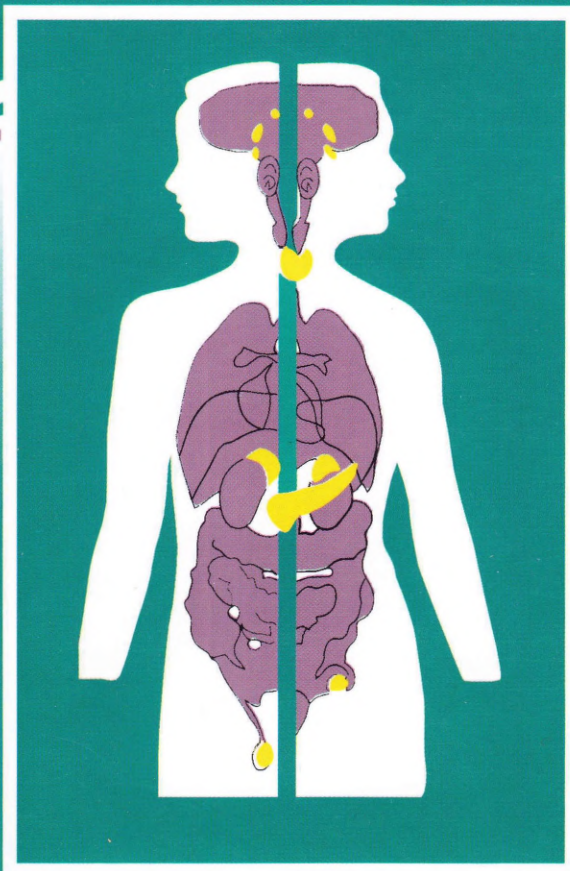




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3. 2005

Том 51

Министерство здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
ГУ 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
ОАО «Издательство "Медицина"»
Тел. (095) 924-12-41

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

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

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел./факс (095) 248-33-24

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели

Редактор Н. К. Гришина
Переводчик Т. А. Четчикова
Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор А. М. Шувалова

Сдано в набор 11.02.2005.
Подписано в печать 28.03.2005.
Формат 60 × 88¹/₈
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35.
Усл. кр.-отт. 10,78.
Уч.-изд. л. 9,55.
Заказ 679.

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. 51 2005 № 3. 1—56



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2005

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 51

май—июнь

3 • 2005

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.
ПАПКОВ 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)

СОДЕРЖАНИЕ

Дедов И. И., Никонова Т. В., Смирнова О. М., Прокофьев С. А., Степанова С. М., Алексеев Л. П. Роль цитокинов в регуляции иммунного ответа и механизмы гибели β -клеток при различных вариантах течения сахарного диабета типа 1	3
Смирнова О. М. Комбинированная терапия сахарного диабета типа 2	7
Шестакова М. В., Ярек-Мартынова И. Р., Иваншина Н. С., Александров А. А., Дедов И. И. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития	11
Савостьянов К. В., Шестакова М. В., Якунина Н. Ю., Викулова О. К., Воронько О. Е., Чугунова Л. А., Шамхалова М. Ш., Дедов И. И., Носиков В. В. Полиморфные маркеры генов АРОВ и АРОЕ, а также хромосомная область 3q21—q25 ассоциированы с развитием диабетической нефропатии при сахарном диабете типа 1	18
Балаболкин М. И., Креминская В. М., Клебанова Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты	22
Давыдов А. Л., Баранова Л. Ю. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных сахарным диабетом типа 2	33
Токмакова А. Ю., Староверова Д. Н. Современные методы ранней диагностики диабетической макроангиопатии	39
Удовиченко О. В., Галстян Г. Р. Современные технологии разгрузки нижней конечности в комплексном лечении синдрома диабетической стопы	44
Бреговский В. Б., Белогурова Е. В., Гликман Ю. А., Егорова Е. А., Карпова И. А. Программа скрининга пациентов с высоким риском развития язв и ампутаций нижних конечностей	47
Галстян Г. Р., Майоров А. Ю., Двойнишникова О. М., Бессмертная Е. Г., Миленская Т. М., Сунцов Ю. И., Анциферов М. Б., Дедов И. И. Отдаленные результаты терапевтического обучения больных сахарным диабетом типа 1	50
Некролог	
Памяти Г. С. Зефировой	56

CONTENTS

<i>Dedov I. I., Nikonova T. V., Smirnova O. M., Prokofyev S. A., Stepanova S. M., Alekseyev L. P.</i> A role of cytokines in the regulation of an immune response and the mechanisms of β -cell death in different variants of the course of type 1 diabetes mellitus	3
<i>Smirnova O. M.</i> Combined therapy for type 2 diabetes mellitus	7
<i>Shestakova M. V., Yarek-Martynova I. R., Ivanshina N. S., Aleksandrov A. A., Dedov I. I.</i> Cardiorenal syndrome in diabetes mellitus: risk factors and developmental mechanisms	11
<i>Savostyanov K. V., Shestakova M. V., Yakunina N. Yu., Vikulova O. K., Voronko O. Ye., Chugunova L. A., Shamkhalova M. Sh., Dedov I. I., Nosikov V. V.</i> The polymorphic markers of APOB and APOE genes and the chromosomal region 3q21—q25 are associated with the development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus	18
<i>Balabolkin M. I., Kreminskaya V. M., Klebanova Ye. M.</i> A role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy and the possibility of its correction with α -lipoic acid preparations	22
<i>Davydov A. L., Baranova L. Yu.</i> The histo- and ultrastructural characteristics of the myocardium and vascular wall in patients with type 2 diabetes mellitus	33
<i>Tokmakova A. Yu., Staroverova D. N.</i> Current techniques for diagnosis of diabetic macroangiopathy	39
<i>Udovichenko O. V., Galstyan G. R.</i> Current lower extremity casting technologies in complex treatment of the diabetic foot	44
<i>Bregovsky V. B., Belogurova Ye. V., Glikman Yu. A., Yegorova Ye. A., Karpova I. A.</i> A program for screening patients at a high risk for lower extremity ulcers and amputations	47
<i>Galstyan G. R., Maiorov A. Yu., Dvoynishnikova O. M., Bessmertnaya Ye. G., Milenkaya T. M., Sunts-ov Yu. I., Antsifeov M. B., Dedov I. I.</i> Long-term results of therapeutic education of patients with type 1 diabetes mellitus	50
Obituary	
In memory of G. S. Zefirova	56

**В данном номере публикуются статьи, подготовленные по материалам
III Всероссийского диабетологического конгресса**

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64-092:612.017.1]-078.33:577.21

*И. И. Дедов, Т. В. Никонова, О. М. Смирнова, С. А. Прокофьев, С. М. Степанова,
Л. П. Алексеев*

**РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА И МЕХАНИЗМЫ
ГИБЕЛИ β -КЛЕТОК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО
ДИАБЕТА ТИПА 1**

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

В последние годы в молекулярной биологии происходит смещение приоритетов в сторону расшифровки механизмов реализации генетической информации. В результате на первый план выходят исследования, касающиеся передачи сигналов между клетками и внутри каждой клетки.

Известно, что запуск программы, ведущей к смерти клетки, начинается с приема сигнала — предвестника гибели в виде информации, поступающей к клетке извне или возникающей в недрах самой клетки. Сигнал воспринимается рецептором и подвергается анализу. Далее через рецепторы или их сочетания полученный сигнал последовательно передается молекулам-посредникам (мессенджерам) различного порядка и в конечном итоге достигает ядра, где и происходит включение программы клеточной гибели путем активации летальных или подавления антилетальных генов [5, 6].

По современным представлениям, существуют два вида клеточной смерти: апоптоз и некроз.

Некроз — это патологический процесс, развивающийся одновременно в большой группе клеток в результате гипоксии, физических и токсических воздействий, под действием комплемента или вируса. Некроз сопровождается отеком клетки, ранней потерей целостности ее мембраны, повреждением митохондрий и других органелл, что в итоге заканчивается лизисом остатков клетки [6].

Некроз клетки становится причиной повреждения и воспаления окружающих клеток и виден на срезах тканей.

β -клетки подвергаются некрозу в присутствии избыточного количества свободных радикалов — кислородных радикалов или оксида азота или под действием провоспалительных цитокинов.

Некроз не связан с потреблением энергии и синтезом белка, тогда как апоптоз — это энергозависимый процесс.

Термин "апоптоз" соответствует русскому "листопад". В процессе апоптоза клетка исчезает в течение 15—120 мин.

В большинстве случаев апоптоз связан с активацией специфических цистеиновых протеаз — каспаз, существующих в клетке в виде неактивных форм — прокаспаз.

В названии "каспаза" отражен механизм протеолиза: в активном центре находится цистеин, аспарагиновая кислота распознается как субстрат; кас-

пазы расщепляют белки после остатков аспарагиновой кислоты.

В результате действия каспаз происходят разрушение белков, участвующих в формировании цитоскелета; гидролиз белков ядерной мембраны, конденсация хроматина; расщепление антиапоптотических белков семейства Bcl-2; протеолиз ингибитора ДНКазы, ответственного за фрагментацию ДНК; инактивация и нарушение регуляции белков, участвующих в репарации ДНК (мишенью каспаз является поли (АДФ-рибополимераза)).

Существуют следующие пути реализации программы клеточной смерти: 1) с участием рецепторов плазматической мембраны; 2) с участием митохондриального цитохрома С.

Рецептор, обозначаемый Fas (Apo-1 CD95), взаимодействуя с соответствующим лигандом (Fas-L) — трансмембранным белком Т-киллера, активируется и запускает программу смерти клетки [14].

При активации каспазы 1-го эшелона жизнь клетки еще можно сохранить. Существуют регуляторы, которые блокируют или, наоборот, усиливают разрушительное действие каспаз 1-го эшелона.

При активации каспаз 2-го эшелона (эффекторных каспаз) процесс, запущенный программой смерти, оказывается необратимым.

Другой путь реализации программы апоптоза зависит от митохондриального цитохрома С.

При повреждении митохондрий, например при истощении клеток восстановленным глутатионом или НАДФН, происходит образование гигантской поры или гигантского белкового канала в самой наружной мембране и высвобождение растворимых белков межмембранного пространства (среди них апоптогенные факторы, цитохром С и прокаспазы). Затем запускается каскад каспаз, ведущий к гибели клетки.

Различные пути апоптоза могут взаимодействовать между собой. Программируемая клеточная смерть может быть реализована в результате комбинированного действия двух путей — с участием и рецепторов плазматической мембраны, и митохондриального цитохрома С.

В последние годы было показано, что процессы некроза и апоптоза не противостоят друг другу.

Важную роль в процессе клеточной гибели играют цитокины — секреторные белки, выполняющие функцию медиаторов межклеточных сигналов

и основных регуляторов активности иммунной системы. Цитокины называют "белками связи".

В зависимости от обеспечения клеточных или гуморальных форм иммунного ответа цитокины могут быть отнесены у Th1- или Th2-хелперным клеткам.

К Th1-клеткам относятся интерлейкины (ИЛ) 2 и 3, γ -интерфероны, факторы некроза опухоли α и β , к Th2-клеткам — ИЛ 4, 5, 6, 9, 10, 13.

Некоторые цитокины могут активировать механизм сигнализации, ведущий к гибели клетки.

Целью работы явилось сравнительное изучение особенностей аутоиммунного процесса, цитокинового профиля, маркеров апоптоза при различных вариантах течения сахарного диабета типа 1 (СД1).

Материалы и методы

Обследовано 109 больных СД с длительностью заболевания до 1 года в фазе декомпенсации, из них 36 больных СД1 и 33 — медленно прогрессирующим аутоиммунным СД взрослых (LADA). В качестве контроля обследовано 40 больных СД типа 2 (СД2) с длительностью заболевания до 1 года и 15 здоровых доноров (табл. 1).

Оценку иммунного статуса проводили на проточном цитометре FACSCalibur с использованием моноклональных антител ("Becton Dickinson") к дифференцировочным антигенам лимфоцитов периферической крови по стандартной методике. При этом оценивали процентные и количественные показатели Т-клеточной популяции ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), естественных клеток-киллеров ($CD16^+$), В-клеточной популяции ($CD19^+$) лимфоцитов, а также процентное содержание лимфоидных клеток, несущих маркеры активации (HLA-DR-антиген, $CD38$) и маркерный антиген апоптоза ($CD95$).

Типирование 3 локусов HLA 2-го класса (DRB1, DQA1, DQB1) осуществляли с использованием наборов НПФ ЗАО "ДНК-технология" по прилагаемому протоколу.

Количественное определение ИЛ проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов "Cytelisa" для определения ИЛ 1, 2, 4 и набора "Biosource International" для определения ИЛ-8.

Аутоантитела к цитоплазматическим антигенам β -клеток (ICA) и глутаматдекарбоксилазе (GAD) определяли методом непрямого иммуноферментного анализа с использованием наборов "Isletest ICA" фирмы "Biomedica", аутоантитела к инсулину

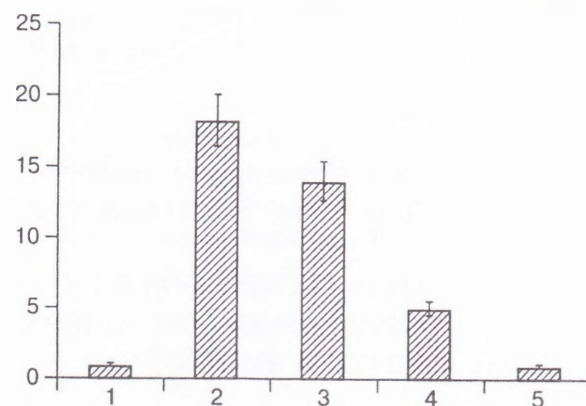


Рис. 1. Содержание антител к GAD (в Ед/мл).

Здесь и на рис. 2—6: 1 — норма; 2 — СД1; 3 — LADA-1; 4 — LADA-2; 5 — СД2.

(IAA) — методом непрямого иммуноферментного анализа ("ELISA test" фирмы "Merckodia"). Для оценки функции β -клеток определяли уровень С-пептида натошак иммуноферментным методом с использованием наборов DSL (США). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Excel и Statistica v 6.0.

Результаты и их обсуждение

В обследуемых группах диагноз СД1 и СД2 ставили на основании этиологической классификации [19], диагноз LADA — на основании критериев, предложенных P. Zimmet [20]:

- возраст дебюта обычно старше 35 лет;
- клиническая картина СД2 без ожирения;
- вначале — удовлетворительный метаболический контроль диетой и пероральными сахароснижающими препаратами;
- развитие потребности в инсулине в период от нескольких месяцев до 10 лет;
- наличие маркеров СД1:
 - низкий уровень С-пептида;
 - наличие HLA-аллелей, характерных для СД1;
 - наличие аутоантител к β -клеткам (ICA и/или GAD).

Как выяснилось в последние годы, группа больных LADA является гетерогенной [13, 17].

Наличие высоких титров аутоантител к GAD65 позволяет идентифицировать подгруппу больных LADA-1 с клиническими характеристиками, близкими к СД1, и более ранним развитием инсулинопотребности по сравнению с другой подгруппой — LADA-2, характеризующейся низкими титрами GAD65 и клиническими критериями СД2.

У больных LADA-1 повышен риск развития других аутоиммунных заболеваний, в том числе тиреоидита Хашимото, болезни Аддисона. Некоторые авторы расценивают этот подтип как компонент аутоиммунного полиэндокринного синдрома [11].

По результатам определения уровня аутоантител группу больных LADA разделили на 2 подгруппы — LADA-1 и LADA-2 (рис. 1, 2).

К группе LADA-2 были отнесены больные с низким титром антител к GAD ($5,0 \pm 0,14$ Ед/мл) и отсутствием других групп антител, к группе LADA-1 —

Таблица 1

Основные клинические характеристики больных ($M \pm m$)

Показатель	СД1 (n = 36)	LADA (n = 33)	СД2 (n = 40)
Пол (м/ж)	14/22	13/20	19/21
Возраст, годы	$40,8 \pm 10,5$	$46,4 \pm 8,2$	$51,4 \pm 7,9$
Продолжительность заболевания, мес	$7,4 \pm 4,6$	$7,9 \pm 4,1$	$9,1 \pm 2,9$
Нб А _{1с} , %	$9,6 \pm 2,5$	$9,5 \pm 2,4$	$9,1 \pm 1,3$
ИМТ, кг/м ²	$24,2 \pm 1,1$	$26,5 \pm 5,7$	$29,7 \pm 5,3$
С-пептид, нг/мл	$1,1 \pm 0,8$	$2,4 \pm 1,8$	$3,4 \pm 1,5$

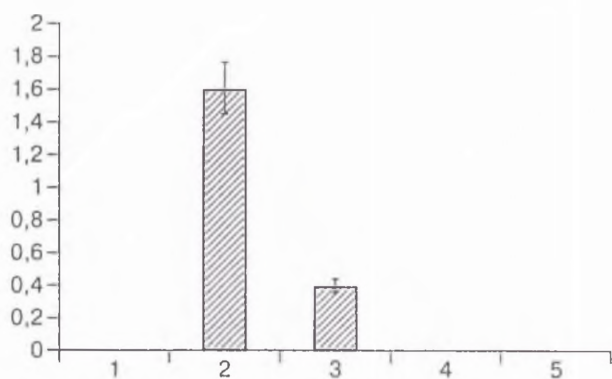


Рис. 2. Содержание ICA (в Ед/мл).

больные с высоким титром антител к GAD ($14,0 \pm 1,8$ Ед/мл) и наличием комбинации антител к GAD и островковым клеткам. При этом титр антител к GAD и ICA был значительно ниже у больных LADA-1 по сравнению с больными СД1 ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно).

Сравнительно низкие титры антител к антигенам островковых клеток у больных LADA, вероятно, обуславливают менее агрессивное течение аутоиммунного процесса, развитие потребности в экзогенном инсулине через несколько лет от начала заболевания и как следствие выявление LADA на поздней стадии [4] (табл. 2).

Предрасположенность к СД1 генетически детерминирована. Наибольшее значение из известных генетических маркеров СД1 имеют гены области HLA на хромосоме 6p21.3 (IDDM1). Высокий риск развития СД1 определяют аллельные варианты генов HLA: DRB1*03*04; DQA1*0501*0301; DQB1*0201*0302 [8, 10]. По результатам генетического исследования у больных LADA (независимо от принадлежности к LADA-1 или LADA-2) чаще других определялись отдельные аллели DQA1*501 и DQB1*201, а также сочетания с протективными аллелями DQB1*0602-8.

Несмотря на выявление при LADA генотипов HLA-системы, свидетельствующих о высоком риске развития СД, некоторые авторы придают им меньшее значение, чем при СД1 [16, 18]. При этом низкие титры антител к GAD у пациентов пожилого возраста при отсутствии генотипов высокого риска и других типов антител к островковым клеткам, по данным ряда авторов, не могут свидетельствовать о прогрессирующем снижении функциональной активности β -клеток [9, 12].

Таблица 2
Клинические характеристики выделенных подгрупп LADA ($M \pm m$)

Показатель	LADA-1 (n = 14)	LADA-2 (n = 19)
Пол (м/ж)	5/9	8/11
Возраст, годы	$46,2 \pm 6,8$	$49,1 \pm 7,8$
Продолжительность заболевания, мес	$6,9 \pm 4,1$	$7,3 \pm 4,7$
Hb A _{1c} , %	$9,5 \pm 1,9$	$9,4 \pm 1,5$
ИМТ, кг/м ²	$25,8 \pm 4,9$	$27,1 \pm 5,7$
С-пептид, нг/мл	$2,1 \pm 1,9$	$2,5 \pm 1,6$

Таблица 3

Распределение HLA DR-DQ-аллелей

HLA	Число аллелей		
	СД1 (n = 36)	LADA-1 (n = 14)	LADA-2 (n = 19)
DRB1*01	9	2	3
DRB1*03	24	11	15
DRB1*04	18	4	1
DRB1*07	5	2	4
DRB1*11	3	4	6
DRB1*13	7	2	4
DRB1*15	3	3	5
DRB1*16	3	0	0
DQA1*0101	9	2	3
DQA1*0501	27	15	21
DQA1*0301	18	4	1
DQA1*0201	5	2	4
DQA1*0103	7	2	4
DQA1*0102	6	3	5
DQB1*0501	9	2	3
DQB1*0201	29	17	19
DQB1*0302	18	4	1
DQB1*0301	3	4	6
DQB1*0602-8	10	5	9
DQB1*0502-4	3	0	0
DR3*DQA1*501	24	11	15
DQB1*201			
DR*4DQA1*301	18	4	1
DQB1*302			
DR*11DQA1*501	3	4	6
DQB1*301			
Другие	27	9	16

Разница гаплотипов LADA и СД1 ввиду небольшого объема выборки статистически недостоверна (табл. 3).

У всех больных отмечается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов (рис. 3, 4).

Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других. ИЛ, являющиеся подгруппой цитокинов, не способны самостоятельно индуцировать специфический иммунный ответ; они его регулируют. Воспалительные процессы регулируются провоспалительными ИЛ 1, 6, 8, 12 и противовоспалительными ИЛ 4, 10, специ-

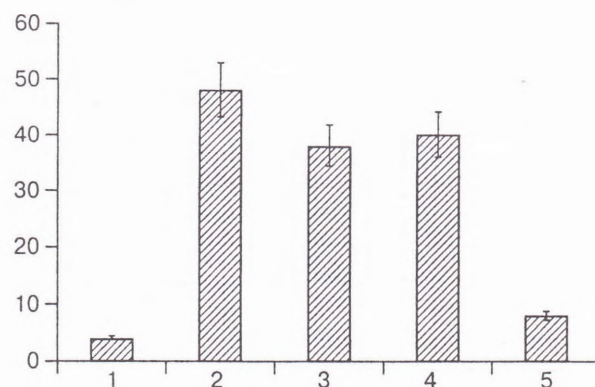


Рис. 3. Содержание ИЛ-1 (в пг/мл).

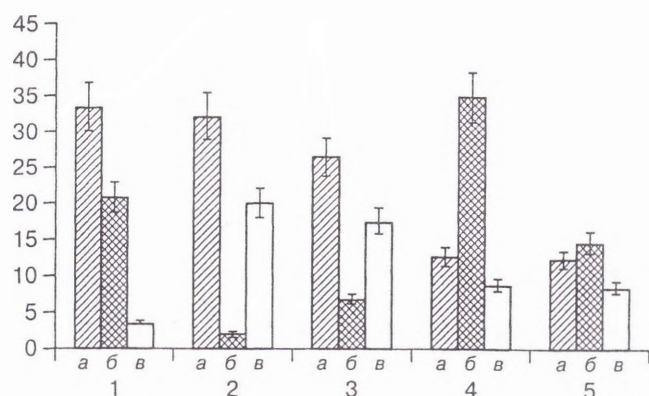


Рис. 4. Содержание ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8 (в пг/мл).
а — ИЛ-2; б — ИЛ-4; в — ИЛ-8.

фические иммунологические реакции — ИЛ 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12 [3].

В исследуемых группах больных СД1 и LADA по сравнению с контрольной группой здоровых доноров отмечается достоверное повышение уровня триггеров воспалительного ответа ИЛ-1 β ($p < 0,01$), хемоаттрактанта ИЛ-8 ($p < 0,01$). ИЛ-1, вызывая повреждение структуры ДНК и приводя к снижению ее содержания в клетке, ускоряет наступление гибели клетки. ИЛ-8 является индуктором острой воспалительной реакции, стимулирует адгезивные свойства нейтрофилов. Повышение уровня ИЛ-8 может свидетельствовать о развитии нарушения микроциркуляции уже в начальных стадиях СД.

В то же время наблюдаются тенденция к снижению уровня ИЛ-2 при СД1 и LADA-1 ($p > 0,05$) и достоверное его снижение при LADA-2 и СД2 ($p < 0,01$).

Цитокины Th1-типа активируют реакции клеточного иммунитета, т. е. цитотоксические и воспалительные реакции, опосредованные Т-клетками, естественными киллерами и макрофагами. Усиление реакций с участием цитокинов Th1-типа приводит к возникновению органоспецифических аутоиммунных заболеваний, развитие которых обусловлено чрезвычайно высокой степенью защищенности организма от воздействия вредных экзогенных внутриклеточных факторов.

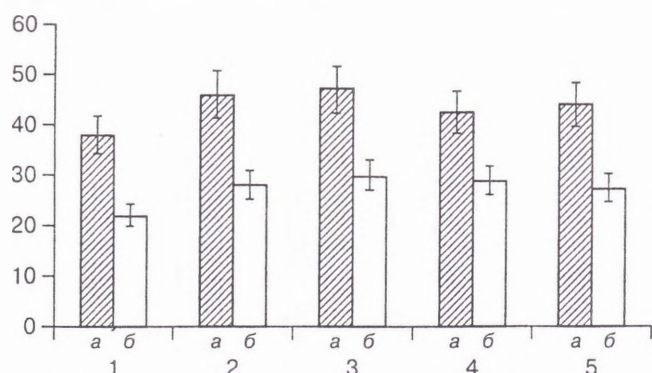


Рис. 5. Содержание (в %) CD4 (Т-хелперов) и CD8 (Т-супрессоров).

а — CD4; б — CD8.

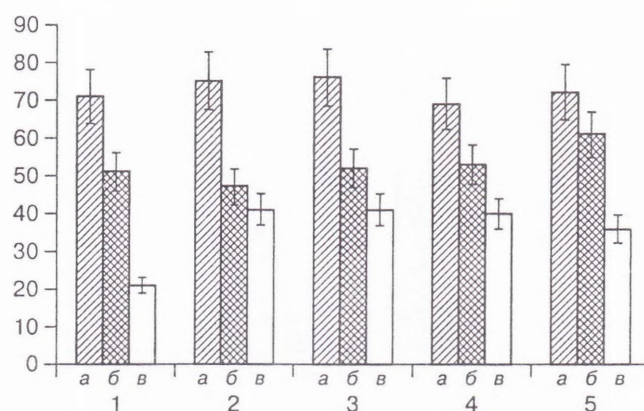


Рис. 6. Содержание (в %) лимфоцитов периферической крови с дифференцировочными маркерами CD3 (а), CD95 (б) и CD38 (в).

Цитокины Th2-типа активируют реакции гуморального иммунитета, т. е. продукцию антител В-клетками, особенно реакции, опосредованные через IgE, усиление пролиферации и функционирования эозинофилов: их чрезмерная активность приводит к развитию atopических заболеваний [3].

В исследуемых группах отмечается снижение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4, относящегося к Th2-клеткам, при СД1 ($p < 0,01$) и LADA-1 ($p < 0,01$). При LADA-2 наблюдается инверсия ИЛ-4 ($p < 0,05$), сопровождающая медленное прогрессирование заболевания.

Выделяя разные наборы цитокинов, Th1- и Th2-клетки не только стимулируют различные эффекторные механизмы иммунного ответа, но и взаимно подавляют иммунорегуляторную активность друг друга.

Не обнаружено значимых изменений со стороны NK-клеток (CD16), В-клеток (CD19), а также Т-хелперов (CD4) и Т-супрессоров (CD8) и их соотношения в исследуемых группах ($p > 0,05$) (рис. 5).

Отмечено нарастание процентного содержания активированных лимфоидных клеток (CD38), более выраженное при СД1 и обеих подгруппах LADA ($p > 0,05$), что свидетельствует о напряженности иммунной системы (рис. 6).

При исследовании содержания Fas-рецептора апоптоза (CD95) (см. рис. 6) обнаружена тенденция к его снижению при СД1 ($p > 0,05$) и более выраженная тенденция к повышению при СД2 ($p > 0,05$).

Апоптоз является физиологическим процессом, генетически детерминированным рецепторопосредованным механизмом самоуничтожения клеток. Поскольку эндокринный аппарат поджелудочной железы активно remodelируется в постнатальном периоде жизни, апоптоз фактически заново включает синтез белка [1]. По какому пути произойдет клеточная гибель — некроза или апоптоза, во многом зависит от клеточного содержания АТФ и Ca^{2+} . При дефиците АТФ не хватает энергии для реализации двух энергоемких процессов: деградации и распада ядра и перестройки клеточной мембраны с выходом на наружную поверхность аннексин-V-распознаваемого фосфатидилсерина, и тогда нару-

шение целостности клеточной мембраны приводит к утилизации клетки в процессе некроза [2, 7].

Снижение показателя Fas-рецептора апоптоза (CD95) при впервые выявленном СД1, вероятно, свидетельствует о дефиците внутриклеточной АТФ, преобладании интенсивности аутоиммунного процесса и некротической гибели клеток.

При LADA аутоиммунный процесс развивается постепенно; образования АТФ и, вероятно, сохраненного функционирования митохондрий достаточно для завершения апоптотической программы β -клеток.

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о гетерогенности LADA.

2. Высокий уровень антител и сниженные показатели Fas-рецептора апоптоза (CD95) указывают на преобладание интенсивности аутоиммунного процесса по сравнению с процессом апоптоза при СД1.

3. Вместе с тем Fas-рецептор CD95 лишь косвенно свидетельствует о запуске процесса программированной клеточной гибели. Быстротечность процесса апоптоза затрудняет исследование. В дальнейшем представляет интерес изучение роли лиганда Fas-L, так как пусковым моментом в реализации программированной клеточной гибели является взаимодействие Fas-рецептора с Fas-лигандом.

4. Повышение уровня ИЛ-8 может свидетельствовать о развитии нарушения микроциркуляции уже в начальных стадиях СД1 и LADA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С. Нарушение жизненного цикла и функции β -клеток поджелудочной железы: центральное звено патогенеза сахарного диабета 2 типа: Учебное пособие. — М., 2002.
2. Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Иммунологические проблемы апоптоза. — М., 2002.
3. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А. В. Караулова. — М., 2002.
4. Кононенко И. В., Смирнова О. М. // Сахарный диабет. — 2003. — № 2. — С. 42—48.
5. Миронова Г. Е. // Якут. мед. журн. — 2003. — С. 64—67.
6. Мохорт Т. В., Мельнов С. Б., Горанов В. А. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 8—13.
7. Программированная клеточная гибель / Под ред. В. С. Новикова. — СПб., 1996.
8. Чистяков Д. А., Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 1999. — № 3. — С. 52—57.
9. Bosi E. P. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — P. 840—844.
10. Field L. L. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — P. 21—35.
11. Gambelunghie G. et al. // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 52. — P. 565—573.
12. Leslie R. D. G., Atkinson M. A., Notkins A. L. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — P. 3—14.
13. Lohmann T., Kellner K., Verloren H. S. et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 1005—1010.
14. Nagata S., Suda T. // Immunol. Today. — 1995. — Vol. 16. — P. 39—43.
15. Ou D., Metzger D. L., Wang X. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — P. 1678—1688.
16. Scherthaner G. // Международный журн. "Метаболизм" по факсу. Ежегодный обзор. — 2002. — Т. 4. — С. 8—10.
17. Seissler J., De Sonnaville J. J., Morgenthaler N. G. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 891—897.
18. Tuomi T., Carlsson A., Li H. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 150—157.
19. WHO/ADA Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 1183—1197.
20. Zimmet P. Z., Turner R., McCarty D. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 2. — P. 59—64.

Поступила 28.09.04

© О. М. СМЕРНОВА, 2005

УДК 616.379-008.64-085

О. М. Смирнова

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

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

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Сегодня стало очевидным, что прогноз ВОЗ, предполагавшей, что к 2025 г. число больных СД в мире составит 300 млн человек, будет превышен. Социальное значение СД возрастает в течение последних десятилетий в связи с угрожающим увеличением частоты заболеваемости, тяжестью осложнений, высокой стоимостью лечения, существенным сокращением продолжительности жизни пациентов и возрастающей смертностью [1]. Установлено, что развитие СД существенно сокращает продолжительность жизни, причем чем моложе возраст, в котором дебютирует заболевание, тем на большее число лет сокращается продолжительность жизни [2, 3].

Развитию СД предшествует ряд стадий нарушения толерантности к углеводам. Так, если жизнь пациента представить в виде стрелки (рис. 1), то

видно, что от состояния нормы через стадию нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), развитие СД типа 2 (СД2), осложнений диабета заболевание приводит к смерти. При таком понимании болезни возникает вопрос: возможна ли профилактика СД и его осложнений? В отношении СД2 можно ответить утвердительно. Первичная профилактика болезни подразумевает воздействие до начала болез-

Рождение $\rightleftharpoons$ НТГ $\rightleftharpoons$ СД2 $\rightarrow$ Осложнения $\rightarrow$ Смерть (норма)

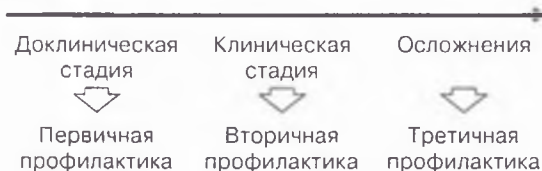


Рис. 1. Развитие НТГ.

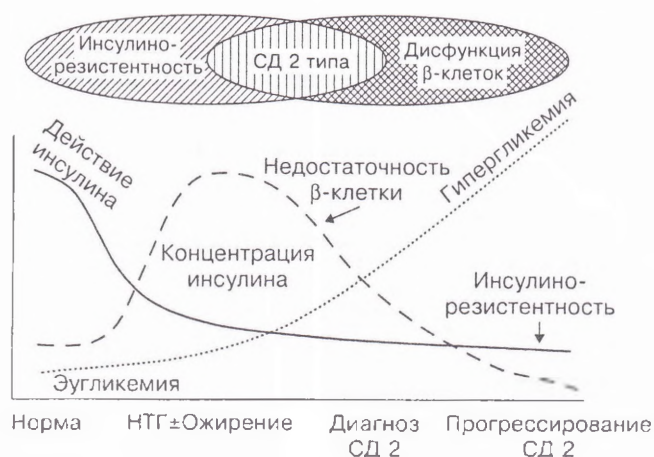


Рис. 2. Двойной дефект при СД2: мишени для лечения.

ни; наличие специфической мишени, т. е. этиологической детерминанты; продолжение эффекта после прекращения терапии.

Опубликованы результаты многих исследований, которые убедительно доказали, что медикаментозные и немедикаментозные воздействия могут препятствовать переходу стадии НТГ в СД2.

Возможность профилактики СД2 подтверждена следующими исследованиями:

- Da Qing (1997 г.). Диета, нагрузка;
- DPP (2000 г.). Плацебо, метформин, диета;
- DPS (2001 г.). Диета, нагрузка;
- Stop NIDDM (2002 г.). Плацебо, акарбоза, диета;
- XENDOS (2002 г.). Диета, нагрузка, орлистат;
- TRIPOD (2002 г.). Тиазолидиндионы.

В исследовании Da Qing отмечено снижение частоты развития СД2 у лиц с НТГ под действием диеты и физической нагрузки на 42%, в Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) — на 58%, в Diabetes Prevention Programme — на 58%.

Установлено также снижение риска развития СД2 у лиц с НТГ при назначении следующих фармакологических препаратов: метформина (DPP) — на 31%, акарбозы (Stop NIDDM) — на 25%, орлистата (XENDOS) — на 37%, троглитазона (TRIPOD) — на 55%.

После того как диабет манифестировал, необходимо безотлагательно начать лечение, используя весь арсенал средств. Лечение должно быть патогенетически оправданным. Основными звеньями патогенеза в развитии СД2 являются инсулинорезистентность, нарушение секреции инсулина и избыточная продукция глюкозы печенью (рис. 2).

Результаты многолетнего британского исследования UKPDS показали, что главными факторами риска прогрессирования сосудистых осложнений СД являются гипергликемия, гипертония и нарушения липидного спектра. Это позволило сформулировать понятия консервативной и интенсивной стратегии лечения диабета (рис. 3).

Консервативная стратегия предусматривает монотерапию диетой или в случае необходимости добавление пероральных препаратов в течение 1-го года. Главная ее цель — ликвидация острых симптомов заболевания.

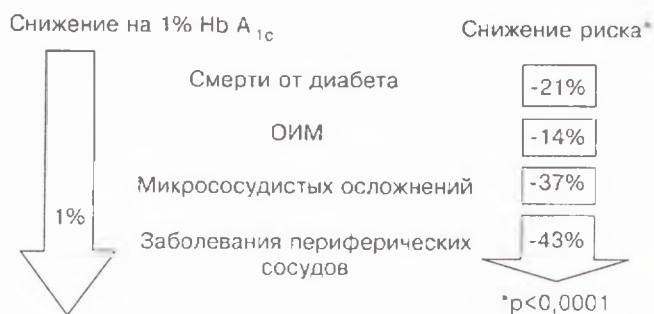


Рис. 3. Уроки UKPDS: лучший контроль приводит к меньшим осложнениям.

Интенсивная стратегия — это агрессивная терапевтическая стратегия медикаментозного вмешательства немедленно после установления диагноза СД2. Главная ее цель — быстрое снижение гипергликемии и содержания HbA_{1c} до необходимых значений, чтобы свести к минимуму риск как острых, так и хронических осложнений СД.

Современные тенденции в лечении СД предусматривают раннюю диагностику заболевания, возможно, на стадии НТГ, поскольку имеется реальная возможность предотвратить развитие или значительно отдалить манифестацию заболевания. После манифестации необходимо стремиться к достижению целевых значений гликемии в самые короткие сроки, т. е. использовать интенсивную (агрессивную) стратегию лечения. Необходимо применять нефармакологические (диета, дозированная физическая нагрузка, контроль массы тела) и фармакологические (пероральные сахароснижающие препараты) средства на стадии НТГ, использовать комбинированную терапию на ранних этапах заболевания для многосторонней коррекции метаболических нарушений и весь арсенал сахароснижающих средств, включая инсулинотерапию, как можно раньше и в достаточных дозах.

