УДК 616-056.7+616-003821:616.379-008.64

Структурно-функциональное состояние инкреторного отдела поджелудочной железы у больных периодической болезнью и амилоидозом

**Э.Е. Назаретян, Л.Х. Хачатрян, Л.Г.Симонян,
М.Г.Симонян, Н.Г.Мартirosян, С.В. Шекоян**

*Кафедра терапии №3 ЕГМУ им. М.Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: периодическая болезнь, амилоидоз, поджелудочная железа, углеводный обмен, сахарный диабет

Изучение периодической болезни (ПБ), начавшееся с 40-х годов прошлого столетия в виде единичных сообщений с описанием определенного клинического симптомокомплекса, в последние десятилетия стало носить систематический характер. Однако, несмотря на проведенные всесторонние исследования этиологии, патогенеза, морфологии и клинических проявлений ПБ, многие вопросы, касающиеся этой патологии, остаются до сих пор открытыми. В частности, интерес представляют некоторые аспекты инкреторной функции поджелудочной железы и возможность развития сахарного диабета у больных ПБ.

В литературе, касающейся ПБ, удалось найти следующие сведения по изучению углеводного обмена, являющегося важным показателем функционального состояния островкового аппарата поджелудочной железы.

Н.Г.Шонова [14] отмечает, что уровень сахара в крови детей с ПБ почти всегда в норме, лишь в редких случаях (в 3 из 37) может наблюдаться его некоторое снижение, однако гипергликемический коэффициент иногда обнаруживает тенденцию к повышению. А.А.Айвазян [2] у 120 больных ПБ изучал гликемические кривые, полученные под влиянием сахарной нагрузки и количества сахара в крови натощак. У большинства больных обнаружены патологические гликемические кривые (уплощенные, торпидные, двугорбые), тенденция к гипогликемии, понижение гипергликемических и постгипергликемических коэффициентов.

На нарушение углеводного обмена у больных ПБ указывает и исследование Р.Е.Шахгалдяна [13], основанное на изучении 200 случаев ПБ. В работе обсуждаются и возможные механизмы, приводящие к нарушению углеводного обмена при ПБ. У 18 из 60 обследованных

выявлены изменения глюкозотолерантного теста преимущественно по типу плоских, реже сомнительных гликемических кривых. При сопоставлении клинических проявлений ПБ с типами сахарных кривых было замечено, что в группе больных с плоской и сомнительной сахарной кривой отмечались частые пароксизмы болезни, которые протекали преимущественно по вагоинсулярному типу и сопровождались сильным болевым синдромом, увеличением и болезненностью печени, высокой температурой (39-40°), жидким стулом в конце приступа. Кроме того, в этой группе больных выявлены признаки гипоталамо-гипофизарной недостаточности. У больных ПБ с нарушенным глюкозотолерантным тестом наблюдалась совокупность факторов, которые могли привести к функциональному и относительному гиперинсулинизму: дисфункция гипоталамуса и угнетение функции эндокринных желез, вырабатывающих контринсулярные гормоны (надпочечники), нарушение всасывания в кишечнике, поражение печени, усиленное потребление глюкозы тканями при частой лихорадке и др. Подтверждением сказанному служит достоверно низкий уровень экскреции глюкокортикоидов в суточной моче (снижение 17-ОКС в среднем на 50%) и умеренное повышение уровня инсулина и С-пептида в сыворотке крови во время пароксизма ПБ.

Согласно данным А.Симон Зугера [10], концентрация сахара в крови больных ПБ вне приступа меньше нормы при смешанном варианте с давностью заболевания до 10 лет, при отсутствии осложнений, и может быть несколько выше нормы у больных с амилоидозом. Гликемические кривые после сахарной нагрузки имели следующие процентные соотношения: нормальные – у 73,1%, сомнительные – у 14,8%, плоские – у 11,1% и диабетические – у 3,7%. При этом у больных с амилоидозом гликемические кривые были более плоскими и не имели второго пика. Во время пароксизма наблюдалась умеренная гипергликемия, более выраженная в первые 2 дня приступа. У больных с амилоидозом гипергликемия была менее выраженная, но более продолжительная. Во время приступа ПБ результаты проведения сахарной нагрузки различны. Приблизительно у 50% больных наблюдались патологические гликемические кривые (плоские, сомнительные, диабетические). При наличии амилоидоза патологические гликемические кривые составляли 67%, а при отсутствии амилоидоза – 50%.

