

2. Башмакова, Н. В. Роль острой респираторной вирусной инфекции в формировании перинатальной патологии / Н. В. Башмакова, С. В. Михайлова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2002. — № 6. — С. 31–34.
3. Воропаева, В. П. Диагностика и лечение хламидийной инфекции половых путей у женщин / В. П. Воропаева // Акушерство и гинекология. — 1997. — № 5. — С. 60–64.
4. Зайдиева, З. С. Перинатальные аспекты герпетической инфекции / З. С. Зайдиева, В. Л. Тютюнник, Н. В. Орджоникидзе // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 1. — С. 4–7.
5. Перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности / Л. Е. Мурашкоч [и др.] // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 4. — С. 43–45.
6. Перинатальные исходы у беременных с инфекционными заболеваниями и плацентарной недостаточностью / В. Н. Серов [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 3. — С. 16–21.
7. Серов, В. Н. Цитомегаловирусная инфекция в патологии беременности и плода / В. Н. Серов, И. Б. Манухин, В. Н. Кузьмин // Акушерство и гинекология. — 1997. — № 6. — С. 16–19.
8. Тютюнник, В. Л. Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции / В. Л. Тютюнник, Н. В. Орджоникидзе, Н. А. Зыряева // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 1. — С. 9–11.
9. Тютюнник, В. Л. Профилактика и лечение плацентарной недостаточности инфекционного генеза / В. Л. Тютюнник // Рус. мед. журнал. — 2005. — Т. 13, № 17(241). — С. 1122–1125.
10. Харкевич, О. Н. Совершенствование медицинской помощи беременным женщинам. — Мн.: БГУ, 2001. — 186 с.
11. Gordon, N. Some influences on cognition in early life: a short review of recent opinions / N. Gordon // Eur J. Paediatr. Neurol. — 1998. — Vol. 2, № 1. — P. 1–5.
12. Moodley, S. J. Intrauterine Growth Restriction (IUGR) / S. J. Moodley // Essentials of Maternal Fetal Medicine Ed Ashmead G.G., Reed G.B. NY: International Publ. — 1997. — P. 81–93.
13. Pardey, J. A computer system for the numerical analysis of nonstress tests / J. Pardey, M. Moulden, C. Redman // Am J Obstet Gynecol. — 2002. — Vol. 186, № 5. — P. 1095–1103.
14. Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung / B. Schmidt [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 185. — P. 173–177.

Поступила 01.06.2007

УДК 616.379-008.64

## КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Н. М. Турченко, О. А. Голубев

Гомельский государственный медицинский университет

В обзоре литературы представлены современные данные о клинических и патоморфологических характеристиках нарушений обмена при сахарном диабете. Предложены новые перспективные патоморфологические маркеры метаболических изменений, использование которых может внести существенный вклад в уточнение звеньев морфогенеза сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболические нарушения, клиника, морфогенез.

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC METABOLISM CHANGES AT THE DIABETES

N. M. Turchenko, O. A. Golubev

Gomel State Medical University

In the review of the literature the modern data about clinical and pathomorphological characteristics of infringements of an exchange are submitted at a diabetes. Are offered new perspective pathomorphological markers metabolism changes which use can bring in the essential contribution to specification of parts morphogenesis a diabetes.

Key words: a diabetes, metabolism changes, clinic, morphogenesis.

### **Введение**

Сахарный диабет — заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией и гликозурией, обусловленное абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, приводящее к нарушению обмена веществ, поражению сосудов, нейропатии и патологическим изменениям в различных органах и тканях. Сахарный диабет (СД) распространен во всех странах мира и по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в мире насчитывается более 150 млн. больных СД. В промышленно развитых странах Америки и Европы распространенность сахарного диабета составляет 5–6% и имеет тенденцию к дальнейшему повышению, особенно в возрастных группах старше 40 лет. В Российской Федерации по обращаемости в течение последних лет регистрируется 2 млн. больных диабетом (около 300 тыс. больных, страдающих СД I типа, и 1 млн. 700 тыс. больных с СД II типа [1, 6, 14].