Все препараты, которые применяют для лечения СД2, влияют либо на секреторный ответ β-клетки, т. е. являются секретогенами, либо на инсулинорезистентность, способствуя усилению поглощения глюкозы периферическими тканями или уменьшая всасывание глюкозы из кишечника. К секретогенам относятся производные сульфонилмочевины (манинил, амарил, диабетон и др.) и глитиниды, вещества не являющиеся производными сульфонилмочевины, но действующие на β-клетки схожим образом. К ним относятся репаглинид (производное бензойной кислоты) и старликс (производное D-фенилаланина). Это короткодействующие препараты иначе называют прандиальными регуляторами. Для преодоления инсулинорези-

Таблица 1
Целевые значения гликемии (в ммоль) для больных СД2

Показатель	Здоровые	Компенсация	Декомпенсация
Hb A _{1c} , %	< 6,5	6,5—7,0	> 7,0
Самоконтроль глюкозы крови натощак	< 5,5	5,5—6,5	> 6,5
Постпрандиальный уровень глюкозы	< 7,5	7,5—9,0	> 9,0

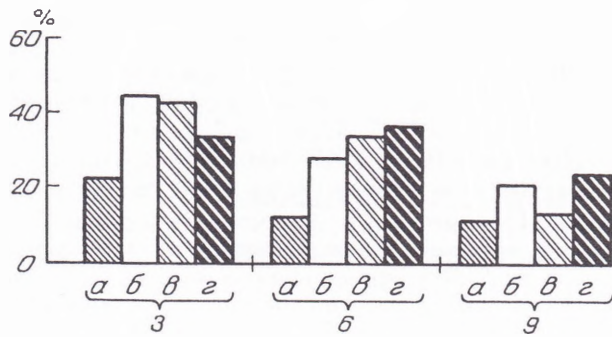


Рис. 4. Снижение эффективности сахароснижающей терапии при монотерапии (данные больных с ожирением).

а — диета/упражнения, б — сульфаниламочевина, в — метформин, г — инсулин. По оси ординат — пациенты, достигшие целевых значений, по оси абсцисс — длительность лечения (в годах).

стентности используют бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (актос, авандия). Для снижения поступления глюкозы из кишечника используют ингибитор α -глюкозидаз — акарбозу (глюкобай).

Все лечебные мероприятия должны быть направлены на достижение целевых значений гликемии, представленных в табл. 1 [2].

Достижению хорошего метаболического контроля могут препятствовать многие факторы. Среди них наиболее важными являются прогрессирующее нарастание гипергликемии, связанное с угасанием секреторного ответа; ограниченные возможности монотерапии (наличие 2 эндокринных дефектов, дополнительных побочных действий используемых препаратов, невозможности приостановить прогрессирование болезни); субоптимальная комплаентность в лечении (в связи с необходимостью назначения нескольких препаратов). Все это приводит к выводу о необходимости раннего начала комбинированной терапии СД препаратами разнонаправленного действия.

Проведенные в разных странах сравнительные исследования эффективности сахароснижающей терапии при использовании монотерапии убедительно доказали, что с нарастанием срока заболевания количество пациентов, имеющих удовлетворительную компенсацию, неуклонно уменьшается даже при использовании инсулинотерапии (рис. 4). Для решения возникшей проблемы следует прибегнуть к комбинированной терапии.

Комбинированная терапия — использование в случае неэффективности монотерапии первым сахароснижающим препаратом, назначенным в максимальной дозе, сочетания препаратов разных групп. Комбинированную терапию назначают в случае неэффективности монотерапии первым сахароснижающим препаратом. К максимальной дозе первого препарата добавляют другое лекарственное средство. Возможно сочетание 3 препаратов, если терапия максимальными дозами 2 предшествующих препаратов неэффективна.

При этом возникает ряд важных вопросов, на которые необходимо ответить. Во-первых, целесообразно ли сочетание сахароснижающих препаратов? Во-вторых, когда по срокам необходимо начинать комбинированную терапию? И, наконец, какие сочетания препаратов оптимальны? Важным

аспектом, кроме всего прочего, является и стоимость лечения. На первый поставленный вопрос дан однозначный ответ — комбинированная терапия препаратами разнонаправленного действия доказала свою высокую эффективность. Бессмысленным представляется лишь сочетание 2 препаратов, относящихся к группе секретогенов. Поскольку эти препараты действуют через рецепторы сульфаниламочевины, при их введении возможна активация секреции инсулина β -клетками лишь одним из них. В отношении препаратов периферического действия доказано, что их сочетание между собой возможно, поскольку их механизмы действия различны. Более того, установлено, что метформин действует преимущественно на печень, а тиазолидиндионы — на мышцы и жировую ткань. Акарбоза, "работающая" только в кишечнике, не мешает ни одному из указанных препаратов.

Тактика комбинированной терапии такова: при проведении монотерапии первым сахароснижающим препаратом увеличивают его дозу до максимальной. При неэффективности добавляют к нему препарат другой группы в среднетерапевтической дозе. При недостаточной эффективности комбинации увеличивают дозу второго препарата до максимальной. Возможна комбинация 3 препаратов, если максимальные дозы предшествующих неэффективны.

Начать комбинированную терапию следует довольно рано, однако к этому должны быть определенные показания. Таким показанием, безусловно, является невозможность достижения целевых значений гликемии одним из препаратов, с которого начато лечение. В этом случае комбинированная терапия позволяет максимизировать эффективность для достижения почти нормального контроля; минимизировать побочные действия за счет низкой дозировки; представляет собой более общий подход к лечению метаболического синдрома.

Возможны различные комбинации препарата. Наиболее часто употребляемыми являются следующие: секретогены + метформин + тиазолидиндионы + акарбоза; инсулинотерапия + секретогены + метформин + тиазолидиндионы + акарбоза.

Необходимо напомнить, что при наличии относительного дефицита инсулина применение препаратов периферического действия требует обязательного назначения секретогенов, поскольку их действие проявляется в том случае, если в крови имеется достаточно инсулина эндогенного или экзогенного происхождения. Преимущество бигуа-

Таблица 2

Сравнительный анализ эффективности комбинированной терапии первым сахароснижающим препаратом у больных СД2

Схема лечения	Снижение уровня HbA_{1c} , %	Уменьшение гликемии натощак, ммоль/л
Препарат СМ + метформин	~1,7	~3,6
Препарат СМ + троглитазон	~0,7—1,8	~3,0
Препарат СМ + акарбоза	~1,3	~2,2
Репалинид + метформин	~1,4	~2,2

Примечание. СМ — сульфаниламочевина.

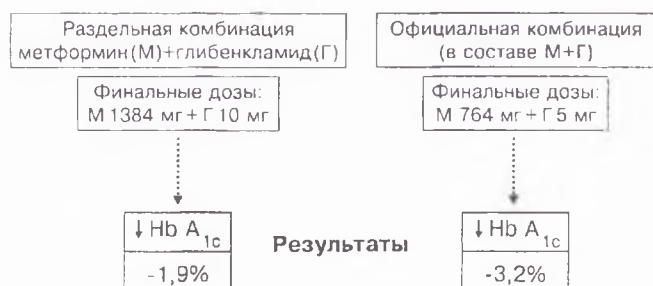


Рис. 5. Эффективность глибомета (раздельная комбинация).

нидов при лечении СД2 заключается в том, что они способствуют снижению массы тела, не вызывают гипогликемий, не изменяют уровень инсулина плазмы и несколько снижают содержание триглицеридов и липопротеидов низкой плотности; могут снижать аппетит.

Сравнительная эффективность разных вариантов комбинированной терапии представлена в табл. 2.

Особое место в лечении СД2 занимают комплексные сахароснижающие препараты, в состав которых входят секретогены и препараты периферического действия: глибомет (метформин + глибенкламид), метаглип (метформин + глипизид).

В отечественной клинической практике наиболее широко применяется и хорошо себя зарекомендовал глибомет (фирма "Берлин-Хеми"). Глибомет — фиксированная комбинация 2,5 мг глибенкламида и 400 мг метформина гидрохлорида. Способ применения и дозы: начальная доза — 1 таблетка в день перед едой или во время еды с постепенным пошаговым подбором дозы; оптимальная дозировка — по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером); максимальная суточная доза — 5 таблеток в сутки.

Мы провели изучение эффективности глибомета при лечении 15 больных СД2. Через 12 нед от начала приема препарата отмечено достоверное снижение уровня HbA_{1c} с $9,7 \pm 1,6$ до $6,9 \pm 0,4\%$. Достоверно снизились гликемия натощак и среднесуточная гликемия [4]. Интересные данные получены группой авторов [5] по оценке эффективности и стоимости лечения у больных СД2. В данной работе при использовании глибомета по сравнению с раздельной комбинацией и монотерапией были достигнуты достоверно лучший метаболический контроль, а также, по мнению самих пациентов, более высокое качество жизни (рис. 5). При этом

коэффициенты затраты/эффективность и затраты/полезность оказались самыми низкими в группе лиц, получавших глибомет, и самыми высокими при применении глибенкламида и метформина раздельно: 906 и 3767, 3724 и 20 762 соответственно [6]. При этом суммарные дозы препаратов и степень снижения уровня HbA_{1c} существенно различались. На основании полученных данных были сделаны важные выводы: пациенты, получающие глибомет, значительно реже пропускали прием препарата; у больных, принимающих глибомет, затраты на достижение хорошего и удовлетворительного контроля были наименьшими.

Заключение

Достижение целевых значений гликемии в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Европейской группы по политике в лечении СД является не только необходимостью, но и обязанностью врача-диабетолога. Для достижения этих целей в нашем распоряжении имеются высокоэффективные комбинированные препараты, удобные для приема и доступные каждому пациенту. Разумеется, их следует назначать при наличии определенных показаний. Начинать комбинированную терапию необходимо как можно раньше, ориентируясь на уровень HbA_{1c}. Невозможность достижения в некоторых случаях целевых значений гликемии не освобождает врача от необходимости хотя бы попытаться это сделать, особенно в отношении пациентов, находящихся в дебюте заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей. — М., 1998.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации. — М., 2002. — С. 21.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003.
4. Соловьева О. Е., Горелышева В. А., Смирнова О. М. // Сахарный диабет. — 2003. — № 1. — С. 36—38.
5. Тюрина И. В., Воробьев П. А. и др. // Пробл. Стандарт. Здравоохран. — 2003. — № 8. — С. 14.
6. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Под ред. П. А. Воробьева. — М., 2000.

Поступила 05.11.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64-06:616.61+616.1]-092

М. В. Шестакова¹, И. Р. Ярек-Мартынова¹, Н. С. Иванишина², А. А. Александров¹,
И. И. Дедов¹**КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ**¹ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, ²ГНИЦ профилактической медицины (дир. — акад. РАМН Р. Г. Оганов) МЗ и СР РФ, Москва

Под термином "кардиоренальный синдром" понимают развитие патологии сердечно-сосудистой системы, причинно-связанной с поражением почек. Роль патологии почек как самостоятельного фактора риска в развитии и прогрессировании атеросклероза стала интенсивно обсуждаться лишь в последние 10 лет, поэтому и термин "кардиоренальный", или "нефрокардиальный" синдром также появился лишь в последние годы. Было установлено, что патология почек приводит к более быстрому прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов, что нельзя объяснить только традиционными факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение, курение и др.

Несомненный интерес представляет изучение нефрокардиальных взаимоотношений при сахарном диабете (СД), поскольку практически у каждого третьего больного СД как типа 1, так и типа 2 развивается диабетическая нефропатия (ДН). В настоящее время при оказании своевременной нефрологической помощи больные СД погибают не от уремической интоксикации, а именно от сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза крупных магистральных сосудов). Только 30% летальных исходов у больных СД типа 1 и 5% — у больных СД типа 2 обусловлены хронической почечной недостаточностью (ХПН), в то время как ведущими причинами смертности являются сердечно-сосудистые катастрофы [6].

В течение последних 5 лет на базе отделения диабетической нефропатии Эндокринологического научного центра РАМН проводили работы по изучению нефрокардиальных взаимосвязей у больных СД типов 1 и 2. Наибольший интерес представляет собой изучение развития этого синдрома у молодых больных СД типа 1 с ДН, у которых отсутствуют традиционные факторы риска сердечно-сосудистой патологии (пожилой возраст, дислипидемия, инсулинорезистентность и др.), что позволяет оценить вклад самой патологии почек в развитие этого синдрома. Детальное кардиологическое обследование больных СД типа 1 с использованием не только рутинных методов регистрации ЭКГ, но и стресс-ЭКГ-тестов показало, что даже у молодых пациентов (в возрасте 25–30 лет) ИБС развивается достаточно часто, и эта частота зависит от выраженности диабетического поражения почек. Так, по данным нашего исследования, на стадии микроальбуминурии (МАУ) ИБС выявлялась у 13%, на стадии протеинурии (ПУ) — у 33%, на стадии ХПН — у 53% пациентов.

Установлено, что частота развития сердечно-сосудистых осложнений определяется рядом показателей, характеризующих функциональное состояние почек: величиной экскреции белка с мочой, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), уровнем креатинина сыворотки крови. Данные эпидемиологических исследований показали, что при СД обоих типов риск преждевременной сердечно-сосудистой смертности повышен в 2–3 раза на стадии МАУ и в 9–10 раз на стадии ПУ по сравнению с лицами без СД и без патологии почек, соотнесенных по полу и возрасту [32]. Крупное популяционное исследование WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy), включавшее в себя больных СД типа 2 показало, что риск сердечно-сосудистой смертности в 2,2 раза выше в группе с МАУ и в 3,7 раза выше в группе с ПУ по сравнению с больными без поражения почек даже при стандартизации больных по всем традиционным факторам риска ИБС: возрасту, полу, уровню гликемии, дозе инсулина, уровню АД, наследственности по ИБС [38]. Исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [16], включавшее в себя лиц в возрасте старше 55 лет, имеющих факторы риска ИБС, также продемонстрировало в 2 раза большую частоту сердечно-сосудистой смертности у лиц с МАУ по сравнению с больными без патологии почек. Это соотношение выявлялось как у пациентов без СД, так у больных СД типа 2.

Степень выраженности ПУ также имеет значение в определении сердечно-сосудистого прогноза. В исследовании Н. Miettinen и соавт. [28] показано, что летальность от ИБС и инсульта у больных СД

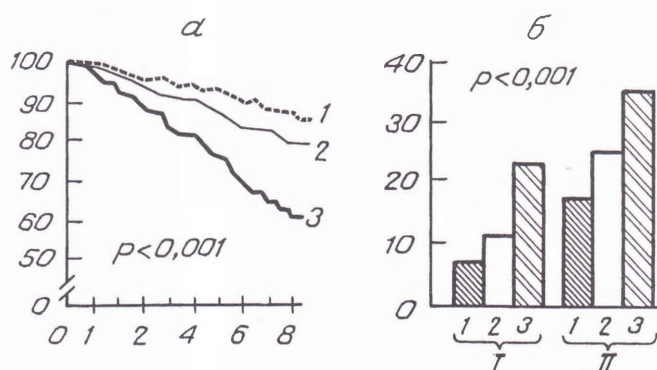


Рис. 1. ПУ как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при СД типа 2.

а — выживаемость (в %) больных СД типа 2, б — летальность (в %) от инсульта (I) и ИБС (II). а: по оси абсцисс — годы после выявления ПУ. 1 — ПУ < 150 мг/л; 2 — ПУ 150–300 мг/л; 3 — ПУ > 300 мг/л.

Таблица 1

Сердечно-сосудистые события и фильтрационная функция почек (по данным исследования HOPE)

Событие	Кр _{сыв} ≥ 1,4 и < 2,3 мг% (n = 980), %	Кр _{сыв} < 1,4 мг% (n = 8307), %	p
Острый инфаркт миокарда	16,3	10,5	< 0,001
Инсульт	5,0	4,0	нд
Сердечно-сосудистая смертность	11,4	6,6	< 0,001
Смертность в целом	17,8	10,6	0,007
Сердечная недостаточность	6,0	2,9	0,012
Реваскуляризация	19,6	16,9	нд

Примечание. нд — недостоверно.

типа 2 тем выше, чем выше экскреция белка с мочой (рис. 1).

В вышеупомянутом исследовании HOPE рассчитали, что при увеличении экскреции альбумина с мочой на каждые 0,4 мг/ммоль креатинина частота сердечно-сосудистых событий увеличивается на 5,9%, общей смертности — на 6,8%, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — на 10,6% [16].

Исследование HOPE [27] также продемонстрировало четкую зависимость между уровнем креатинина сыворотки крови (Кр_{сыв}) и сердечно-сосудистой смертностью: через 4 года наблюдения инфаркт миокарда или инсульт развились у 22% лиц с умеренной ХПН (уровень Кр_{сыв} от 1,4 до 2,3 мг%) и только у 15% лиц без ХПН (Кр_{сыв} < 1,4 мг%), т. е. относительный риск смертности в группе с ХПН был на 43% выше, чем в группе с нормальной фильтрационной функцией почек (табл. 1).

При развитии терминальной ХПН, требующей постоянной диализной терапии, сердечно-сосудистая смертность возрастает во много раз. Установлено, что 25–35-летний больной с терминальной ХПН имеет такой же риск сердечно-сосудистой смертности, как и 80-летний человек в общей популяции [12]. По статистическим данным о летальности больных на диализе в США (USRDS), за 1994–1996 гг. сердечно-сосудистые причины смертности в 10–30 раз превышают общепопуляционные значения (табл. 2) [13].

Какие же дополнительные факторы риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности несет в себе патология почек? Их можно объединить в несколько групп.

1. Факторы, связанные с повышенной проницаемостью почечных мембран (МАУ и ПУ).

2. Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) почек (гиперсекреция ангиотензина II).

Таблица 2

Среднегодовая сердечно-сосудистая смертность (в %) в общей популяции и у лиц, получающих лечение диализом (при исключении факторов возраста и расы)

Характеристика популяции	Больные без СД	Больные СД
Общая популяция	0,26	0,8
Гемодиализ	7,78	11,09
Перитонеальный диализ	7,09	13,22

3. Почечная АГ.

4. Почечная анемия, связанная со сниженным синтезом эритропоэтина.

5. Накопление токсичных метаболитов и уремических токсинов вследствие их сниженного почечного клиренса.

Микроальбуминурия

Этот показатель является наиболее ранним маркером поражения почек при СД и представляет собой высокоселективную экскрецию альбумина с мочой в диапазоне от 30 до 300 мг/сут, не выявляемую рутинными методами исследования мочи. В настоящее время МАУ является общепризнанным маркером не только повреждения почечной ткани, но и фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в крупномасштабном популяционном исследовании, включавшем в себя более 2000 обследуемых с длительностью наблюдения более 10 лет, было установлено, что относительный риск развития ИБС у пациентов с МАУ был в 2–2,5 раза выше, чем у лиц с нормальным уровнем экскреции альбумина [9]. Такое соотношение рисков сохранялось при равной степени АГ, гиперхолестеринемии и одинаковом возрасте пациентов. По результатам проведенного исследования МАУ заняла второе место после курения в рейтинге рисков ИБС, опережая гиперхолестеринемия (> 7 ммоль/л) и АГ (систолическое АД > 160 мм рт. ст.).

Причины столь высокой атерогенности МАУ не вполне ясны. Предполагают несколько версий, объясняющих высокую ассоциацию МАУ с развитием атеросклероза: 1) МАУ является маркером повышенной проницаемости мембран всего сосудистого русла; 2) МАУ ассоциирована с маркерами воспаления; 3) МАУ отражает генерализованную дисфункцию эндотелия.

Предполагают, что МАУ при СД может являться как маркером, так и следствием развития дисфункции эндотелия сосудов, приводящей к повышенной проницаемости сосудистой стенки для форменных элементов крови, а также белков, липидов и других компонентов плазмы [35] (рис. 2).

Доказательства повышенной проницаемости макромолекул через стенку сосудов при СД типа 2



Рис. 2. Изменение проницаемости базальной мембраны сосудов при СД.

были получены при внутривенном введении большим меченным ^{125}I альбумина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), после чего в течение 1 ч оценивали исчезновение радиометки из кровотока [24]. Результаты исследования показали, что у больных СД типа 2 отмечается высокое транскпиллярное просачивание как альбумина, так и ЛПНП. Полученные данные демонстрируют сверхвысокую проницаемость стенки сосудов при СД, поскольку молекулы ЛПНП имеют в 3 раза больший размер, чем молекулы альбумина. Проникающие через стенку сосуда белки и липиды дополнительно травмируют эндотелиальную выстилку сосудов, что приводит к активной экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелия и инициации воспалительных реакций с последующим формированием атеромы в месте отложения ЛПНП в интима сосуда.

Наши исследования показали, что МАУ непосредственно ассоциирована с маркерами дисфункции эндотелия (эндотелином-1 — ET-1, фактором Виллебранда — vWf, нарушением синтеза NO) [2] и маркерами воспалительного процесса. Так, у больных СД типа 1 стадия МАУ сопровождалась повышением экспрессии адгезивных молекул ICAM-1 и E-селектина в 1,5 — 2 раза по сравнению с нормой [5]. Эти молекулы служат маркерами активированного эндотелия сосудов, а также участвуют в развитии воспалительных реакций в стенке сосудов. Кроме того, начиная со стадии МАУ, выявлялось достоверное увеличение концентрации С-реактивного белка (С-РБ), который является признанным маркером воспаления и атерогенеза [4]. У больных СД типа 2 нами также было обнаружено увеличение экспрессии адгезивных молекул и концентрации С-РБ, максимально выраженное у пациентов с сосудистыми осложнениями. При этом активность указанных воспалительных маркеров прямо и достоверно коррелировала с толщиной интимы медиа общей сонной артерии, являющейся маркером атеросклероза. Таким образом, нами были получены косвенные доказательства участия ак-

тивированного эндотелия и маркеров воспаления в развитии атеросклероза, начиная со стадии МАУ.

Гиперактивация почечной РАС

Почечная РАС играет важную роль в развитии нефрокардиального синдрома при СД. Гиперактивность РАС отмечается при обоих типах СД и характеризуется прежде всего избыточной секрецией сильнейшего вазоактивного пептида — ангиотензина II. Этот пептид оказывает мощное патологическое воздействие на те органы, в которых высока его тканевая активность (почки, сердце, эндотелий сосудов). Клетки этих тканей, с одной стороны, способны сами продуцировать или захватывать ренин и ангиотензиноген, с другой — содержат ангиотензинпревращающий фермент и рецепторы к ангиотензину II. Следовательно, эти клетки являются одновременно и источником образования ангиотензина II, и мишенью для его действия. Такие локальные РАС не зависят от концентрации циркулирующего ренина плазмы и могут проявлять высокую активность даже при его низком содержании в крови. Установлено, что локально почечная концентрация ангиотензина II в тысячи раз превышает его содержание в плазме [7]. Механизмы патогенного действия ангиотензина II обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. В почках ангиотензин II вызывает развитие внутри клубочковой гипертензии, способствует склерозированию и фиброзированию почечной ткани; в ткани сердца — активирует процессы ремоделирования миокарда; в стенке сосуда — провоцирует развитие атеромы. Перечень известных эффектов ангиотензина II представлен в табл. 3. АГ при СД типа 1 является прямым следствием гиперактивации почечной РАС. При СД типа 2 почечный компонент в развитии АГ уступает метаболическим причинам (синдрому инсулинорезистентности). По данным наших исследований [1], АГ развивается у 20% больных СД типа 1 на стадии МАУ, у 50–70% — на

Таблица 3

Эффекты ангиотензина II в органах и тканях и их последствия

Эффекты ангиотензина II	Последствия
В почках	
Спазм эфферентных (выносящих) артериол клубочков	Развитие внутриклубочковой гипертензии
↑ Реабсорбция натрия	Развитие системной гипертензии
Констрикция мезангиальных клеток клубочков	Снижение скорости клубочковой фильтрации
Повышение проницаемости базальной мембраны клубочков для белков	ПУ
Активация факторов роста ⇒ гиперпродукция вещества мезангиального матрикса (фибронектина, коллагена IV типа)	Склероз и фиброз почечной ткани
В сердце	
Констрикция коронарных сосудов	ИБС
Активация факторов роста	Ремоделирование миокарда ⇒ развитие сердечной недостаточности
Протромбогенные свойства	
Активация тромбоцитов	Тромбообразование ⇒ острый инфаркт миокарда
В сосудах	
Спазм периферических сосудов	
Стимуляция секреции ET-1	Ремоделирование стенок сосудов и формирование атеромы
Активация факторов роста	
Прооксидантные свойства (нейтрализация оксида азота)	

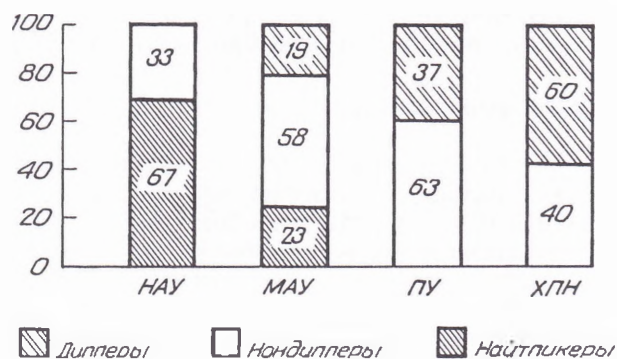


Рис. 3. Суточный ритм АД на разных стадиях ДН.

По оси ординат — % больных. НАУ — нормоальбуминурия.

стадии ПУ и у 70–100% на стадии ХПН. При СД типа 2 развитие АГ может предшествовать дебюту заболевания. Частота АГ в дебюте СД составляет около 50%, на стадии ПУ и ХПН — 90–100%. Важное значение в развитии патологии сердечно-сосудистой системы при СД имеет не только повышение средних значений АД, но и нарушение суточного ритма АД. В норме средние значения АД в ночное время должны быть на 10–20% ниже средних дневных значений. Как в нашем исследовании, так и в более ранних работах других авторов [31] показано, что при СД типа 1 суточный ритм АД изменяется даже у нормотензивных больных при отсутствии нефропатии. Так, нами выявлено (рис. 3), что среди больных СД типа 1 при отсутствии ДН (при нормоальбуминурии) 1/3 (33%) относятся к лицам с недостаточным снижением АД в ночные часы (нондипперы). На стадии МАУ их число возрастает до 58%, а число лиц с нормальным профилем АД (дипперы) снижается до 23%. На стадиях ПУ и ХПН дипперы отсутствуют, а доминируют лица с ночным повышением АД (найтпикеры): 37 и 60% соответственно [1].

Установлено, что отсутствие снижения АД в ночные часы, а особенно его ночное повышение сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. По данным японского исследования Ohasama [23], у нондипперов, относительный риск смертности от сердечно-сосудистых причин и инсульта возрастает в 2,6 и 2 раза, а у найтпикеров — в 3,7 и 3,9 раза соответственно. Поэтому, безусловно, больные СД с любой стадией поражения почек (даже с самой ранней стадией МАУ) относятся к категории высокого риска сердечно-сосудистой смертности.

Почечная анемия

В последние годы почечная анемия стала рассматриваться как самостоятельный независимый фактор риска прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, приводя к повышению сердечного выброса, гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), сердечной недостаточности и высокой сердечно-сосудистой смертности [12] (рис. 4).

Причиной развития почечной анемии является снижение почечной продукции эритропоэтина вследствие поражения тубулоинтерстициальной



Рис. 4. Роль анемии в развитии сердечно-сосудистой патологии.

ткани почек, где синтезируется этот гормон. При ДН анемия выявляется гораздо раньше, чем в популяции лиц с заболеванием почек недиабетического генеза. Согласно данным нашего обследования больных СД в специализированном отделении диабетической нефропатии Эндокринологического научного центра РАМН, почечная анемия обнаруживалась даже на ранних стадиях патологии почек и частота ее выявления увеличивалась по мере нарастания тяжести нефропатии (табл. 4).

Установлено, что риск развития ГЛЖ при снижении уровня гемоглобина (Hb) на каждые 0,5 г% выше, чем при повышении систолического АД на каждые 5 мм рт. ст. и составляет 1,32 и 1,11 соответственно [25]. У больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, сердечно-сосудистая смертность в 2 раза выше при Hb < 80 г/л, чем при Hb 100–110 г/л. Таким образом, лечение больных СД с ДН в обязательном порядке должно включать своевременную коррекцию анемии для профилактики развития сердечно-сосудистой патологии.

Снижение почечного клиренса токсичных метаболитов и уремических токсинов

Список уремических токсинов, т. е. веществ, накапливающихся в крови вследствие их сниженного почечного клиренса, насчитывает в настоящее время более 100 наименований. Наиболее кардиотоксичными из них являются конечные продукты гликозилирования, конечные продукты липоксидации, гомоцистеин, фосфор, паратиреоидный гормон (ПТГ), мочевая кислота (МК), асимметричный диметиларгинин (АДМА) — антагонист молекулы NO.

Конечные продукты гликозилирования и липоксидации. Продукты необратимого связывания глюкозы со структурными и циркулирующими белками

Таблица 4

Частота почечной анемии на разных стадиях ДН

Стадия ДН	СКФ, мл/мин	Hb < 100 г/л, %
МАУ	100–120	10
ПУ	60–70	50
ХПН	< 20	90

носят название конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Белки, связанные с малоновым диальдегидом (продуктом окисления полиненасыщенных жирных кислот) и другими липидами, называют конечными продуктами липоксидации (КПЛ). При почечной недостаточности происходит накопление КПГ и КПЛ в крови вследствие их сниженного почечного клиренса. Избыточные количества КПГ и КПЛ обладают способностью стимулировать хемотаксис моноцитов, секрецию цитокинов из макрофагов, пролиферацию гладкомышечных клеток и агрегацию тромбоцитов [22]. Все эти процессы неизбежно ведут к прогрессированию атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений.

Гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин представляет собой сульфгидрильную аминокислоту, образующуюся при катаболизме белков. В норме содержание гомоцистеина в крови не превышает 15 мкмоль/л. При нарушении функции почек происходит снижение почечной экскреции гомоцистеина и его накопление в крови. У 90% больных с ХПН уровень гомоцистеина превышает допустимую норму [10]. К настоящему времени накоплено достаточно убедительных данных, свидетельствующих о высокой кардиотоксичности гипергомоцистеинемии [21]. Установлено, что увеличение уровня гомоцистеина на каждые 1 мкмоль/л у больных с ХПН повышает риск сердечно-сосудистых осложнений на 1%. Предполагают, что гомоцистеин ускоряет процесс атеросклероза, активируя процессы окисления ЛПНП и пролиферации гладкомышечных клеток [10].

Таким образом, коррекция гипергомоцистеинемии, возможно, откроет дополнительные возможности в профилактике сердечно-сосудистой смертности у больных с ХПН.

Гиперфосфатемия и гиперпаратиреоз. При снижении функции почек возникают нарушения обмена кальция и фосфора и их регуляторных механизмов: развивается гиперфосфатемия, сопровождающаяся реципрокным снижением содержания ионов кальция в крови. Гипокальциемия и гиперфосфатемия при ХПН стимулируют синтез ПТГ околотитовидными железами.

Превышение уровня фосфора крови более 1,45 ммоль/л или произведения концентраций фосфора и кальция более 4,4 ммоль/л относят к значимым факторам риска сердечно-сосудистой смертности [18]. Данные исследования G. Block и соавт. [8] показали, что у больных на гемодиализе при повышении концентрации фосфора крови более 2 ммоль/л относительный риск смерти составляет 1,3, при

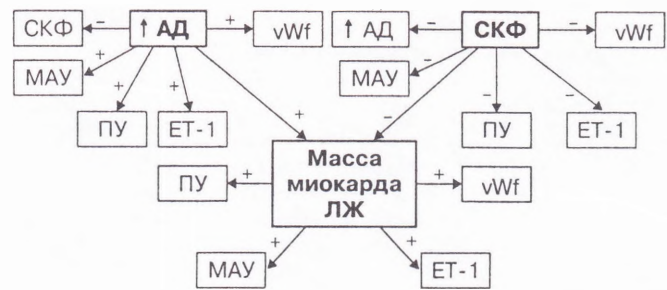


Рис. 5. Корреляционные взаимосвязи показателей функции почек, дисфункции эндотелия и состояния сердечно-сосудистой системы.

концентрации фосфора более 2,5 ммоль/л риск возрастает до 1,5. Имеются данные о том, что ПТГ также может являться самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Механизм кардиотоксического действия гиперфосфатемии связан с трансформацией гладкомышечных клеток в остеобластоподобные, экспрессирующие белки костной ткани, что приводит к кальцификации аорты, стенок артерий, клапанов сердца и самого миокарда.

Гиперурикемия. МК образуется при распаде пуринов и на 70% выводится почками. Поэтому нарушение экскреторной функции почек приводит к развитию гиперурикемии (повышению уровня МК в крови более 7 мг% или 470 мкмоль/л). Вопрос о кардиотоксичности гиперурикемии до сих пор остается открытым, поскольку в литературе имеются противоречивые данные о взаимосвязи уровня МК и сердечно-сосудистого риска. Так, в исследованиях Framingham Heart Study [11], ARIC [29] и SHEP [14] связь между гиперурикемией и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью не была достоверной, в то время как в исследованиях NHANESI [15] и Honolulu Heart Program [17] обнаружена достоверная взаимозависимость между уровнем МК и коронарной смертностью. В этих исследованиях было показано, что повышение уровня МК на 1 мг% (60 мкмоль/л) повышает частоту сердечно-сосудистых осложнений в среднем на 10%. В работе Н. А. Мухина и В. С. Моисеева [3] выявлена достоверная прямая взаимосвязь между уровнем урикемии и ГЛЖ. Каким образом МК повышает риск сосудистых осложнений, не вполне ясно. Предполагают, что механизм ускоренного атерогенеза при гиперурикемии связан с усилением окисления ЛПНП и перекисного окисления липидов, стимуляцией синтеза цитокинов, активацией процессов агрегации тромбоцитов [19].

АДМА является эндогенным конкурентным ингибитором NO-синтазы. В концентрации от 3 до 10 мкмоль/л АДМА блокирует эндотелиальный синтез сосудорасширяющей молекулы оксида азота [37]. Наиболее выраженное накопление АДМА в крови, происходит при ХПН, поскольку нарушаются его экскреция с мочой и метаболизм в почках. Дополнительными факторами, повышающими содержание АДМА в крови, являются гипергликемия, гиперхолестеринемия и гипергомоцистеинемия, которые блокируют почечный фермент, расщепляющий это соединение [26]. Увеличение кон-

Таблица 5

Частота и форма изменения геометрии сердца на разных стадиях ДН (в %)

Стадия ДН	Эксцентрическая форма ГЛЖ	Концентрическая форма гипертрофии и ремоделирования ЛЖ
Нормоальбуминурия	0	27
МАУ	7	33
ПУ	13	40
ХПН	13	60

Таблица 6

Корреляционные взаимоотношения СКФ

Показатель	АД	МАУ	ПУ	ЕТ-1	vWf
СКФ	$r = -0,59$ $p = 0,019$	$r = -0,78$ $p = 0,011$	$r = 0,75$ $p = 0,013$	$r = -0,31$ $p = 0,047$	$r = -0,41$ $p = 0,041$

Таблица 7

Корреляционные взаимоотношения уровня АД

Показатель	СКФ	МАУ	ПУ	ЕТ-1	vWf
АД	$r = -0,59$ $p = 0,019$	$r = 0,62$ $p = 0,015$	$r = 0,60$ $p = 0,012$	$r = 0,52$ $p = 0,018$	$r = 0,44$ $p = 0,043$

Таблица 8

Корреляционные взаимоотношения массы миокарда ЛЖ

Показатель	АД	ПУ	ЕТ-1	vWf
Масса миокарда ЛЖ	$r = 0,51$ $p = 0,038$	$r = 0,49$ $p = 0,036$	$r = 0,42$ $p = 0,048$	$r = 0,39$ $p = 0,048$

центрации АДМА сопровождается выраженной эндотелиальной дисфункцией с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и развитием вазопастических реакций. В последние годы стали появляться первые исследования по изучению взаимосвязи между концентрацией АДМА в крови и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Одно из таких исследований при СД типа 1 показало, что повышение содержания АДМА на каждые 0,1 мкмоль/л приводит к увеличению относительного риска коронарной смертности в 1,5 раза после соотношения больных по полу, возрасту, уровню АД, холестерина, курению и другим факторам риска ИБС [36].

Геометрия сердца на разных стадиях ДН

Параллельно с нарастанием тяжести ДН у больных СД отмечается увеличение частоты гипертрофии и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) сердца. В нашем исследовании изменение геометрии ЛЖ (эксцентрическая и концентрическая формы) было выявлено у 27% больных без патологии почек, 40% больных с МАУ, 53% больных с ПУ и 73% больных с ХПН. При этом доминировала наиболее опасная с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза концентрическая форма гипертрофии и ремоделирования ЛЖ (табл. 5).

В нашем исследовании корреляционный анализ показал тесные взаимосвязи между значениями геометрии ЛЖ миокарда, показателями функционального состояния

почек (МАУ, ПУ, СКФ) и маркерами дисфункции эндотелия сосудов (ЕТ-1 и vWf). Чем больше величина ПУ, чем выше уровень АД и тяжелее дисфункция эндотелия, тем больше выражена ГЛЖ (рис. 5, табл. 6–8).

В исследовании А. Salmasi и соавт. [34] авторам удалось выявить тесную взаимосвязь между массой миокарда ЛЖ и выраженностью альбуминурии даже при отсутствии АГ. Другое крупное популяционное исследование Strong Heart Study [30], включавшее в себя около 1300 больных СД типа 2 без ЭКГ-признаков ИБС, из которых 30% имели ГЛЖ, показало корреляционную зависимость между массой миокарда ЛЖ, уровнем альбуминурии, показателями дисфункции эндотелия и маркерами воспалительного процесса (С-РБ, фибриноген). В исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) [33], включавшем в себя 15 792 больных, в том числе 1676 пациентов с СД типа 2, была обнаружена высокодостоверная взаимосвязь между частотой развития ИБС и уровнем альбумина, фибриногена и vWf крови независимо от традиционных факторов риска ИБС (АГ, дислипидемии, курения).