Есть данные о некотором уменьшении уровня иммунореактивного инсулина в сыворотке крови во время приступа у детей, больных ПБ. Вне приступа количество иммунореактивного инсулина повышено [3].

Имеются сведения о значительной функциональной и морфологической лабильности β -клеток панкреатических островков при воздействии на организм экстремальных факторов (инфекции, интоксикации, приступ ПБ). В частности, при острых кишечных инфекциях содержание инсулина в периферической крови повышено, однако уровень С-пептида

значительно снижен, что свидетельствует о гипофункции β -клеток поджелудочной железы. Повышение концентрации инсулина в плазме крови, по мнению авторов, указывает не на увеличение его продукции поджелудочной железой, а является следствием вовлечения в патологический процесс печени, что приводит к снижению расщепления в ней инсулина [12].

Нарушения углеводного обмена были также замечены при амилоидозе панкреатических островков. Впервые амилоидоз островков поджелудочной железы (АОПЖ) был отмечен E.L. Оrie [21], описавшего в 1901 году у больного сахарным диабетом отложение по ходу капилляров островков однородной белковой массы в виде стекловидных тяжей и глыбок, которые ошибочно считал гиалином. В 1938 году E.И. Лебединский, Бек и Н.Геллерстедт [6] нашли, что так называемый гиалиноз островков при диабете является изолированным амилоидозом островков. N.Gellerstedt [18] на основании некоторых тинкториальных особенностей отнес его к параамилоидозу. В настоящее время АОПЖ рассматривают как одно из проявлений старческого амилоидоза.

Связь амилоидоза панкреатических островков с возрастом общепризнана [4,5,8,9,15,22]. Он встречается у 4,1% людей старше 50 лет. С возрастом его частота значительно возрастает. Достоверное увеличение частоты АОПЖ отмечается после 80 лет, притом в 2 раза чаще у мужчин [5,7].

Амилоидоз островков поджелудочной железы наблюдается при инсулиннезависимом сахарном диабете и не встречается при инсулинзависимом [5,23].

Решающая роль в построении амилоидоза островков принадлежит β -клеткам, т.е. АОПЖ относится к так называемому АПУД-амилоидозу – эндокринному амилоидозу, основным признаком которого является участие апудоцитов в создании амилоидных фибрилл из молекул пептидных гормонов, их предшественников или метаболитов [8]. Из островкового амилоида при инсулиннезависимом диабете, а затем и в норме у человека и кошек был выведен амилоидный пептид, называемый амилином, который обнаруживается в секреторных гранулах β -клеток и принимает значительное участие в формировании амилоида островков. Доказано, что этот пептид обладает гормональной активностью и содержится в панкреатических островках не только при инсулиннезависимом диабете, но и в норме. Иммуногистохимически амилин обнаруживается в тех же гранулах β -клеток островков, что и инсулин. Считают, что образование амилоида в островках у стариков связано с высокой локальной концентрацией амилина, а не с повреждением ее первичной структуры [17]. Отложения амилоида в островках бывают от минимальных до полного замещения их амилоидным веществом. При электронномикроскопическом исследовании амилоидные фибриллы толщиной 10-12 нм

определяются на цитомембране β -клеток, в ее инвагинатах и интрацеллюлярно. Количество секреторных гранул в клетках уменьшается. Скопления фибрилл амилоида встречаются также вокруг капилляров и между ними и эндокринными клетками [4,9]. Гистохимические исследования островкового амилоида показали, что он резистентен к щелочному гуанидину при 2-часовой обработке, что сближает белки амилоида островков с белком АА, характерным для вторичной формы амилоидоза [5].

В настоящее время доказано, что амилоидоз, развивающийся на фоне ПБ, является одним из случаев семейного АА-амилоидоза. Предшественник фибриллярного амилоидного белка А, так называемый белок SAA (serum amyloid A – сывороточный амилоид А), – это белок острой фазы воспаления, синтезируемый в печени и входящий в состав ЛПВП в качестве непостоянного компонента (apoSAA). SAA, не связанный с ЛПВП, обладает хемотаксической активностью и поэтому может усиливать воспалительную реакцию. Поскольку синтез SAA запускается вырабатываемыми при воспалении цитокинами (например, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α), лечение воспалительных заболеваний позволяет предотвратить накопление этого белка [19].