Распространенность СД составляет 2–4%. Число известных больных — примерно 1/2 от фактического количества. В Беларуси число больных ежегодно увеличивается. На конец 1993 г. число известных больных в Беларуси более 110 тыс., из них детей — 1070. По данным ВОЗ, прогнозируется повсеместный рост заболеваемости СД на ближайшее десятилетие. Через 10 лет ожидается увеличение количества больных в два раза [14]. На конец 2005 года в Беларуси было зарегистрировано 14 тыс. 187 больных СД I типа и 137 тыс. — II типа.

Почти у 80% больных наблюдается инсулиннезависимый СД (ИНЗСД), 10–15% страдают инсулинзависимым СД (ИЗСД). Рост ИНЗСД отмечается после 50 лет. Пики ИЗСД — в возрасте 3–5 лет и 11–14 лет. В 1991–1994 гг. отмечен рост заболеваемости детей до одного года. Около 60% всех больных — старше 50 лет. Соотношение мужчин и женщин примерно 1:2 [14].

**Цель работы:** дать современные клинические и морфологические критерии метаболических нарушений во внутренних органах при СД.

СД I типа — аутоиммунное заболевание, которое может быть индуцировано вирусной инфекцией, а также рядом других острых или хронических факторов внешней среды, действующих на фоне определен-

ной генетической предрасположенности [2, 3, 6, 14, 17]. Для ИЗСД характерна сезонность заболеваемости. Подъем заболеваемости приходится на осенние и зимние месяцы с пиком в октябре и январе, при этом минимум новых случаев диабета отмечается в июне и июле. Максимум заболеваемости СД у детей отмечается в возрасте 5–11 лет, что, вероятно, связано с возможностью воздействия различных вирусов. О роли вирусной инфекции свидетельствует частое обнаружение у больных высоких титров антител к вирусам краснухи, паротита, Коксаки, энцефаломиелита и других. Если во время беременности женщина перенесла краснуху, то в 25% случаев у ребенка в течение последующих десятилетий развивается СД I типа [1].

ИЗСД имеет достаточно признаков, позволяющих отнести это заболевание к аутоиммунным:

1. Частое сочетание диабета с другими заболеваниями аутоиммунной природы, при которых доказано наличие аутоантител (аутоиммунный тиреозит, диффузный токсический зоб, пернициозная анемия и другие).

2. Наличие инсулита у больных, умерших вскоре после начала диабета.

3. Выявление у больных ИЗСД антител к антигенам островков поджелудочной железы и нарушения клеточно-опосредованного иммунитета по данным теста угнетения миграции лейкоцитов [1].

У 15% больных с идиопатической хронической недостаточностью надпочечников и у 7–10% больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы развивается ИЗСД. У больных, страдающих СД I типа, другие эндокринные аутоиммунные заболевания встречаются в 4–5 раз чаще по сравнению с лицами без диабета [1].

В ответ на изменение структуры поверхностных антигенов  $\beta$ -клеток развивается аутоиммунный процесс. Он проявляется в воспалительной инфильтрации панкреатических островков иммунокомпетентными клетками (инсулит) и приводит к деструкции измененных  $\beta$ -клеток. Гибель примерно 75%  $\beta$ -клеток приводит к снижению толерантности к глюкозе. В стрессовой ситуации (оперативное вмешательство, инфекция) это приводит к появлению первых симптомов СД. Разрушение функционально способных  $\beta$ -клеток (по различным источникам:

80–90% [1]; 80–95% [14]) приводит к возникновению абсолютного дефицита инсулина с развитием тяжелых метаболических нарушений и наступлению клинического периода болезни.

В поджелудочной железе детей, которые умерли вскоре после развития у них диабета, обнаруживаются явления инсулита: инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, избыточное количество гистиоцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Инсулиты выявляются в поджелудочной железе лиц не только молодого, но и старшего возраста, страдающих ИЗСД. Инсулиты не наблюдаются у больных ИНЗСД.

Сахарный диабет II типа представляет собой гетерогенную группу нарушений обмена веществ, именно это и определяет его значительную клиническую неоднородность.

