состояние йоддефицита и зобной эндемии во многих регионах нашей страны остается не изученным. На картах, характеризующих йодобеспеченность населения и распространенность эндемического зоба, представлены главным образом западные и центральные районы России [8]. В связи с этим большой практический и научный интерес представляет собой изучение проблемы ЙДЗ в восточных регионах нашей страны.

Первые сведения о зобной болезни на Дальнем Востоке России связаны с именем А. Тимкина и относятся к 1863 г. В письме из Благовещенска А. Тимкин сообщал, что зоб у жителей Амурских поселений встречается довольно часто (цит. по [1]). Отдельные сведения о случаях зоба на Дальнем Востоке можно было найти и в научной печати тех лет, но они не давали представления о ситуации в целом. Началом систематического изучения зобной болезни на Дальнем Востоке следует считать 1932 г., когда было опубликовано сообщение Ш. И. Ратнер "О зобатости на Амуре". Автором были обследованы поселения в Тамбовском районе Амурской области и впервые получены данные о наличии там зобной эндемии. По результатам обследования распространенность зоба среди населения составила 35—40%. При осмотре школьников 4 сел зоб был обнаружен у 60,7% обследованных. При этом Ш. И. Ратнер наблюдал 2 кретинов и 2 глухонемых, причем последние были из одной семьи, и у матери был узловой зоб [20].

Впоследствии эти работы были продолжены М. Н. Ахутиным и А. С. Шустер [2], которые обследовали население, проживающее в верхнем и среднем течении р. Амур, и пришли к выводу о том, что амурские зобные очаги следует отнести к категории эндемий легкой степени. По мнению авторов, Амурский зобный очаг имел ряд особенностей: отсутствовали чрезмерно большие зобы и врожденный зоб, не было выявлено настоящих кретинов (отмечено 2—3 случая "кретиноидов"), наиболее поражаемыми являлись дети старшего школьного возраста (чаще девочки), довольно редко наблюдались узловые формы зоба, по морфологии значительно преобладал паренхиматозный зоб. Частота зоба в различных поселках варьировала от 24 до 60%. М. Н. Ахутин первым отметил, что "амурский" зоб имеет тенденцию к развитию гипотиреоза. Он также наблюдал острую вспышку зобной болезни, возникшую среди группы рабочих, приехавших из Центральной черноземной области и проживших на Дальнем Востоке 1,5—2 года. Позднее М. Н. Ахутиным была опубликована монография "Зобная болезнь на Амуре" (1937 г.), где автор подвел итоги изучения зоба в бассейне р. Амур [3].

В последующие годы исследования продолжались, "география" зобной эндемии расширялась. Большой вклад в изучение данного вопроса внесли сотрудники Хабаровского медицинского института. Так, Н. Н. Черноярова [26] обследовала 7 районов Амурской области методом подворного обхода и обнаружила зоб у 34,6% населения (зобом считалось увеличение щитовидной железы, изменяющее конфигурацию шеи). Зоб III—IV степени (по Швейцарской шкале) встречался и у детей, чаще у девочек. Узловые формы зобной болезни были отмечены в 3,3%, смешанный зоб — в 2,4% случаев. Было выявлено 2 кретина и 2 глухонемых. Следует отметить, что зоб встречался и у животных [26].

Позднее (1959—1960 гг.) Н. Н. Черноярова провела осмотр 9318 жителей Хабаровска. По результатам обследования распространенность увеличения щитовидной железы I степени составила 18,9%, II степени — 2,9%, III степени (зоб) — 0, 1%. Увеличение щитовидной железы I и II степени в детском и юношеском возрасте было расценено как физиологическое. На основании полученных данных был сделан вывод об отсутствии зобной эндемии в Хабаровске, а случаи зоба, по мнению автора, имели спорадический характер [24]. При обследовании жителей Комсомольска-на-Амуре (Н. Н. Черноярова, А. В. Вайнштейн, 1952 г.) увеличение щитовидной железы было выявлено у 32,1% обследованных, а зоб — у 3,2%. Анализируя полученные данные, авторы сделали вывод об отсутствии зобной эндемии в городе [27].