Таким образом, результаты нашего исследования и данные литературы показали тесную взаимосвязь между прогрессированием ДН и развитием сердечно-сосудистой патологии у больных СД, что и составляет основу нефрокардиального синдрома. Связующим звеном, объединяющим эти две патологии, является нарушение функционального состояния эндотелия сосудов, развивающееся в ответ на воздействие гипергликемии, дислипидемии, инсулинорезистентности (в случае СД типа 2). Дисфункция эндотелия приводит к срыву в регуляции тонуса сосудов, увеличению проницаемости стенок сосудов, развитию воспалительных реакций и в конечном итоге — к формированию атеросклеротических изменений. На рис. 6 мы попытались представить единую цепь событий, приводящих как к

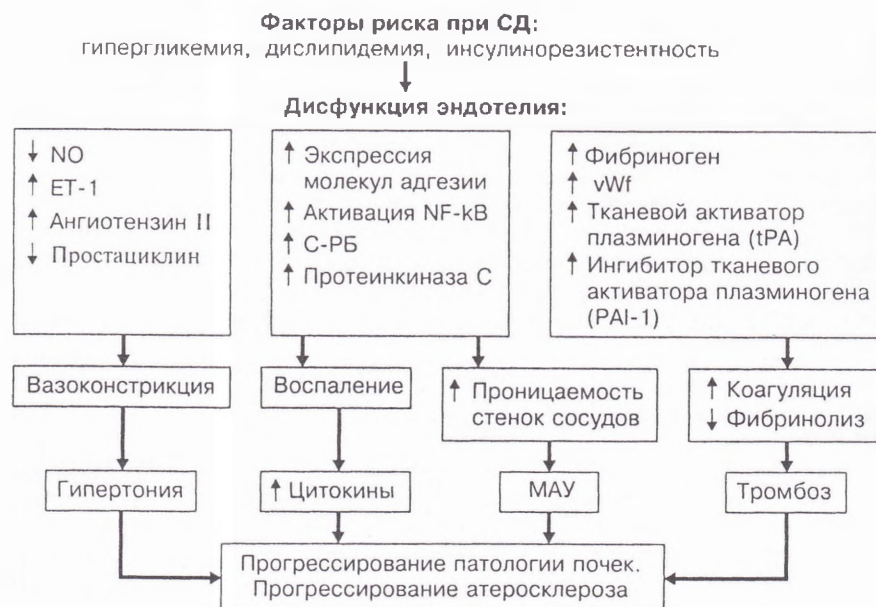


Рис. 6. Гипотеза о едином происхождении заболеваний почек и патологии сердечно-сосудистой системы.

патологии почек, так и к прогрессированию атеросклероза и развитию сердечно-сосудистой патологии при СД.

Заключение

Учитывая тесную взаимосвязь между патологией почек и развитием сердечно-сосудистых осложнений, активный поиск кардиальной патологии у больных СД необходимо начинать со стадии МАУ. Такое обследование должно включать в себя не только регистрацию ЭКГ в покое, но и стресс-ЭКГ-тесты, эхокардиографию, суточное мониторирование АД, что повышает возможности своевременной диагностики нефрокардиального синдрома и позволяет принять соответствующие профилактические меры.

ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Кочемасова Т. В. и др. // Физиол. журн. — 2001. — № 8. — С. 1105—1125.
- Мухин Н. А., Мусеев В. С. // Вестн. РАМН. — 2003. — № 3. — С. 50—55.
- Насонов Е. Л., Панюкова Е. В., Александрова Е. Н. // Кардиология. — 2002. — № 7. — С. 53—62.
- Шестакова М. В., Кочемасова Т. В., Горелышева В. А. и др. // Тер. арх. — 2002. — № 6. — С. 24—27.
- Allen K. V., Walker J. D. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2389—2391.
- Anderson S. // Kidney Int. — 1997. — Vol. 52. — Suppl. 63. — P. S107—S110.
- Block G. A., Hulbert-Shearon T. E., Levin N. W. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1998. — Vol. 31. — P. 607—617.
- Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. et al. // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 1992—1997.
- Bostom A. G., Lathrop L. // Kidney Int. — 1997. — Vol. 52. — P. 10—20.
- Brand F., McGee D., Kannel W. B. et al. // Am. J. Epidemiol. — 1985. — Vol. 121. — P. 11—18.
- Foley R. N., Parfey P. S., Harnett J. D. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1996. — Vol. 28. — P. 53—56.
- Foley R. N., Parfey P. S., Sarnak M. J. // Am. J. Kidney Dis. — 1998. — Vol. 32. — Suppl. 3. — P. S112—S119.
- Franse L., Pahor M., Di Bari M. et al. // J. Hypertens. — 2000. — Vol. 18. — P. 1149—1154.
- Freedman D., Williamson D., Gunter E. et al. // Am. J. Epidemiol. — 1995. — Vol. 141. — P. 637—644.
- Gerstein H. C., Mann J. F. E., Yi Q. et al. // J. A. M. A. — 2001. — Vol. 286. — P. 421—426.
- Goldberg R., Burchfiel C., Benfante R. et al. // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 549—555.
- Goodman W. G. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19. — Suppl. 1. — P. i4—i8.
- Goya W. S. // Curr. Hypertens. Rep. — 2001. — Vol. 3. — P. 190—196.
- Hedback G. M., Oden A. S. // J. Intern. Med. — 2002. — Vol. 256. — P. 476—483.
- Homocystein Studies Collaboration // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 288. — P. 2015—2522.
- Hori W. H. // J. Nephrol. — 2000. — Vol. 13. — Suppl. 3. — P. S83—S88.
- Imai Ym., Hozawa A., Ohkubo T. et al. // Blood Press. Monit. — 2001. — Vol. 6. — P. 335—339.
- Kornerup K., Nordestgaard G., Feidt-Rasmussen B. et al. // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. — 2002. — Vol. 22. — P. 1168—1174.
- Levin A., Thompson C. R., Ethier J. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1999. — Vol. 34. — P. 125—134.
- Lin K. Y., Asagami T., Tsao P. S. et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 987—992.
- Mann J. F., Gerstein H. C., Pogue J. et al. // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 134, N 8. — P. 629—636.
- Miettinen H. et al. // Stroke. — 1996. — Vol. 27. — P. 2033—2039.
- Moriarty J., Folsom A., Iribarren C. et al. // Ann. Epidemiol. — 2000. — Vol. 10. — P. 136—143.
- Palmieri V., Tracy R. P., Roman M. J. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2764—2769.
- Poulsen P. L., Hansen K. W., Mogensen C. E. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 1248—1253.
- Rossing P., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H. H. // Br. Med. J. — 1996. — Vol. 313. — P. 779—784.
- Saito I., Folsom A. R., Brancati F. L. et al. // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 133. — P. 81—91.
- Salmasi A., Jepson E., Grenfell A. et al. // Angiology. — 2003. — Vol. 54. — P. 671—678.
- Stehouwer C. D. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19. — P. 778—781.
- Tarnow L., Hovind P., Teerlink T. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 765—769.
- Vallance P., Leone A., Calver A. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 20. — Suppl. 12. — P. S60—S62.
- Valmadrid C. T., Klein R., Moss S. E. et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1093—1100.

Поступила 08.09.04

ОЦА АМН
НАУЧНАЯ
БИБЛИОТЕКА

К. В. Савостьянов¹, М. В. Шестакова², Н. Ю. Якунина¹, О. К. Викулова², О. Е. Воронько¹, Л. А. Чугунова², М. Ш. Шамхалова², И. И. Дедов², В. В. Носиков¹

ПОЛИМОРФНЫЕ МАРКЕРЫ ГЕНОВ АРОВ И АРОЕ, А ТАКЖЕ ХРОМОСОМНАЯ ОБЛАСТЬ 3q21—q25 АССОЦИИРОВАНЫ С РАЗВИТИЕМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 1

¹Государственный научный центр РФ "ГосНИИгенетика", ²ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Ранее проведенные исследования ассоциации большой группы генов-кандидатов показали, что только полиморфные маркеры гена фермента, превращающего ангиотензин I (ACE), и гена NO-синтетазы клеток эндотелия сосудов (NOS3) ассоциированы с диабетической нефропатией (ДН) при сахарном диабете (СД) типа 1. Целью данной работы явилось изучение predisposition к ДН у пациентов с СД типа 1 с использованием полиморфных маркеров генов аполипопротеинов E (APOE) и B (APOB), кодирующих белки липидного обмена, а также полиморфных микросателлитов в хромосомной области 3q21—q25. Для анализа ассоциации с ДН обследовали 2 группы больных СД типа 1 с наличием (n = 54) и отсутствием (n = 65) ДН. Анализ частот аллелей и генотипов полиморфного маркера E2/E3/E4 гена АРОЕ показал, что носители аллеля E3 и генотипа E3/E3 имеют повышенный риск развития ДН (OR = 2,08 и 2,16 соответственно). В случае гена АРОВ было обнаружено, что носители аллеля I и генотипа II полиморфного маркера I/D имеют повышенный риск развития ДН (OR = 1,91 и 2,11 соответственно), в то время как носители аллеля D, напротив, имеют пониженный риск развития ДН (OR = 0,52). В хромосомной области 3q21—q25 нами была обнаружена ассоциация с ДН группы полиморфных микросателлитов. Наиболее сильная ассоциация обнаружена для маркера D3S1550. Значительно более высокий риск развития ДН имели носители аллеля 12 (OR = 4,85) и генотипа 12/14 (OR = 6,25). По всей видимости, в хромосомной области 3q21—q25 находится "главный" ген, иницирующий развитие ДН, тогда как другие гены, ассоциированные с ДН, в большей мере влияют на скорость ее прогрессии. Таким образом, среди русских жителей Москвы, больных СД типа 1, прогрессирование ДН ассоциировано главным образом с генами ACE, NOS3, АРОЕ и АРОВ, в то время как "главный" ген, определяющий первые этапы развития ДН при СД типа 1, по всей видимости, расположен в хромосомной области 3q21—q25.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, диабетическая нефропатия, полиморфные маркеры, гены АРОЕ, АРОВ, полимеразная цепная реакция, человек.

Early studies of the association of a large group of gene candidates indicated that only the polymorphic markers of angiotensin-converting enzyme (ACE) I gene and endothelial vascular cell NO-synthetase (NOS3) gene were associated with diabetic nephropathy (DN) in type 1 diabetes mellitus. The purpose of this study was to examine DN predisposition in patients with type 1 DM, by using the polymorphic markers of the genes of apolipoproteins E (APOE) and B (APOB) which encode for lipid metabolic proteins, as well as polymorphic microsatellites in the chromosomal region 3q21-q25. Two groups of patients of patients with type 1 DM with (n = 54) and without (n = 65) DN were examined to analyze the gene association with DN. Analyzing the frequencies of the alleles and genotypes of the polymorphic marker E2/E3/E4 of APOR gene has indicated that the carriers of the allele E3 and the genotype E3/E3 have a higher risk for DN (OR = 2.08 and 2.16, respectively). In case of APOB gene, the carriers of allele I and genotype II of the polymorphic marker I/D have been ascertained to have a higher risk for DN (OR = 1.91 and 2.11, respectively) while those of allele D have, on the contrary, a lower risk for DN (OR = 0.52). The authors have revealed an association of a group of polymorphic microsatellites with DN in the chromosomal region 3q21-q25. There is the greatest association for the marker D3S1550. The carriers of allele 12 (OR = 4.85) and genotype 12/14 (OR = 6.25) have a much higher risk for DN. In all probability, in the chromosomal region 3q21-q25, there is a major gene that initiates the development of DN whereas other genes associated with DN affect the rate of its progression to a greater extent. Thus, among the Moscow Russian dwellers suffering from type 1 DM, the progression of DN is mainly associated with the genes of ACE, NOS3, APOE, and APOB while the major gene that determines the first stages of DN development in type 1 DM is likely to be located in the chromosomal region 3q21-q25.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, polymorphic markers, genes of APOE, APOB, polymerase chain reaction, man.

Диабетическая нефропатия (ДН) — микрососудистое осложнение сахарного диабета (СД), развитие которого значительно ухудшает течение и дальнейший прогноз заболевания. При ДН наблюдается поражение мелких кровеносных сосудов фильтрующего аппарата почек, приводящее в дальнейшем к увеличению количества белка, выделяющегося с мочой (протеинурии). Несмотря на сходную частоту развития ДН при СД типов 1 и 2, смертность от терминальной почечной недостаточности у больных СД типа 1 гораздо выше. Эффективность терапии данного осложнения в значительной мере зависит от своевременности его выявления, что придает особую актуальность и значимость проблеме изучения факторов риска ДН и диктует необходимость выработки информативных методов ее прогнозирования.

Ранее проведенные исследования ассоциации большой группы генов-кандидатов показали, что только полиморфные маркеры гена фермента, превращающего ангиотензин I (ACE), и гена NO-синтетазы клеток эндотелия сосудов (NOS3) ассоциированы с ДН среди русских больных СД типа 1 [1]. Ассоциацию генов, кодирующих липопротеины, ранее не изучали среди русских больных СД типа 1, хотя и считается, что одним из факторов риска ДН при СД типа 1 является повышенная концентрация липидов в плазме, поскольку определенные группы липопротеинов обладают сильным сродством к сосудистой стенке и могут способствовать ее повреждению. По некоторым данным, измененный липидный профиль на ранних стадиях может быть причиной развития нефропатии нормоальбуминурического типа у пациентов с СД типа 1. Поэтому

гены, кодирующие аполипопротеины В и Е, индивидуальные концентрации и свойства которых в значительной мере определяют липидный обмен у конкретного больного, представляют несомненный интерес для исследования в качестве генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к развитию сосудистых осложнений при СД типа 1.

Аполипопротеин Е (апоЕ) играет центральную роль в метаболизме липидов. Его основная функция — участие в доставке холестерина тканям от мест его синтеза или всасывания в составе липопротеинов. Эта функция осуществляется благодаря высокому сродству апоЕ к рецепторам липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, что способствует эндоцитозу ассоциированных липопротеиновых частиц [17].

Аполипопротеин Е существует в трех распространенных изоформах: Е2, Е3 и Е4. Все изоформы кодируются одним геном (АРОЕ). Различия между ними определяются двумя однонуклеотидными полиморфизмами (С/Т) в экзоне 4, которым соответствуют полиморфизмы аминокислотных остатков: цистеина (Cys) или аргинина (Arg) в положениях 112 и 158 аминокислотной последовательности апоЕ. Аллелю $\epsilon 2$ соответствует наличие 2 остатков Cys в обоих положениях (Cys112 и Cys158), аллелю $\epsilon 3$ — наличие Cys112 и Arg158 и аллелю $\epsilon 4$ — наличие 2 остатков Arg в обоих положениях (Arg112 и Arg158) [13]. Ряд исследований, проведенных на зарубежных популяциях, указывает на несомненную связь полиморфного маркера $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена АРОЕ с развитием ДН при СД типа как 1, так и 2 [4, 5, 10].

Аполипопротеин В (апоВ) — один из наиболее важных структурных апобелков частиц хиломикрон, ЛПОНП, липопротеинов промежуточной плотности, а также ЛПНП. Он играет важную роль в сборке и секреции частиц хиломикрон из тонкой кишки и ЛПОНП из печени [19], а также является лигандом для рецепторов, связывающих ЛПНП, таким образом, опосредуя поступление холестерина внутрь клеток [7]. Та центральная роль, которую апоВ играет в транспорте липидов, позволяет высказать предположение о том, что одной из основных причин, определяющих различия в уровне липидов у разных индивидов, может быть именно носительство определенных аллельных вариантов гена АРОВ. Одним из наиболее важных аллельных вариантов гена АРОВ, несомненно, является полиморфизм I/D в области, кодирующей сигнальный пептид. Данный полиморфизм представляет собой вставку/отсутствие вставки из 9 нуклеотидов, кодирующих аминокислоты 14—16 сигнального пептида (Leu—Ala—Leu) [6]. По всей видимости, сигнальный пептид играет важную роль как в эффективности внутриклеточного транспорта вновь синтезированного белка, так и в секреции и деградации апоВ.

Сравнение экспериментальных данных, полученных во многих исследованиях, в том числе и в наших работах, выявляет значительную противоречивость полученных результатов об ассоциации генов-кандидатов с ДН. Эта противоречивость и была одной из причин того, что в лаборатории Кролевского (США) провели анализ сцепления с ДН участков хромосом, содержащих гены *ACE*, *AGT* и

AT₂RI, с использованием семей с дискордантными сибсами из европейской популяции США. Оказалось, что области генома, в которых локализованы гены *ACE* и *AGT*, не сцеплены с ДН при СД типа 1, однако существует сильное сцепление с ДН участка размером 20 сМ из области 3q21—q25, содержащий ген *AT₂RI* [18].

Целью данной работы было изучение ассоциации полиморфных маркеров $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена АРОЕ, I/D гена АРОВ и группы полиморфных микросателлитов, расположенных в хромосомной области 3q21—q25, с развитием ДН у русских пациентов с СД типа 1, проживающих в Москве.

Материалы и методы

Группы больных русского или восточнославянского происхождения были отобраны из числа пациентов Эндокринологического научного центра РАМН (Москва). Группы формировали с использованием неперекрывающихся критериев отбора. В группу с ДН (ДН+; $n = 62$) вошли больные с продолжительностью СД типа 1 не более 15 лет и выраженной протеинурией (альбуминурия свыше 300 мг/сут). Контрольную группу (ДН-) образовали 68 пациентов с длительным (более 20 лет) диабетом и альбуминурией менее 200 мг/сут. Общая характеристика обследованных больных приведена в табл. 1.

Геномную ДНК из венозной крови обследуемых выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции [15]. Полиморфные участки амплифицировали с помощью ПЦР. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли с помощью электрофореза в 10% полиакриламидном геле. Гели окрашивали нитратом серебра [8].

Идентификацию аллелей полиморфного маркера $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена АРОЕ проводили после расщепления продукта амплификации (272 п. н.) рестриктазой *HinGI*. Аллелю $\epsilon 2$ на полиакриламидном геле соответствовали фрагменты размером 91 и 83 п. н., аллелю $\epsilon 3$ — 91, 48 и 35 п. н., аллелю $\epsilon 4$ — 72, 48, 35 и 19 п. н. В случае полиморфного маркера I/D гена АРОВ аллелю I (наличие вставки) соответствовал фрагмент размером 92 п. н., а аллелю D (отсутствие вставки) — фрагмент размером 83 п. н.

Сравнение распределения частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных маркеров в группах проводили с использованием точного критерия Фишера. Статистически достоверными счи-

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных больных СД типа 1 с ДН+ и ДН- ($M \pm SD$)

Показатель	ДН+ ($n = 62$)	ДН- ($n = 68$)	p
Пол (м/ж)	29/33	26/42	$> 0,05$
Возраст, годы	$25,2 \pm 5,9$	$40,5 \pm 9,8$	$< 0,001$
Длительность СД, годы	$12,5 \pm 5,9$	$14,1 \pm 8,4$	$< 0,001$
Возраст дебюта СД, годы	$12,7 \pm 2,7$	$26,4 \pm 7,1$	$> 0,05$
Уровень Hb A _{1c} , %	$11,5 \pm 0,6$	$10,9 \pm 2,5$	$< 0,05$
Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	$6,26 \pm 2,29$	$5,29 \pm 1,13$	$< 0,01$
Триглицериды сыворотки, ммоль/л	$2,26 \pm 1,40$	$1,39 \pm 0,54$	$< 0,001$
Альбуминурия, мг/сут	$2727,8 \pm 1085,6$	$18,1 \pm 6,9$	$< 0,001$

тали различия при $p < 0,05$. Для полиморфного маркера $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *APOE* и полиморфных микросателлитов, расположенных в хромосомной области 3q21—q25, вводили поправку на множественность аллелей и генотипов (поправка Бонферрони). Относительный риск развития заболевания оценивали с помощью показателя соотношения шансов (OR). Значение OR и доверительного интервала (CI) вычисляли с помощью программы Calculator for confidence intervals of odds ratio (D. Huchon [14]).

Результаты и их обсуждение

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *APOE* (табл. 2) показал, что наиболее часто в обеих группах встречался аллель $\epsilon 3$ (0,815 и 0,693 в группах ДН+ и ДН- соответственно), а наиболее распространенным генотипом был $\epsilon 3/\epsilon 3$ (0,704 и 0,539 соответственно). Аллель $\epsilon 2$ встречался чаще, чем аллель $\epsilon 4$: в 2,3 раза в группе ДН+ и в 1,5 раза в контрольной группе. Генотипы $\epsilon 2/\epsilon 3$ и $\epsilon 3/\epsilon 4$ в группе больных с ДН наблюдались с одинаковой частотой (0,111), а генотипы $\epsilon 2/\epsilon 4$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$ в данной группе не обнаружены. При сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ между двумя группами было обнаружено достоверное ($p = 0,026$ с поправкой на множественность аллелей) возрастание содержания аллеля $\epsilon 3$ в группе больных ДН+ (0,815 против 0,693 в группе ДН-), при этом доля аллеля $\epsilon 4$ уменьшилась в 2,2 раза (0,056 против 0,123), а доля аллеля $\epsilon 2$ — в 1,43 раза (0,129 против 0,184) по сравнению с группой больных без ДН. Однако эти различия оказались статистически недостоверными. В распределении генотипов наблюдалось возрастание доли генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ в группе ДН+ (0,704 против 0,539 в группе ДН-) при уменьшении содержания всех остальных генотипов, кроме $\epsilon 2/\epsilon 3$ (см. табл. 2). Однако после введения поправки на множественность генотипов ста-

тистически достоверными оказались только различия в распределении генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ ($p = 0,048$).

Полученные данные свидетельствуют об ассоциации полиморфного маркера $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *APOE* с развитием ДН при СД типа 1 у русских пациентов Москвы. При этом носительство аллеля $\epsilon 3$ и генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ является генетическим фактором повышенного риска развития ДН при СД типа 1 ($OR = 2,08$; $CI = 1,12-3,87$ и $OR = 2,16$; $CI = 1,01-4,63$ соответственно).

Результаты поиска ассоциации полиморфного маркера $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *APOE* с развитием ДН в других популяциях носит противоречивый характер. В группах больных СД типа 1 из Германии, Франции, Дании и России (Санкт-Петербург) не обнаружено ассоциации данного полиморфного маркера с ДН [12, 20, 21, 23]. В то же время в группах больных СД типа 1 из Великобритании и США была обнаружена ассоциация аллеля $\epsilon 2$ с повышенным риском развития ДН [5, 10]. В работе финских авторов обнаружена ассоциация аллеля $\epsilon 4$ с повышенным риском ДН при СД типа 2, в то время как носительство аллеля $\epsilon 2$ связано с пониженным риском развития ДН [22]. Прямо противоположные результаты были получены в 3 работах японских авторов: среди японских больных СД типа 2 носители аллеля $\epsilon 2$ имеют повышенный риск [4, 11], в то время как носители аллеля $\epsilon 4$ имеют пониженный риск развития ДН [16].

Полученные нами данные о повышенном риске развития ДН у русских больных СД типа 1 — носителей аллеля $\epsilon 3$ и генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ не находят аналогий с результатами, полученными во всех других исследованиях. Подобные расхождения в результатах исследований скорее всего связаны с тем, что полиморфный маркер $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *APOE* не относится к функционально важным полиморфизмам. Однако обнаруженные в различных исследованиях, проведенных к тому же на разных популяциях, ассоциации данного полиморфного маркера гена *APOE* с развитием ДН при СД типа как 1, так и 2 указывают на то, что в некоторых популяциях данный маркер находится в неравновесии по сцеплению с другими маркерами, которые действительно определяют некие функционально важные различия в структурной организации гена *APOE*. Можно предположить, что это могут быть, например, еще не выявленные различия в уровне экспрессии и/или стабильности мРНК, которые могут определять уровень синтеза этого белка в организме.

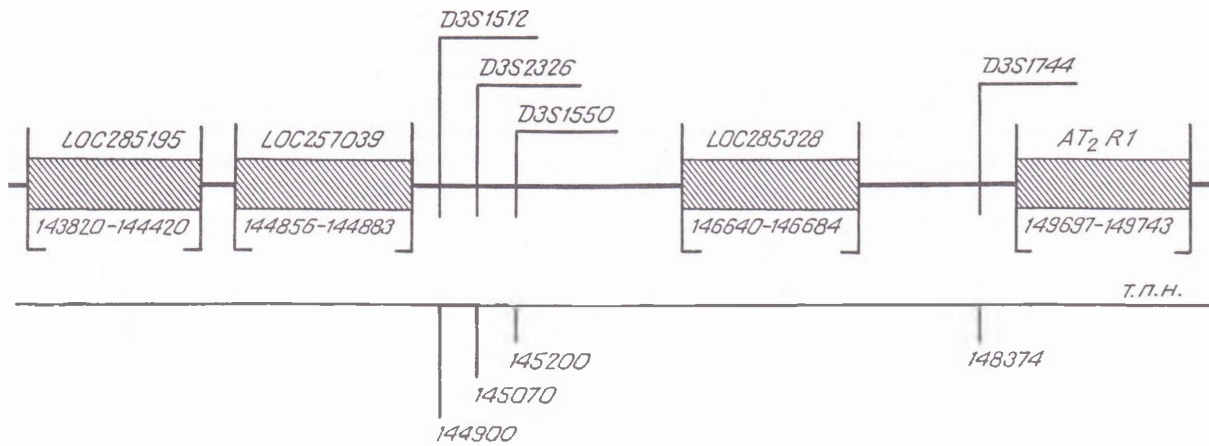
Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера I/D гена *APOB* (см. табл. 2) показал, что в группе ДН+ самым распространенным вариантом был гомозиготный генотип I/I, тогда как в группе ДН- преобладал гетерозиготный генотип I/D. В группе ДН+ гомозиготный генотип II встречался в 1,54 раза чаще ($p = 0,034$), в то время как гетерозиготный генотип ID, напротив, встречался в 1,24 раза реже, чем у пациентов без ДН. В группе больных с ДН также наблюдалось достоверно более высокое ($p = 0,018$) содержание аллеля I (0,722 против 0,585 в группе ДН-).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что полиморфный маркер I/D гена *APOB* ассоциирован с развитием ДН при СД типа

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *APOE* и I/D гена *APOB* в группах больных СД типа 1 с ДН+ и ДН-

Аллели и генотипы	ДН+ (n = 62)	ДН- (n = 68)	p	OR	95% CI
<i>Ген APOE</i>					
Аллель $\epsilon 2$	0,129	0,184	> 0,05	—	—
Аллель $\epsilon 3$	0,815	0,693	0,026	2,08	1,12—3,87
Аллель $\epsilon 4$	0,056	0,123	> 0,05	—	—
Генотип $\epsilon 2/\epsilon 2$	0,074	0,077	> 0,05	—	—
Генотип $\epsilon 2/\epsilon 3$	0,111	0,169	> 0,05	—	—
Генотип $\epsilon 2/\epsilon 4$	0,000	0,046	> 0,05	—	—
Генотип $\epsilon 3/\epsilon 3$	0,704	0,539	0,048	2,16	1,01—4,63
Генотип $\epsilon 3/\epsilon 4$	0,111	0,138	> 0,05	—	—
Генотип $\epsilon 4/\epsilon 4$	0,000	0,031	> 0,05	—	—
<i>Ген APOB</i>					
Аллель I	0,722	0,585	0,018	1,91	1,10—3,29
Аллель D	0,278	0,415	0,018	0,52	0,31—0,91
Генотип II	0,537	0,354	0,034	2,11	1,01—4,43
Генотип ID	0,370	0,462	> 0,05	—	—
Генотип DD	0,093	0,184	> 0,05	—	—



Положение 4 полиморфных микросателлитов и координаты границ 4 генов в области q21—q25 хромосомы 3 по отношению к р-концу хромосомы 3.

1 у русских пациентов, проживающих в Москве. При этом носители аллеля I и генотипа I/I имеют повышенный риск развития ДН ($OR = 1,91$; $CI = 1,10-3,29$ и $OR = 2,11$; $CI = 1,01-4,43$ соответственно), в то время как носители аллеля D, напротив, имеют пониженный риск развития данного осложнения ($OR = 0,52$; $CI = 0,31-0,91$).

Известно, что сигнальный пептид играет важную роль во внутриклеточном транспорте вновь синтезированного белка, а также в секреции и деградации апоВ. Попытки обнаружить корреляцию между аллелями этого полиморфного маркера и такими показателями, как уровни триглицеридов и холестерина, а также ЛПОНП, успехом не увенчались, так как сравнение результатов, полученных в группах пациентов из различных популяций, показало их крайнюю противоречивость. Тем не менее многие данные свидетельствуют о том, что ген АРОВ вовлечен в развитие сердечно-сосудистых патологий, а полиморфный маркер I/D каким-то образом ассоциирован с изменениями липидного профиля и развитием атеросклероза в различных популяциях [9]. Ассоциацию гена АРОВ с ДН при СД типа 1 ранее не изучали и полученные нами результаты — первый пример достоверной ассоциации гена АРОВ с осложнениями при СД.

Обобщая полученные данные, можно сделать вывод о несомненной вовлеченности ряда генов липидного обмена в развитие ДН при СД типа 1 у русских пациентов Москвы. Однако следует отметить, что достаточно важную роль в патогенезе ранних стадий ДН играют также гены, продукты которых связаны с регуляцией сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле, такие как ACE и NOS3 [1, 2].

Следует отметить, что ассоциация всех этих 4 генов с ДН является достоверной, но относительно слабой и, по всей видимости, связана скорее с прогрессией, чем с первыми этапами развития ДН. Общий анализ всего массива данных показывает низкую достоверность и значительную противоречивость результатов, полученных при изучении ассоциации с ДН полиморфных маркеров генов-кандидатов в различных популяциях. В связи с этим, используя те же группы больных СД типа 1 и без ДН,

мы изучили ассоциацию с ДН хромосомной области 3q21—q25, сцепление которой с СД в дискордантных семьях из европейской популяции США было обнаружено ранее [18].

Взаимное расположение 4 микросателлитных маркеров, расположенных в области 3q21—q25 рядом с геном AT_2R1 , показано на рисунке. В случае маркера $D3S1744$ ассоциации не обнаружено [3]. Только аллель 12 маркера $D3S1512$ [3] был ассоциирован с ДН ($OR = 3,39$; $CI = 1,71 - 6,72$; $p = 0,0054$). Показано, что у носителей аллеля 26 маркера $D3S2326$ понижен риск ДН ($OR = 0,41$; $CI = 0,21 - 0,80$; $p = 0,005$), тогда как у носителей аллеля 27 — повышен ($OR = 2,96$; $CI = 1,53 - 5,75$; $p = 0,048$) [3]. Наиболее сильная ассоциация с ДН обнаружена у маркера $D3S1550$. Значительно более высокий риск развития ДН имели носители аллеля 12 ($OR = 4,85$; $CI = 1,73-13,58$; $p = 0,01$) и генотипа 12/14 ($OR = 6,25$; $CI = 1,93-20,25$; $p = 0,024$; табл. 3).

В этой области хромосомы 3 недалеко от маркера $D3S1550$ найдено 3 гена. Ген $LOC285195$ гомо-

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера $D3S1550$, расположенного в области q21—q25 хромосомы 3 у больных СД типа 1 с ДН+ и ДН-

Аллели и генотипы*	ДН+ (n = 62)	ДН- (n = 68)	p	OR	95% CI
12	0,162	0,031	0,01048	4,85	1,73—13,58
14	0,638	0,687	> 0,05	—	—
15	0,138	0,240	> 0,05	—	—
16	0,062	0,042	> 0,05	—	—
12/14	0,275	0,042	0,02410	6,25	1,93—20,25
12/15	0	0,021	> 0,05	—	—
12/16	0,050	0	> 0,05	—	—
14/14	0,350	0,438	> 0,05	—	—
14/15	0,225	0,396	> 0,05	—	—
14/16	0,075	0,063	> 0,05	—	—
15/15	0,025	0,021	> 0,05	—	—
15/16	0	0,021	> 0,05	—	—

Примечание. * — обозначение аллелей и генотипов соответствует числу повторяющихся единиц в аллелях полиморфного микросателлита $D3S1550$.

логичен гену Na^+/H^+ -АТФазы 7, которая осуществляет обмен ионов натрия и водорода. Ген LOC257039 гомологичен гену S17, кодирующему рибосомный белок субъединицы 40S рибосом, ген LOC285328 гомологичен гену GM2, кодирующему один из компонентов комплекса, расщепляющего ганглиозиды. Все эти гены, в первую очередь ген Na^+/H^+ -АТФазы 7, могут рассматриваться в качестве генов-кандидатов, определяющих развитие ДН.

Среди ряда моделей, объясняющих роль и взаимодействие генетических и метаболических факторов в развитии сосудистых осложнений, в частности ДН, на наш взгляд, наиболее правомочен "смешанный" вариант, предполагающий, что некоторые гены, в том числе, возможно, один "главный", могут интерферировать с метаболическими факторами риска и инициировать ДН, тогда как другие гены больше влияют на скорость ее развития. Опираясь на наши данные [3] и результаты геномного поиска, проведенного в США [18], можно предположить, что в области q21—q25 хромосомы 3 находится именно "главный" ген. Следует отметить, что положительные результаты, полученные разными методами на 2 неродственных популяциях, значительно увеличивают вероятность того, что этот "главный" ген находится именно в данном районе хромосомы 3.

Выводы

1. Полученные в настоящей работе данные показывают, что гены АРОЕ и АРОВ, продукты которых играют центральную роль в метаболизме липидов, вовлечены в патогенез ДН у русских, больных СД типа 1, проживающих в Москве.

2. Носители аллеля E3 и генотипа E3/E3 полиморфного маркера E2/E3/E4 гена АРОЕ имеют повышенный риск развития ДН. Носители аллеля I и генотипа II полиморфного маркера I/D гена АРОВ имеют повышенный риск развития ДН, в то время как носители аллеля D, напротив, имеют пониженный риск развития ДН.

3. В хромосомной области 3q21—q25 обнаружена ассоциация с ДН группы полиморфных микросателлитов. Наиболее сильная ассоциация обнаружена для маркера D3S1550. Значительно более вы-

сокий риск развития ДН имели носители аллеля 12 (OR = 4,85) и генотипа 12/14 (OR = 6,25).

4. По всей видимости, в хромосомной области 3q21—q25 находится "главный" ген, инициирующий развитие ДН, тогда как другие гены, ассоциированные с ДН, в большей мере влияют на скорость ее прогрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горашко Н. М., Шестакова М. В., Чистяков Д. А. и др. // Сахарный диабет. — 2002. — № 1. — С. 38—42.
2. Носиков В. В. // Молекул. биол. — 2004. — Т. 38. — С. 150—164.
3. Савостьянов К. В., Чистяков Д. А., Шестакова М. В. и др. // Молекул. биол. — 2002. — Т. 36. — С. 1015—1020.
4. Araki S., Moczulski D. K., Hanna L. et al. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49. — P. 2190—2195.
5. Araki S.-I., Koya D., Makiishi T. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2416—2420.
6. Boerwinkle E., Chan L. // Nucl. Acids Res. — 1989. — Vol. 17. — P. 4003.
7. Brown M. S., Goldstein J. L. // Science. — 1986. — Vol. 232. — P. 34—47.
8. Budowle B., Baechtel F. S. // Appl. Electrophor. — 1990. — Vol. 1. — P. 181—187.
9. Chiodini B. D., Barlera S., Franzosi M. G. et al. // Atherosclerosis. — 2003. — Vol. 167. — P. 355—366.
10. Chowdhury T. A., Dyer P. H., Kumar S. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47. — P. 278—280.
11. Eto M., Horita K., Morikawa A. et al. // Clin. Genet. — 1995. — Vol. 48. — P. 288—292.
12. Hadjadj S., Gallois J., Simard G. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — Vol. 15. — P. 1971—1976.
13. Hixson J. E., Vernier D. T. // J. Lipid Res. — 1990. — Vol. 31. — P. 545—548.
14. Hutchon D. J. R. [http: Calculator for confidence intervals for odds ratio unmatched case control study](http://Calculator for confidence intervals for odds ratio unmatched case control study).
15. Johns M. B., Paulus-Thomas J. E. // Anal. Biochem. — 1989. — Vol. 180. — P. 276—278.
16. Kimura H., Suzuki J., Gejyo F. // Am. J. Kidney Dis. — 1998. — Vol. 31. — P. 666—673.
17. Miettinen T. A. // Ann. Med. — 1991. — Vol. 23. — P. 181—186.
18. Moczulski D. K., Rogus J. J., Antonellis A. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47. — P. 1164—1169.
19. Olofsson S.-O., Bjursell G., Bostrom K. et al. // Atherosclerosis. — 1987. — Vol. 68. — P. 1—17.
20. Scherbak N. S. // Med. Genet. — 2001. — Vol. 2. — P. 8.
21. Tarnow L., Stehouwer C. D., Emeis J. J. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — Vol. 15. — P. 625—630.
22. Ukkola O., Kervinen K., Salvela P. I. et al. // Atherosclerosis. — 1993. — Vol. 101. — P. 9—15.
23. Werle E., Fiehn W., Hasslacher C. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 994—998.

Поступила 08.09.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.833-02:616.379-008.64]-092-085.356

М. И. Балаболкин, В. М. Кремская, Е. М. Клебанова

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТАМИ α -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ

Институт диабета ЭНЦ РАМН, Москва, кафедра эндокринологии и диабетологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова

Исследованиями последних лет установлена четкая корреляционная зависимость между гипергликемией и степенью выраженности окислительного стресса, наличие которого сопровождается ак-

тивированием процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в том числе липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ингибированием синтеза эндотелиального оксида азота, увеличением синте-

за провоспалительных адгезивных молекул — сосудисто-клеточной адгезивной молекулы 1 (VCAM-1) и внутриклеточной адгезивной молекулы 1 (ICAM-1), гиперреактивностью гладкомышечных клеток сосудов (СМВС) к сосудосуживающим стимулам, способствуя развитию изменений сосудистой стенки и сосудистых осложнений диабета, включая диабетическую нейропатию [4]. Окислительный стресс является неотъемлемой частью метаболических нарушений, инициирующих перечисленные механизмы развития поздних сосудистых осложнений сахарного диабета.