В отношении соответствия между наличием и степенью выраженности амилоидоза островков и клинических симптомов диабета имеется ряд противоречивых данных.

Существует точка зрения об отсутствии прямой связи между АОПЖ и сахарным диабетом. При этом, не отрицая значения амилоидоза островков в развитии диабета, они придают существенное значение характерному для старческого возраста преобладанию глюкагонпродуцирующих α -клеток над β -клетками [1]. Надо отметить, что указанные авторы учитывали лишь клинически манифестированные формы сахарного диабета (не учитывали латентные формы сахарного диабета) и что в проводимых нами наблюдениях преобладали случаи, в которых имелась явная зависимость между амилоидозом островков и диабетом.

Большинство исследователей находили прямую зависимость между амилоидозом островков и сахарным диабетом. По данным P.Westermark et al. [23], параллельно появлению внутри- и внеклеточного амилоидоза в островках у больных с инсулиннезависимым диабетом уменьшается количество β -клеток, содержащих амилоидный пептид. В обезьяней модели инсулиннезависимого диабета отложение амилоида в островках предшествует гипергликемии, и степень ее повышается в соответствии со степенью выраженности толерантности к глюкозе. Клинические признаки диабета у кошек связаны с повышением продукции островкового амилоидного пептида и отложением амилоида в островках поджелудочной железы [20]. По данным Л.Д.Зыковой и соавторов [5], при старческом АОПЖ клинические проявления сахарного диабета встречаются в 66,6% случаев, при

этом существует прямая зависимость между степенью тяжести сахарного диабета и степенью амилоидоза островков. Эти данные указывают на первичность амилоидоза островков и вторичность сахарного диабета в старческом возрасте. Того же мнения придерживаются и Н.В.Понова с соавт. [11].

У млекопитающих (люди, кошки, собаки), у которых может развиться спонтанный инсулиннезависимый диабетоподобный синдром, образуется островковый амилоид, который не встречается в случаях отсутствия диабета [16].

В настоящее время дискуссию о взаимоотношениях сахарного диабета с амилоидозом островков поджелудочной железы, начатую с первого его описания еще в 1901 году, можно считать законченной – речь идет не о диабетическом амилоидозе островков, а об амилоидном диабете [9].

Все эти наблюдения свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи островкового амилоидоза и инсулиннезависимого сахарного диабета.

Поступила 17.04.13

**Ենթաստամոքսային գեղձի ինկրետոր բաժնի
կառուցվածքաձևաբանական վիճակը պարբերական
հիվանդությամբ և ամիլոիդոզով հիվանդների մոտ**

**Է.Ե.Նազարեթյան, Լ.Խ.Խաչատրյան, Լ.Հ.Միմոնյան, Մ.Հ.Միմոնյան,
Ն.Հ.Մարտիրոսյան, Ս.Վ. Շեկոյան**

Զնայած անցկացրած ՊՀ էթիոլոգիայի, պաթոգենեզի, մորֆոլոգիայի և կլինիկական արտահայտությունների բազմակողմանի հետազոտություններին, այս պաթոլոգիային վերաբերվող շատ հարցեր մնում են չճշտված: Մասնավորապես հետաքրքրություն են ներկայացնում ենթաստամոքսային գեղձի ինկրետոր ֆունկցիայի որոշ ասպեկտները և ՊՀ հիվանդների մոտ շաքարային դիաբետի զարգացման հնարավորությունը: Մի շարք հետազոտողներ նշում են ածխածնային փոխանակության խանգարման զարգացում ՊՀ հիվանդների մոտ: Ածխածնային փոխանակության խանգարում դիտվում է նաև ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ամիլոիդոզի ժամանակ: Ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ամիլոիդոզի կապը տարիքի հետ ակնհայտ է: Սակայն կղզյակների ամիլոիդոզի և շաքարային դիաբետի միջև կապի վերաբերյալ առկա են մի շարք վիճահարույց տվյալներ: Գոյություն ունեն տարբեր տեսակետներ ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ամիլոիդոզի և շաքարային դիաբետի միջև ուղիղ կապի առկայության վերաբերյալ: Վիճահարույց է նաև