Распространенность зобной болезни среди детского населения Хабаровского края изучали А. М. Береко и Т. И. Томилова. Так, в Ленинском районе Хабаровского края увеличение щитовидной железы было обнаружено у 26,8% детей [5]. По мнению Т. И. Томиловой, в Хабаровске зобной эндемии нет, а увеличение щитовидной железы у половины обследованных детей дошкольного и школьного возраста носит эпидемический характер и является следствием перенесенных инфекций [23].

По данным А. Е. Киселева, распространенность зобной болезни в нижнем течении р. Амур (Николаевск-на-Амуре и поселки пригородной зоны) свидетельствует о наличии там зобной эндемии слабой напряженности. При этом содержание йода в питьевой воде было в 20 раз ниже должной концентрации, а частота узловых и смешанных форм зоба составила 77,5% [13].

Первые сведения о морфологии "амурского" зоба приводятся в работах Ш. И. Ратнер [20], М. Н. Ахутина, А. С. Шустер [3], которые отметили преобладание диффузного паренхиматозного зоба, а узловые формы наблюдались довольно редко. Однако Р. Я. Полеева, в дальнейшем более подробно изучавшая этот вопрос в данном регионе, установила, что в 75% случаев имеется диффузный, преимущественно коллоидный зоб [19]. Интересно отметить, что более поздние гистологические исследования, выполненные на операционном и секционном материалах, напротив, отметили значительное преобладание узлового зоба — от 68,5 до 86,6% [11, 22, 25].

Параллельно с эпидемиологическими исследованиями, проводимыми сотрудниками Хабаровского медицинского института, активное изучение зобной болезни в Амурской области осуществляли и сотрудники Благовещенского медицинского института. В 50—60-е годы прошлого столетия появилось значительное количество работ, расширяющих наши представления об "амурском зобном очаге" (И. А. Акобиа, 1952 г.; Я. Е. Браул, М. А. Самотейкин, Р. В. Королев, В. П. Машкина, 1956 г.; В. И. Точилин, 1957г.; А. И. Остроглазов, 1959 г.; П. Я. Григорьев, 1965 г.; Н. Ф. Шевченко, М. К. Надгориев, И. М. Ермакова, П. Ф. Обухов, 1967 г. и др). Клинические и эпидемиологические аспекты зобной болезни у детей Амурской области были подробно изучены Г. Е. Лакоценинной [15]. Наблюдая детей с соматическими заболеваниями, направляемых в детское отделение областной больницы из разных районов, она отметила увеличение щитовидной железы у 21,7%. Впоследствии эпидемиологические исследования, проведенные в 4 городах и 5 районах области, выявили увеличение щитовидной железы у 5,4% детей в городах и у 7,07% — в сельской местности, что позволило оценить ситуацию как эндемию легкой степени. Было также отмечено, что увеличение щитовидной железы часто сопровождалось функциональными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой, вегетативной нервной системы, нередко наблюдались анемия, лейкопения. Зоб больших размеров приводил к снижению показателей физического развития [15]. В 1959 и 1967 гг. были опубликованы сборники трудов Благовещенского медицинского института, в которых авторы на основании проведенных исследований характеризовали зобную эндемию в Амурской области как эндемию легкой степени: общая пораженность зобом составила 39,7%, преобладали диффузные формы увеличения щитовидной железы [17, 18, 24].

Приморский край также входит в число районов, эндемичных по зобной болезни, о чем свидетельствуют исследования Л. П. Дубковского [9]. Он обследовал жителей Лиманской долины и обнаружил увеличение щитовидной железы всех степеней у 45,5% мужчин и 54,5% женщин. Наличие признаков зобной эндемии в Приморье подтверждали и другие исследователи, которые установили, что средняя масса щитовидной железы во Владивостоке превышает таковую в местности, где эндемии зоба нет [6].

Изучение распространенности зобной болезни в отдаленных районах Дальнего Востока представлено единичными работами. М. И. Балаболкин и Ш. А. Набоков обследовали жителей п-ова Камчатка (9 поселений в долине р. Камчатка) и обнаружили увеличение щитовидной железы у 35,7%, а истинный зоб — у 5,1% населения. Распространенность узлового зоба составила 4,7%. При этом не наблюдалось огромных зобов, микседемы и кретинизма [4]. По результатам исследования был сделан вывод о наличии на Камчатке зобной эндемии легкой степени.