Кислород, с одной стороны, является необходимым элементом для поддержания жизни любого организма и нормального обмена веществ, а с другой — может быть источником свободных радикалов, избыточное образование которых происходит в условиях окислительного стресса, приводя к повреждению клеток, тканей, органов и систем организма.

Свободные радикалы могут возникать в организме в избыточном количестве вследствие радиоактивного и ультрафиолетового облучения, курения, избыточного потребления жиров и углеводов при недостаточном их расходе, при гиподинамии с ее низким уровнем биологического ферментативного окисления, сопровождающимся снижением восстановления пиридиннуклеотидов, а также под воздействием электромагнитного поля, различных внешних химических веществ, загрязнения воздуха, гипероксии и др. Избыточное количество свободных радикалов наблюдается при снижении поступления биоантиоксидантов, таких как токоферол, аскорбиновая кислота, флавоноиды, и уменьшении активности антиоксидантных ферментов, что встречается при врожденных энзимопатиях антиоксидантных систем или в нормальных условиях у лиц пожилого возраста. Установлено, что с увеличением возраста активность ферментов антиоксидантной системы снижается. Кроме того, свободные радикалы или супероксиды образуются с участием клеточных оксидантных систем, ксантиноксидазы и НАД/НАДФ-оксидазы в организме при обмене веществ, в процессе которого происходит их генерация. Различные ксенобиотики, в том числе алкоголь, в процессе их окисления в цитохром Р-450-опосредованном комплексе также генерирует повышенное их количество.

Избыточное количество свободных радикалов образуется в процессе воспалительных реакций как следствие участия в этих процессах компонентов комплемента и цитокинов, таких как фактор некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 1- β и 2. Окислительный стресс или дыхательный взрыв фагоцитов может быть спровоцирован различными хемотаксическими факторами, в частности компонентами комплемента. Нарушение метаболизма глюкозы, гипергликемия, повышение аутоокисления глюкозы и ее участие в процессах гликирования белков сопровождается повышенным образованием свободных радикалов. Более подробно о роли и участии свободных радикалов в патогенезе сосудистых осложнений диабета было ранее доложено нами в соответствующих публикациях [2, 5].

Окислительный стресс — это нарушение в организме баланса между прооксидантами и системой антиоксидантной защиты, который в различной степени выраженности сопровождается дефицитом инсулина или инсулинорезистентностью, являющиеся одним из обязательных компонентов патогенеза сосудистых осложнений диабета.

Установлено, что окислительный стресс при сахарном диабете может быть следствием нескольких механизмов: а) повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении как самих углеводов, так и углеводов, комплексирующихся с различными белками, а также в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина; б) снижения активности антиоксидантной системы в организме, которая представлена глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами К, Е и С и другими антиоксидантами (таурин, каротен, мочевиная кислота и убиквинол); в) нарушения ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов и снижением активности глиоксалазы; г) нарушения концентрации или обмена глутатиона и ионов некоторых металлов.

Кроме того, ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемая при сахарном диабете, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях.

Свободнорадикальное окисление липидов является неотъемлемой частью многих жизненно важных процессов организма на всех уровнях: от регуляции активности внутриклеточных ферментов до регуляции сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, нервной регуляции сократительной функции желудка, капилляров, апоптоза и участия в экспрессии различных генов, ответственных за синтез белков, необходимых для обеспечения нормальных физиологических процессов и участвующих в развитии патологических структур различных тканей организма. Свободные радикалы участвуют в переносе электрона флавиновыми элементами, обновлении состава липидов биомембран, окислительном фосфорилировании в митохондриях, митогенезе, проведении нервного импульса и др. Продуктами ПОЛ являются предшественники простагландинов и их производных — тромбоксанов и простациклина. Постоянно протекающие в клеточных мембранах реакции пероксидации способствуют обновлению их липидного состава и поддержанию соответствующей активности всех липидзависимых мембранно-связанных ферментов, к которым относятся практически все ферментные системы организма. ПОЛ, таким образом, является необходимым участником поддержания структурного гомеостаза организма [6]. Для поддержания ПОЛ на определенном оптимальном уровне в организме оперирует несколько компонентов антиоксидантной системы организма, различающихся по своим свойствам. Этими компонентами являются различные антиоксиданты, которые представлены следующими группами соединений: а) ферменты: супероксиддисмутаза, катала-

за, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, селензависимый глутатион, тиоредоксингидропероксидаза, метионинсульфоксидредуктаза, пероксиддисмутаза; б) фитонутриенты: витамины С и А, семейство токоферолов (4 соединения токоферолов — α -, β -, γ - и δ -токоферолы и 4 соединения токотриенолов), каротины (около 500 соединений), флавоноиды и полифенолы (около 4000—5000 соединений), селен и различные микроэлементы; в) тиоктовая, или липоевая, кислота и ее восстановленная форма липоат (в восстановлении липоевой кислоты участвует несколько ферментов — глутатионредуктаза, тиоредоксинредуктаза и липамиддегидрогеназа); г) секвестранты металлов: альбумин, трансферрин, ферритин, гемопексин; д) другие антиоксиданты: билирубин, глутатион, таурин, убихинон (убиквинол, убифенол), ураты.

В организме постоянное количество витамина Е поддерживается сложной системой, которая включает в себя 3 синхронно работающих цикла: цикл витамина Е, цикл витамина С и тиоловый (тиоктовый) цикл. Витамин Е (α -токоферол) "гасит" свободные радикалы окисленных полунасыщенных жирных кислот, являясь "ловушкой радикалов", т. е. перехватывает свободный электрон, образуя хроманоксильный или феноксильный радикал витамина Е. Образовавшийся феноксильный или хроманоксильный радикал витамина Е представляет собой потенциальную угрозу для возможного нового окисления полинасыщенных жирных кислот. Инактивация или рециклирование (регенерация) витамина Е осуществляются двумя путями: путем взаимодействия 2 феноксильных радикалов и взаимодействием с аскорбиновой кислотой (аскорбатом) и образованием радикалов аскорбата и полностью окисленной формы витамина С — дегидроаскорбата. Восстановление радикалов аскорбата и дегидроаскорбата, т. е. регенерация в аскорбиновую кислоту, осуществляется в митохондриях при участии митохондриальной НАДН-цитохром b_5 -редуктазы или митохондриальной НАДН-семидегидроаскорбатредуктазы, а в цитозоле клетки — при участии цитозольной НАДФН-дегидроаскорбатредуктазы или цитозольной глутатиондегидроаскорбатредуктазы.

Указанная регенерация радикалов аскорбата в аскорбиновую кислоту происходит при обязательном участии тиолового цикла или цикла α -липоевой кислоты. α -Липоевая кислота является уникальным соединением, так как ее восстановительный потенциал (-320 мВ) даже ниже по сравнению с таковым глутатиона (-280 мВ). Восстановленная форма α -липоевой кислоты способна без ферментов принимать участие в регенерации витамина С в организме, который, как указано выше, является эссенциальным для генерации витамина Е.

Доказательством участия липоевой кислоты в регенерации витамина Е является работа М. Podda и соавт. [26], которые показали, что мыши, получающие пищу, лишенную витамина Е, быстро теряли в массе и погибали. При добавлении в пищу липоевой кислоты из расчета $1,65$ г/кг животные сохраняли нормальную двигательную активность, не отмечалось снижения массы тела и других признаков недостаточности витамина Е.

Восстановленная α -липоевая кислота переводит (рециклирует) радикалы аскорбата в аскорбиновую кислоту. Помимо этого, α -липоевая кислота может взаимодействовать с другими соединениями, восстанавливая пул антиоксидантов в организме. С ее участием осуществляется регенерация окисленных тиоредоксина, глутатиона дисульфида, дегидроаскорбата. Наличие в организме такой системы, как токоферол—аскорбиновая кислота—тиоктовая кислота, обеспечивает ступенчатую диссипацию (рассеивание) высокой энергии, выделяющейся при восстановлении O_2 или рекомбинации перекисных радикалов, и создает возможность более гибкой регуляции и надежного гомеостаза окислительно-восстановительных процессов.

В поддержании антиоксидантного состояния клетки наряду с ферментами и указанными соединениями активное участие принимает убихинон или убиквиквинол, который является коферментом Q_{10} . Его восстановленная форма — убифенол (QH_2) — является активным антиоксидантом. Липоевая кислота необходима для генерации в мембранах клеток полувосстановленной формы убихинона — убисемихинона. Восстановление убисемихинона до убифенола или убихинона Q_{10} происходит в митохондриальной цепи переноса электронов.

Следовательно, липоевая кислота необходима для нормального функционирования цикла витамина Е, цикла витамина С и генерации убихинона Q_{10} , являющихся одними из основных звеньев системы антиоксидантной защиты организма. Именно этими свойствами липоевой кислоты можно объяснить ее наличие в составе клеточной мембраны, цитоплазме и внеклеточной жидкости (см. таблицу).

Перечисленные соединения, оказывающие антиоксидантное действие, в неодинаковом количестве содержатся в субклеточных фракциях клеток различных тканей организма. Так, в клеточных мембранах содержатся α -токоферол, убихиноны, α -липоевая (тиоктовая) кислота. В цитоплазме локализуются глутатион, супероксиддисмутаза, пероксиддисмутаза, ферритин, витамин С, α -липоевая (тиоктовая) кислота, а во внеклеточной жидкости — супероксиддисмутаза, витамин С, трансферрин, лактоферрин, α -липоевая (тиоктовая) кислота.

Распределение важнейших природных антиоксидантов в организме

Клеточные мембраны	α -Токоферол
	Убихиноны
Внеклеточная жидкость	α -Липоевая (тиоктовая) кислота
	Супероксиддисмутаза
	Витамин С
	Трансферрин
Цитоплазма	Лактоферрин
	α -Липоевая (тиоктовая) кислота
	Витамин С
	Глутатион
	Супероксиддисмутаза
	Пероксиддисмутаза
	Ферритин
	α -Липоевая (тиоктовая) кислота

В развитии поздних осложнений сахарного диабета участвует несколько механизмов, включая образование свободных радикалов. Увеличение количества конечных продуктов гликозилирования, повышение уровня свободных радикалов при истощении или недостаточности системы антиоксидантной защиты, повышение активности полиолового пути метаболизма глюкозы и изменение синтеза простаноидов способствуют развитию нерегулируемого окислительного стресса, который через активирование транскрипционного фактора Nf-kB непосредственно изменяет функцию многих генов, ответственных за синтез белков, являющихся компонентами клеток сосудистой стенки и других тканей организма.

Свободные радикалы независимо от механизма и источника их образования активируют транскрипционный фактор Nf-kB, ускоряют апоптоз и повышают образование окисленных ЛПНП.

Транскрипционный фактор Nf-kB играет важную роль и отвечает за многие реакции, суммарным действием которых является тромбогенная трансформация эндотелия сосудистой стенки. Фактор Nf-kB является своеобразным связывающим и обязательным мостиком или своеобразным первичным регулятором ответа на окислительный стресс, что сопровождается экспрессией различных генов, контролирующих синтез различных белков. Фактор Nf-kB опосредует высвобождение ФНО α и ИЛ-1 β , которые в свою очередь участвуют во многих процессах, приводящих, помимо изменений в сосудистой стенке, к дефициту секреции и действия инсулина и нарушению функции периферического нерва. Помимо активирования фактора Nf-kB при повышении уровня окислительного стресса, наблюдается изменение и других сигнальных путей, таких как p38 MAPK, NH_2 -терминальные Jun-киназы (JNK/SAPK), протеинкиназа C и конечные продукты гликозилирования — рецепторы к ним.

Влияние гипергликемии на повышение скорости и количества образования митохондриального супероксида опосредуется через активирование образования фактора Nf-kB [25]. Более того, эти же исследователи показали, что блокирование влияния гипергликемии на митохондриальное образование реактивных радикальных соединений кислорода (ROS) с помощью карбонилцианид-м-хлорфенилгидразона (CCCP), повышенной экспрессии белка, разобщающего окислительное фосфорилирование (UCP1), или Mn-супероксиддисмутазы (SOD2) сопровождается угнетением активности образования таких соединений, как Nf-kB, протеинкиназа C и конечные продукты гликозилирования.

Приведенные факторы показывают, что влияние гипергликемии и окислительного стресса на механизмы, участвующие в патогенезе сосудистых осложнений диабета, опосредуется через активирование транскрипционного фактора Nf-kB. Значение и роль фактора Nf-kB в механизмах патогенеза многих патологических процессов организма (диабет, атеросклероз, хронические воспалительные заболевания, иммунный ответ, апоптоз и др.) стали более понятными благодаря исследованиям по-

следних лет. Помимо гипергликемии и свободно-радикальных соединений кислорода, активирование Nf-kB наблюдается также под влиянием повышенного уровня незатерифицированных жирных кислот, ИЛ-1, ФНО α , повреждения ДНК, ультрафиолетового облучения, различных провоспалительных цитокинов, p38 MAPK, вирусной инфекции, комплексования конечных продуктов гликозилирования (КПГ) с соответствующими рецепторами.

Одной из основных, если не главных задач лечения сахарного диабета является борьба с окислительным стрессом и его производным карбонильным стрессом. Поэтому особое значение в лечении диабета имеет достаточное и своевременное применение антиоксидантных веществ (витамины E, A, C и липоевая кислота). Если антиоксидантная значимость витаминов E и C известна, и эти препараты достаточно широко применяют в клинической практике, то значимость липоевой кислоты как антиоксидантного соединения до последнего времени недооценивали.

Как уже отмечалось, нормальная функция цикла витаминов E и C возможна лишь при достаточном количестве в организме тиоктовой кислоты. Более того, установлено, что после взаимодействия инсулина со своим рецептором для трансдукции биологического действия инсулина наличие α -липоевой кислоты обязательно. Она принимает обязательное участие на уровне субстрата инсулинового рецептора 1 в активации киназ и образовании p85 и p110 (белки сигнальных путей действия инсулина) и последующей активации фосфатидилинозитол-3-киназного пути.

Наряду с этим тиоктовая (α -липоевая) кислота замедляет или даже останавливает конверсию вещества Амадори в реактивные карбонильные интермедиаты, которые являются агрессивными продуктами конечного гликозилирования. Дальнейшая судьба реактивных карбонильных интермедиатов двоякая. При участии периферических ферментов — редуказ (2-оксоальдегидредуктазы или альдегидредуктазы) эти интермедиаты превращаются в неактивные соединения, причем это действие редуказ усиливается в присутствии тиоктовой (α -липоевой) кислоты. Именно этим механизмом и объясняется известный эффект тиоктовой кислоты как своеобразного "чистильщика" свободных радикалов.

Диабетическая нейропатия является одним из самых частых сосудистых осложнений сахарного диабета. Вопросы классификации диабетической нейропатии, клинического течения и механизмы ее патогенеза были рассмотрены нами в предыдущих сообщениях [3].

Лечение диабетической нейропатии комплексное. Основным условием снижения скорости прогрессирования поздних осложнений сахарного диабета, включая нейропатию, является достижение у больных сахарным диабетом адекватной компенсации углеводного обмена и поддержание нормогликемии на протяжении длительного времени. Одним из обязательных компонентов комплексной терапии диабетической нейропатии является применение антиоксидантной терапии, которую по праву

можно отнести к патогенетической, так как роль участия свободных радикалов кислорода в патогенезе сахарного диабета и его осложнений в настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений. Современная антиоксидантная терапия представлена различными препаратами (препараты α -липоевой кислоты, α -токоферола, витамина С, селена и др.), которые широко применяют для лечения не только сахарного диабета, но и других системных заболеваний.

Механизм и степень выраженности антиоксидантного действия различных соединений зависят от того, в какой среде или структуре они реализуют свой антиоксидантный эффект. Так, витамин С обладает наибольшей растворимостью в полярных растворителях и реализует свой антиоксидантный эффект в плазме, межклеточной жидкости и на внеклеточном уровне. Некоторые исследователи причисляют его к представителям первой линии обороны от "агрессивных" реактивных соединений, обладающих высокой окислительной активностью. Плазматический слой клеточной мембраны, состоящий из фосфолипидов, может быть "защищен" от реактивных соединений соединениями второй линии обороны, к которым относятся жирорастворимые антиоксиданты — витамины Е и А. Что касается защиты внутриклеточных структур, то она должна осуществляться соединениями, которые могут растворяться как в воде, так и в жирах, поскольку они сначала должны проникнуть через клеточную мембрану и лишь затем раствориться в цитозоле. К таким веществам относят липоевую кислоту, считая, что она представляет собой третью линию антиоксидантной защиты. Это представление о 3 линиях антиоксидантной защиты и участии в их функционировании перечисленных витаминов очень схематично. Липоевая кислота, как указывалось выше, представлена во всех 3 средах: внеклеточной жидкости, мембране и цитозоле клетки. Более того, синтез соединений, обладающих антиоксидантными свойствами, может осуществляться не только внутри клеток, но и в митохондриях, а система антиоксидантной защиты представлена несколькими десятками соединений, которые в зависимости от их количества могут обладать не только антиоксидантными, но и прооксидантными свойствами.

Природные антиоксиданты, содержащиеся в продуктах питания, представлены многочисленной группой витаминов (витамины С, Е, А), а также флавоноидами, микроэлементами (коантиоксидантами) и другими соединениями. Такие микроэлементы, как Fe, Zn, Cu, Se, Co, Cr, Mo и I, являются жизненно необходимыми (эссенциальными), при отсутствии или недостатке которых нарушаются процессы роста и развития организма. Ко второй группе относятся Li, Br, Si, Va, Ni, Mn, B и F, которые принято называть условно-эссенциальными, так как их недостаток в организме проявляется различными нарушениями, но степень их выраженности значительно ниже по сравнению с клиническими признаками, развивающимися при недостатке эссенциальных микроэлементов. Среди эссенциальных микроэлементов наиболее выраженными антиоксидантными свойствами обладает

селен (Se); у остальных микроэлементов, включая Zn, эти свойства выражены в меньшей степени.

Тиоктовую (α -липоевую) кислоту (1,2-дителиолан-3-пентаноивую кислоту) более 40 лет используют для лечения диабетической нейропатии. Тиоктовая кислота представлена в качестве кофактора во многоферментных комплексах и митохондриальных ферментах, которые катализируют окислительное декарбоксилирование пирувата, α -кетоглутарата и других разветвленных α -кетокислот. Имеются достаточные доказательства возможности синтеза α -липоевой кислоты в митохондриях из октановой кислоты и соединений, содержащих серу. У человека не описано заболеваний, обусловленных недостаточностью липоевой кислоты. Как показали исследования, уровень липоевой кислоты в сыворотке крови снижен при некоторых заболеваниях (нейродермит, цирроз печени, псориаз, атеросклероз), а также при различных типах полинейропатии и сахарном диабете [32].

Молекула тиоктовой кислоты содержит дителиоловое кольцо в окисленной форме, наличие которого обеспечивает образование дигидролипоевой кислоты, которая, как и аскорбиновая кислота, способствует трансформации витамина Е в восстановленную форму. Этим объясняется свойство липоевой кислоты предупреждать развитие симптомов недостаточности витаминов С и Е. Восстановленная форма α -липоевой кислоты является сильным редуцантом и восстановителем регенерирующих окисленных антиоксидантов, таких как аскорбат, глутатион, коэнзим Q_{10} и витамин Е. Дигидролипоевая кислота может восстанавливать все эти антиоксиданты и участвует в процессах регенерации нескольких ферментов, включая липоамидредуктазу, глутатионредуктазу, тиоредоксинредуктазу, а также способствует регенерации убихинона (коэнзима Q_{10}) в плазматических мембранах.

Изучена биодоступность рацемической липоевой кислоты. Скорость T_{max} абсорбции составляет 0,5—1 ч пропорционально принятой дозе между 50 и 600 мг. Концентрация липоевой кислоты в крови одинакова при внутривенном введении ее R- или L-формы. Однако при пероральном приеме рацемической формы липоевой кислоты достоверно выше была концентрация R-липоевой кислоты под кривой и C_{max} по сравнению с ее S-формой. R-липоевая кислота усиливает синтез АТФ в работающей мышце сердца крысы, тогда как ее S-форма оставляет интактным указанный механизм образования АТФ. Установлено также, что липоевая кислота растворима в воде и жирах, но лучше абсорбируется при приеме ее внутрь в виде водных растворов по сравнению с галеновыми препаратами. Прием пищи уменьшает биодоступность липоевой кислоты, поэтому принимать препараты липоевой кислоты необходимо за 30 мин до приема пищи. Липоевая кислота метаболизируется в печени, легко абсорбируется из кишечника, транспортируется в клетки и восстанавливается до дигидролипоевой кислоты [29].

В материалах, опубликованных в 1999 г. [13], показано, что изотоп тиоктовой кислоты при введении животным накапливается в нервной ткани

при многократном приеме внутрь без предварительного внутривенного его введения. При этом концентрация препарата в крови была в 10 раз выше той, которая фиксировалась после однократной пероральной дозы. Более того, концентрация в нервной ткани превышала пиковый уровень тиоктацида в плазме крови. Полученные данные показали быструю абсорбцию тиоктовой кислоты из желудочно-кишечного тракта; при терапевтических концентрациях препарата имеется линейная кинетика; биодоступность препарата практически не изменяется при ухудшении перистальтики желудочно-кишечного тракта, в том числе при гастропарезе, который обычно встречается у больных сахарным диабетом; отсутствует взаимодействие с пероральными сахароснижающими препаратами.

Наряду с положительными эффектами было выявлено несколько нежелательных кинетических характеристик, которые позволяют классифицировать тиоктовую кислоту как препарат с "критической" биодоступностью. Об этом свидетельствуют следующие показатели: выраженный эффект первого прохождения через печень, во время которого более чем 70% абсорбированной в кишечнике субстанции метаболизируется; прием тиоктовой кислоты внутрь сочетается со значительной индивидуальной вариабельностью (уровень препарата в плазме различается не только у 2 больных, получивших одну и ту же дозу препарата, но и у одного и того же больного после приема одинаковой дозы, принятой в разное время; при этом уровень препарата в плазме крови может отличаться на 30%); значительное взаимодействие препарата с пищей; биодоступность тиоктовой кислоты может снижаться на 25% при приеме препарата с пищей.

Исходя из этих данных, был разработан препарат Thiostacid® 600 HR (в России этот препарат зарегистрирован как тиоктацид 600 БВ, или тиоктацид быстрого высвобождения), который быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, и у всех больных сохраняется постоянная абсорбция. Клинические исследования, в том числе ORPIL Study (см. ниже) показали, что новая лекарственная форма тиоктацида 600 HR или тиоктацида 600 БВ при приеме внутрь в суточной дозе 1800 мг дает такое же содержание препарата в нервной ткани, как это имеет место после 3-недельной инфузионной терапии с последующим приемом тиоктацида по 600 мг в день.

Липоевая кислота и ее лекарственная форма тиоктацид являются мощными природными антиоксидантами, причем редуцированная форма липоата оказывает более выраженное антиоксидантное действие по сравнению с ее окисленной формой. Так, липоевая кислота "инактивирует" пероксид водорода, синглетный кислород, гидроксильный радикал, нитрикоксидный радикал, гипохлорную кислоту, пероксинитрит и проявляет интактность в отношении пероксильного и супероксидного радикала, тогда как дигидролипоевая кислота "инактивирует" все перечисленные соединения, за исключением синглетного кислорода. Липоевая кислота является идеальным антиоксидантом. Основной формой липоевой кислоты, которая взаимодействует со свободными радикалами, является дигид-

ролипоевая кислота, хотя и окисленная форма липоевой кислоты также способна инактивировать свободные радикалы. Это универсальный "чистильщик" свободных радикалов, который осуществляет свое действие как в клеточной мембране, так и в клеточной цитоплазме, а наличие выраженного антиоксидантного эффекта обусловлено наличием в ее молекуле 2 тиоловых групп и способностью связывать молекулы радикалов и ионов металлов, входящих в состав ферментов — катализаторов окисления, и тем самым снижать ПОЛ.

Помимо того, что сама липоевая кислота является великолепным антиоксидантом, ее применение как *in vivo*, так и *in vitro* сопровождается повышением синтеза глутатиона, который в свою очередь также относится к важным водорастворимым эндогенным антиоксидантам [10, 20]. При этом, как показано *in vitro*, липоевая кислота поглощается клетками, подвергается восстановлению до дигидролипоевой кислоты, затем поступает в инкубационную среду, где восстанавливает цистин до цистеина. Клетки поглощают цистеин почти в 10 раз быстрее, чем цистин. Таким образом, для биосинтеза глутатиона под влиянием липоевой кислоты необходимо наличие цистеина. Глутатион участвует во многих физиологических процессах, включая детоксикацию ксенобиотиков, модулирование трансдукции биологического сигнала различных гормонов, метаболизм простагландинов и регуляцию иммунного ответа. Изучение сравнительного антиоксидантного действия α -липоевой кислоты (600 мг/день) и α -токоферола (400 МЕ/день) или их комбинации в течение более 2 мес на показатели окислительного стресса в организме практически здоровых лиц показало [22], что прием только липоевой кислоты сопровождается достоверным снижением содержания белка карбониллов (на 24%; $p < 0,0003$), экскреции с мочой изопропанов (на 22%; $p < 0,02$) и окисления ЛПНП (на 46%; $p < 0,05$), тогда как на фоне приема α -токоферола не отмечено влияния на окисление белков (содержание карбониллов в плазме не изменилось), но достоверно снизились экскреция F_2 -изопропанов (на 26%; $p = 0,0005$) и окисляемость ЛПНП (на 61%; $p = 0,003$). Дополнительный прием липоевой кислоты при лечении α -токоферолом не повлиял на показатели окислительного стресса по сравнению с показателями, полученными на фоне приема α -токоферола. Полученные данные показывают, что α -липоевая кислота обладает значительными антиоксидантными свойствами, что проявляется снижением окисления ЛПНП и экскреции F_2 -изопропанов с мочой.

Тиоктовая кислота занимает важное место в обеспечении энергетического обмена в организме. Она функционирует как коэнзим мультиэнзимных комплексов митохондрий, в том числе дегидразы пировиноградной кислоты — фермента, который катализирует преобразование пировиноградной кислоты в ацетил-КоА ("активный ацетат") с образованием НАДН. Образующийся в цитоплазме клеток при участии α -липоевой кислоты коэнзим А (КоА) ускоряет перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий, где происходит их окисление. В митохондриях тиоктовая ки-

слота способствует трансформации молочной кислоты в пировиноградную, препятствуя развитию метаболического ацидоза и жировой дистрофии печени. При этом β -дегидраза кетоглутарата, фермента цитратного цикла, катализирует преобразование β -кетоглутарата в сукцинил-КоА с образованием НАДН, а также дегидразы аминокислот, имеющих разветвленные цепи. Во всех перечисленных случаях α -липоевая кислота связана через α -аминовую группу остатка лизина с центральным компонентом ацилтрансферазы. Эти механизмы способствуют окислению глюкозы, улучшают процессы образования энергии и энергетический обмен.

У больных сахарным диабетом типа 2 дальнейшее повышение уровня гликемии в условиях глюкозотолерантного теста сопровождается снижением окисления глюкозы, сочетающимся с увеличением образования лактата и пирувата, что свидетельствует о недостаточности пируватдегидрогеназного комплекса [19]. Как отмечалось выше, липоевая кислота является кофактором пируватдегидрогеназного комплекса, α -кетоглутарата и дегидрогеназ α -кетокислот. При сахарном диабете имеется "скрытая" или "субклиническая" недостаточность указанных ферментов, которая выявляется при пероральном или внутривенном глюкозотолерантном тесте, а также при различных стрессовых ситуациях, сопровождающихся гипергликемией. При сахарном диабете скорость образования лактата в условиях глюкозотолерантного теста более выражена у больных с избыточной массой тела по сравнению с больными, имеющими нормальную массу тела. Данные, полученные T. Konrad и соавт. [19], указывают на то, что у больных сахарным диабетом типа 2 снижение окисления глюкозы происходит на фоне увеличения окисления жира, что не может быть объяснено наличием ожирения. Этот дефект невозможно исправить повышением уровня инсулина в крови. Назначение липоевой кислоты в таких ситуациях сопровождается снижением уровня лактата и пирувата в сыворотке крови и улучшением эффективности использования глюкозы у больных сахарным диабетом типа 2 как с избыточной, так и с нормальной массой тела.

Кроме того, липоевая кислота улучшает утилизацию глюкозы периферическими тканями, что подтверждается усилением транспорта глюкозы в мышцу и повышением синтеза гликогена как *in vitro*, так и *in vivo*. Тиоктовая кислота уменьшает инсулиновую резистентность в культуре мышечных клеток L6, в адипоцитах 3T3-L1, что сопровождается активированием ГЛЮТ-1 и фосфатидилинозитол-3-киназы, приводя к транслокации ГЛЮТ-4 из внутриклеточного пространства на мембрану клеток [12]. Как показали исследования R. Streeper и соавт. [33], внутриперитонеальное введение стереоизомеров липоевой кислоты (R- и S-формы липоевой кислоты) в различной степени влияет на метаболизм глюкозы у крыс Zucker с ожирением. Так, при остром введении R-липоевой кислоты инсулинопосредованный транспорт глюкозы увеличился на 64%, тогда как введение S-липоевой кислоты не влияло на транспорт глюкозы. Хроническое введение R-липоевой кислоты сопровождалось снижением содержания инсулина, но не влия-

ло на уровень неэтерифицированных жирных кислот в плазме крови. Более того, введение R-липоевой кислоты улучшало инсулинстимулированный синтез гликогена и окисление глюкозы. При хроническом введении R-липоевой кислоты количество ГЛЮТ-4 (основного глюкозного транспортера в тканях-мишенях) не изменялось, тогда как при введении S-липоевой кислоты их количество снижалось. Исследования V. Saengsirisuwan и соавт. [31] по изучению механизма сахароснижающего действия R-липоевой кислоты показали, что увеличение поглощения глюкозы скелетными мышцами крыс Zucker под влиянием липоевой кислоты (терапию проводили в течение 6 нед) практически такое же, как под влиянием 6-недельных физических упражнений (26–32%) или инсулина (29–30%). У животных, получавших только R-липоевую кислоту, на 19% снижался глюкозо-инсулиновый индекс (показатель увеличения чувствительности к инсулину), и эти показатели уменьшались на 44–48% при комбинации физической нагрузки и терапии липоевой кислотой. Улучшение инсулинопосредованного транспорта глюкозы под влиянием R-липоевой кислоты сочеталось со снижением уровня карбонильных белков (индекс окислительного стресса), а такое же улучшение транспорта глюкозы, наблюдаемое под влиянием физической нагрузки, сочеталось как со снижением содержания карбонильных белков, так и с увеличением уровня белка ГЛЮТ-4. Однако не выявлено взаимодействия между влиянием физической нагрузки и R-липоевой кислоты на уровень ГЛЮТ-4 и содержание карбонильных белков. Эти данные свидетельствуют о том, что физическая нагрузка и R-липоевая кислота оказывают дополняющее или адиктивное действие (не сочетающееся с влиянием на регуляцию ГЛЮТ-4) на улучшение чувствительности к инсулину в инсулинрезистентных скелетных мышцах крыс Zucker с ожирением. Клеточные механизмы действия липоевой кислоты на транспорт глюкозы в мышцах, видимо, ограничиваются только сигнальными факторами, уникально активирующими лишь транспорт глюкозы, не влияя при этом на другие механизмы и сигнальные пути, вовлеченные в синтез белка и его деградацию [34]. Определенным подтверждением предполагаемого механизма действия липоевой кислоты на поглощение глюкозы мышцами могут служить данные R. Eason и соавт. [8], которые показали, что липоевая кислота повышает поглощение глюкозы в четырехглавой мышце мышей ob/ob приблизительно на 300% без добавления инсулина и улучшает ответ на инсулин в инсулинрезистентных скелетных мышцах.

Такое эффективное влияние α -липоевой кислоты на углеводный обмен, с нашей точки зрения, можно объяснить исследованиями D. Konrad и соавт. [18], которые с помощью методик на культуре 3T3-L1 адипоцитов и L6 миоцитов показали, что антигипергликемический эффект α -липоевой кислоты обусловлен стимуляцией поглощения глюкозы непосредственным влиянием как на активирование, так и на транслокацию ГЛЮТ-4.

Имеется несколько опубликованных клинических работ, посвященных изучению влияния липоевой кислоты на поглощение глюкозы перифе-

рическими тканями у больных сахарным диабетом. Так, после внутривенного введения рацемической смеси липоевой кислоты в дозе 1000 мг у больных сахарным диабетом типа 2 наблюдалось статистически достоверное улучшение инсулинстимулированного распределения глюкозы в организме, подтвержденное применением клэмп-метода [15]. Инфузии липоевой кислоты по 500 мг ежедневно в течение 10 дней 20 больным сахарным диабетом типа 2 также показали достоверное улучшение утилизации глюкозы периферическими тканями [16]. Проведенное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование по изучению влияния пероральной терапии липоевой кислотой (длительность терапии 4 нед) больных сахарным диабетом типа 2 на течение заболевания показало, что на фоне проводимого лечения отмечалось улучшение компенсации углеводного обмена и повышение чувствительности к инсулину [17]. Применение липоевой кислоты в суточной дозе 1200 мг также в течение 4 нед сопровождалось не только статистически достоверным (на 27%) улучшением компенсации углеводного обмена у больных СД типа 2 с нормальной или избыточной массой тела, но и одновременным снижением у них концентрации лактата и пирувата в сыворотке крови.

Наряду с этим тиоктовая кислота оказывает гипополипидемическое действие, которое обусловлено ее влиянием на перенос ацильных групп жирных кислот в реакции окисления, при котором в процесс окислительного декарбоксилирования пировиноградная и кетоглутаровая кислоты превращаются в ацетил-КоА и сукцинил-КоА и двуокись углерода. В этом процессе окисленная форма α -липоевой кислоты переходит в восстановленную, затем описанный цикл повторяется. Благодаря своим антиоксидантным свойствам тиоктовая кислота ликвидирует (уничтожает) избыток свободных радикалов в организме, восстанавливает функцию митохондрий и улучшает утилизацию глюкозы периферическими тканями. Этими механизмами обеспечивается снижение образования конечных продуктов гликозилирования и улучшение обменных процессов в тканях, в том числе в нервной системе. Выше отмечалось, что тиоктовая кислота легко проходит клеточные мембраны, хорошо растворяется как в полярных, так и в неполярных средах, что и обеспечивает ее присутствие в межклеточной жидкости, мембранах и цитозоле клеток.

Следует остановиться еще на одном аспекте влияния липоевой кислоты не только на углеводный обмен, но и на патогенез сосудистых осложнений диабета. Многолетние исследования как в эксперименте, так и в клинике показали, что хроническая гипергликемия и глюкозотоксичность участвуют в патогенезе сосудистых осложнений диабета посредством влияния на 3 звена их патогенеза: активирование изоформ протеинкиназы С, полиолового пути обмена глюкозы и повышение скорости образования КПГ. Наряду с этими тремя повреждающими факторами в патогенезе диабета и его осложнений большое значение отводили окислительному стрессу и повышенному образованию в организме свободных радикалов кислорода. Профилактика сосудистых осложнений диабета до на-

стоящего времени базируется на разработке лекарственных препаратов и других технологий, позволяющих ликвидировать хроническую гипергликемию, а вместе с этим и все другие сопряженные с ней процессы, участвующие в развитии сосудистых осложнений.

М. Morcos и соавт. [24] провели важное исследование продолжительностью 18 мес по изучению влияния α -липоевой кислоты на прогрессирование повреждения эндотелиальных клеток и нефропатию у 84 больных сахарным диабетом. Контрольная группа (больные не получали α -липоевую кислоту) была представлена 49 больными (34 больных с диабетом типа 1 и 15 — с диабетом типа 2). 35 больным (20 больных с сахарным диабетом типа 1 и 15 — типа 2) проводили терапию α -липоевой кислотой в суточной дозе 600 мг. В течение всего периода наблюдения у больных обеих групп поддерживали стабильное состояние углеводного обмена. Через 18 мес наблюдения содержание тромбомодулина в плазме крови увеличилось с $35,9 \pm 9,5$ до $39,7 \pm 9,9$ нг/л ($p < 0,01$), а экскреция альбумина с мочой — с $21,2 \pm 29,5$ до $36,9 \pm 60,6$ нг/л ($p < 0,05$). У больных, получавших лечение α -липоевой кислотой, концентрация тромбомодулина в плазме крови снизилась с $37,5 \pm 16,2$ до $30,0 \pm 14,5$ нг/л ($p < 0,01$), а экскреция альбумина с мочой на фоне терапии не изменилась. Результаты проведенного исследования подтверждают, что окислительному стрессу принадлежит центральное место в патогенезе диабетической нефропатии, а применением антиоксидантов возможно замедлить прогрессирование диабета и его поздних осложнений.

Исследования последних 3 лет позволяют по-новому оценить возможность профилактики сосудистых осложнений диабета. Так, Т. Nishikawa и соавт. [25] показали, что нормализацией образования митохондриального супероксид-аниона блокируются три основных механизма, участвующих в развитии сосудистых осложнений. Значение нормализации образования митохондриального супероксид-аниона, которое повышено при сахарном диабете, было блестяще продемонстрировано в недавней работе А. Midaoui и соавт. [23]. Эти исследователи показали, что хроническое назначение глюкозы крысам сопровождается повышением АД на 29%, увеличением гликемии на 30%, повышением инсулинемии на 286% и увеличением индекса инсулинорезистентности на 408% при одновременном увеличении образования супероксид-аниона в митохондриях сердечной мышцы и повышении на 63% содержания КПГ в аорте. Назначение липоевой кислоты в диете таких крыс полностью предупреждает увеличение АД, содержания КПГ в аорте и образование супероксид-аниона в сердечных митохондриях. На фоне приема липоевой кислоты у животных снижались уровень инсулина в плазме крови и индекс инсулиновой резистентности. Эта работа интересна в двух аспектах. Установлено, что α -липоевая кислота не только является антиоксидантом, но и дает антигипергликемический, антигипертензивный эффект и, нормализуя образование митохондриального супероксид-аниона, блокирует образование ПКГ, снижает инсулинорезистентность и, вероятнее всего, предупреждает раз-

витие сосудистых осложнений диабета. Экспериментальное исследование А. Midaoui и соавт. [23] и клинические наблюдения М. Morcos и соавт. [24] показывают, что окислительный стресс, видимо, является центральным звеном патогенеза диабета и его поздних осложнений, а применение α -липоевой кислоты можно расценивать как патогенетическую терапию.