СД-II — это прежде всего СД с ожирением. Под СД без ожирения часто скрывается медленно прогрессирующий СД I типа или латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) [2]. По сравнению с СД I типа патогенез и морфогенез СД II типа значительно менее изучены. Известны лишь отдельные звенья, от выраженности которых варьирует клиническая картина. Предрасположенность к СД II типа наследуется. Заболевание достоверно часто встречается в одних и тех же семьях. При развитии СД II типа у одного из родителей вероятность дальнейшего наследования составляет 40%, то есть ребенок став взрослым, имеет 40% риск заболевания СД II типа или, как минимум, развития нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Братья и сестры больных СД II типа заболевают в 40% случаев. Конкордантность у однояйцевых близнецов приближается к 100% [4, 5]. Значение генетических факторов в этиологии СД II типа становится понятным при рассмотрении различных этнических групп. Среди индейцев Пима распространенность СД II типа составляет около 35%, тогда как в ФРГ этот показатель равен 4% [2].

Ожирение благоприятствует прогрессированию НТГ вплоть до манифестации СД II типа [7, 8]. Риск развития СД II типа увеличивается в три раза при ожирении I степени, в пять раз — при средней степени ожирения и более чем в десять раз — при ожирении III степени. Переедание и связанное с ним ожирение являются внешни-

ми факторами, способствующими развитию ИНЗСД. Употребление избыточного количества пищи приводит к гиперсекреции инсулина, повышение уровня которого в крови способствует уменьшению количества рецепторов к инсулину, что проявляется инсулинорезистентностью [1]. Хроническая гипергликемия снижает способность  $\beta$ -клеток отвечать секрецией инсулина на острую стимуляцию глюкозой. Такая развившаяся «слепота»  $\beta$ -клеток к глюкозе сопровождается нарушением первой и второй фазы секреции инсулина. Выявленные нарушения секреции инсулина при хронической гипергликемии полностью обратимы при нормализации углеводного обмена [1].

Независимо от формы СД у большинства пациентов, болеющих диабетом в течение 10–15 лет, морфологические изменения могут быть обнаружены в базальных мембранах мелких сосудов (микроангиопатии), артериях эластического и мышечно-эластического типа (атеросклероз), почках (диабетическая нефропатия), сетчатке глаз (ретинопатия), нервных стволах (невропатия) и других тканях [9].

У умершего больного с СД почти всегда находят атрофию поджелудочной железы. Она уменьшена в 3–4 раза, тонкая, плотная; дольчатость ее мелкая, неравномерная; при одновременном ожирении имеет место прорастание жировой ткани в железу (липоматоз) [10, 11]. Изменения поджелудочной железы при СД не являются постоянными и характерными только для данной болезни. Они имеют более определенный характер при ИЗСД, чем при ИНЗСД. Различают 6 видов изменений островков, причем у больного встречается один вид изменений или более [9]:

1. Уменьшение размеров и количества островков Лангерганса чаще встречается при СД I типа, особенно при быстром развитии заболевания. Большинство островков становятся маленькими и даже незаметными (в гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, их нелегко обнаружить). Они состоят из тонких клеточных тяжей, чередующихся с фиброзными прослойками. Морфометрические исследования свидетельствуют о том, что уменьшается число  $\beta$ -клеток также при диабете II типа. Однако при обычном гистологическом изучении эти изменения определить, как правило, не удается.

2. Увеличение размеров и количества островков Лангерганса отмечается у младенцев, больных или не больных СД, но родившихся от матерей, страдающих этой болезнью. Повидимому, гипергликемия, имеющаяся у матери, приводит к гипергликемии у плода, а также компенсаторной гиперплазии островковых клеток в его поджелудочной железе.

3. Дегрануляция  $\beta$ -клеток чаще встречается при сахарном диабете I типа. Ее считают отражением истощения запасов секреторируемого инсулина в уже поврежденных  $\beta$ -клетках.

4. Фиброз островков на начальных этапах развития лучше выявлять с помощью окраски срезов пикрофуксином по ван Гизону.