Сопоставляя данные эпидемиологических исследований в различных географических регионах Дальнего Востока, следует отметить, что все авторы однозначно оценивали ситуацию в Амурской области как эндемичную по зобной болезни. Однако Хабаровский край, по мнению исследователей прошлых лет, имеет особую характеристику: наличие зобной эндемии большинство из них отрицали, но полагали, что имеет место "зона эндемического увеличения щитовидной железы" [23, 28]. Между тем клиническая практика показывает, что патология щитовидной железы чрезвычайно распространена в Хабаровском крае. Поэтому интерес к изучению зобной болезни сохранился и в последующие годы. Так, продолжая исследования, начатые Ш. И. Ратнером и Н. Н. Черноярovой, сотрудники кафедры факультетской терапии Л. Н. Котова и Н. Г. Кассович (1989 г.) обследовали жителей Хабаровска (5365 человек в возрасте от 5 до 70 лет). Методом пальпации щитовидной железы было выявлено наличие "гиперплазии щитовидной железы" I — II степени у 18,3% обследованных, тогда как истинный зоб наблюдался только у 0,9%. Была отмечена довольно высокая частота (28,5%) узлового и смешанного зоба [14].

Углубленное обследование жителей Амурска в связи с его неблагополучной экологической ситуацией [21] выявило достаточно тревожную картину. Среди взрослого населения (рабочие промышленных предприятий) увеличение щитовидной железы I—IV степени отмечено у 66% обследованных. Обнаружена высокая частота узловых форм зоба среди лиц с увеличением щитовидной железы II—IV степени, обследованных методом УЗИ. При массовом осмотре детей дошкольного и школьного возраста I и II степень увеличения щитовидной железы выявлена у 34% обследованных [16].

Анализируя данные литературы, приводимые в настоящем обзоре и посвященные изучению эндемического зоба, следует отметить, что они весьма противоречивы и не всегда достоверно отражают ситуацию. Объясняется это рядом причин. Во-первых, применяемые ранее методы обследования были недостаточно совершенны и в подавляющем большинстве случаев ограничивались только пальпацией щитовидной железы. При этом всякая определяемая пальпаторно щитовидная железа считалась увеличенной, т. е. отсутствовало четкое понятие нормы. Это приводило к гипердиагностике зоба. Во-вторых, для оценки напряженности эндемии авторы использовали разные показатели, что нередко затрудняло сравнение приведенных величин. Тем не менее представленный обзор дает общее представление о распространенности эндемического зоба в отдельных регионах Дальнего Востока.

В последние годы с появлением новых методов исследования изменились подходы к методике проведения эпидемиологического анализа ЙДЗ. В прошлом степень йодной недостаточности определяли по содержанию йода в различных объектах внешней среды и не учитывали величину потребления йода человеком. В настоящее время вместо определения содержания йода в воде и почве рекомендовано определять его в моче, что достаточно точно отражает величину его потребления с пищей [29]. Для диагностики зоба используют УЗИ щитовидной железы, позволяющее с большой точностью определять ее размеры и рассчитывать объем.