Исследования *in vitro* показывают, что липоевая и дигидролипоевая кислоты ингибируют активирование фактора NF- κ B, вызванное форболовыми эфирами, пероксидным гидрогеном или ФНО α . Липоевая кислота в клинически релевантных дозах (от 50 до 250 мкгМ) подавляет дозозависимую экспрессию адгезивных молекул ICAM-1 и VCAM-1 [28]. Такое действие липоевой кислоты может давать профилактический и терапевтический эффект при использовании в клинике для профилактики сосудистых и воспалительных заболеваний, вызванных избытком ПКГ и свободных радикалов, что постоянно имеет место при сахарном диабете. Об этом свидетельствуют данные М. Hofmann и соавт. [14], которые показали, что 3-дневное введение липоевой кислоты в дозе 600 мг снижает показатели окислительного стресса и уменьшает степень активации фактора NF- κ B, что свидетельствует о возможности ее применения для нормализации функции эндотелия, дисфункция которого постоянно имеется у больных сахарным диабетом. Более того, α -липоевая кислота угнетает экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках аорты человека и адгезию моноцитов посредством ингибирования I κ B/NF- κ B-сигнальных путей [35]. Исходя из этого, можно предположить, α -липоевая кислота может также влиять на экспрессию многих NF- κ B-зависимых провоспалительных генов, к которым относятся ИЛ-1, ИЛ-5, ФНО α , в различных клетках, таких как лимфоидные клетки, моноциты и эндотелиальные клетки.

Следует отметить пионерскую работу Т. Heitzer и соавт. [11], которые впервые показали, что терапевтические дозы липоевой кислоты (0,2 мМ) улучшают эндотелийзависимую и NO-опосредованную вазодилатацию у больных сахарным диабетом. Для получения такого же эффекта с помощью аскорбиновой кислоты необходимо применить суперфизиологические (1 и 10 мМ) ее концентрации. Полученные данные подтверждают, что свободные радикалы ответственны за развитие дисфункции эндотелия, наблюдаемой у больных диабетом, а терапевтическое применение липоевой кислоты уменьшает или ликвидирует имеющуюся сниженную биодоступность оксида азота.

Суммируя приведенные выше данные, можно отметить, что α -липоевая кислота оказывает влияние на организм, включая нервную систему, посредством нескольких механизмов, приводя к защите ДНК от повреждения ее синглетным кислородом как посредством увеличения концентрации внутриклеточного глутатиона, так и генерацией других антиоксидантов — аскорбата и витамина Е; улучшению нарушенного эндоневрального кровотока; восстановлению дефицита глутатиона в нервах; снижению концентрации конъюгированных диенов, образовавшихся в процессе ПОЛ; восста-

новлению аксонального транспорта с повышением скорости проведения возбуждения по нервам; улучшению дисфункции эндотелия и восстановлению NO-зависимой вазодилатации сосудов; ингибированию активности фактора транскрипции (NF- κ B) в условиях повышенного тонуса симпатической нервной системы (характерного проявления диабетической автономной нейропатии); повышению хелаторного эффекта многих микроэлементов, участвующих в метаболизме нервного волокна; проведении нервного импульса, обмене микроэлементов (магния, железа, селена, меди, цинка и др.), механизмах развития и состояния окислительного стресса; снижению скорости гликозилирования матричных белков эндотелия у больных сахарным диабетом, улучшая функцию *vasa nervorum* и эндоневральную перфузию, снижая тем самым ишемию нервных волокон; восстановлению или улучшению температурной; вибрационной, болевой чувствительности и коррекции дисфункции автономной нервной системы; улучшению функции жизненно важных органов (печени, почек, сердечно-сосудистой системы и др.).

Тиоктовая кислота играет важную роль в профилактике диабетической нейропатии. Это действие, как представлено выше, опосредуется многими механизмами, в частности ее влиянием на дисфункцию эндотелия. Наряду с этим тиоктовая кислота предохраняет нервные волокна от продуктов окислительного стресса, улучшает трофическую функцию нервной системы, что проявляется восстановлением содержания нейропептидов (нейропептида Y и вещества P) в спинно-мозговой жидкости, улучшает эндоневральное поглощение глюкозы и повышает активность ферментов антиоксидантной защиты, таких как супероксиддисмутаза и супероксидкаталаза, а также улучшает микроциркуляцию [9] у больных с периферической диабетической нейропатией. Более того, парентеральное введение α -липоевой кислоты больным сахарным диабетом типа 2 сопровождается улучшением инсулининдуцированной утилизации глюкозы и снижением степени инсулиновой резистентности [16].

Тиоктовая (α -липоевая) кислота широко применяется в лечении диабета и его поздних осложнений, в том числе при нейропатии. В России зарегистрированы и имеются в продаже следующие препараты α -липоевой кислоты: тиоктацид, берлитион, эспа-липон и тиогама.

Первым широкомасштабным исследованием по изучению эффективности препарата α -липоевой кислоты было плацебо-контролируемое двойное слепое исследование ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy), в котором участвовали 328 больных из 38 центров [36]. Препарат α -липоевой кислоты (тиоктацид) назначали в виде инфузий в 3 дозах (100, 600 мг и 1200 мг). В исследование были включены больные, страдающие сахарным диабетом типа 2 с клиническими симптомами симметричной дистальной нейропатии (снижение сухожильных рефлексов, тепловой, вибрационной и тактильной чувствительности, при наличии хотя бы одного характерного симптома на стопах — жжение, парестезии, онемение), которые затем были рандомизированы на 4 группы. Больные первых

3 групп получали указанные дозы тиоктацида (100, 600 и 1200 мг), а 4-й группы — плацебо. Терапия тиоктацидом в течение 3 нед сопровождалась выраженным уменьшением клинических проявлений нейропатии. Начиная с 5-го дня у больных, получавших препарат в дозе 600 мг, наблюдалось значительное улучшение состояния (уменьшение боли, жжения, парестезии и чувства онемения) по сравнению с больными, получающими плацебо. Подобный эффект отмечен у больных всех 3 групп, но наиболее выраженным он был в группе получавших по 600 мг тиоктацида. Эффект приема тиоктацида в дозе 100 мг не отличался от плацебо. Наибольшее число лиц, положительно ответивших на терапию тиоктацидом (успех лечения 82,5%), было в группе больных, получавших терапию тиоктацидом в дозе 600 мг. В группе больных, получавших препарат в дозе 1200 мг, увеличивалось число таких побочных эффектов, как головная боль, тошнота и рвота. Частота побочных эффектов составляла 32,6% при дозе препарата 1200 мг, 18,2% — 600 мг, 13,5% — 100 мг и 20,7% — на фоне приема плацебо. Исходя из результатов проведенных исследований, видно, что оптимальная эффективность лечения достигается при парентеральном введении тиоктацида в дозе 600 мг, а побочные эффекты при этом встречаются с такой же частотой, что и в группе больных, получавших плацебо. Однако в исследовании ALADIN оценку эффективности терапии проводили только по количеству симптомов без объективного тестирования функции нервов, что требовало проведения дальнейших исследований.

Основной целью последующего исследования — ALADIN II [27] была оценка влияния длительного (в течение 2 лет) применения тиоктацида на течение клинических проявлений нейропатии и динамику электрофизиологических показателей нейропатии у 65 больных сахарным диабетом типов 1 и 2. После рандомизации больные получали тиоктацид по 600 мг (1-я группа; $n = 27$), 1200 мг (2-я группа; $n = 18$) и плацебо (3-я группа; $n = 20$). Первичное обследование больных не выявило различия в показателях функции периферических нервов. После 2 лет лечения в группе больных, получавших тиоктацид в суточной дозе 1200 мг, скорость проведения сенсорных импульсов по малоберцовому нерву возросла на $3,8 \pm 4,4$ м/с, у больных, получавших 600 мг тиоктацида, — на $3,0 \pm 3,0$ м/с, а у больных, получавших плацебо, снизилась на $0,1 \pm 4,8$ м/с; скорость проведения по двигательному большеберцовому нерву увеличилась на $1,2 \pm 3,8$ м/с; снизилась на $0,3 \pm 5,2$ и $1,5 \pm 2,9$ м/с соответственно. Переносимость тиоктацида в дозах 600 и 1200 мг была хорошей или очень хорошей у 89 и 94% соответственно, в группе лиц, получавших плацебо, все пациенты хорошо переносили лечение. Частота побочных эффектов у больных, принимавших тиоктацид и плацебо, была практически одинаковой. Метаболические показатели на фоне приема препарата и плацебо оставались относительно стабильными на протяжении всего исследования. Ни по одному из оцениваемых лабораторных показателей значимых различий между группами не выявлено. Несмотря на большую разницу в результа-

тах, полученных в различных центрах, данные электрофизиологических исследований показали достоверное улучшение у больных, получавших терапию тиоктацидом, по сравнению с группой плацебо. В этом исследовании была продемонстрирована возможность достижения хорошего терапевтического эффекта при пероральной терапии тиоктацидом без предварительного парентерального введения тиоктацида в течение нескольких недель.

Влияние более высоких доз тиоктацида (1800 мг) на течение диабетической нейропатии было изучено в исследовании ALADIN III, в котором участвовало 509 больных сахарным диабетом типа 2 с симптомами сенсорной полинейропатии [38]. Это плацебо-контролируемое исследование, в котором больные методом случайной выборки были разделены на 3 группы: в 1-ю группу было включено 167 больных, которым в течение 3 нед внутривенно вводили 600 мг тиоктацида (триметамоловой соли тиоктовой кислоты). Далее больные получали тиоктацид перорально в течение 3 нед в суточной дозе 1800 мг (по 600 мг 3 раза в день) в течение 6 мес; 2-я группа была представлена 174 пациентами, которым, как и больным 1-й группы, вначале внутривенно вводили 600 мг тиоктацида в течение 3 нед, а затем, в течение последующих 6 мес — плацебо; 3-я группа была представлена 168 больными, которые в течение первых 3 нед получали плацебо внутривенно, а затем в течение 6 мес — перорально 3 раза в день.

Исследование показало, что терапия тиоктацидом в дозе 600 мг внутривенно в течение 3 нед сопровождается достоверным улучшением показателей по шкале нейропатических расстройств (NDS), основанной на оценке объективных показателей функции периферических нервов. После первых 3 нед лечения общий балл по шкале нейропатических расстройств (Neuropathy impairment score — NIS), включающей в себя оценку рефлекторной дуги, вибрационной и температурной чувствительности пальцев, у пациентов 1-й и 2-й групп снижался в большей степени, чем в группе больных, получавших плацебо. Так, общий балл по NIS через 19 дней лечения в 1-й группе больных снизился на $4,34 \pm 0,35$, тогда как в группе больных, получавших внутривенно и внутрь плацебо, — на $3,49 \pm 0,58$ балла ($p = 0,02$). Через 7 мес после начала лечения у больных 1-й группы показатель NIS снизился на $5,82 \pm 0,73$ балла, 2-й — на $5,76 \pm 0,69$ балла и 3-й — на $4,37 \pm 0,83$ балла. Таким образом, терапия тиоктацидом по 600 мг внутривенно в течение 3 нед и далее по 600 мг per os в течение 6 мес достоверно приводила к улучшению объективных проявлений нейропатии по сравнению с группой больных, получавших плацебо. Однако практически не отмечалось влияния на течение субъективных проявлений диабетической нейропатии, что было обусловлено отсутствием количественной оценки изменений, регистрируемых в различных центрах. Этот недостаток был учтен в исследовании ORPIL (Oral Pilot study), целью которого была оценка эффективности и безопасности высоких доз тиоктацида (1800 мг в день per os в течение 3 нед) при лечении диабетической нейропатии у 24 больных [30]. Следует подчеркнуть, что особен-

ность данного исследования состояла в том, что для лечения больных была использована новая лекарственная форма тиоктацида — Thiostacid® 600 HR, при применении которого по 1 таблетке 3 раза в день достигается такая же биодоступность, как при внутривенной инфузии такой же дозы. Результаты исследования ORPIL показали, что положительный эффект тиоктацида в дозе 600 мг при перентеральном его введении адекватен эффекту при пероральном приеме препарата в суточной дозе 1800 мг в течение 3 нед. Проведенная терапия высокими дозами тиоктацида сопровождалась достоверным улучшением как объективных, так и субъективных симптомов диабетической нейропатии по сравнению с группой больных, получавших плацебо.

В обзоре, посвященном обсуждению всех исследований (15 клинических испытаний, включая 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований: ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, DEKAN), проведенных в Германии по лечению диабетической полинейропатии, D. Ziegler и соавт. [39] представили следующие клинические и практически важные выводы: 1) внутривенная терапия тиоктацидом по 600 мг в течение 3 нед снижает степень выраженности всех основных симптомов диабетической нейропатии. Такой же эффект достигается применением внутрь 1800 мг тиоктацида HR; 2) достигнутое улучшение касается улучшения нейропатического дефицита; 3) терапия тиоктацидом в течение 4–7 мес способствует снижению выраженности нейропатического дефицита и кардиальной автономной нейропатии; 4) данные свидетельствуют о возможности улучшения в течение длительного времени проводимости нервного импульса по чувствительным и двигательным нервам нижних конечностей.

Продолжением исследований по изучению влияния тиоктацида на течение диабетической сенсорной полинейропатии было многоцентровое двойное слепое исследование, получившее название Sydney [21]. Больные со стабильным течением сахарного диабета, имевшие умеренно выраженную II стадию диабетической сенсорной нейропатии, были рандомизированы на 2 группы. Больным 1-й группы ($n = 60$) проводили терапию внутривенными ежедневными (5 инфузий в неделю) инфузиями по 600 мг α -липоевой кислоты (тиоктацида) в течение 3 нед, а больным 2-й группы ($n = 60$) — по той же схеме проводили терапию плацебо. Оценку эффективности неврологических симптомов проводили по шкале TSS. У больных, получавших терапию тиоктацидом, отмечено быстрое и значительное улучшение симптомов диабетической полинейропатии (нейропатических сенсорных симптомов): у 80% при обследовании общепринятыми методами и у 66,7% при обследовании неврологическими методами (рефлексы, скорость проведения возбуждения по нервам и др.). У больных, получавших плацебо, улучшение выявлено в 8,3 и 1,7% случаев соответственно ($p < 0,001$).

Под влиянием внутривенных инфузий тиоктацида или трометамоловой соли тиоктовой кислоты у больных сахарным диабетом типа 2 с диабетической полинейропатией И. А. Строков и соавт. [7]

наблюдали достоверное увеличение скорости распространения возбуждения по чувствительным нервам, тогда как по волокнам двигательных нервов достоверных изменений в скорости распространения возбуждения не получено. Наряду с этим у больных, получавших терапию тиоктацидом, отмечено достоверное снижение уровня малонового диальдегида в плазме крови, тогда как у больных, получавших плацебо, эти показатели остались без изменений.

Отмечено положительное влияние α -липоевой кислоты не только на течение диабетической полинейропатии, но и на кардиальную автономную нейропатию, что подтверждено исследованием DEKAN (Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathy), в котором участвовало 73 больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с кардиальной автономной нейропатией [37], из которых 39 получали тиоктацид по 200 мг 4 раза в день и 34 — плацебо. Терапию тиоктацидом в суточной дозе 800 мг или плацебо проводили в течение 4 мес. Изменения в течении кардиальной автономной нейропатии выявляли мониторингом чувствительных показателей, включая определение вариабельности сердечного ритма. Другие изучаемые показатели, такие как уровень гликозилированного гемоглобина, АД, частота пульса и др., практически не изменялись в период наблюдения.

Терапия α -липоевой кислотой сопровождалась статистически достоверным снижением клинических проявлений кардиальной автономной нейропатии (с 24,1 до 17,2%), тогда как в группе плацебо частота клинических проявлений кардиальной автономной нейропатии увеличилась на 3,6%, что, вероятно, является следствием усиления утилизации глюкозы в нервных структурах, обеспечивающих работу сердца.

Клиническое применение тиоктацида и других препаратов тиоктовой кислоты (берлитион, эспалипон, тиогамма) показывает, что у больных сахарным диабетом на фоне их применения наблюдается достоверное уменьшение клинических проявлений нейропатии. Положительное влияние тиоктацида на течение диабетической полинейропатии отмечено и нами [1] при его применении в дозе 600 мг внутривенно в течение 3 нед с последующим продолжением его приема per os в суточной дозе 600–1200 мг еще в течение 3–4 мес.

Таким образом, препараты тиоктовой (α -липоевой) кислоты должны занять соответствующее место в комплексной терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Хасанова Э. Р., Мкртумян А. М., Кремминская В. М. // Клин. фармакол. и тер. — 1998. — Т. 7, № 2. — С. 78–82.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 29–34.
3. Балаболкин М. И., Кремминская В. М. // Журн. неврол. и психиатр. — 2000. — № 10. — С. 57–64.
4. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремминская В. М. // Кардиология. — 2000. — № 10. — С. 74–87.
5. Балаболкин М. И. // Мед. кафедра. — 2004. — № 1 (9). — С. 48–57.
6. Барсель В. А., Щедрин И. С., Вахляев В. Д. и др. // Кардиология. — 1998. — № 5. — С. 18–20.

7. Строков И. А., Яхно Н. Н., Аметов А. С. и др. // Новые лекарства и новости фармакотер. — 1999. — № 5. — С. 37–40.
8. Eason R. C., Archer H. E., Akhtar S., Bailey C. J. // Diabet. Obes. Metab. — 2002. — Vol. 4. — P. 29–35.
9. Haak E., Usadel K. H., Kusterer K. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2000. — Vol. 108. — P. 168–174.
10. Han D., Handelman G., Marcocci L. et al. // Biofactors. — 1997. — Vol. 6. — P. 321–325.
11. Heitzer T., Finckh B., Albers S. et al. // Free Rad. Biol. Med. — 2001. — Vol. 31. — P. 53–61.
12. Henrikson E. J., Jacob S., Streeper R. S. et al. // Life Sci. — 1997. — Vol. 61. — P. 805–812.
13. Hermann R. // Münch. med. Wschr. — 1999. — Bd 141. — S. 1–5.
14. Hofmann M. A., Schiekofer S., Kanitz M. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — P. 222–232.
15. Jacob S., Henriksen E. J., Schiemann A. L. et al. // Arzneimittelforschung. — 1995. — Bd 45. — S. 872–877.
16. Jacob S., Henriksen E. J., Tritschler H. J. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 284–288.
17. Jacob S., Ruus P., Hermann R. et al. // Free Rad. Biol. Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 309–314.
18. Konrad D., Somwar R., Sweeney G. et al. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 1464–1471.
19. Konrad T., Vicini P., Kusterer K. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 280–285.
20. Kozlov A. V., Gille L., Stanick K., Nohl H. // Arch. Biochem. — 1999. — Vol. 363. — P. 148–153.
21. Low P. A., Dyck P. J., Ziegler D. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — Suppl. 2. — P. 334.
22. Marangon K., Devaraj S., Tirosh O. et al. // Free Rad. Biol. Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 1114–1121.
23. Midaoui A. E., Elimadi A., Wu L. et al. // Am. J. Hypertens. — 2003. — Vol. 16. — P. 173–179.
24. Morcos M., Borcea V., Isermann B. et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 52. — P. 175–183.
25. Nishikawa T., Edelstein D., Du X. L. et al. // Nature. — 2000. — Vol. 404. — P. 787–790.
26. Podda M., Tritschler H. J., Ulrich H., Packer L. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1994. — Vol. 204. — P. 98–104.
27. Reljanovic M., Reichel G., Lobisch M. et al. // Free Rad. Res. — 1999. — Vol. 31. — P. 171–179.
28. Roy S., Sen C. K., Kobuchi H., Packer L. // Free Rad. Biol. Med. — 1998. — Vol. 25. — P. 229–233.
29. Roy S., Sen C. K., Tritschler H. J., Packer L. // Biochem. Pharmacol. — 1997. — Vol. 53. — P. 393–399.
30. Ruhnau K. J., Meissner H. P., Finn J. R. et al. // Diabet. Med. — 1999. — Vol. 16. — P. 1040–1043.
31. Saengsirisuwan V., Kinnick T. R., Schmit M. B., Henriksen E. J. // J. Appl. Physiol. — 2001. — Vol. 91. — P. 145–153.
32. Shigeta Y., Hiraizumi G., Wada M. et al. // J. Vitaminol. — 1961. — Vol. 7. — P. 47–52.
33. Streeper R. S., Henriksen E. J., Jacob S. et al. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273. — P. D185–D194.
34. Weinstein R. B., Tritschler H. S., Henriksen E. J. // Free Rad. Biol. Med. — 2001. — Vol. 30. — P. 383–388.
35. Zhang W.-J., Frei B. // FASEB J. — 2001. — Vol. 15. — P. 2423–2432.
36. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425–1433.
37. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 369–373.
38. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1296–1301.
39. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F. A. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1999. — Vol. 107. — P. 421–430.

Поступила 04.10.04

© А. Л. ДАВИДОВ, Л. Ю. БАРАНОВА, 2005

УДК 616.379-008.64-07:616.127-076.4-091.8

А. Л. Давыдов, Л. Ю. Баранова

ОСОБЕННОСТИ ГИСТО- И УЛЬТРАСТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МИОКАРДА И СТЕНКИ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Московский государственный медико-стоматологический университет

Изучены гисто- и ультраструктурные особенности поражения миокарда и сосудов у 27 больных (15 мужчин и 12 женщин), страдающих СД типа 2, ИБС и облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Исследовали прижизненные эндомикардиальные биоптаты, интраоперационные биоптаты артерий голени, взятые в пределах здоровых тканей во время операции ампутации конечности, и участки неинфарктных зон миокарда левого желудочка, полученные на аутопсии у 32 умерших от осложнений атеросклероза.

Было установлено, что нарушение ультраструктурной организации миокарда при СД типа 2 в первую очередь касается структур, ответственных за энергетический и пластический обмен в кардиомиоцитах. При этом наиболее выраженные функциональные изменения связаны с диастолической функцией сердца. Морфологическая картина повреждения эндотелиоцитов, рабочих клеток миокарда и ультраструктурная организация микрососудов у больных СД типа 2 имела прямую зависимость от выраженности гормонально-метаболических нарушений, особенно гиперинсулинемии и гипергликемии. Выявленные нами изменения в системе микроциркуляции при СД типа 2 были настолько значительными, что наличие стенозов коронарных артерий уже не усугубляло характерных изменений архитектоники и функции кардиомиоцитов.

Ключевые слова: диабетическое сердце, диабетическая кардиомиопатия, морфология миокарда, эндокардиальные биоптаты, биоптаты артерий голени, гипергликемия, гиперинсулинемия, кардиомиоцит, апоптоз, фенестрированные капилляры.

The histo- and ultrastructural characteristics of myocardial and vascular lesions were studied in 27 patients (15 males and 12 females) with type 2 diabetes mellitus (DM), coronary heart disease (CHD), and atherosclerosis obliterans of lower extremity vessels. The life-time endomyocardial biopsy specimens, intraoperative leg arterial biopsy specimens taken from intact tissues during leg amputation and non-infarction areas of the left ventricular myocardium, autopsically taken from 32 patients who had died from complications due to atherosclerosis were examined. Myocardial ultrastructural derangement in type 2 DM was found to primarily affect the structures responsible for the energy and plastic metabolism in the cardiomyocytes. Moreover, the most pronounced functional changes were associated with cardiac diastolic function. The morphological pattern of damage to endotheliocytes, working cells of the myocardium and the ultrastructural organization of microvessels in patients with type 2 DM are directly related to the severity of hormone metabolic disorders, hyperinsulinemia and hyperglycemia in particular. The changes found in the microcirculatory system in type 2 DM were pronounced to the extent that the presence of coronary artery stenoses aggravated the typical changes in the architectonics and cardiomyocyte functions no longer.

Key words: diabetic heart, diabetic cardiomyopathy, myocardial morphology, endocardial biopsy specimens, leg arterial biopsy specimens, hyperglycemia, hyperinsulinemia, cardiomyocyte, apoptosis, fenestrated capillaries.

В настоящее время известно, что поражение миокарда при сахарном диабете (СД) типа 2 определяется не только атеросклеротическим поражением коронарных артерий, но и наличием специфических изменений, свойственных "поздним" осложнениям диабета (микроангиопатия, нейропатия) [5, 6]. Однако имеются данные о том, что при отсутствии коронарного атеросклероза у больных СД типа 2 также могут отмечаться серьезные повреждения сердечной мышцы, вплоть до возникновения сердечной недостаточности [1, 4]; их происхождение до конца не изучено.

Показано, что атеросклеротические изменения у больных СД типа 2 встречаются довольно часто, наблюдаются у 60—100% больных СД этого типа на разных стадиях заболевания и в различных возрастных группах, поражают большое количество артерий и являются основной причиной инвалидизации и смертности больных [2, 13]. Отмечено, что при ишемической/коронарной болезни сердца (ИБС/КБС) наличие СД не только отягощает общее течение заболевания, но и способствует возникновению угрожающих жизни состояний, таких как сердечные аритмии и инфаркт миокарда [3, 14].

В последние годы многие исследователи указывают на то, что атеросклероз не имеет однозначного патогенеза, вернее, его проявления являются результатом многоуровневых каскадных взаимодействий, в которых участвуют эндотелиальные клетки артериальной стенки, гемодинамическая среда, компоненты крови, медиаторы воспаления, локальные факторы защиты и агрессии [1, 12]. Некоторые из этих факторов открыты совсем недавно (адипонектин, резистин, гомотеин) и их атерогенный потенциал активно изучается, другие генетически детерминированы [4, 6, 9].

Вместе с тем, несмотря на большое количество исследований в этом направлении, пато- и морфогенез диабетического поражения сердца и сосудов остается недостаточно изученным. Мало данных о влиянии гормонально-метаболических нарушений на характер морфологических изменений миокарда, структуру и функцию эндотелия.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинко-морфологического состояния и особенностей ультраструктурной организации миокарда и стенки артерий крупного и среднего калибра у больных СД типа 2 при наличии стенозирующего коронарного атеросклероза и без него.

Материалы и методы

Гисто- и ультраструктурные особенности поражения миокарда и сосудов изучены у 27 больных, имеющих клинические признаки СД типа 2 и ИБС (18 мужчин и 9 женщин; средний возраст $52,0 \pm 2,5$ года).

У 7 больных СД типа 2 (2 мужчин и 5 женщин; средний возраст $52,0 \pm 1,3$ года; средняя продолжительность СД $3,6 \pm 0,8$ года) исследованы эндомиокардиальные биоптаты. Биоптаты были получены с дифференциально-диагностической целью во время коронаро- и вентрикулографии. 3 больных имели значимые стенозы 1 и 2 ветвей коронарных артерий до 50—75% от их просвета; у 4 больных

стенозы коронарных артерий не превышали 30—40% и не относились к числу значимых.

У всех пациентов наблюдалась легкая или среднетяжелая форма СД типа 2. Течение диабета было компенсировано пероральным приемом препаратов группы сульфонилмочевины в дозе 0,01—0,015 г/сут. Содержание гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составляло $7,29 \pm 0,21\%$, гликемия натощак не выше 9 ммоль/л, гликемия в течение дня не выше 10 ммоль/л, глюкозурия $28,62 \pm 3,12$ г/сут, явления кетоза отсутствовали.

У 20 больных (13 мужчин и 7 женщин), страдающих облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, исследованы интраоперационные биоптаты артерий голени, взятые в пределах здоровых тканей во время выполнения операций ампутации конечности. Из них 13 пациентам (7 мужчинам и 6 женщинам) был поставлен диагноз атеросклероза сосудов нижних конечностей с нарушением магистрального кровотока III степени в сочетании с СД типа 2 и поздними осложнениями диабета, а 7 пациентов (6 мужчин и 1 женщина) не имели клинических признаков патологии углеводного обмена. Средний возраст больных в данной группе составил $50,0 \pm 4,5$ года, длительность СД типа 2 — $4,9 \pm 1,8$ года.

Также были изучены участки неинфарктных зон миокарда левого желудочка, полученные на аутопсии у 32 умерших от разных причин (20 мужчин и 12 женщин), в основном связанных с осложнениями атеросклеротического поражения коронарных и мозговых артерий (инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, тромбоз коронарных артерий, ишемический инсульт). 20 умерших (13 мужчин и 7 женщин) имели в анамнезе данные о наличии СД типа 2, а 12 (7 мужчин и 5 женщин) никогда не страдали диабетом. Средний возраст умерших составил $71,5 \pm 2,4$ года, средняя длительность СД (по катамнезу) — $7,2 \pm 2,4$ года.

Биоптаты эндомиокарда и интраоперационные биоптаты артерий голени после их получения фиксировали в забуференном глутаровом альдегиде или параформальдегиде, постфиксировали в осмиевой кислоте и заливали в эпоксидные смолы [7]. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали толудиновым синим или гематоксилином и эозином, просматривали и фотографировали в световом микроскопе фирмы "Opton" с объективами от 20 до 60 (водная иммерсия); ультратонкие срезы (50—70 нм) контрастировали уранилацетатом, цитратом свинца [7, 11], просматривали и фотографировали в электронном микроскопе JEM-100 с-х при ускоряющем напряжении 80 кВ и увеличении от 5000 до 30 000. Аутопсийный материал фиксировали в 4% нейтральном формалине, заливали в парафин, готовили срезы толщиной от 5 до 8 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, железным гематоксилином и по Массону, срезы просматривали и фотографировали в световом микроскопе фирмы "Opton".

В ходе клинко-биохимического обследования у всех больных, страдающих СД типа 2 и атеросклерозом, определяли содержание глюкозы в крови глюкозооксидазным методом [7], концентрацию иммунореактивного инсулина в плазме крови с по-

мощью реактивов фирмы "Dako" (Дания). Содержание HbA_{1c} определяли методом колоночной хроматографии с использованием наборов "Bio-Rad" (Германия).

Все инвазивные вмешательства и процедуры являлись плановыми лечебно-диагностическими и/или лечебными манипуляциями, были одобрены Комитетом по этике при МГМСУ МЗ и СР РФ, выполнялись в строгом соответствии с требованиями качественной клинической практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.03) и положениями Хельсинкской декларации ВМА (1975 г., в редакции 1983 г.).

В работе был использован описательный метод индивидуального анализа полученных результатов.

Статистический анализ проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Stat View, критический уровень значений при проверке анализируемых статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

У всех обследованных пациентов, страдающих СД типа 2, ИБС и атеросклерозом, отмечались жалобы на слабость, одышку и боли в области сердца при физической нагрузке, быструю утомляемость, учащенное сердцебиение, приступы слабости в конечностях, отеки. У всех больных были выявлены нарушения ритма сердца: мерцательная аритмия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая и синусовая тахикардия. При клинко-морфологическом сопоставлении результатов исследования прижизненных биоптатов миокарда с результатами аутопсий умерших от нефатальных атеросклеротических причин были установлены некоторые закономерности развития эндотелиальной и гемодинамической дисфункции, которые определялись у пациентов как с выраженными стенозами коронарных артерий, так и без них.

Морфологические изменения миокарда. Изучение аутопсий миокарда умерших, страдавших при жизни СД типа 2, показало наличие в миокарде фиброзных рубцов, замещавших значительные участки мышечной ткани. Если у умерших, не страдавших при жизни диабетом, вне этих рубцов миокард выглядел малоизмененным, то при СД типа 2 обнаруживалась выраженная неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов. Встречались отдельные фокусы из нескольких атрофичных, истонченных мышечных волокон, которые окружала фиброзная ткань. Количество капиллярных сосудов в миокарде было резко снижено, микроскопически хроническая ишемия миокарда характеризовалась атрофическими, дистрофическими и некробиотическими изменениями кардиомиоцитов с диффузным и очаговым интерстициальным склерозом; отмечались вакуолизация саркоплазмы кардиомиоцитов, жировая дистрофия. Определялись обширные поля жировой дегенерации миокарда.

Исследование полутонких срезов эндомикардиальных биоптатов больных СД типа 2 показало наличие жировой ткани в миокарде левого желу-

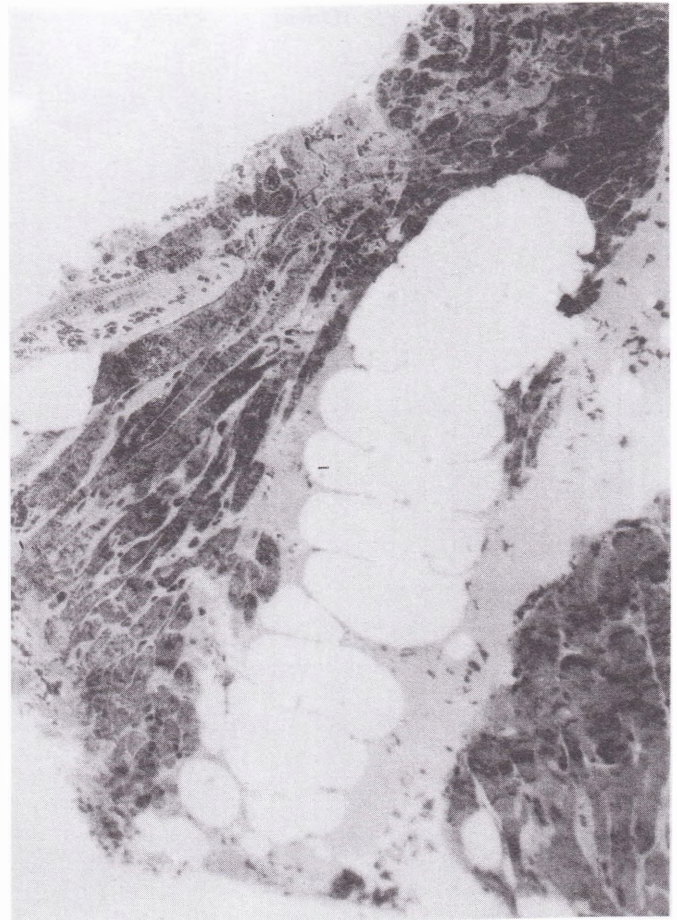


Рис. 1. Эндомикардиальный биоптат больного 50 лет с СД типа 2.

Жировая ткань занимает значительную часть биоптата. Полутонкий срез, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 20.

дочка у пациентов как со значимыми стенозами коронарных артерий, так и без них. Участки жировой ткани были значительными, занимали иногда до 30% площади среза биоптата. Кардиомиоциты выглядели неравномерно гипертрофированными, разобщенными, изолированными друг от друга прослойками интерстиция, характерными клеточными элементами которого были макрофаги и фибробласты. Отмечались липидная инфильтрация кардиомиоцитов и накопление в них α - и β -гликогена (рис. 1).

При электронно-микроскопическом прижизненном изучении миокарда у больных СД типа 2 были обнаружены специфические морфофункциональные деструктивные изменения, не зависящие от выраженности и распространенности коронарного атеросклероза.

У пациентов с выраженными (гемодинамически значимыми) стенозами коронарных артерий отмечались расширение I-дисков миофибрилл, извилистость Z-дисков и их несовпадение в соседних миофибриллах. Определялась резкая гипертрофия мышечных клеток, однако большую часть площади среза занимали не сократительные элементы, а свободная саркоплазма, мелкие митохондрии, цитогранулы, липофусцин. Атрофия и лизис миофибрилярного аппарата были наиболее выражены по

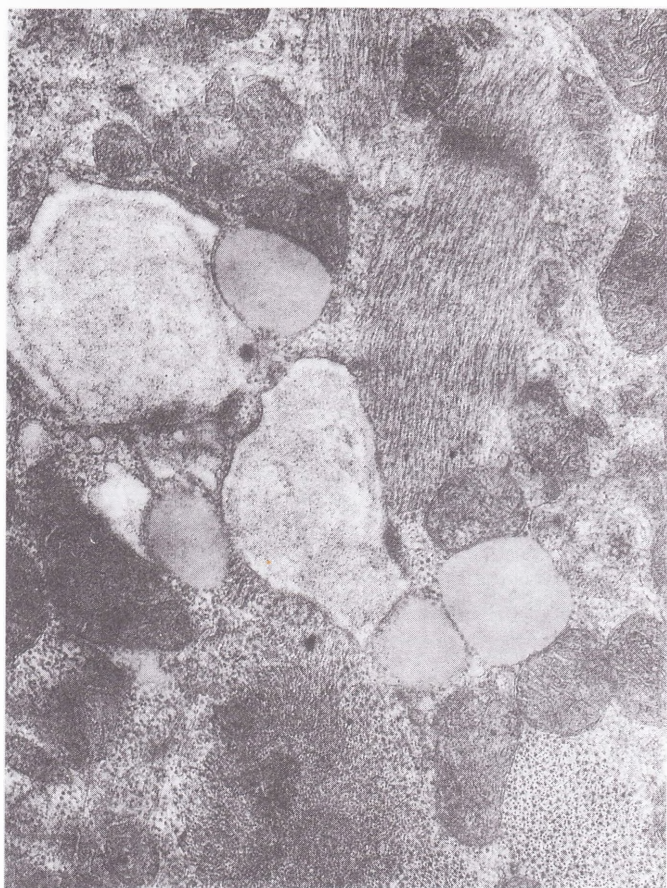


Рис. 2. Кардиомиоцит больного 49 лет без стенозов коронарных артерий. Резко расширенные профили Т-системы окружены липидными включениями. Ув. 26 000.