5. Заполнение островков массами амилоида — аномального белка, выявляемого с помощью окрашивания гистологического среза конго красным, амилоид избирательно окрашивается в кирпично-красный цвет генциановым фиолетовым, амилоид дает реакцию метакромазии и окрашивается в красный цвет и другими способами. Электронно-микроскопически обнаруживается характерная фибриллярная ультраструктура амилоида. Коллагеновые волокна (при фиброзе островков) и массы амилоида появляются в островках сначала вокруг синусоидов, а затем распространяются и окружают инсулоциты. Такие изменения могут быть обнаружены при ИЗСД, однако они более характерны для поздних этапов ИНЗСД.

6. Лейкоцитарная инфильтрация обычно проявляется в одном из двух вариантов. Наиболее частый вариант: лимфоцитарная инфильтрация, хорошо выраженная внутри и вокруг островков, так называемый «инсулит», то есть воспаление панкреатических островков (островков Лангерганса). Такой инсулит чаще наблюдается у молодых больных с коротким анамнезом. Другой вариант: эозинофильная инфильтрация в тех же зонах встречается у новорожденных, пораженных диабетом, которые умирают сразу же или вскоре после рождения.

Печень обычно несколько увеличена, в клетках отмечается накопление липидов. В цитоплазме клеток, главным образом, периферии долек, находится гликоген, который может также обнаруживаться и в ядрах некоторых из печеночных клеток [10–12].

Атеросклероз расценивают как проявление метаболических нарушений при СД.

Атеросклероз возникает у большинства больных СД в течение нескольких лет со времени первых проявлений диабета. Очаговые атеросклеротические изменения (бляшки) у больных диабетом отличаются многочисленностью, активными стадиями, в том числе осложненными (наличиями изъязвлений и тромбоза). Поэтому очень рано развиваются сужения или окклюзия артериального русла, приводящие к ишемическим поражениям или аневризмам органов: инфаркту миокарда, цереброваскулярным заболеваниям, аневризме аорты и гангрене нижней конечности. Повышенная восприимчивость, к атеросклерозу при СД объясняется влиянием ряда факторов: гиперлипидемией, неферментативным гликозилированием липопротеинов низкой плотности, повышенной адгезивностью тромбоцитов и их реакцией на агенты агрегации [10, 11].

Почки у больных диабетом поражаются значительно чаще, чем другие органы. В качестве причины смерти часто выступает почечная недостаточность, обусловленная поражением микроциркуляторного русла. При этом в почках встречаются либо какое-то одно изменение, либо комбинация нескольких изменений:

1. Поражение клубочков в виде диффузного интеркапиллярного гломерулосклероза, нодулярного гломерулосклероза и экссудативных изменений.

2. Артериолосклероз.

3. Бактериальная инфекция мочевых путей, выражающаяся в пиелонефрите или иногда в медулярном некрозе почки.

Одним из серьезных последствий патологических изменений при СД является ухудшение зрения вследствие ретинопатии, катаракты или глаукомы. При развитии диабетической ретинопатии большое значение имеет продолжительность существования диабета. Около 50% больных с ретинальными микроаневризмами страдают и нодулярным гломерулосклерозом. И наоборот, пациенты, болеющие нодулярным гломерулосклерозом, почти всегда имеют ретинальные микроаневризмы [10, 11].

При долго существующем СД могут повреждаться не только периферические нервы, но также головной и спинной мозг. Чаще всего наблюдается симметричная периферическая невропатия. Она характеризуется повреждением леммоцитов, дистро-

фией миелина и повреждением аксонов. Повреждение леммоцитов связывают с накоплением сорбита. Иногда отмечают поражения спинного и головного мозга, представляющие собой дистрофические изменения нейронов. Последние весьма чувствительны к гипогликемии и кетоацидозу [10, 11].

Важной клинической проблемой являются последствия метаболических нарушений в миокарде. К сожалению, в настоящее время отсутствуют данные о начальных структурных изменениях в органе при гипергликоземии. Как правило, повреждения миокарда манифестируют в виде тяжелых поражений (трансмуральный инфаркт миокарда, аритмии). Исследования структурных изменений в миокарде при эндокринопатиях в Беларуси только разворачиваются [16]. Однако первые результаты по исследованию состояния сосудистого компонента коммуникационных систем [15] в миокарде при эндокринопатиях представляются перспективными [16].