В последнее время в оценке эпидемиологии ЙДЗ используют рекомендации, разработанные ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международным комитетом по контролю за ЙДЗ [29, 30]. В соответствии с этими рекомендациями нами проведены исследования на территории Хабаровского края с использованием двух основных показателей: йодобеспеченности населения (медиана йодурии) и распространенности зоба (по данным УЗИ щитовидной железы) [10]. Полученные в этих исследованиях данные показали, что дефицит йода имеет место почти на всей территории Хабаровского края и соответствует легкой и умеренной степени. Частота зоба в основном согласуется со степенью йодефицита и варьирует от спорадических случаев (в йодобеспеченных регионах) до эндемии умеренной степени тяжести (в йоддефицитных районах). Таким образом, полученные данные позволяют объективно оценить распространенность и степень тяжести ЙДЗ в этом регионе Дальнего Востока и восполнить недостаток наших знаний об эпидемиологии ЙДЗ в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Альперович Б. И.* // 2-я Всесоюзная конференция эндокринологов. —М., 1962. — С. 23—24.
2. *Ахутин М. Н., Шустер А. С.* // Труды Дальневосточного мед. института. — Хабаровск, 1936. — С. 67—87.
3. *Ахутин М. Н.* Зобная болезнь на Амуре. — Хабаровск, 1937.
4. *Балаболкин М. И., Набоков Ш. А.* // Побл. эндокринол. — 1963. № 1. — С. 103—105.
5. *Береко А. М.* // Труды Хабаровского мед. института. — 1960. — Сб. 20. — С. 136.
6. *Гуревич Г. П., Мухина Л. Д.* // Пробл. эндокринол. — 1958. — № 6. — С. 52—55.
7. *Дедов И. И., Юденич О. Н., Герасимов Г. А.* и др. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 3. — С. 6—15.
8. *Дедов И. И., Свириденко Н. Ю.* // Пробл. эндокринол. — 2001. — № 6. — С. 3—12.
9. *Дубковский Л. П.* Эндемическая зобная болезнь Лиманской долины: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Днепропетровск, 1953.
10. *Захаренко Р. В.* // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. — СПб, — 2001. — С. 302.
11. *Зеленский А. И.* // Гистологические особенности Амурского зоба: Тезисы докладов науч. сессии Хабаровского мед. ин-та. — 1949. — С. 40.
12. *Касаткина Э. П., Лисенкова Л. А., Щеплягина А. А.* и др. // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 4. — С. 14—16.
13. *Киселев А. Е.* Материалы по изучению распространенности зоба среди жителей г. Николаевска-на-Амуре и поселков пригородной зоны: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 1968.
14. *Котова Л. Н., Касович Н. Г.* // Всесоюзный съезд эндокринологов, 3-й. Тезисы докладов. — Ташкент, 1989. — С. 486.
15. *Лакоценина Г. Е.* Эндемический зоб у детей Амурской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 1971.
16. *Легоньких С. И., Рябкова В. А., Ковальский Ю. Г., Захаренко Р. В.* // Актуальные проблемы охраны материнства и детства: Тезисы докладов Международной науч.-практ. конференции. — Хабаровск, 1994. — С. 109.
17. *Обухов А. П.* // Сборник трудов Благовещенского мед. ин-та. — Благовещенск, 1967. — Вып. 8.
18. *Остроглазов А. И.* // Труды Благовещенского мед. ин-та. — Благовещенск, 1959. — Т. 4.
19. *Полеева Р. Я.* К морфологической характеристике Амурского зоба: Дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 1945.
20. *Ратнер Ш. И.* // Казан. мед. журн. — 1932. — № 6. — С. 487—489.
21. *Рябкова В. А., Добрых В. А., Ковальский Ю. Г., Захарченко Р. В.* // Сборник тезисов докладов II Международного симпозиума Фонда медицинского обмена Японии, России и стран Северо-Восточной Азии. — Владивосток, 1994. — С. 237.
22. *Тихомиров А. С., Васенева О. М.* // Материалы XX науч. сессии Хабаровского гос. мед. ин-та. — 1963. — С. 27.
23. *Томилова Т. И.* // Труды Хабаровского гос. мед. ин-та. — Хабаровск, 1960. — Сб. 20.
24. *Точилин В. И.* // Труды Благовещенского мед. ин-та. — Благовещенск, 1959.- Т. 4.
25. *Цильман А. А.* Клинико-морфологические и гистохимические характеристики зоба в ЕАО: Дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 1973.
26. *Черноярова Н. Н.* Наблюдение над эндемическим зобом в некоторых районах Амурской области: Дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 1947.
27. *Черноярова Н. Н., Вайнштейн А. В.* // Труды Хабаровского гос. мед. ин-та. — 1952. — Сб.12. — С. 102—106.
28. *Черноярова Н. Н.* // Тезисы докладов XVIII научн. сессии Хабаровского гос. мед. ин-та. — 1960. — С.128—129.
29. *Wahl R., Pilz-Mittenburg., Heer W., Kallee E.* // Z. Ernahrungswiss. — 1955. — Bd 34. — S. 269—276.
30. WHO: Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disoders and Their Control Programmes // Report of Joint WHO/UNICEF/ ICCIDD Consultation, September. 1993.

Поступила 11.04.02