периферии кардиомиоцитов, одновременно отмечались отек саркоплазмы, скопление макрофагов, фибробластов, спавшиеся капиллярные сосуды. Такая картина была характерна для миокарда всех больных СД типа 2, как со стенозами коронарных артерий, так и без значимых стенозов.

Особого внимания заслуживает состояние энергетического аппарата кардиомиоцитов при СД типа 2. В большинстве кардиомиоцитов митохондрии были измельчены, разобщены, не имели характерных контактов; их ультраструктура соответствовала деэнергизированной форме. В отдельных митохондриях отмечались ранее не описанные для миокарда "пустоты". В части митохондрий было выявлено полное разрушение крист, "обводнение" матрикса, а их остатки выглядели как крупные вакуоли. Часто можно было видеть вакуоли с крошечным содержанием и несколькими мелкими митохондриями внутри. По соседству с такими структурами обнаруживались липофусциновые гранулы. Кроме крупных вакуолей, являющихся производными митохондрий, часто можно было видеть расширенные профили саркоплазматического ретикулума и скопления гликогена. Состояние сарколеммы и Т-системы также имело некоторые отличия. Мукополисахаридный слой сарколеммы как бы "отслаивался" от собственно мембраны кардиомиоцита. Это можно было наблюдать на расширенных и глубоко проникающих в клетку (до ядра) профилях Т-

системы. Рядом с расширенными профилями Т-системы отмечались липидные включения (рис. 2).

Общеизвестно, что, являясь высокоспециализированной тканью, миокард практически все субстраты получает из крови; синтетические способности этих клеток минимальны. Нарушение доставки субстратов и кислорода неминуемо отражается на состоянии кардиомиоцитов, их сократительной способности. Нами обнаружены ультраструктурные признаки нарушения всех видов обмена веществ в кардиомиоцитах.

В первую очередь это снижение эффективности энергетических, пластических процессов в миокарде и изменение ионного метаболизма. Повреждение структур, ответственных за основную функцию кардиомиоцита — сокращение, наиболее типично для больных СД типа 2. При проведении ультраструктурного анализа в 23% кардиомиоцитов отмечался лизис миофибрилл, а в 62% — дефект саркоплазматического ретикулума. Накопление триглицеридов в клетках свидетельствовало о митохондриальной несостоятельности, в частности о нарушении β -окисления жирных кислот. Практически все митохондрии находились в деэнергизированной форме, были разобщены, чрезвычайно полиморфны, характерных межмитохондриальных контактов не выявлено. У части митохондрий (70—85%) выявлялась серьезная деструкция внутреннего строения, вплоть до полной утраты крист (рис. 3), что, скорее всего, оказывало неблагоприятное влияние на диастолическую функцию сердца.

На светооптическом и электронно-микроскопическом уровнях исследования миокарда нами были зарегистрированы признаки апоптоза. На месте погибшей клетки развивался заместительный склероз. Известно, что механизм апоптоза (программированной клеточной смерти) тесно связан с митохондриями [11, 15]. Возникновение митохондриоза предшествует развернутой стадии апоптоза и может рассматриваться как его латентная фаза.

Изменения сократительного аппарата кардиомиоцитов — атрофия и лизис миофибрилл — были наиболее выражены на периферии кардиомиоцитов, вблизи капилляров, что свидетельствует о прямом токсическом действии гиперинсулинемии и гипергликемии на кардиомиоциты [8, 12, 15]. Видоизмененный поверхностный слой сарколеммы, иногда его отсутствие с обнажением собственно клеточной оболочки, обнаруженные в том числе и в профилях расширенной Т-системы, приводят к снижению защитных свойств сарколеммы, замедлению скорости проведения импульса по Т-системе, сопровождаются нарушением сопряжения сокращения и расслабления кардиомиоцитов.

Снижение функции саркоплазматического ретикулума у больных СД типа 2 сочетается с дефектом Ca^{2+} -аккумулирующей способности митохондрий и приводит к нарушению освобождения и обратного захвата ионов Ca^{2+} , накоплению Ca^{2+} в саркоплазме и соответствующим патохимическим изменениям, именуемым кальциевыми [10]. Кальциевые нарушения в свою очередь повышают риск возникновения сердечных аритмий и способствуют развитию патологии проводящей системы сердца.

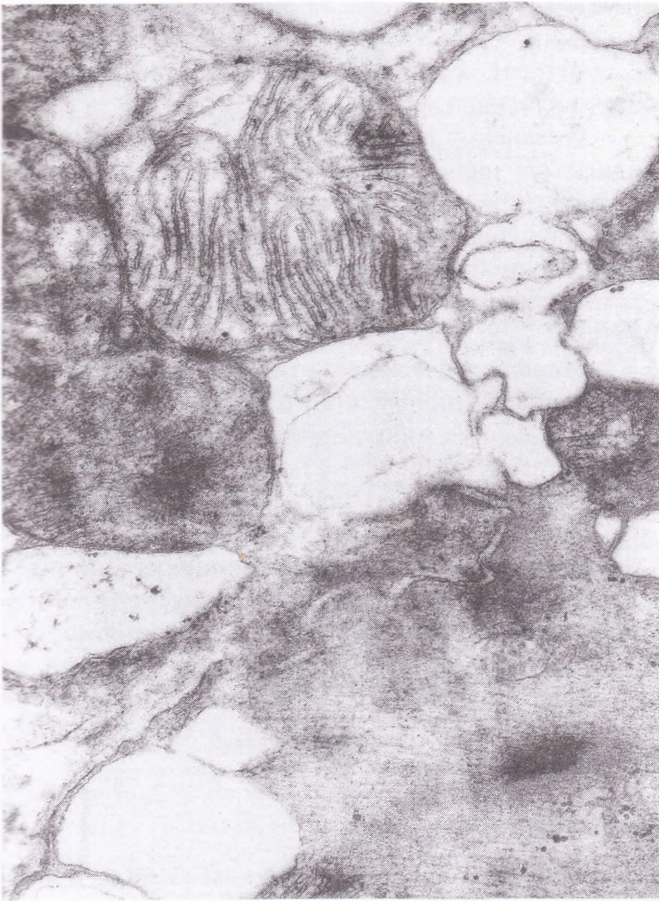


Рис. 3. Миокард больной 47 лет без стенозов коронарных артерий. Разрушение крист митохондрий кардиомиоцита с образованием вакуолей. Ув. 40 000.

Показано, что повреждение сарколеммы кардиомиоцитов и снижение процессов энергообразования изменяют трансмембранный ток ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , приводят к серьезному нарушению водно-электролитного баланса кардиомиоцитов и в подавляющем большинстве случаев заканчивается гибелью клетки [2, 11, 14].

В результате описанных изменений значительно страдает функция миокарда, компенсация сердечной деятельности происходит в основном за счет увеличения его массы. Подтверждением этого является выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, которая наблюдается у больных СД. Гипертрофированные рабочие клетки в данном случае встречаются в большем количестве и характеризуются многократно увеличенными размерами, что принципиально отличает их от аналогичных кардиомиоцитов у больных коронарным атеросклерозом без диабета.

Наличие большого числа резко гипертрофированных кардиомиоцитов, поля заместительного склероза, жировое перерождение миокарда, апоптотическая дегенерация нервных стволов и рабочих клеток значительно углубляют трофические изменения миокарда и приводят к нарушению как систолической, так и диастолической функции сердца. При этом диастолическая дисфункция по времени предшествует систолической, так как обусловлена

в отличие от последней не апоптотическими изменениями, а нарушением пластических процессов в кардиомиоцитах.

Следует подчеркнуть, что при наличии значимых стенозов коронарных артерий морфологическая картина поврежденного миокарда качественно не отличалась от той картины, которую мы наблюдали у больных без стенотического поражения артерий, хотя изменения кардиомиоцитов были более распространенными.

Изменения в микроциркуляторном русле и интестинции стенки сосудов у больных СД типа 2. Особое внимание обращало на себя изменение состояния микроциркуляторного русла. Эндотелиальные клетки были резко осmioфильны, что свидетельствовало об их плазматическом пропитывании. Уровень микропиноцитоза был высоким, люминальная поверхность капилляров чаще была изрезанной, содержала большое количество выростов, наблюдалось явление микроклазматоза. Базальная мембрана капилляров выглядела расширенной, многослойной, расстояние между кардиомиоцитами было значительным, что, естественно, затрудняло транспорт субстратов и кислорода из кровяного русла непосредственно к рабочим клеткам. Кроме того, практически все капилляры были окутаны волокнами коллагена, незрелой эластикой.

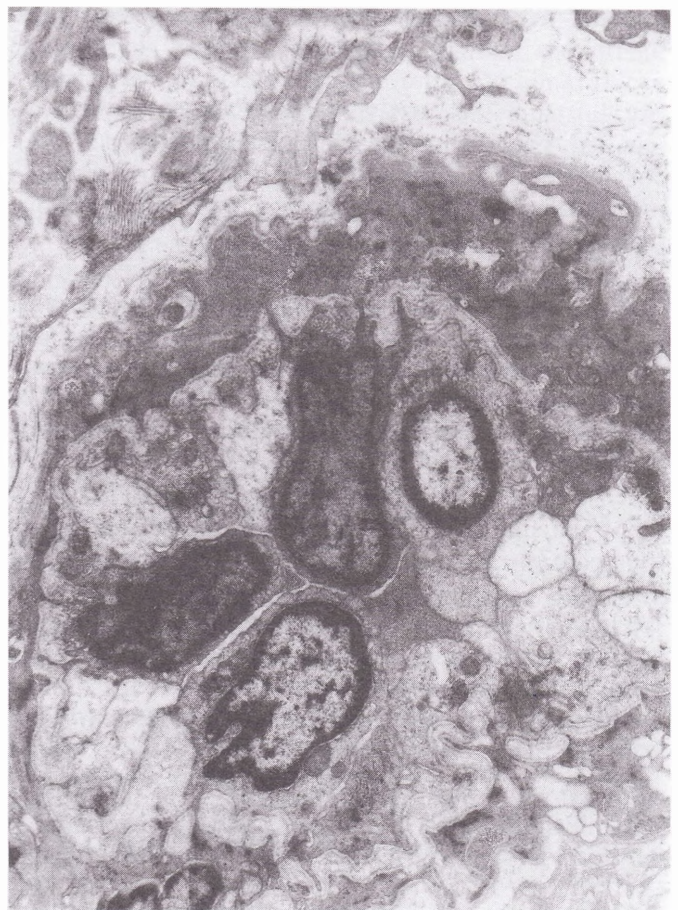


Рис. 4. Артериола из миокарда больного 49 лет без значимых стенозов коронарных артерий. Эндотелиоциты просветлены, отечны, некоторые из них практически не содержат органелл, просвет артериолы неразличим. Ув. 9000.

На некоторых срезах определялись не свойственные для миокарда фенестрированные капилляры, что косвенно свидетельствовало о нарушении процессов тканевого дыхания.

Менялись адгезионные свойства эндотелиоцитов. Часто можно было наблюдать прилипание форменных элементов крови к люминальной поверхности капилляра. Артериолы и мелкие интрамуральные артерии на полутонких срезах выглядели значительно измененными: стенки их были утолщены, гомогенизированы, просвет практически не определялся. Электронно-микроскопически в таких артериолах и мелких артериях гладкомышечные клетки выглядели электронно-плотными, одновременно отмечались отек и деструктивные изменения эндотелиоцитов, базальные мембраны были расширены (рис. 4). Просвет в таких сосудах был щелевидным или не определялся, по-видимому, из-за спазма и отека эндотелиоцитов.

Изучение артерий голени при сочетании облитерирующего атеросклероза с СД типа 2 и при наличии изолированного атеросклеротического поражения показало, что морфологическая картина как на световом, так и на электронно-микроскопическом уровне в этих биоптатах не различалась. Характерными как для одной, так и для другой группы больных было наложение тромботических масс на поврежденный эндотелий, иногда полное его отсутствие, разрастание стромы и пролиферация гладкомышечных клеток. Отдельные гладкомышечные клетки имели вид активированных, т. е. содержали развитые аппараты синтеза: расширенные цистерны шероховатого эндоплазматического ретикула, рибосомы, множество вакуолей.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что пато- и морфогенез диабетического сердца, по-видимому, обусловлен токсикометаболическим повреждением кардиомиоцитов, эндотелия сосудов и напрямую не зависит от выраженности и распространенности коронарного атеросклероза.

На примере изучения эндомиокардиальных биопсий мы показали четкое неблагоприятное влияние гормонально-метаболических нарушений на процессы тканевого дыхания и ремоделирование сердечной мышцы. Было установлено, что структурные изменения эндомиокарда, выраженные микроциркуляторные изменения приводят к значительному ограничению функциональных и компенсаторных возможностей кардиореспираторной системы, нарушают диастолическую и систолическую функцию, снижают полезную работу сердца и толерантность сердечно-сосудистой системы к нагрузкам.

Выводы

1. Нарушение ультраструктурной организации миокарда при СД типа 2 в первую очередь касается

структур, ответственных за энергетический и пластический обмен в кардиомиоцитах. Эти процессы обычно предшествуют атеросклеротическому поражению сердца.

2. Изменения в энергообразующей системе, по-видимому, являются первичными и запускают "каскадный механизм" миокардиальной дисфункции, приводящей к развитию и прогрессированию недостаточности кровообращения. При этом на ранней стадии страдает диастолическая функция сердца.

3. Морфологическая картина повреждения кардиомиоцитов, эндотелиоцитов и ультраструктурная организация микрососудов у больных СД типа 2 имеет прямую зависимость от выраженности гормонально-метаболических нарушений, особенно от гипергликемии и гиперинсулинемии.

4. Изменения в системе микроциркуляции и ремоделирование миокарда при СД могут быть настолько значительными, что наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не оказывает существенного влияния на поврежденную структуру, функцию и общую архитектуру рабочих клеток и микрососудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич В. С., Кулешова Э. В., Михайлова И. А. и др. // Кардиология. — 1997. — № 3. — С. 8—12.
2. Давыдов А. Л. Гемодинамические и метаболические нарушения у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
3. Давыдов А. Л., Кулешов Е. В., Королева А. В. // Материалы науч.-практ. конференции "Диагностика, лечение и реабилитация больных в геронтологической клинике": Сборник научных трудов. — М., 2001. — Вып. 2. — С. 38—40.
4. Дворяшина И. В., Антонов А. Б. // Пробл. эндокринол. — 2004. — № 4. — С. 19—22.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
6. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. // Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М., 2003. — С. 75—79.
7. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. Лабораторные методы исследования в клинике. — М., 1987.
8. Соколов Е. И., Старкова Н. Т., Давыдов А. Л. // Диабетогрфия. — 2003. — № 18. — С. 5—8.
9. Старкова Н. Т., Бирюкова Е. В., Давыдов А. Л. и др. // Пробл. эндокринол. — 2004. — № 4. — С. 16—18.
10. Теппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. — М., 1989.
11. Цыпленкова В. Г., Бескровнова Н. Н. // Арх. пат. — 1996. — № 5. — С. 71—74.
12. Ceriello A., Pirisi M. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1484—1485.
13. Coppock S. W. // Diabet. Med. — 1997. — Vol. 14. — Suppl. 3. — P. 67—74.
14. Sokolov E. I., Davydov A. L., Tsyplenkova V. G. // Microcirculation. — 2001. — P. 565—568.
15. Yamamoto Sh., Tsyplenkova V. G., James T. N. // Am. J. Med. Sci. — 2000. — Vol. 320, N 5. — P. 310—319.

Поступила 30.08.04

© А. Ю. ТОКМАКОВА, Д. Н. СТАРОВОЕРОВА, 2005

УДК 616.16-02:616.379-008.64]-073.432.1

А. Ю. Токмакова, Д. Н. Староверова

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКРОАНГИОПАТИИ

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

В настоящей статье обсуждаются вопросы эпидемиологии, патогенеза и диагностики периферической диабетической макроангиопатии. С целью изучения функции эндотелия, а также степени и распространенности окклюзирующих поражений в артериях нижних конечностей при нейропатической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы было обследовано 102 пациента с СД типа 2 и клиническими проявлениями ИБС (51 мужчина и 51 женщина); возраст больных составлял от 45 до 74 лет (в среднем $63,4 \pm 4,0$ года). Изучение функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией показало достоверное снижение потокзависимой вазодилатации у всех обследованных пациентов с СД типа 2 и ИБС по сравнению с сопоставимыми по полу и возрасту лицами с ИБС без нарушения углеводного обмена. В наибольшей степени это характерно для больных СД типа 2, ИБС и атеросклерозом бедренно-подколенного сегмента, у которых отмечалось двукратное снижение потокзависимой вазодилатации по сравнению с группой контроля. По мере нарастания степени тяжести и распространенности диабетической макроангиопатии отмечалось более выраженное нарушение функции эндотелия.

Ключевые слова: диабетическая макроангиопатия, дисфункция эндотелия, проба с реактивной гиперемией, нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы.

The present paper deals with the epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of peripheral diabetic macroangiopathy. A total of 102 patients (51 males and 51 females) aged 45 to 74 years (mean 63.4 ± 4.0 years) who had type 2 diabetes mellitus (DM) and clinical manifestations of coronary heart disease (CHD) were examined to study endothelial function and the degree and extent of occlusive lesions in the lower extremity arteries in the neuropathic and neuroischemic forms of the diabetic foot. The study of endothelial function in the reactive hyperemia test demonstrated a significant reduction in flow-dependent vasodilatation in all the examined patients with type 2 DM and CHD as compared with gender- and age-matched CHD patients without carbohydrate metabolic disorders. This is mostly characteristic for patients with type 2 DM, CHD, and femoropopliteal atherosclerosis who showed a 2-fold decrease in flow-dependent vasodilatation as compared with the control patients. Endothelial function more significantly impaired as the severity and extent of diabetic macroangiopathy increased.

Key words: diabetic macroangiopathy, endothelial dysfunction, reactive hyperemia test, neuroischemic form of the diabetic foot

Проводимые в последние годы исследования показали, что при сахарном диабете (СД) типа 2 атеросклеротические изменения сосудистой системы морфологически сходны с таковыми у лиц без СД, однако имеются некоторые различия, в том числе более раннее развитие и быстрое прогрессирование процесса, мультисегментарность и симметричность поражения дистально расположенных артерий среднего и малого калибра [1—3, 9, 10]. У этой категории пациентов часто обнаруживается быстро прогрессирующая форма артериосклеротических изменений. В качестве ее причины обсуждается дисфункция эндотелия, вызванная хронической гипергликемией [7].

Дисфункция эндотелия является одним из ранних этапов развития атеросклероза у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек [14]. Она имеет большое значение и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушение эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, развитию бляшки и последующему разрыву ее поверхности. Хотя связь между СД и патологией сосудов остается до конца неясной, считается, что потеря регуляторной способности эндотелия лежит в основе развития всех макрососудистых осложнений СД [11].

Все вышеуказанные факты обуславливают значительный научный и практический интерес к данной проблеме. Диагностику повреждений эндотелия можно проводить еще до появления макроскопически значимых повреждений сосуда. Такими

возможностями обладают современные ультразвуковые методы исследования его функции [1]. Это позволяет с помощью уменьшения факторов риска и специфического фармакологического воздействия улучшить прогноз у таких пациентов [3, 15].

"Золотым стандартом" диагностики облитерирующих заболеваний сосудистого русла остается рентгеноконтрастное ангиографическое исследование. Однако данный метод исследования, являясь инвазивным, сложным и достаточно дорогостоящим, практически не используется для ранней диагностики атеросклеротического поражения периферических артерий и динамического наблюдения за пациентами этой группы. С этой целью, помимо совершенствования традиционных методов общеклинического исследования, в настоящее время разрабатываются и внедряются лабораторные и инструментальные методы диагностики предполагаемых поражений сердечно-сосудистой системы. Исследуются метаболические маркеры эндотелиальной функции, продолжают совершенствоваться ультразвуковые методики.

Преимуществом метода ультразвукового дуплексного сканирования является возможность неинвазивного получения изображения сосуда в реальном масштабе времени с регистрацией спектра доплеровского сдвига частот в исследуемых сосудах [4, 12].

Атеросклеротический процесс сопровождается структурными и функциональными изменениями тканей сердца и периферической сосудистой системы. Маркером его ранней доклинической стадии является толщина комплекса интима—медиа

(КИМ) сонных артерий [4]. В популяции лиц в возрасте 45 лет средняя толщина КИМ общей сонной артерии составляет 0,6 мм и увеличивается в год на 0,01 мм у здоровых и на 0,03—0,06 мм у пациентов с ИБС [8]. По данным эпидемиологического исследования The Atherosclerosis Risk in Communities, толщина КИМ у пациентов с СД была на 0,08 мм больше по сравнению с сопоставимыми лицами без нарушения углеводного обмена. В исследовании М. Otsuki и соавт. [13] определена взаимосвязь между концентрацией в плазме внутриклеточной молекулы адгезии 1 (VCAM-1) и толщиной КИМ сонных артерий у больных СД типа 2. Было показано, что уровень VCAM-1 может служить маркером атеросклеротического процесса у пациентов с СД типа 2 еще на доклинической стадии.

Для оценки вазодилирующей функции эндотелия в настоящее время применяют метод механической стимуляции эндотелия повышенным кровотоком. Оценку индуцируемой потоком вазодилатации проводят на основании изменения диаметра плечевой артерии [5]. Снижение этого показателя отражает дисфункцию эндотелия, которая обычно ассоциирована с наличием факторов риска ИБС [1, 6]. Выявленные вазоконстрикции при пробе с реактивной гиперемией у больных СД может свидетельствовать о наличии структурной патологии сердца и сосудов.

Материалы и методы

В 2002—2004 гг. на базе отделения диабетической стопы Эндокринологического научного центра РАМН было проведено комплексное исследование функции эндотелия у больных СД типа 2 с макроангиопатией. В исследование было включено 102 больных СД типа 2, из них 51 мужчина и 51 женщина. Возраст обследованных составлял от 45 до 74 лет, в среднем $63,4 \pm 4,02$ года. На основании клинических данных и инструментальных методов исследования все пациенты были разделены на 2 группы: 26 человек имели нейропатическую форму синдрома диабетической стопы (СДС), 76 — нейроишемическую форму СДС. После проведенного ультразвукового дуплексного исследования артерий нижних конечностей больные с нейроишемической формой СДС ($n = 76$) были распределены на 2 группы в зависимости от локализации атеросклеротического поражения: 1-ю группу ($n = 39$) составили пациенты с атеросклеротическим поражением бедренно-подколенного сегмента артерий нижних конечностей, 2-ю ($n = 37$) — больные с поражением артерий голени; 3-ю группу ($n = 26$) составили лица с нейропатической формой СДС. Группа контроля (10 человек) была представлена пациентами с ИБС без нарушения углеводного обмена. Она включала в себя 4 мужчин и 6 женщин в возрасте $62,7 \pm 1,6$ года. Лица контрольной группы участвовали в исследовании лишь на этапах проведения ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей, пробы с реактивной гиперемией.

Клиническое обследование включало в себя оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и сопутствующей сердечно-сосудистой пато-

логии, физикальное обследование с оценкой антропометрических данных (рост, масса тела, индекс массы тела — ИМТ), измерение АД и ЧСС, консультации кардиолога, хирурга, офтальмолога. С целью выявления признаков диабетической периферической полинейропатии проводили неврологическое обследование, включавшее в себя определение порога вибрационной, тактильной и температурной чувствительности.

Определение растворимой формы внутриклеточной молекулы адгезии 1 (soluble InterCellular Adhesion Molecule 1 — ICAM-1), растворимой формы Р-селектина, растворимой формы сосудистой молекулы адгезии 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1 — VCAM-1) проводили методом ELISA с использованием диагностических наборов "Human sICAM-1 (BMS201)", "Human sP-selectin (BMS219/2)", "Human sVCAM-1 (BMS232)" ("Bender MedSystems"). Оптическую плотность измеряли на микропланшетном ридере "Immuno Mine NJ-2300" ("Narge Nune International", Япония).

Для оценки артериального кровотока нижних конечностей использовали ультразвуковое дуплексное сканирование (аппарат "Sonos-5500", "Agilent", США). Оценивали линейную скорость кровотока, наличие, степень и протяженность атеросклеротических бляшек и зон окклюзии. Для измерения толщины КИМ сканировали дистальную часть (10—20 мм) правой и левой общих бедренных артерий (ОБА) в продольном сечении. Измерения проводили трижды в различных сердечных циклах, значения усредняли.

Инструментальное исследование вазомоторной функции эндотелия проводили с помощью ультразвуковой сонодоплерографии плечевой артерии на том же аппарате. В режиме двухмерного сканирования фиксировали изменения в диаметре плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией — ПРГ (эндотелийзависимая фаза вазодилатации). Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2—15 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с зубцом R на ЭКГ. Исследование проводили в триплексном режиме. На верхнюю треть плеча накладывали манжету с давлением, превышающим систолическое АД в плечевой артерии на 20—30 мм рт. ст. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем, резко снижая давление в манжете, вызывали быструю декомпрессию, что приводило к увеличению кровотока и, следовательно, к изменению диаметра плечевой артерии. В ходе исследования диаметр плечевой артерии измеряли 3 раза: в покое, через 4,5 мин после наложения манжеты на область плеча в пробе с реактивной гиперемией, через 30 и 60 с после декомпрессии. Скорость кровотока оценивали в покое и сразу после декомпенсации. Рассчитывали потокзависимую дилатацию как характеристику эндотелийзависимого ответа, равную отношению изменения диаметра плечевой артерии в течение ПРГ к диаметру артерии в покое. Эти изменения были представлены в процентном соотношении относительно исходного диаметра, принятого за 100%.

Таблица 1

Краткая клинико-лабораторная характеристика обследованных ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа обследованных			
	1-я ($n = 39$)	2-я ($n = 37$)	3-я ($n = 26$)	контроль ($n = 10$)
Пол (м/ж)	21/18	19/18	11/15	4/6
Возраст, годы	$63,25 \pm 5,61$ (51—74)	$63,48 \pm 5,07$ (44—74)	$60,19 \pm 7,07$ (53—67)	$62,7 \pm 1,6$ (53—74)
Длительность СД, годы	$14,43 \pm 5,51$ (5—28)	$12,05 \pm 5,96$ (6—30)	$12,23 \pm 4,27$ (6—20)	—
Hb A _{1c} , %	$7,88 \pm 0,82$	$7,91 \pm 1,04$	$7,82 \pm 0,84$	—

Примечание. В скобках — пределы колебаний. $p > 0,05$.

Таблица 2

Структура факторов риска развития диабетической макроангиопатии у обследованных ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа обследованных		
	1-я ($n = 39$)	2-я ($n = 37$)	3-я ($n = 26$)
Гиперлипидемия	39 (100)	35 (94,6)	22 (84,6)
Избыточная масса тела	30 (76,9)	34 (91,8)	24 (92,3)
Курение	10 (43,48)*	6 (28,57)	2 (7,69)*
Наличие артериальной гипертензии	39 (100)	37 (100)	26 (100)
Длительность артериальной гипертензии, годы (min—max)	$17,24 \pm 5,73^*$ (2—28)	$11,00 \pm 4,84$ (3—23)	$8,76 \pm 6,71^*$ (3—30)
Длительность ХОЗАНК, годы	$7,13 \pm 2,91$ (1—15)	$5,2 \pm 1,8$ (2—7)	—
Язвы в анамнезе	17 (43,4)*	5 (14,29)*	4 (15,39)
Ампутации	7 (17,39)*	4 (9,52)*	—

Примечание. В скобках — процент. Здесь и в табл. 3, 4: * — $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При проведении клинического обследования были получены следующие данные. Все больные достоверно не различались по полу, возрасту, длительности СД, компенсации углеводного обмена. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Пациенты всех групп имели избыточную массу тела, однако достоверно не различались по ИМТ. Длительность гипертонической болезни была достоверно больше у пациентов 1-й группы по сравнению с лицами 2-й и 3-й групп ($p < 0,01$) и составила $17,24 \pm 5,73$, $11,0 \pm 4,84$, $8,76 \pm 6,71$ года соответственно. У большинства пациентов 2-й и 3-й групп повышение АД впервые было зафиксировано почти одновременно с выявлением у них СД, а у пациентов 1-й группы развитие гипертонической болезни предшествовало появлению нарушения углеводного обмена ($p < 0,02$). Длительность существования хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) у пациентов 1-й группы была достоверно больше ($p < 0,05$) и составила $7,13 \pm 2,91$ года, а во 2-й группе — $5,2 \pm 1,8$ года (табл. 2).

Количественное определение уровня внутриклеточных молекул адгезии — МА (sVCAM-1, sICAM-1 и sP-selectin) в сыворотке крови. У всех обследованных пациентов отмечалось повышение уровней изученных МА — представителей семейств селектинов (sP-selectin) и иммуноглобулинов (sICAM-1, sVCAM-1) — по сравнению с рассчитанной нормой, что свидетельствует о наличии атеросклероза. Полученные результаты представлены на рис. 1. Уровень sVCAM-1 был достоверно ниже в группе

пациентов с магистральным кровотоком в артериях нижних конечностей (3-я группа), составляя $306,56 \pm 64,45$ нг/мл, по сравнению с 1-й ($401,92 \pm 71,6$ нг/мл; $p < 0,02$) и 2-й (390 ± 130 нг/мл; $p < 0,03$) группами. Уровень SP-selectin был достоверно выше в группе пациентов с атеросклеротическим поражением бедренно-подколенного сегмента артерий нижних конечностей (1-я группа) и составлял $337,09 \pm 52,54$ нг/мл по сравнению со 2-й ($231 \pm 67,20$ нг/мл; $p < 0,05$) и 3-й ($239,69 \pm 20,12$ нг/мл; $p < 0,05$) группами. В 1-й группе отмечалось повышение уровней всех 3 типов исследуемых МА. Все вышесказанное свидетельствует о том, что уровень VCAM-1 сыворотки крови может выступать в качестве маркера атеросклеротического процесса периферической локализации у больных СД типа 2 и сопутствующей ИБС.

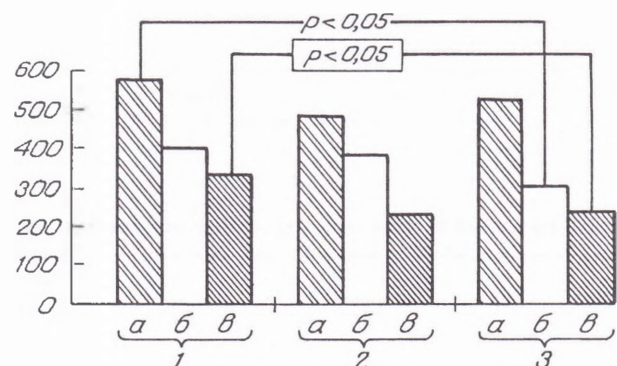


Рис. 1. Уровень МА (в нг/мл) у обследованных больных.

По оси абсцисс — группы больных. а — sICAM-1; б — sVCAM-1; в — sP-selectin.

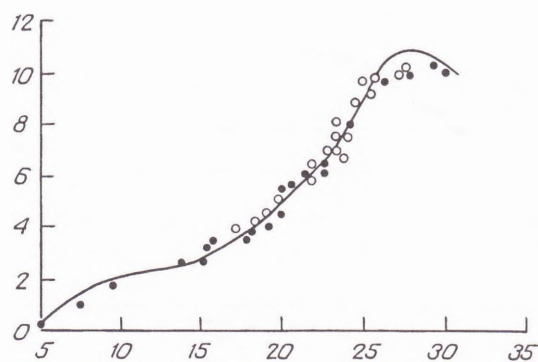


Рис. 2. Корреляционная зависимость между толщиной стенки ЗББА и длительностью СД ($r = 0,58$; $p = 0,03$).

По оси ординат — толщина стенки ЗББА (в мм); по оси абсцисс — длительность СД (в годах).

Оценка вазомоторной функции эндотелия. Пациенты с СД типа 2 и лица контрольной группы (больные ИБС с магистральным кровотоком по артериям нижних конечностей и без нарушения углеводного обмена) не различались по полу, возрасту, ИМТ, уровням систолического и диастолического АД, показателям липидного спектра крови.

Потокзависимая вазодилатация (ПЗВД) у всех лиц с СД типа 2 составила в 1-й группе $4,2 \pm 0,4\%$, во 2-й — $4,7 \pm 0,7\%$, в 3-й — $6,7 \pm 0,9\%$, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($9,5 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$). ПЗВД в 1-й группе была ниже, чем во 2-й, но это различие не было достоверным. Не отмечено достоверной зависимости ПЗВД от роста, пола и возраста пациентов, длительности СД типа 2, уровней общего холестерина, триглицеридов, исходного диаметра плечевой артерии (табл. 3).

Как следует из представленных данных, достоверных различий диаметра плечевой артерии и скорости кровотока по ней у больных СД типа 2, а также в контрольной группе не выявлено. Результаты позволяют подтвердить наличие выраженной дисфункции эндотелия у больных СД типа 2. При этом степень ее выраженности пропорциональна тяжести атеросклеротического поражения сосудов.

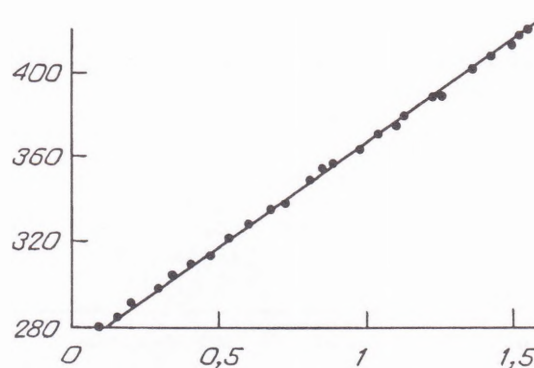


Рис. 3. Линейная корреляционная зависимость между уровнем VCAM-1 и КИМ ОБА ($r = 0,89$; $p = 0,007$).

По оси ординат — VCAM-1 (в нг/мл); по оси абсцисс — КИМ ОБА (в мм).

После проведенного ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей все пациенты с СД типа 2 были разделены на 3 группы в зависимости от степени распространенности и локализации атеросклеротических поражений.

В 1-й группе 9 (23,1%) человек имели одностороннее поражение, 7 (17,9%) — изолированное поражение поверхностной бедренной артерии (ПБА). Все указанные изменения были гемодинамически незначимыми, стеноз просвета сосуда составил 30–60%. 2 (5%) человека имели гемодинамический незначимый стеноз левой ОБА, 20 (51,2%) — распространенное поражение бедренно-подколенного сегмента с вовлечением ОБА, ПБА и подколенной артерий. Из них у 5 (12,8%) пациентов имелись гемодинамически значимые поражения артерий.

Во 2-й группе 8 (21,6%) человек имели одностороннее поражение. У такого же числа лиц имелось изолированное поражение задней большеберцовой артерии (ЗББА); в большинстве случаев указанные изменения были гемодинамически значимыми. Изолированный стеноз до 60% передней большеберцовой артерии (ПББА) имелся у 6 (16,2%) пациентов. У остальных обследованных (62,2%) было сочетанное поражение ПББА и ЗББА. Среди по-

Таблица 3

Результаты ультразвукового исследования плечевой артерии у обследованных ($M \pm \sigma$)

Показатель (норма)	Группа больных СД			Контроль ($n = 24$)
	1-я ($n = 21$)	2-я ($n = 36$)	3-я ($n = 23$)	
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	$3,77 \pm 0,29$	$4,1 \pm 0,31$	$3,89 \pm 0,25$	$3,78 \pm 0,26$
Линейная скорость кровотока, м/с	$83,7 \pm 10,2$	$76,5 \pm 12,1$	$94,1 \pm 14,8$	$89,3 \pm 0,23$
Потокзависимая дилатация плечевой артерии, %	$4,2 \pm 0,4^*$	$4,7 \pm 0,7^*$	$6,7 \pm 0,9$	$9,5 \pm 0,5^*$
Увеличение скорости кровотока (реактивная гиперемия), %	$168,7 \pm 19,4$	$153,3 \pm 15,6$	$172,7 \pm 21,3$	$163,7 \pm 19,5$

Таблица 4

Оценка состояния артериального кровотока нижних конечностей и толщина КИМ у обследованных больных в правой ОБА ($M \pm \sigma$)

Показатель (норма)	Группа больных СД			Контроль ($n = 24$)
	1-я ($n = 21$)	2-я ($n = 36$)	3-я ($n = 29$)	
Линейная скорость кровотока в ОБА, см/с	$56,2 \pm 6,3$	$89,3 \pm 12,2$	$106,3 \pm 15,3$	$85,5 \pm 14,9$
Наличие атеросклеротических бляшек в ОБА, % больных	100	100	4,3	0
Толщина КИМ, мм	$0,83 \pm 0,24^*$	$0,94 \pm 0,25^*$	$1,54 \pm 0,49^*$	$0,63 \pm 0,21^*$



Рис. 4. Алгоритм диагностики облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей у больных СД типа 2.

следних более чем в половине случаев изменения были гемодинамически значимыми, а у 10 пациентов отмечалось наличие окклюзии одной или обеих артерий голени.

В 3-й группе гемодинамически значимых стенозов не выявлено, магистральные артерии нижних конечностей были проходимы у всех пациентов.

В табл. 4 приведены результаты анализа состояния артериального кровотока, распространенности атеросклеротических поражений и толщины КИМ в правой ОБА по данным ультразвукового дуплексного сканирования. Она составила в 1-й группе $0,83 \pm 0,24$ и $0,82 \pm 0,09$ мм, во 2-й — $0,94 \pm 0,25$ и $0,96 \pm 0,34$ мм, в 3-й — $1,54 \pm 0,49$ и $1,44 \pm 0,49$ мм соответственно. У всех пациентов с СД типа 2 была выявлена тесная корреляционная связь между толщиной КИМ ОБА и уровнем различных фракций липидов крови, в том числе общего холестерина ($r = 0,38$; $p = 0,05$) и липопротеидов низкой плотности ($r = 0,47$; $p = 0,05$), а также длительностью заболевания (рис. 2).