#### **Заключение**

Метаболические нарушения при СД имеют определенные клинические и морфологические характеристики, которые достаточно хорошо изучены в зависимости от типа СД. Однако в научной литературе отсутствуют конкретные данные о начальных структурных перестройках в миокарде, возникающих в условиях гипергликоземии. Представляется перспективным изучение сосудистого компонента коммуникационных систем миокарда, которое может выявить недостающие звенья морфогенеза СД, так как на примере других эндокринопатий показаны первоначальные изменения в стромальном компоненте миокарда при отсутствии значимых повреждений кардиомиоцитов.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. *Шутов, В. И.* Ожирение, или синдром избыточной массы тела / В. И. Шутов, Л. И. Данилова // Мед. новости. — 2004. — № 7. — С. 41–47.
2. *Аметов, А. С.* Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, Т. Л. Целиковская // Терапевтический архив. — 2001. — № 8. — С. 66–68.
3. *Вербовая, Н. И.* Ожирение и соматотропный гормон: причинно-следственные отношения / Н. И. Вербовая, С. В. Булгакова // Проблемы эндокринологии. — 2001. — № 3. — С. 44–47.
4. *Старкова, Н. Т.* Глюкозоиндуцированный термогенез у лиц с ожирением / Н. Т. Старкова, Е. В. Бирюкова // Проблемы эндокринологии. — 2004. — № 4. — С. 16–19.
5. *Болотова, Н. В.* Гормонально-метаболические нарушения и их коррекция у детей с ожирением / Н. В. Болотова, А. П. Аверьянов // Проблемы эндокринологии. — 2003. — № 4. — С. 22–26.
6. *Бриттов, А. П.* Артериальная гипертензия у больных с ожирением: роль лептина / А. П. Бриттов, О. В. Молчанова, М. М. Быстрова // Кардиология. — 2002. — № 9. — С. 69–71.
7. *Потемкин, В. В.* Роль наследственных факторов в развитии ожирения у женщин / В. В. Потемкин, С. Ю. Троицкая, Е. А. Федотова // Рос. мед. журнал. — 2004. — № 4. — С. 8–13.
8. *Миняйлова, Н. Н.* Социально-генетические аспекты ожирения / Н. Н. Миняйлова // Педиатрия. — 2001. — № 2. — С. 83–87.
9. *Балкаров, И. И.* Ожирение и артериальная гипертензия / И. И. Балкаров // Врач. — 2003. — № 9. — С. 22–26.
10. *Бугрова, С. А.* Ожирение. Современная тактика ведения больных / С. А. Бугрова // Лечащий врач. — 2000. — № 5–6. — С. 30–33.
11. *Кудашев, В. А.* Диетотерапия при ожирении / В. А. Кудашев // Медицинская помощь. — 2001. — № 5. — С. 42–45.
12. *Щеплягина, Л. А.* Лептин и его роль в организме / Л. А. Щеплягина // Рос. мед. журнал. — 2005. — № 4. — С. 33–36.
13. *Холодова, Е. А.* Справочник по клинической эндокринологии / Е. А. Холодова. — Мн., 1998. — С. 259–277.
14. *Окороков, А. Н.* Лечение болезней внутренних органов: в 2 т. / А. Н. Окороков. — Мн.: Выш. шк., 1997. — Т. 2. — С. 455–472.
15. *Доросевич, А. Е.* Коммуникационные системы при раке молочной железы до и после лучевой терапии: морфометрическое и гистохимическое исследование / А. Е. Доросевич, О. А. Голубев, С. Ю. Абросимов // Беларусь и Чернобыль. 15 трудных лет: матер. Междунар. науч.-практ. конф. «Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы. 15 лет спустя» (4–6 апреля 2001 г., г. Гомель). — Мозырь: «Белый Ветер», 2001. — С. 130–133.
16. *Укла А.* Патоморфологические характеристики сосудистого компонента коммуникационных систем при патологии щитовидной железы по данным аутопсий / А. Укла, О. А. Голубев // Проблемы здоровья и экологии. — 2006. — № 4(10). — С. 68–73.
17. *Lavin, N.* Manual of Endocrinology and Metabolism / N. Lavin. — 1994. — P. 38–387.