Корреляция значений биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и результатов ультразвукового исследования позволяет сделать вывод об их тесной взаимосвязи (рис. 3).

В результате проведенного ультразвукового исследования у лиц с нейропатической формой диабетической стопы (3-я группа) гемодинамически значимых изменений со стороны магистральных артерий нижних конечностей не выявлено. Отмечались нарушения структуры стенки артерий, характерные для артериолосклероза Монксберга. У всех пациентов с длительностью СД более 10 лет был обнаружен медиокальциноз с нарастанием интенсивности по направлению к дистальным отделам артерий конечностей.

Полученные в ходе работы данные указывают на необходимость включения в план обследования больных СД типа 2 определения функции эндотелия с помощью лабораторных и инструментальных методов даже при отсутствии явных признаков диабетической макроангиопатии (рис. 4).

По отношению к лабораторным методам диагностики использование инструментальных методов исследования, таких как ПРГ, измерение толщины КИМ, является дополнительным и позволяет уточнить тяжесть существующего поражения, а также диагностировать макроангиопатию на ранней стадии, до появления ее клинических признаков (атеросклеротического изменения стенок артерий, появления атеросклеротических бляшек, развития стенозов и окклюзий периферического артериального русла).

ЛИТЕРАТУРА

1. Балахонова Т. В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002.
2. Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. Синдром диабетической стопы. — М., 1998.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003.
4. Купцевич Г. И. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной и сосудистой хирургии. — Минск, 1999.
5. Corretti M. C., Anderson T. J., Benjamin E. J. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 257–265.
6. Enderle M. D., Benda N., Schmuelling R. M. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 271–277.
7. Feener E. P., King G. L. // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — Suppl. 1. — P. 9–13.
8. Howard G., Sharrett A. R., Heiss G. et al. // Stroke. — 1993. — Vol. 24. — P. 1297–1304.
9. Kenneth O. // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1257–1264.
10. Levin M. E., O'Neal S. // The Diabetic Foot / Eds J. H. Bowker, M. A. Pfeifer. — 6-th Ed. — St. Louis, 2001.

11. Luscher T. F., Tanner F. C., Noll G. // Curr. Opin. Lipid. — 1996. — Vol. 7. — P. 234–240.
12. McKenney J. M. // J. Am. Pharm. Assoc. — 2001. — Vol. 41, N 4. — P. 596–607.
13. Otsuki M., Hashimoto K., Morimoto Y. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 2096–2101.
14. Selwyn A. P., Kinlay S., Ganz P. // Am. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 80. — P. 3–7.
15. Wakabayashi Y., Fujita H., Fujimoto K. et al. // Platelets. — 1995. — Vol. 6. — P. 176–182.

Поступила 08.09.04

© О. В. УДОВИЧЕНКО, Г. Р. ГАЛСТЯН, 2005

УДК 617.586-002.44-02:616.379-008.64]-08

О. В. Удовиченко, Г. Р. Галстян

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ РАЗГРУЗКИ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

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

Адекватная разгрузка конечности является ключевым фактором заживления трофических язв при синдроме диабетической стопы (СДС). Имobilизирующая разгрузочная повязка (ИРП или Total Contact Cast) — метод, вошедший в клиническую практику в России относительно недавно. Проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности ИРП с традиционными методами разгрузки конечности при СДС с участием 27 пациентов с нейропатической формой СДС. У 14 пациентов (1-я группа) была применена ИРП, у 13 (2-я группа) — традиционные методы разгрузки ("полубашмак", постельный режим). Между группами не было достоверных различий по возрасту, полу, длительности и типу сахарного диабета, давности язв. Однако в 1-й группе трофические язвы имели больший размер и чаще располагались в средней и задней части стопы, что затрудняет ее разгрузку. За 6 мес лечения в 1-й группе зажили 73% язв, а во 2-й группе — лишь 46%. Несмотря на большие размеры язв в 1-й группе, сроки заживления практически не различались (109 и 111 дней соответственно). Таким образом, ИРП продемонстрировала более высокую эффективность, чем традиционные методы разгрузки. Замедленное заживление трофических язв на фоне неадекватной разгрузки чаще приводило к тяжелым осложнениям, чем ношение ИРП.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, трофические язвы, разгрузка конечности, иммobilизирующая разгрузочная повязка.

Adequate leg unloading is a key factor of healing of trophic ulcers of the diabetic foot (DF). Total contact casting (TCC) is a method that has recently been used in clinical practice. A study was conducted to examine the effectiveness and safety of TCC versus conventional leg unloading methods, which included 27 patients with the neuropathic DF. TCC and conventional unloading methods ("a low shoe", bed confinement) were used in 14 (Group 1) and 13 (Group 2) patients, respectively. There were no significant differences between the groups in age, gender, the duration and type of diabetes mellitus, and the duration of ulcers. However, in Group 1, trophic ulcers are larger and more frequently located in the middle and posterior parts of the foot (which hampers its unloading). During 6-month therapy, 73 and 46% of the ulcers healed in Groups 1 and 2, respectively. Despite the larger sizes of ulcers in Group 1, the healing time did not virtually differ (109 and 111 days, respectively). Thus, TCC was more effective than conventional unloading methods. Slower trophic ulcer healing in the presence of inadequate unloading more commonly caused severe complications that total contact cast wearing.

Key words: diabetic foot, trophic ulcers, extremity unloading, cast.

При синдроме диабетической стопы (СДС) удержание нагрузки на рану часто является ключевым фактором, способствующим заживлению трофической язвы. Разгрузка стопы должна быть постоянной: даже несколько шагов в течение дня могут серьезно замедлить заживление нейропатической язвы. Существуют различные методы разгрузки конечности при СДС: строгий постельный режим, кресло-каталка, разгрузочный "полубашмак", костыли¹ и др. В России основным методом разгрузки сегодня является "полубашмак", который хорошо себя зарекомендовал с точки зрения эффективности лечения СДС. Однако этот метод оказывается неэффективным в ряде ситуаций (при локализации язвы в пяточной области, если пациенту необходимо выходить на улицу или работать в период лечения трофической язвы, если пациент не соблюдает предписанный режим разгрузки). В этих случаях возникает необходимость в индивидуальной иммобилизирующей разгрузочной повязке (ИРП, или "каст").

билизирующей разгрузочной повязке (ИРП, или "каст").

Кроме того, разгрузка всей стопы (с переносом части нагрузки на голень) требуется при лечении диабетической остеоартропатии (ДОАП) в острой фазе. Общеизвестно, что при этом состоянии полная разгрузка конечности имеет значительно большее значение, чем применение тех или иных лекарственных препаратов. Обычно с этой целью изготавливают ортез на голень и стопу, но это требует нескольких недель и больших материальных затрат. Для лечения этого состояния в ряде стран мира с успехом применяют ИРП. Внедрение в клиническую практику ИРП позволяет изготовить средство разгрузки непосредственно в кабинете "Диабетическая стопа", практически сразу после установления диагноза ДОАП.

ИРП на голень и стопу представляет собой более или менее жесткий "сапожок" (ранее — из гипса; сегодня — из современных полимерных материалов, съемный или несъемный), переносящий нагрузку с области язвы на другие участки (рис. 1). Важной характеристикой этого метода является то, что он позволяет ходить по улице, работать, не под-

¹Костыли — нежелательный метод разгрузки в силу повышения нагрузки на здоровую ногу, а также обычно неполного выполнения рекомендаций пациентом (пораженную ногу далеко не всегда удается удерживать на весу).



Рис. 1. Внешний вид ИРП.

вергая при этом рану механической нагрузке. Существуют различные модификации ИРП. В отделении "Диабетическая стопа" ЭНЦ РАМН с 2003 г. применяют полужесткую съемную повязку без окна в области раны с использованием материалов Softcast и Scotchcast (фирма 3М, США). К преимуществам полимерных повязок (используемых также в травматологии для лечения переломов) относятся простота наложения повязки, легкость, прочность, меньшая толщина, влагостойкость, проницаемость для воздуха. Кроме того, гибкий фиксирующий материал Softcast сделал возможной полужесткую иммобилизацию. Достоинства последнего метода (сохранение движений мышц, мягкие края повязки) снижают риск таких осложнений иммобилизации, как тромбозы вен, тугоподвижность суставов, атрофия мышц, повреждения кожи и др. Методика наложения этого варианта ИРП, механизмы действия, показания и противопоказания, меры предосторожности описаны ранее [1].

Осложнениями ИРП могут быть потертости кожи (с образованием эрозий или новых язв), значительно реже — раневая инфекция, микозы, тугоподвижность суставов и др. Наш опыт применения ИРП показал, что эти повреждения кожи достаточно быстро заживают. Разработаны меры профилактики, должное соблюдение которых предотвращает развитие осложнений. С пациентом проводят беседу по правилам безопасности пользования повязкой и выдают специально разработанную инструкцию. Риск осложнений минимизируется также путем надлежащей подготовки персонала, работающего с этим методом.

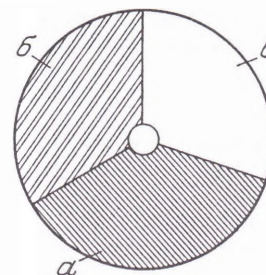


Рис. 2. Эффективность метода при ДООП (лечение завершено у 11 пациентов).

а — стихание процесса (у 4 пациентов); б — консолидация (у 4 пациентов); в — нет эффекта (у 3 пациентов: у 1 — прогрессирование, у 2 — прекращение лечения).

Результаты применения ИРП для лечения ДООП в острой фазе

ИРП была применена у 15 пациентов с ДООП в острой фазе. У 11 пациентов лечение завершено, у 4 — продолжается (длительность ношения ИРП — около 5—7 мес). Из 11 пациентов (рис. 2) у 4 наступила консолидация, у 4 достигнуто стихание процесса по клиническим данным и лишь у 3 лечение оказалось неэффективным. В последнем случае у 1 пациентки процесс прогрессировал (появились новые переломы костей), несмотря на проводимую разгрузку, у 2 больных лечение было прекращено в связи с возникновением потертостей под ИРП. Таким образом, применение ИРП в описанной клинической ситуации оказалось успешным и эффективным.

Результаты применения ИРП при язвенных дефектах стоп

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 27 пациентов с нейропатическими трофическими язвами стоп, заживление которых при традиционных методах разгрузки было маловероятным (в силу сложной для разгрузки локализации язвы, активной ходьбы и др.). Помимо стандартного обследования (оценка степени компенсации углеводного обмена, ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей, бактериологическое исследование раневого отделяемого по показаниям), определяли размеры раны и рассчитывали ее эквивалентный радиус ($R_{\text{экв}}$) по [2]. Лечение трофических язв, по-



Рис. 3. Ход исследования эффективности ИРП при трофических язвах стоп.

Характеристика больных и эффективность лечения при применении ИРП и традиционных методов разгрузки конечности

Показатель	ИРП (n = 12)	Традиционные методы разгрузки (n = 13)	p
R _{жк} , мм	13,3 ± 3,1	6,7 ± 1,4	< 0,05
Расположение язвы в передней части стопы, % больных	33	92	< 0,05
Заживление за 6 мес, %	73	46	< 0,05
Время заживления, дни	109 (10–188)	111 (27–180)	нд
Скорость уменьшения R _{жк} , мм/сут	0,2 ± 0,05	0,1 ± 0,03	< 0,05
Осложнения	Потертости (у 4 пациентов)	Флегмона (у 1 пациента), новая язва (у 1)	—

Примечание. нд — недостоверно.

мимо разгрузки стопы, включало в себя ежедневные перевязки с промыванием ран антисептиками, нетоксичными для грануляционной ткани (диоксидин, хлоргексидин, мирамистин), и наложением атравматичных перевязочных материалов, антибиотикотерапию по показаниям, компенсацию углеводного обмена. По этическим причинам рандомизация была невозможна, но исследование было сравнительным: у 14 пациентов (1-я группа) для устранения нагрузки на рану применяли ИРП, а у 13, в частности, при отказе пациента от наложения ИРП (2-я группа) — традиционные методы разгрузки ("полубашмак" или постельный режим). В 1-й группе 2 пациента не соблюдали предписанный режим ношения ИРП и были исключены из дальнейшего анализа. После сравнительной оценки эффективности 2 методов разгрузки (которая показала преимущества ИРП) разгрузочная повязка была применена еще у 6 пациентов 2-й группы (рис. 3).

Результаты и их обсуждение

Поскольку исследование не было рандомизированным, в группу ИРП (см. таблицу) попали пациенты с большим размером язв (R_{жк} 13,3 мм против 6,7 мм). Кроме того, в этой группе у 2/3 больных язвы располагались в средней части стопы или пяточной области — зонах, наиболее сложных для разгрузки. Несмотря на это, за 6 мес в 1-й группе заживление было достигнуто у 73% больных, а во 2-й — лишь у 46%. Эти показатели результативности лечения несколько хуже тех, что встречаются в повседневной практике, но следует помнить о том, что в исследование были включены лишь "сложные" пациенты, у которых заживление при традиционных методах разгрузки было маловероятным. У больных 1-й группы, несмотря на более тяжелое поражение, время заживления практически не отличалось от такового у лиц 2-й группы. Соответственно скорость уменьшения размеров раны (R_{жк}) была достоверно выше.

Осложнения ИРП, представленные потертостями кожи, возникли у 4 больных, однако во всех случаях эти потертости не потребовали прекращения лечения и зажили раньше, чем первичная язва. Во 2-й группе у 2 пациентов возникли серьезные осложнения (новая язва и флегмона стопы). Эти данные еще раз указывают на то, что осложнения ИРП надо оценивать в сравнительных исследованиях. Аналогичные результаты были получены в работе [3], где сравнивали эффективность ИРП и "полубашмака". Остеомиелит как осложнение ра-

невого процесса возник у 7% больных с ИРП и у 25% лиц, носивших "полубашмак". Таким образом, замедленное заживление раны вследствие неэффективной разгрузки в большей степени чревато осложнениями, чем современные методы разгрузки при правильном применении.

Экономическая эффективность метода

Стоимость материалов для ИРП составляет порядка 900–1200 руб. Это меньше стоимости антибактериальной терапии (например, с применением препаратов из группы цефалоспоринов) или расходов на современные перевязочные материалы при длительном лечении трофической язвы. ИРП ускоряет заживление раны, снижая потребность в других методах лечения. Поэтому можно говорить о быстрой окупаемости расходов. Экономия достигается за счет сокращения сроков стационарного лечения (во многих случаях возможна замена стационарного лечения амбулаторным); уменьшения расходов на перевязочные материалы, антибиотики; снижение риска осложнений трофической язвы (остеомиелит, флегмона, новые язвы), возникающих при длительном и неадекватном лечении трофических язв; уменьшения не прямых расходов (дни временной нетрудоспособности и т. д.).

Заключение

У части пациентов полное заживление язвенного дефекта может быть достигнуто с применением традиционных методов ("полубашмак"). Однако во многих случаях ИРП оказывается единственно приемлемым средством разгрузки. ИРП является высокоэффективным методом лечения, в том числе у пациентов со "сложными для разгрузки" язвами стоп. Метод также эффективен при лечении острой фазы ДОАП. При правильном применении метода и соблюдении предосторожностей риск побочных эффектов невелик. Внедрение метода в клиническую практику поможет улучшить результаты лечения СДС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Удовиченко О. В., Галстян Г. Р. // Сахарный диабет. — 2003. — № 4. — С. 29–34.
2. Cavanagh P., Ulbrecht J., Caputo G. // The Diabetic Foot / Eds J. Bowker, M. Pfeiffer. — 6-th Ed. — St. Louis, 2001. — P. 125–195.
3. Ha Van G. // Abstractbook of the 3-rd Meeting of the Diabetic Foot Study Group of the EASD. — Balatonfured, Hungary, 2002. — P. 157.

Поступила 04.08.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 614.2:617.586-002.44-02:616.379-008.641-084

В. Б. Бреговский¹, Е. В. Белогурова², Ю. А. Гликман³, Е. А. Егорова⁴, И. А. Карпова¹**ПРОГРАММА СКРИНИНГА ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЯЗВ И АМПУТАЦИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**¹Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, ²городской диабетологический центр № 2, ³городской диабетологический центр № 3, ⁴городской диабетологический центр № 4

В Санкт-Петербурге с 2001 г. проводится скрининг больных сахарным диабетом (СД) с высоким риском развития трофических язв стоп и ампутаций. Целью работы явился анализ первых результатов программы скрининга.

Обследовано 3807 больных СД (96% — с СД типа 2, 4% — с СД типа 1). Длительность СД составила $9,6 \pm 8,1$ года, индекс массы тела — $30,4 \pm 8,2$ кг/м², средний возраст — $66,5 \pm 10,9$ года. Отмечали паспортные данные, год выявления СД, его тип, антропометрические показатели, сведения о наличии язвенного дефекта стопы и/или ампутации в анамнезе. Оценивали пульсацию артерий обеих стоп, чувствительность к 10 г монофиламента, наличие деформаций стоп или пальцев. Риск определяли согласно модифицированным рекомендациям Международного соглашения по диабетической стопе. Низкий риск выявлен у 43,1%, средний — у 37,3%, высокий — у 14,6%, очень высокий — у 5% обследованных. Группы не различались по возрасту, но больные с очень высоким риском имели больший стаж СД по сравнению с больными с низким риском ($14,9 \pm 9,1$ и $8,4 \pm 7,7$ года соответственно; $p < 0,05$). Деформации стоп, тяжелая полинейропатия, ангиопатия нижних конечностей выявлены у 46, 11,5 и 10,6% больных соответственно. При СД типа 2 чаще выявляли деформации стоп и пальцев. Существенно большая продолжительность СД являлась одной из причин более высокой частоты полинейропатии, ангиопатии и ампутации, гнойно-некротических процессов у больных СД типа 1.

Доля пациентов с высоким и очень высоким риском составила почти 20%, что свидетельствует об актуальности организации кабинетов "Диабетическая стопа". Наиболее распространенным фактором риска у обследованных являются деформации стоп и пальцев, что в значительной степени обусловлено возрастом популяции. Результаты скрининга свидетельствуют о необходимости организации дополнительных кабинетов "Диабетическая стопа" с акцентом работы на уход за стопами, а также, с учетом большой распространенности деформаций стоп, пересмотра системы ортопедического обеспечения больных СД.

Ключевые слова: программа скрининга, сахарный диабет, ампутация нижних конечностей.

A screening of patients with diabetes mellitus (DM) at a high risk for trophic foot ulcers and amputation has been made in Saint Petersburg since 2001. This study was undertaken to analyze the results of this screening. A total of 3807 patients with DM (96% with type 2 and 4% with type 1) were examined. The history of DM was 9.6 ± 8.1 years; the body mass index, 30.4 ± 8.2 kg/m²; mean age, 66.5 ± 10.9 years. Passport data, the year of detection of DM, its type, anthropometric indices, history data on ulcerative defect of the foot and/or amputation were recorded. Arterial pulsation in both feet, sensitivity to 10-g monofilament; the presence of foot or toe deformities were assessed. The risk was determined in accordance with the modified recommendations of the International Agreement on the Diabetic Foot. Low, intermediate, and high, and very high risks were detected in 43.1, 37.3, 14.6%, and 5% of the examinees, respectively. The groups did not differ in age, but the patients at a very high risk had a long history of DM as compared with those at a low risk (14.9 ± 9.1 versus 8.4 ± 7.7 years; $p < 0.05$). Foot deformity, severe polyneuropathy, lower extremity angiopathy were identified in 46, 11.5, and 10.6% of the patients, respectively. Foot and toe deformities were more frequently detected in type 1 DM. The substantially long persistence of DM was a cause of the high incidence of polyneuropathy, angiopathy, and a history of pyonecrotic processes in patients with type 1 DM. The proportion of patients at high and very high risks was almost 20%, which indicates that Diabetic Foot rooms should be set up. In the examinees, foot and toe deformities are the most common risk factors, which is largely due to the age of the population. The results of screening suggest that it is necessary to set up additional Diabetic Foot rooms, their work being aimed at foot care, and, in terms of the great spread of foot deformity, to review the orthopedic provision system for diabetic patients.

Key words: screening program, diabetes mellitus, lower extremity amputation

Снижение частоты нетравматических ампутаций у больных сахарным диабетом (СД) является одной из основных задач, стоящих перед системами здравоохранения стран, подписавших Сан-Винсентскую декларацию [5]. Среди мероприятий, способствующих достижению этой цели, профилактика развития язвенно-некротических процессов на стопах у больных СД имеет первостепенное значение. К профилактическим мерам относят раннее выявление пациентов с высоким риском, их терапевтическое обучение, специализированный педологический уход, а также ортопедическую коррекцию. В Санкт-Петербурге с 2001 г. в рамках медико-социальной программы "Сахарный диабет" проводится скрининг больных с высоким риском развития трофических язв стоп и ампутаций. Задачей скрининга является не только выявление таких пациентов, но и их обучение уходу за стопами, а также направление на ортопедическую коррекцию. Актуальность подобной программы для Санкт-Петербурга обусловлена также возможностью впервые получить данные о распространенности тяжелой полинейропатии нижних конечностей и ангиопатии у больных СД.

Целью данной работы явился анализ первых результатов программы скрининга.

Материалы и методы

В программе скрининга участвовали 3 городских диабетологических центра и 6 районных поликлиник. Скрининг осуществляли по двухэтапной схеме. Первый этап проводили в поликлинике на амбулаторном приеме эндокринолога. Обученные методике скрининга медицинские сестры осматривали стопы всех больных СД, обратившихся к эндокринологу, заносили результаты скрининга в анкету и определяли риск язвы стопы/ампутации.

Анкета содержала паспортные данные пациента, год выявления СД, его тип, антропометрические показатели, сведения о наличии язвенного дефекта стопы и/или ампутации в анамнезе, а также результаты осмотра стоп. Осмотр стоп включал в себя пальпацию артерий обеих стоп, оценку чувствительности к 10 г монофиламента по стандартной методике [7], выявление клинически значимых деформаций стоп или пальцев. Отсутствие пульсации хотя бы на 1 из 4 артерий стоп расценивали как ан-

Таблица 1

Характеристика степеней риска

Риск	Монофиламент	Деформации	Пульс на артериях стоп	Язва/ампутация в анамнезе
Низкий	Чувствует	Нет	Да	Нет
Средний	Не чувствует	Нет	Да	Нет
	Чувствует	Да	Да	Нет
Высокий	Не чувствует	Да	Да	Нет
	Любое сочетание		Нет	Нет
Очень высокий	Любое сочетание		Да или нет	Да

гиопатию. Чувствительность считали отсутствующей, если пациент не чувствовал прикосновение 10 г монофиламента к 2 из 3 тестируемых точек хотя бы на одной стопе. За клинически значимые деформации приняты следующие: hallux valgus, молоткообразные или крючковидные деформации пальцев, пальцы-наездники, артропатия Шарко, послеоперационные деформации, изменения формы стопы, сопровождающиеся ограниченными по площади натоптышами (диаметром до 2 см).

Величину риска определяли согласно модифицированным рекомендациям Международного соглашения по диабетической стопе [1], эффективность которых была подтверждена в проспективном исследовании E. Peters, L. Lavery [11]. Сочетания факторов, определяющих величину риска, приведены в табл. 1, согласно которой низкий риск характеризовался сохранным порогом защитной чувствительности и отсутствием других факторов риска. Наличие язвы или ампутации в анамнезе свидетельствовало о крайне высоком риске подобного события независимо от присутствия других факторов риска. В то же время средний и высокий риск определялся по комбинации факторов. Так, средний риск устанавливали при отсутствии чувствительности к 10 г монофиламента или при наличии деформаций (в этом случае остальные факторы риска должны отсутствовать). О высоком риске свидетельствовало сочетание нечувствительности к 10 г монофиламента и деформаций стоп или отсутствия пульса хотя бы на одной из артерий стоп.

На втором этапе больных с высоким и очень высоким риском направляли для подтверждения степени риска и дальнейшего наблюдения в кабинеты "Диабетическая стопа" в городских диабетологических центрах, где после осмотра подиатра формировали группы по обучению уходу за стопами, а также определяли показания к ортопедической коррекции или подиатрическому лечению.

Результаты скрининга переносили из анкет в компьютерную программу — базу данных, из которой по запрашиваемым запросам необходимые показатели в виде текстовых файлов переносили в пакет Excel 2000. Статистическую обработку полученных материалов проводили в Excel 2000 и Statistica for Windows.

Данные представлены как средние величины с указанием стандартного отклонения или как медианы с указанием в скобках пределов колебаний показателя. Для оценки достоверности различий применяли тесты Стьюдента, χ^2 , сравнение медиан. Уровень значимости менее 0,05.

Результаты и их обсуждение

Всего было обследовано 3807 больных СД (854 мужчины и 2953 женщины), из них 3663 имели СД типа 2, 144 — типа 1. Средняя продолжительность СД составила $9,6 \pm 8,1$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) — $30,4 \pm 8,2$ кг/м². Подавляющее большинство обследованных (76,8%) были старше 60 лет, при этом средний возраст пациентов составил $66,5 \pm 10,9$ года.

Таблица 2

Распределение больных по уровню риска и их характеристика ($M \pm m$)

Риск	Доля больных, %	Возраст, годы	Стаж СД, годы	ИМТ, кг/м ²
Низкий	43,1	$63,9 \pm 12,1$	$8,4 \pm 7,7$	$29,8 \pm 5,2$
Средний	37,3	$68,4 \pm 9,2$	$10,01 \pm 8,2$	$30,5 \pm 5,1$
Высокий	14,6	$69,6 \pm 9,1$	$10,4 \pm 7,8$	$30,2 \pm 4,9$
Очень высокий	5	$65,6 \pm 9,8$	$14,9 \pm 9,1^*$	$29,8 \pm 5,1$

Примечание. * — $p < 0,05$ для низкого и высокого риска.

Распределение обследованных по уровню риска и их характеристика представлены в табл. 2.

Большинство пациентов отнесены к группе низкого и среднего риска, в то время как высокий риск отмечен только у 14,6% обследованных. Вместе с тем анамнез язвенных дефектов стоп и/или ампутаций в пределах стопы отмечен у 5% больных. Пациенты разных групп риска не различались по возрасту и ИМТ, однако продолжительность СД была достоверно выше у больных, перенесших язву стопы или ампутацию.

Анализ распространенности факторов риска показал, что наиболее часто выявляются деформации стоп (у 46% больных). Клинически значимый сенсорный дефицит (нечувствительность к 10 г монофиламента), как и диабетическая ангиопатия нижних конечностей, в обследованной популяции встречались существенно реже: 11,5 и 10,6% соответственно. Распространенность факторов риска несколько различалась у лиц с СД типов 1 и 2. Так, при СД типа 2 чаще выявлялись деформации стоп и пальцев, что обусловлено, по-видимому, более старшим возрастом лиц этой группы по сравнению с больными СД типа 1. В то же время существенно большая продолжительность СД явилась одной из причин более высокой частоты полинейропатии, ангиопатии и анамнеза гнойно-некротических процессов на стопах у больных СД типа 1 (табл. 3).

Нами отдельно проанализировано распределение риска у больных с впервые выявленным СД типа 2. Низкий риск выявлен у 57,3% больных, средний — у 33,3%, высокий и очень высокий — у 7,7 и 1,7% пациентов соответственно. Как и в основной популяции обследованных больных, отмечалась низкая частота ангиопатии и нечувствительности к 10 г монофиламента: 6,3 и 10% соответственно.

Планирование программ профилактики синдрома диабетической стопы основано на анализе частоты и распространенности не только язвенных дефектов стоп и ампутаций нижних конечностей, но и факторов риска их развития. На основании комбинаций факторов риска формируются группы пациентов с различной величиной риска. Особенно важным является выделение пациентов с высоким риском развития язв и ампутаций, так как ра-

Таблица 3

Распределение факторов риска, возраст больных и длительность СД в зависимости от его типа

Тип СД	Возраст, годы	Стаж СД, годы	Язва/ампутация	Ангиопатия	Нейропатия	Деформация
				%		
1	50 (17–87)	14* (1–52)	8,2	15	22,8*	30
2	68* (23–88)	8 (0–42)	4,03	10,5	11,1	46,6*

Примечание. * — $p < 0,05$ для СД типов 1 и 2. В скобках — пределы колебаний.

бота именно с этой группой больных наиболее эффективна в плане профилактики потери конечности. Регистр СД, действующий в настоящее время в Санкт-Петербурге, в связи с рядом организационных и финансовых проблем не дает точной информации о распространенности осложнений СД и тем более факторов риска язв и ампутаций. В данной работе впервые в Санкт-Петербурге оценена частота основных факторов риска развития язвенного дефекта стопы или ампутации нижних конечностей среди амбулаторных больных СД.

В литературе предлагаются различные варианты стратификации риска [3, 6, 10]. Взятая нами за основу система стратификации, предложенная международной группой экспертов [1], привлекает своей простотой, воспроизводимостью и малыми затратами времени при проведении скрининга, что позволило легко обучить средний медицинский персонал и вести скрининг всех первичных больных СД по обращаемости с минимальными дополнительными затратами времени. При планировании программы предполагалось, что на первом этапе произойдет гипердиагностика высокого риска за счет ошибок при скрининге (особенно в плане ангиопатии). Для исключения этих ошибок был организован повторный осмотр группы высокого и очень высокого риска подиатром или подиатрической медицинской сестрой, при этом случаев расхождений в величине риска между этапами не отмечено. Это свидетельствует о возможности широкого применения данной методики скрининга без привлечения специалистов по диабетической стопе.

Полученные в ходе скрининга частоты отдельных факторов риска и наличия язвы стопы при первичном осмотре оказались несколько ниже по сравнению с данными других авторов, проводивших исследования по сходной методике, что объясняется особенностями обследованной популяции [2, 8–10]. Так, подавляющее большинство обследованных имели СД типа 2, что вполне отражает структуру обращающихся к эндокринологу больных СД. Очевидно, возрастной фактор явился причиной значительной распространенности деформаций, которые преимущественно и определили средний риск, в то время как нейропатия определяла средний риск в большей степени у больных СД типа 1. Невысокая распространенность нейропатии (11,5%) обусловлена достаточно жестким критерием ее диагностики — нечувствительностью к 10 г монофиламента. Однако именно с такой клинически значимой нейропатией ассоциируется риск язвы и/или ампутации [1]. Примечательно, что частота ангиопатии составила лишь 10,6%, что представляется заниженным, учитывая возраст обследованных больных и преимущественно СД типа 2. Возможно, подобный эффект является отражением того, что большинство обследованных были женщины, распространенность среди которых курения как главного фактора риска развития атеросклероза артерий нижних конечностей невелика. Кроме того, определенная часть пациентов с наличием язвенных дефектов стоп, ангиопатией и другими факторами риска практически не наблюдались эндокринологом, так как подобные больные не выходят из дома, получают лечение в стационарах или у других специалистов. Как и в других работах, почти 10% больных с

впервые выявленным СД типа 2 можно отнести к группам высокого и очень высокого риска [4].

Полученные данные дают возможность сделать ориентировочные расчеты о распространенности факторов риска и величине групп высокого и очень высокого риска среди больных СД, посещающих эндокринологические кабинеты в Санкт-Петербурге. Так, допуская, что полученные данные являются минимальными, можно предположить, что почти 1 тыс. больных СД относятся к группам высокого и очень высокого риска. Таким образом, даже приблизительный, минимизированный расчет подтверждает значительную потребность в специализированной службе, оказывающей помощь данной категории больных.

Выводы

1. Распространенность язвенных дефектов стоп и ампутаций в обследованной группе ниже, чем по данным литературы.
2. Доля пациентов с высоким и очень высоким риском составила почти 20%, что свидетельствует об актуальности организации кабинетов "Диабетическая стопа" для обеспечения пациентов специализированной подиатрической помощью и проведения обучения пациентов правильному уходу за стопами.
3. Наиболее распространенным фактором риска у обследованных являются деформации стоп и пальцев, что в значительной степени обусловлено возрастом популяции.
4. Результаты скрининга свидетельствуют о необходимости организации дополнительных кабинетов "Диабетическая стопа" с акцентом работы на уход за стопами, а также, с учетом большой распространенности деформаций стоп, пересмотра системы ортопедического обеспечения больных СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международное соглашение по диабетической стопе. — М., 2000.
2. Abbott C. et al. // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21. — P. 1071–1075.
3. Birke J., Sims D. // *Physical Therapy of the Foot and Ankle* / Ed. G. Hunt. — New York, 1988. — P. 133–168.
4. Bowker J., Pfeifer M. // *The Diabetic Foot*. — St. Louis, 2001. — P. 13–32.
5. *Diabetes Care and Research in Europe: the St. Vincent Declaration*. — Geneva: World Health Organization, ICP/CLR 034, 1989.
6. Gavin A. // *The Endocrinologist*. — 1993. — Vol. 12. — P. 191–203.
7. *International Guidelines on the Outpatient Management of Diabetic Peripheral Neuropathy*. — Abingdon, 1998.
8. Lee J. et al. // *Diabetes*. — 1993. — Vol. 42. — P. 876–882.
9. Lehto S. et al. // *Diabetes Care*. — 1996. — Vol. 19. — P. 607–612.
10. Mayfield J. et al. // *Diabetes Care*. — 1996. — Vol. 19. — P. 704–709.
11. Peters E., Lavery L. // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24, N 8. — P. 1442–1447.

Поступила 18.08.04

Г. Р. Галстян¹, А. Ю. Майоров¹, О. М. Двойнишникова¹, Е. Г. Бессмертная¹,
Т. М. Миленская¹, Ю. И. Сунцов¹, М. Б. Анциферов², И. И. Дедов¹

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

¹ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, ²Диабетологический центр Комитета здравоохранения Москвы

Представлены результаты проспективного (на протяжении 13 лет) исследования эффективности программы лечения и обучения больных сахарным диабетом типа 1 (ПЛОД). Пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от частоты наблюдения в ЭНЦ РАМН. Подгруппу интенсивного длительного наблюдения составили пациенты с частотой визитов в ЭНЦ РАМН не менее 1 раза в 4–6 мес после проведения цикла обучения. Данные визиты включали в себя регулярное определение уровня Hb A_{1c}; рекомендации по коррекции доз инсулина; обсуждение результатов самоконтроля гликемии согласно дневнику диабета и др. В состав другой подгруппы вошли пациенты, наблюдавшиеся только в системе городского здравоохранения. Исходная компенсация углеводного обмена была неудовлетворительной. При анализе динамики уровня Hb A_{1c} по подгруппам было показано, что в подгруппе интенсивного длительного наблюдения выявлены достоверно более низкие показатели Hb A_{1c} через 7 и 13 лет после программы терапевтического обучения. Была выявлена обратная корреляция уровня Hb A_{1c} с частотой проведения самоконтроля гликемии. Исследование показало высокую эффективность ПЛОД в отношении острых и хронических осложнений сахарного диабета, а также в снижении числа госпитализаций, связанных с диабетом, и показателей временной нетрудоспособности на протяжении всего периода наблюдения.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, программа лечения и обучения при диабете, длительное наблюдение.

The paper presents the results of a prospective (13-year) study of the effectiveness of a diabetes teaching and treatment program (DTTP) for patients with type 1 diabetes mellitus. The patients were divided into two subgroups according to the frequency of follow-up visits to the Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. The intensive follow-up subgroup comprised the patients who had visited the center at least every 4–6 months after DTTP (Group 1). These visits had included regular measurements of the level of Hb A_{1c}; recommendations on insulin dosage adjustment regimens; discussion of the results of glycemia self-monitoring according to the patient's diabetes diary, etc. The other subgroup consisted of the patients who were followed up only in the urban health care system. The baseline compensation of carbohydrate metabolism was poor. Subgroup analysis of the changes in the level of Hb A_{1c} indicated that Group 1 patients had its significantly lower levels 7 and 13 years after DTTP. There was an inverse correlation between the level of Hb A_{1c} and the rate of glycemia self-monitoring. The study demonstrated the high effectiveness of DTTP in reducing the incidence of acute and chronic complications of diabetes mellitus, the number of hospital admissions for diabetes and sick leave days throughout the follow-up.

Key words: type diabetes mellitus, diabetes teaching and treatment program, follow-up.

В настоящее время программы обучения являются базисным компонентом лечения больных сахарным диабетом (СД) в большинстве стран мира. В отчете рабочей группы Европейского бюро ВОЗ по разработке программ терапевтического обучения больных с хроническими заболеваниями определены основные цели обучения: формирование у пациентов навыков саморегуляции применительно к их хроническому заболеванию и адаптации к лечению; повышение (сохранение) "качества жизни"; сокращение расходов медицинских учреждений, личных расходов больных и общества в целом на лечение осложнений [6]. Основная цель лечения СД типа 1 — предотвращение хронических сосудистых осложнений. Это определяет необходимость достижения уровня гликемии, максимально близкого к нормальному, что подтверждено результатами проспективного многолетнего исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [11]. Однако достижение и поддержание в течение длительного периода столь жестких терапевтических целей сопряжено со значительными трудностями, связанными прежде всего с недостаточной эффективностью организации длительного наблюдения. Программы терапевтического обучения и лечения при диабете во многом способствуют положительному восприятию рекомендаций врача, претворению их в жизнь, причем не на пассивном, а на деятельном уровне, с анализом реальной ситуации и выработкой самостоятельных, адекватных решений на базе полученных знаний как непосредственно после обучения, так и в ближайшие сроки (1 и 2 года) после обучения [1, 3, 4, 7]. Исследований по длительному наблюдению (10 лет и более) больных после терапевтического обучения, результатам динамики клинических, метаболических и медико-социальных показателей, а также частоте развития поздних осложнений СД типа 1 в отечественной литературе нет, а за рубежом они встречаются крайне редко [12, 14, 16]. Это явилось основанием для проспективного исследования группы больных СД типа 1 на протяжении 13 лет после участия в программе лечения и обучения больных СД (ПЛОД) с целью изучения и по-

иска факторов, определяющих возможность поддержания компенсации углеводного обмена на долгосрочной основе.

Материалы и методы

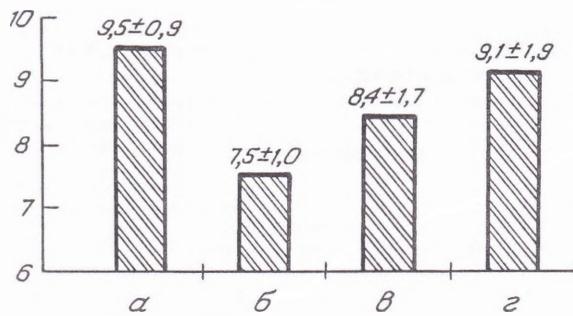
В 1990 г. 122 больных СД типа 1 приняли участие в структурированной ПЛОД на базе ЭНЦ РАМН. В течение последующих 2 лет пациентов наблюдали в ЭНЦ РАМН с частотой визитов 1 раз в 3 мес. Через 7 лет было проведено повторное обследование и обучение на базе ЭНЦ РАМН ($n = 56$).

В настоящее исследование (через 13 лет после участия в ПЛОД) было включено 64 пациента, разделенных на 2 подгруппы. Подгруппу интенсивного длительного наблюдения составили пациенты с частотой визитов в ЭНЦ РАМН не менее 1 раза в 4–6 мес после проведения цикла обучения. В состав другой подгруппы вошли пациенты, наблюдавшиеся только в системе Московского городского здравоохранения. Сравнивали показатели больных СД типа 1, полученные на протяжении всего периода наблюдения.

В исследовании использовали ПЛОД, разработанную и апробированную сотрудниками ЭНЦ РАМН с применением принципов структуризации, предложенных проф. М. Бергером (Медицинская клиника Университета им. Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия), в соответствии с рекомендациями ВОЗ [1, 3, 7, 13]. Она включала в себя следующие компоненты.

1. Пятидневный цикл обучения (общая продолжительность занятий 25 ч) с группами больных не более 10 человек. Темы занятий в оригинальной последовательности были следующими: что такое диабет; методы самоконтроля; питание; инсулин; гипогликемия; алкоголь; правила уменьшения дозы инсулина; осложнения диабета; физическая нагрузка; правила увеличения дозы инсулина; мероприятия при появлении ацетона и во время других заболеваний; социальные вопросы; беременность; задачи по изменению дозы инсулина.

2. Самоконтроль (СК) обмена веществ. В течение первых 2 лет наблюдения больные проводили СК уровня глюкозы в крови или моче с помощью визуальных тест-полосок. Целевыми

Рис. 1. Динамика уровня Hb A_{1c} (в %) после ПЛОД.

Здесь и на рис. 2: а — исходно; б — через 1 год; в — через 7 лет; г — через 13 лет.

значениями были гликемия 4–10 ммоль/л или аглюкозурия в течение суток. С целью тренировки больные, находясь в стационаре, осуществляли СК гликемии или глюкозурии параллельно с их измерением лабораторным методом и сопоставляли полученные данные. Такой вид СК больным рекомендовали проводить 3–4 раза в сутки ежедневно. В дальнейшем все больные перешли на СК гликемии, осуществляемый с помощью как визуальных средств, так и глюкометров.

3. Интенсифицированная инсулинотерапия (ИИТ). Во время цикла обучения больным подробно освещали особенности ИИТ в режиме многократных инъекций. Начиная с 3-го дня цикла лечения и обучения больные приступали к самостоятельной коррекции дозы инсулина под контролем врача.

4. "Либерализованная диета" (ЛД) и гибкий режим дня. Обучение принципам питания базировалось на подсчете только углеводов содержащих продуктов, повышающих уровень сахара в крови, по системе хлебных единиц. Ограничение жиров рекомендовали лишь пациентам с избыточной массой тела. Больным, получающим ИИТ, по мере достижения хорошей компенсации углеводного обмена разрешали потребление легкоусвояемых углеводов (ЛУ) при условии СК уровня глюкозы в крови и их подсчета по хлебным единицам, а также изменение количества углеводов на прием и времени приемов пищи.

Эффективность ПЛОД на протяжении всего периода наблюдения оценивали по следующим группам показателей.

1. Клинические. Изменение индекса массы тела (ИМТ) на фоне ЛД.

2. Метаболические. Для оценки компенсации углеводного обмена определяли уровень гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}) методом жидкостной ионно-обменной хроматографии под низким давлением на анализаторе "DiaStat" ("Bio Rad", Германия) с использованием набора того же производителя по унифицированной методике. Уровень Hb A_{1c} у здоровых лиц при определении данным методом не превышает 6,4%.

Показатели биохимического анализа крови (уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке) определяли на анализаторе "Hitachi 912" ("Boehringer Mannheim").

3. Частота острых осложнений диабета. Тяжелую гипогликемию (ТГ) определяли как гипогликемию с потерей сознания или без нее, потребовавшую помощи извне (введения глюкагона или глюкозы внутривенно). Диабетический кетоацидоз (ДКА) определяли как состояние резкой декомпенсации обмена веществ с гипергликемией и гиперкетонемией, потребовавшее экстренной госпитализации больного. Частоту указанных осложнений устанавливали путем опроса больного, подтвержденного выписками из амбулаторных карт или стационара. Кроме того, учитывали причины ТГ и способы их купирования.

4. Медико-социальные показатели. Регистрировали число случаев и продолжительность временной нетрудоспособности, в том числе госпитализаций, отдельно по СД и другим заболеваниям.

5. Поведение, связанное с диабетом (ПСД). Его оценивали по следующим показателям: наличие дневника диабета с записями, частота СК (число внесенных в дневник результатов СК за последние 4 нед, частота самостоятельного изменения дозы инсулина), наличие у больного ЛУ, использование глюкагона родственниками больного для лечения ТГ.

6. Уровень знаний (УЗ) по диабету. Его оценивали с помощью стандартного опросника, содержащего 39 вопросов. За каждый правильный и полный ответ на вопрос начисляли 1 балл. Удовлетворительным уровнем считали показатель более 28 баллов.

7. Частота и тяжесть поздних осложнений диабета. Диагностику степени тяжести диабетической ретинопатии (ДР) проводили сотрудники отделения офтальмологии ЭНЦ РАМН.

С целью выявления и определения степени тяжести диабетической нефропатии (ДН) определяли уровни суточной микроальбуминурии (норма 30–300 мг/сут) и креатинина в сыворотке крови с помощью биохимического анализатора "Hitachi 912" ("Boehringer Mannheim").

Статистический анализ данных исследования проводили с помощью программ Statistica for Windows Version 5,5-StatSoft®. Сравнивали данные, полученные в ходе исходного обследования пациентов в 1990 г., через 1, 7 и 13 лет после ПЛОД. Данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Оценку достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществляли по *t*-критерию Стьюдента. Различия между сравниваемыми вариационными рядами считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ осуществляли с помощью ранговых коэффициента корреляции Спирмена. В качестве значимых для интерпретации принимали абсолютные значения коэффициента *r*, превышающие 0,3 при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

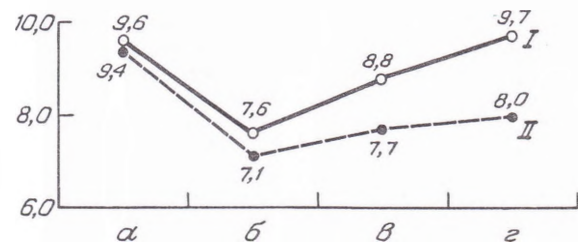
В исследование было включено 64 пациента (28 мужчин и 36 женщин). В подгруппу интенсивного наблюдения вошли 24 больных (11 мужчин и 13 женщин), в подгруппу традиционного наблюдения — 40 больных (17 мужчин и 23 женщины). Возраст больных составил от 27 до 60 лет (в среднем $41,6 \pm 8,6$ года), возраст в дебюте диабета — от 4 до 42 лет (в среднем $18,2 \pm 9,2$ года), длительность заболевания — от 12 до 43 лет (в среднем $23,8 \pm 7,4$ года). Подгруппа интенсивного наблюдения была сопоставима по основным демографическим характеристикам с подгруппой традиционного наблюдения.

В результате проведенного терапевтического обучения получены следующие данные.

1. Клинические показатели. Через 13 лет после ПЛОД ИМТ составил $25,2 \pm 3,6$ кг/м². При сравнении с исходным показателем ($23,1 \pm 0,4$ кг/м²) достоверных статистических различий не выявлено. Это свидетельствует об отсутствии значительных изменений массы тела на протяжении длительного периода наблюдения при использовании ИИТ и ЛД. Также не выявлено статистически достоверных различий ИМТ в подгруппах больных.

2. Метаболические показатели. Исходная компенсация углеводного обмена была неудовлетворительной. Средний уровень Hb A_{1c} до обучения составлял $9,5 \pm 0,9\%$. Через 1 год после данной программы он достоверно снизился до $7,5 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$). В дальнейшем наметилась тенденция к увеличению данного показателя. Через 7 лет уровень Hb A_{1c} повысился до $8,4 \pm 1,7\%$, но был достоверно ниже исходного ($p < 0,05$). Через 13 лет после обучения уровень Hb A_{1c} достиг исходных значений — $9,1 \pm 1,9\%$ ($p = 0,165$) (рис. 1). Не было выявлено корреляции Hb A_{1c} с полом, возрастом, длительностью диабета, ИМТ. Отмечена обратная корреляция с частотой проведения СК гликемии (более подробный анализ приведен в разделе "Поведение, связанное с диабетом").

При анализе этого показателя в подгруппах было показано, что через 1 год после ПЛОД достоверных различий между ними не было. Однако в подгруппе интенсивного длительного наблюдения выявляли достоверно более низкие показатели Hb A_{1c} через 7 и 13 лет после программы терапевтического обучения: $7,7 \pm 1,1$ и $8,0 \pm 1,1\%$ соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с

Рис. 2. Динамика уровня Hb A_{1c} (в %) после ПЛОД по подгруппам.

I — подгруппа интенсивного наблюдения; II — подгруппа традиционного наблюдения.

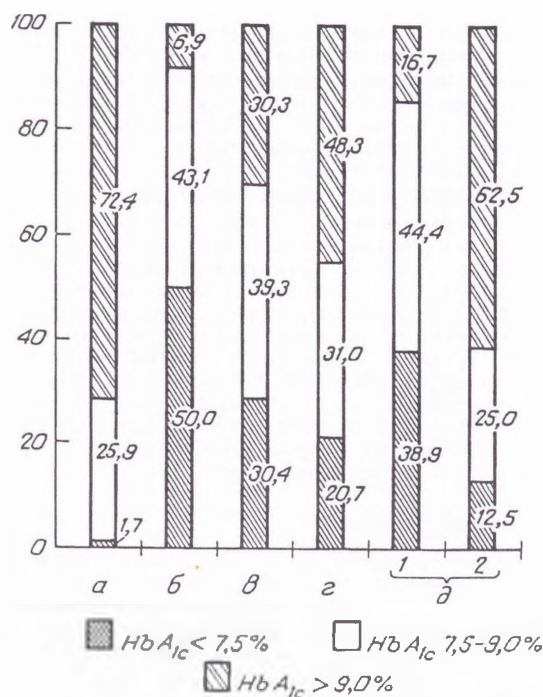


Рис. 3. Распределение больных (в %) в зависимости от компенсации углеводного обмена.

а — исходно; б — через 1 год; в — через 7 лет; г — все пациенты; д — через 13 лет: 1 — интенсивное наблюдение; 2 — традиционное наблюдение.

исходными значениями). Показатели HbA_{1c} в подгруппе традиционного наблюдения составили $8,8 \pm 1,8\%$ ($p = 0,016$) и $9,7 \pm 2,0\%$ ($p = 0,776$ по сравнению с исходными значениями) соответственно. При этом отмечалось достоверное различие между подгруппами через 7 и 13 лет ($p < 0,001$) (рис. 2). Полученные результаты можно объяснить тем, что в первые 2 года после ПЛОД больные обеих подгрупп посещали ЭНЦ РАМН с одинаковой частотой (1 раз в 3 мес). В дальнейшем больные только одной подгруппы продолжали интенсивное наблюдение в исследовательском центре, которое включало в себя регулярное определение уровня HbA_{1c}; рекомендации по коррекции доз инсулина; обсуждение результатов СК гликемии согласно "дневнику диабета"; консультации соответствующих специалистов при необходимости (окулист, нефролог, специалист отделения "Диабетическая стопа").

Обращает на себя внимание распределение больных СД типа 1 по степени компенсации углеводного обмена. До обучения адекватный (по критериям Международной диабетической федерации [8]) гликемический контроль (HbA_{1c} до 7,5%) имели только 2% больных. Половина больных через 1 год после обучения достигла целевых показателей уровня HbA_{1c}. В динамике наблюдалось снижение количества таких пациентов: около 30 и 20% через 7 и 13 лет после обучения соответственно. Через 13 лет были выявлены статистически достоверные различия между подгруппами. Хорошая компенсация углеводного обмена определялась почти у 40% больных в подгруппе интенсивного наблюдения и только у 13% — в подгруппе традиционного наблюдения (рис. 3). Крайне неудовлетворительная компенсация углеводного обмена (HbA_{1c} выше 9%) отмечена у 62,5% больных в группе традиционного наблюдения, тогда как в группе интенсивного наблюдения эта цифра не превышала 20%. Эти данные показывают необходимость организации интенсивного длительного наблюдения после проведения ПЛОД.

При сравнении показателей общего холестерина на протяжении всего периода наблюдения не выявлено статистически достоверных различий. Перед обучением этот показатель составил $5,26 \pm 1,78$ ммоль/л, через 7 лет — $5,41 \pm 0,93$ ммоль/л ($p = 0,629$), через 13 лет — $5,35 \pm 1,04$ ммоль/л ($p = 0,756$ по сравнению с исходными значениями). С учетом молодого возраста большинства пациентов уровень липидов сыворотки не являлся основным критерием оценки программы терапевтического обучения.

Таблица 1

Частота острых осложнений диабета до и после ПЛОД (число случаев на 1 больного в год)

Осложнение СД	Все пациенты				Подгруппа интенсивного наблюдения	Подгруппа традиционного наблюдения
	до обучения	через 1 год	через 7 лет	через 13 лет	через 13 лет	
ДКА	0,21	0,008	0	0	0	0
ТГ	0,08	0,09	0,12	0,33	0,06	0,45

3. Частота острых осложнений диабета. Перед обучением наблюдалась высокая частота ДКА (0,21 случая на 1 больного в год). После обучения ДКА был ликвидирован полностью, причем в группах как интенсивного, так и традиционного наблюдения (табл. 1). Учитывая большие финансовые затраты на лечение каждого случая ДКА [2, 5], полученные результаты представляют пример высокой экономической эффективности обучающего подхода при СД [10].

Не выявлено различий в частоте ТГ до и после обучения через 1 и 7 лет. Однако с течением времени наблюдалась тенденция к повышению данного показателя после обучения. Через 13 лет после обучения частота ТГ составила 0,33 случая на 1 больного в год ($p = 0,006$ по сравнению с исходным значением). Одним из объяснений данного факта может быть снижение чувствительности к начальным симптомам гипогликемии с увеличением продолжительности основного заболевания. Следует отметить, что не было выявлено корреляции между уровнем HbA_{1c} и частотой ТГ ($r = 0,002$; $p = 0,994$). Госпитализации по причине ТГ не потребовалось: купирование проводили либо родственники больных с помощью глюкагона или ЛУ, либо врачи скорой помощи. При анализе подгрупп было показано, что частота ТГ в подгруппе интенсивного наблюдения составила 0,06 случая на 1 больного в год, тогда как в группе традиционного наблюдения — 0,45. Статистически эти различия не были подтверждены ($p = 0,101$), возможно, из-за небольшого числа больных в группе интенсивного наблюдения. Как известно, в исследовании DCCT риск развития ТГ был значительно выше в группе больных с интенсивной терапией диабета. Это объясняется низким целевым значением HbA_{1c} (до 6,1%) у пациентов данной группы, а также значительной частью больных, получавших инсулинотерапию с помощью носимых дозаторов инсулина [11]. Следует также заметить, что в ходе ПЛОД и последующего наблюдения особое внимание уделяли вопросам профилактики и лечения гипогликемии, контролю ношения с собой ЛУ.

4. Медико-социальные показатели. Было отмечено снижение количества дней временной нетрудоспособности. В частности, продолжительность связанной с диабетом госпитализации уменьшилась с 9,6 дня на 1 больного в год исходно до 0,7 и 1,1 дня ($p < 0,001$) через 1 и 7 лет после обучения соответственно. Через 13 лет было зарегистрировано увеличение данного показателя до 2,8 дня на 1 больного, что, возможно, связано с прогрессированием поздних осложнений СД. Статистически достоверных различий в подгруппах больных по данному показателю не выявлено. Схожие данные были получены и по общей госпитализации (табл. 2). Таким образом, расходы на временную нетрудоспособность, в том числе на госпитализации, связанные с диабетом, после программы терапевтического обучения и лечения снижаются, что составляет значительную долю сокращения финансовых затрат в системе здравоохранения [3, 10, 14, 17].

5. Поведение, связанное с диабетом. До обучения ни один больной не вел дневник диабета. Через 1 год после ПЛОД 68%

Таблица 2

Длительность госпитализации больных СД типа 1 до и после ПЛОД (число дней на 1 больного в год)

Госпитализация	До обучения	Через 1 год	Через 7 лет	Через 13 лет
Общая	12,3	2,3	5,2	4,7
Связанная с диабетом	9,6	0,7	1,1	2,8

пациентов имели дневники диабета с записями результатов СК, количества хлебных единиц, дозы инсулина и других необходимых показателей (HbA_{1c} , эпизоды гипогликемий и т. д.). Через 7 и 13 лет после ПЛОД количество таких пациентов уменьшилось и составило 42 и 24% соответственно. У больных, ведущих дневники, уровень HbA_{1c} был достоверно ниже ($8,3 \pm 1,5\%$), чем у пациентов, не ведущих дневники диабета ($9,4 \pm 1,9\%$; $p < 0,01$, табл. 3).

До обучения никто из больных не проводил СК, через 1 год после ПЛОД около 60% больных выполняли его более 2 раз в сутки ежедневно. Через 13 лет после ПЛОД количество таких пациентов составило 43%. У них наблюдался значительно более низкий уровень HbA_{1c} ($8,4 \pm 1,9\%$), чем у пациентов, проводящих измерения менее 2 раз в сутки ($9,7 \pm 1,8\%$; $p < 0,01$). При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная корреляционная связь уровня HbA_{1c} с частотой самостоятельных измерений гликемии ($r = -0,489$; $p < 0,001$). Таким образом, проведение СК гликемии с достаточной частотой в сочетании с адаптацией доз инсулина соответственно этим показателям является важным аспектом для поддержания компенсации углеводного обмена. Были также выявлены различия в частоте СК гликемии по подгруппам. Данный показатель в подгруппе больных с интенсивным длительным наблюдением был достоверно выше по сравнению с подгруппой традиционного наблюдения (в среднем $26,1 \pm 17,7$ и $10,3 \pm 9,5$ раза в неделю соответственно; $p < 0,001$) (см. табл. 3). Выявлены статистически достоверные различия по подгруппам в количестве пациентов, проводящих более частый СК гликемии: 83% в подгруппе интенсивного наблюдения и 33% в подгруппе традиционного наблюдения ($p < 0,01$). Следовательно, необходимым компонентом в организации интенсивного длительного наблюдения является оценка качества проведения СК гликемии, включающая в себя достаточную частоту измерений, изменение доз инсулина в зависимости от данных показателей, заполнение дневника диабета.

До обучения лишь 43% больных самостоятельно изменяли дозу инсулина, причем это выражалось лишь в дополнительном введении небольших доз инсулина короткого действия при значительном ухудшении самочувствия, реже — в уменьшении дозы при повторных гипогликемиях. При этом до ПЛОД изменение дозы инсулина в зависимости от количества углеводов в пище больные не проводили. Поскольку больные не осуществляли СК, доза инсулина также практически не зависела от реального уровня гликемии. Через 1 год после ПЛОД 96% больных самостоятельно регулярно адаптировали дозу инсулина к реальным показателям углеводного обмена и планируемому количеству углеводов (хлебных единиц). Данный показатель не различался по подгруппам через 13 лет наблюдения (табл. 4). Различие в уровне HbA_{1c} при этом может быть объяснено тем, что при проведении СК гликемии с большей частотой (см. выше) больные из подгруппы интенсивного наблюдения могли менять дозы инсулина более адекватно.

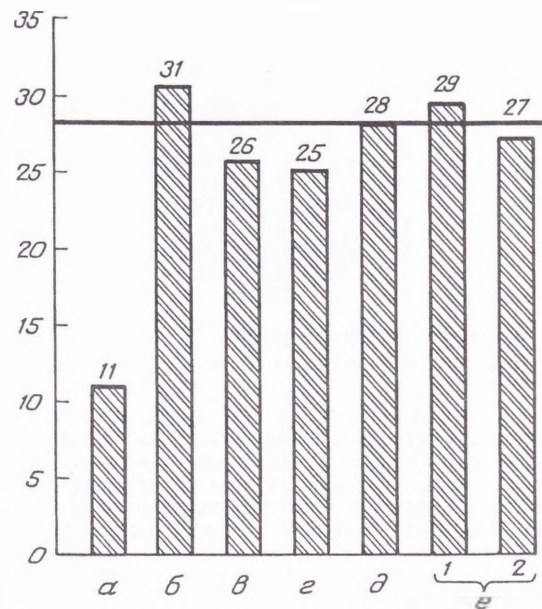


Рис. 4. Динамика УЗ о диабете после ПЛОД.

а — исходно; б — сразу после ПЛОД; в — через 1 год; з — через 7 лет; д — все пациенты; е — через 13 лет: 1 — интенсивное наблюдение; 2 — традиционное наблюдение. По оси ординат — число правильных ответов (на 39 вопросов).

До обучения лишь 28% больных имели при себе ЛУ для купирования гипогликемий. Через 1 год после ПЛОД число таких пациентов возросло до 97%. Наряду с проведением СК наличие ЛУ является одним из важнейших факторов предотвращения ТГ (см. выше) и снятия чувства страха перед легкими гипогликемиями. На протяжении длительного периода наблюдения после ПЛОД количество пациентов, имеющих при себе ЛУ, достоверно не изменилось и сохранялось на высоком уровне — 92% через 7 и 13 лет ($p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями). Статистически достоверных различий в подгруппах больных по данному показателю не выявлено (см. табл. 4).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ПЛОД существенно модифицировала ПСД в течение 1-го года после ее применения. Об этом свидетельствует выраженная положительная динамика всех важнейших показателей ПСД, отражающая выполнение рекомендаций врача и ответственное отношение больных к лечению своего заболевания. Однако с течением времени наблюдается тенденция к ухудшению данных показателей. Как показали результаты данного исследования,

Таблица 3

Зависимость степени компенсации СД (в %) от ведения дневника диабета и частоты СК гликемии до и после ПЛОД

Показатель	Все пациенты				HbA_{1c} через 13 лет, %	Подгруппа интенсивного наблюдения	Подгруппа традиционного наблюдения
	исходно	через 1 год	через 7 лет	через 13 лет		через 13 лет после ПЛОД	
Ведут дневник диабета	0	68	33	24	$8,3 \pm 1,5$	44	35
Не имеют дневника диабета	0	32	67	76	$9,4 \pm 1,9$	56	65
Частый СК гликемии	0	64	45	43	$8,4 \pm 1,9$	83	33
Нечастые определения гликемии	0	36	55	57	$9,7 \pm 1,8$	17	67

Таблица 4

Параметры поведения, связанного с диабетом, до и после обучения (в %)

Показатель	Все пациенты				Подгруппа интенсивного наблюдения	Подгруппа традиционного наблюдения
	до обучения	через 1 год	через 7 лет	через 13 лет	через 13 лет	
Сами изменяют дозу инсулина	43	98	95	97	100	96
Имеют при себе ЛУ	28	97	92	92	100	90

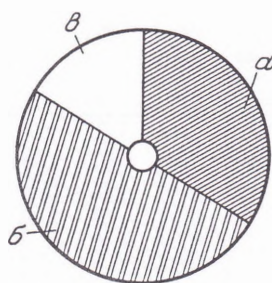


Рис. 5. Динамика прогрессирования ДР.

а — стабильное состояние (34,5%); б — ухудшение на 1 стадию (50%); в — ухудшение на 2 стадии (15,5%).

это связано с отсутствием организации интенсивного длительного наблюдения больных на амбулаторном этапе лечения, снижением мотивации больных на проведение регулярного СК. Эти данные диктуют необходимость создания соответствующего интенсивного длительного наблюдения после ПЛОД, одним из основных направлений которого должно быть стабильное поддержание показателей ПСД на хорошем уровне и достаточной мотивации больных на выполнение полученных рекомендаций.

6. УЗ о диабете у больных основной группы исходно был чрезвычайно низким: число правильных ответов на вопросы не превышало 11. Сразу после цикла обучения наблюдалось значительное повышение УЗ по всем разделам, достигшее в среднем 31 положительного ответа. Через 1 год наблюдалось некоторое снижение УЗ, хотя при этом он был значительно выше исходного (26) и остался стабильным на протяжении всего длительного периода наблюдения: 25 через 7 лет и 28 через 13 лет после ПЛОД ($p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями) (рис. 4). Подгруппа интенсивного наблюдения была сопоставима по УЗ с подгруппой традиционного наблюдения (29 и 27 соответственно). При анализе зависимости уровня Hb A_{1c} от УЗ прямой корреляции не обнаружено ($r = 0,076$; $p = 0,724$). Это подтверждают данные других исследований [3, 7, 9, 14]. Таким образом, определенный УЗ по диабету является необходимым, но недостаточным условием улучшения компенсации углеводного обмена.

8. Частота и тяжесть поздних осложнений диабета. Было отмечено постепенное появление или прогрессирование признаков ДР на протяжении периода наблюдения. Перед проведением ПЛОД отсутствие ДР регистрировалось у 39,7% пациентов, через 7 лет их количество уменьшилось до 28,0%, через 13 лет таких пациентов практически не было. Проллиферативная стадия как наиболее опасная с точки зрения развития слепоты вы-

явлена лишь у 1 пациента перед ПЛОД. Через 7 лет эта стадия была зарегистрирована у 12,0%, через 13 лет — у 22,4% больных (табл. 5). Распространенность ДР в подгруппах больных существенно не различалась. Это может быть объяснено различной выраженностью данного осложнения на момент включения в ПЛОД. С другой стороны, малая выборка больных не позволяет провести разделение на группы в зависимости от длительности основного заболевания.

Представленные результаты совпадают с зарубежными данными, полученными при обследовании больных СД типа 1 со схожей длительностью диабета, заболевших в период появления ИИТ и программ обучения СК диабета. Распространенность пролиферативной стадии ДР у таких больных составила 27,6% [15]. В дальнейшем при создании системы длительного наблюдения было продемонстрировано уменьшение числа больных с ДР.

Проведенное сопоставление данных о частоте ДР среди больных СД типа 1 с длительностью заболевания более 15 лет показало, что распространенность пролиферативной стадии ДР в популяции больных различных регионов России достоверно больше по сравнению с исследуемой группой (см. табл. 5).

При анализе динамики прогрессирования ДР на протяжении всего периода наблюдения было выявлено следующее: состояние глазного дна оставалось стабильным у 1/3 больных, ухудшилось на 1 стадию у половины пациентов, на 2 стадии — у остальных больных (рис. 5).

ДН была выявлена у 22,4% больных. Распространенность данного осложнения у больных СД на протяжении длительного периода наблюдения после ПЛОД представлена в табл. 6. Через 13 лет количество пациентов, у которых были выявлены микроальбуминурия или протеинурия, уменьшилось по сравнению с результатами обследования исходно и через 7 лет после ПЛОД. Это может быть объяснено улучшением компенсации углеводного обмена после ПЛОД, своевременным выявлением начальных стадий артериальной гипертензии и назначением гипотензивных препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Артериальная гипертензия была зарегистрирована у значительно большего количества пациентов (60,3%) в подгруппе традиционного наблюдения по сравнению с подгруппой интенсивного наблюдения (27,8%; $p < 0,01$). При этом лечение артериальной гипертензии необходимыми препаратами (в основном из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в виде монотерапии или в сочетании с индапамидом) в подгруппе традиционного наблюдения проводили 75,3% больных, а в подгруппе интенсивного наблюдения — все пациенты. Существенных различий в частоте встречаемости ДН по подгруппам не выявлено, возможно, из-за небольшого числа пациентов в подгруппах. При сравнении с популяцией больных СД типа 1 с длительностью заболевания более 15 лет в различных регионах России установлено, что частота встречаемости

Таблица 5

Распространенность ДР (в %) у больных СД типа 1 после обучения

Показатель	Все пациенты			Данные экспедиций ЭНЦ РАМН в регионы России	Подгруппа интенсивного наблюдения	Подгруппа традиционного наблюдения
	до обучения	через 7 лет	через 13 лет		через 13 лет после ПЛОД	
Отсутствие ДР	39,7	28,0	1,7	5,1	5,6	0
Непролиферативная ДР	41,4	26,0	55,2	37,2	50,0	57,5
Препролиферативная ДР	17,2	14,0	20,7	25,6	22,2	20,0
Проллиферативная ДР	1,7	12,0	22,4	32,1	22,2	22,5

Таблица 6

Распространенность ДН (в %) у больных СД типа 1 после обучения

Показатель	Основная группа			Данные экспедиций ЭНЦ РАМН в регионы России	Подгруппа интенсивного наблюдения	Подгруппа традиционного наблюдения
	до обучения	через 7 лет	через 13 лет		через 13 лет после ПЛОД	
Отсутствие ДН	75,9	80,0	77,6	41,0	83,3	75,0
Стадия микроальбуминурии	19,0	8,0	15,5	—	11,1	17,5
Стадия протеинурии	5,1	12,0	6,9	—	5,6	7,5
Стадия ХПН	0	0	3,4	—	2,5	5,6

всех форм ДН была значительно выше по сравнению с таковой в исследуемой группе.

Выводы

1. Длительное проспективное наблюдение больных СД типа 1 показало высокую эффективность структурированной ПЛОД в отношении острых осложнений СД. Программа терапевтического обучения позволяет полностью устранить случаи тяжелого кетоацидоза у взрослых пациентов с СД типа 1 на протяжении 13 лет наблюдения.

2. Проспективное наблюдение больных СД типа 1 показало значимость частоты СК гликемии (более 2 раз в день) и самостоятельной адаптации дозы инсулина в поддержании адекватного гликемического контроля на протяжении длительного периода.

3. Выявленное различие между подгруппами интенсивного и традиционного наблюдения продемонстрировало, что для достижения долгосрочного контроля заболевания необходимы не только терапевтическое обучение по структурированной программе, но и организация интенсивного наблюдения больных в условиях специализированного диабетологического центра. Интенсивное наблюдение включает в себя активное консультирование с элементами обучения, а также динамическое исследование контрольных метаболических показателей, оценку состояния глазного дна, периферической нервной и сосудистой системы.

4. Применение программы терапевтического обучения и организация длительного наблюдения высокоэффективны в отношении снижения показателей временной нетрудоспособности, в том числе частоты и длительности госпитализации пациентов, что может существенно сократить прямые и косвенные расходы на ведение больных СД.

5. В результате проведения данного исследования было показано отсроченное положительное влияние ПЛОД на распространенность и прогрессирование хронических осложнений диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галстян Г. Р. Оценка эффективности программы лечения и обучения для больных инсулинзависимым сахарным

- диабетом: клинические, метаболические и медико-социальные аспекты: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
2. Коледова Е. // Сахарный диабет. — 1999. — № 3 (4). — С. 57—60.
3. Обучение больных сахарным диабетом / Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р. и др. — М., 1999.
4. Старостина Е. Г., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Дедов И. И. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 3. — С. 12—15.
5. Сунцов Ю. И., Дедов И. И., Кудрякова С. В. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 41—44.
6. Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ. — М., 2001.
7. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом / Дедов И. И., Суркова Е. В., Майоров А. Ю. и др. — М., 2004.
8. A Desktop Guide to Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus (European Diabetes Policy Group, 1998). — International Diabetes Federation, European region, 1998.
9. Bradley C. // New Trends in Patient Education: a Trans-Cultural and Inter-Disease Approach: International Congress / Eds J.-P. Assal et al. — New York, 1995. — P. 99—106.
10. Clement S. // Diabetes Care. — 1995. — Vol. 18, N 8. — P. 1204—1214.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977—986.
12. Dvoynishnikova O. M., Mayorov A. Y., Galstyan G. R. et al. // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47. — Suppl. 1. — P. A341.
13. Muhlhauser I., Bruckner I., Berger M. et al. // Diabetologia. — 1987. — Vol. 30. — P. 681—690.
14. Muhlhauser I., Berger M. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — P. 1723—1733.
15. Nordwall M., Bojestig M., Arnqvist H. J., Ludvigsson J. // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47, N 7. — P. 1266—1272.
16. Plank J., Kohler G., Rakovac I. et al. // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47, N 8. — P. 1370—1375.
17. Starostina E., Antsiferov M., Galstyan G. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, N 2. — P. 170—176.

Поступила 29.09.04

ВНИМАНИЕ!

Новый адрес электронной почты «Издательства Медицина»
meditsina@mtu-net.ru

При отправке статей в журнал по электронной почте
просьба указывать название журнала.

◆ НЕКРОЛОГ

УДК 616.43:92 Зефирова

ПАМЯТИ ЗЕФИРОВОЙ ГАЛЛИ СЕРГЕЕВНЫ



Эндокринология нашей страны понесла тяжелую утрату.

24 июля 2004 г. на 79-м году жизни перестало биться сердце одного из корифеев отечественной эндокринологии Галли Сергеевны Зефировой, выдающегося эндокринолога нашей эпохи, блестящего клинициста, ученого и преподавателя, воспитавшего не одно поколение эндокринологов нашей страны, кандидата медицинских наук, врача высшей категории, более 40 лет проработавшей доцентом кафедры эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последиplomного образования Минздрава РФ (бывший Центральный институт усовершенствования врачей).

Г. С. Зефирова родилась 18 апреля 1926 г. в г. Юрино Марийской АССР в семье служащих, с 1928 г. проживала в Томилино Московской области. В 1948 г. закончила I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова по специальности "лечебное дело".

По окончании института в 1949 г. работала ординатором эндокринологического отделения клинической больницы им. С. П. Боткина, училась у таких корифеев медицинской науки, как профессора Б. Е. Вотчал, Н. А. Шерешевский и др. В 1956—1995 гг. Г. С. Зефирова работала на кафедре эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей (ныне Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ и СР РФ), где прошла путь от ассистента до доцента и заведующей кафедрой. В 1995—2002 гг. работала эндокринологом-консультантом в отделении медицинской генетики ЦКБ МПС РФ — базовой клиники кафедры. В последние 2 года, несмотря на тяжелую болезнь, Г. С. Зефирова продолжала интересоваться наукой, была полна творческих планов, была членом редакционного совета журнала "Клиническая медицина", писала статьи и монографии, помогала молодым ученым.

В 1962 г. Г. С. Зефирова защитила кандидатскую диссертацию "Особенности клинического течения аддисо-

новой болезни", по материалам которой была опубликована монография.

Блестящий клиницист, Г. С. Зефирова прекрасно владела методами клинической, лабораторной и функциональной диагностики, была прекрасным врачом, всегда с любовью и вниманием относилась к своим пациентам. Многие больные наблюдались у нее десятилетиями.

Обладея широчайшим научным кругозором, Г. С. Зефирова постоянно совершенствовала, разрабатывала и внедряла в практику новые методы диагностики и лечения эндокринных заболеваний, 2 из них были признаны изобретениями: "Способ дифференциальной диагностики гипокортицизма" (1982) и "Способ диагностики диабета" (1983).

Г. С. Зефирова активно участвовала в научно-исследовательской работе, являлась автором более 300 печатных работ, в том числе множества клинических лекций, учебных пособий и 6 монографий. Среди них такие, как "Аддисонова болезнь" (1963), "Сахарный диабет" (1964), "Клиническая эндокринология" (1991; 1-е и 2-е издания), "Заболевания щитовидной железы" (1999), "Неотложные состояния эндокринно-метаболической природы" (2003).

В течение ряда лет Г. С. Зефирова являлась членом правления Всесоюзного, Всероссийского и Московского городского обществ эндокринологов, редактором Большой медицинской энциклопедии, журнала "Клиническая медицина" и других центральных медицинских журналов, внесла большой вклад в издание журнала для больных сахарным диабетом "Диабет. Образ жизни".

Неоднократно выступала с докладами на международных конференциях в разных странах Европы и Азии, принимала участие в работе всероссийских съездов эндокринологов, конгресса "Человек и лекарство", Российского конгресса диабетологов и др.

Как высококвалифицированный педагог Г. С. Зефирова регулярно читала лекции по сахарному диабету, заболеваниям щитовидной железы, эндокринной гипертензии, редким эндокринным синдромам, множественной эндокринной неоплазии и другой эндокринной патологии, проводила семинары и клинические разборы для врачей.

За 40 лет работы на кафедре эндокринологии, в том числе и на выездных циклах в самых отдаленных уголках СССР и России, Галли Сергеевна Зефирова обучила не одно поколение врачей-эндокринологов. Она была отличным воспитателем молодежи, постоянно занималась с ординаторами кафедры и больницы, подготовила целую плеяду кандидатов и докторов наук.

Г. С. Зефирова являлась высококвалифицированным специалистом-эндокринологом, блестящим клиницистом, врачом высшей категории, постоянно выполняла лечебную работу, проводила обходы, консультации и клинические разборы больных, передавая опыт молодым врачам-ординаторам. Более 15 лет являлась консультантом 4-го Главного управления Минздрава СССР и Медицинского центра при Президенте Российской Федерации.

Светлая память о Галли Сергеевне Зефировой, выдающемся ученом-клиницисте, блестящем педагоге, талантливом, обаятельном, остроумном человеке навсегда сохранится в сердцах всех, кто ее знал.