կղզյակների ամփոփողի և շաքարային դիաբետի ախտահարման առաջնայնության հարցը: Ներկայումս բանավեճերը ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ամփոփողի և շաքարային դիաբետի փոխադարձ կապի վերաբերյալ կարելի է համարել ավարտված՝ խոսքը գնում է ոչ թե՛ կղզյակների դիաբետիկ ամփոփողի, այլ ամփոփողային դիաբետի մասին: Այս բոլոր հետազոտությունները վկայում են կղզյակների ամփոփողի և շաքարային դիաբետի միջև անմիջական կապի մասին:

Structural and functional state of endocrine function of pancreas in patients with FMF

E.Ye.Nazaretyan, L.Kh.Khachatryan, L.H.Simonyan, M.H.Simonyan, N.H.Martirosyan, S.V. Shekoyan

Despite the comprehensive study of etiology, pathogenesis, morphology and clinical implications of FMF many questions concerning this disease still remain open, particularly, some aspects of the endocrine function of the pancreas and the possibility of the development of diabetes in patients with FMF. A number of studies indicate the disturbance of carbohydrate metabolism in patients with FMF. Carbohydrate metabolism was also observed in amyloidosis pancreatic islets. The dependence of islet amyloidosis on the age is well-known. Connection between the development and degree of islet amyloidosis and clinical symptoms of diabetes is unknown. There is a view that there is no direct connection between the pancreatic islet amyloidosis and diabetes. Most researchers have found a direct relationship between the islet amyloidosis and diabetes. In the ongoing discussion about the relationship of diabetes with islet amyloidosis (AOPZH), first given in 1901, is now complete, it is not a diabetic islet amyloidosis, but amyloid diabetes. These observations suggest a direct relationship between islet amyloidosis and insulin-independent diabetes mellitus.

Литература

1. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. М., 1990.
2. *Айвазян А.А.* Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
3. *Антонян Ф.Х.* Функциональное состояние поджелудочной железы при ПБ у детей. Автореф. дис... канд. мед.наук. Ереван, 1993.
4. *Зыкова Л.Д.* Старческий амилоидоз, клинико-морфологический аспект проблемы. Автореф. дис... докт.мед.наук. М., 1989.
5. *Зыкова Л.Д., Серов В.В., Секамова С.М.* Старческий амилоидоз островков поджелудочной железы и сахарный диабет. Клини. мед., 1988, т. 66, 12, с. 80-84.
6. *Лебединский Е.И., Бек, Геллерстедт Н.* (цит. по Абрикосову А.И.) Руководство по патологической анатомии. М., 1957, т. 4, кн. 2, с. 458-459.

7. *Седов В.М.* Клиническая классификация ишемической болезни органов пищеварения. *Клин. мед.*, 1987, 5, с. 81-84.
8. *Серов В.В., Виноградова О.М., Кочубей Л.И., Васильева Н.А., Бекетова Т.П.* АПУД-амилоид и формы локального эндокринного амилоидоза. *Клин. мед.*, 1994, 11, с. 14-19.
9. *Серов В.В., Зыкова Л.Д.* Старческий амилоидоз. *Тер. архив*, 1987, 8, с. 14-20.
10. *Симон Зугер А.* О некоторых особенностях углеводного обмена при ПБ. Автореф. дис... канд. мед. наук., Ереван, 1991.
11. *Понова Н.В., Цветков О. В., Лебедева А.Н., Проскурьева Е.П.* Изолированный амилоидоз островков поджелудочной железы и сахарный диабет. *Архив патологии*, 1994, 1, с.77-79.
12. *Фабрикова А.П., Дорофеева С.Д., Шишкина С.Н.* Функциональное состояние эндокринной части поджелудочной железы у больных с острыми кишечными инфекциями. *Тер. архив*, 1991, т. 63, 11, с. 25-27.
13. *Шахгалдян Р.Е.* Эндоркинные проявления ПБ. Автореф. дис... канд. мед. наук. 1989.
14. *Шонова Н.Г.* Функциональное состояние печени при ПБ у детей. Труды I съезда детских врачей Армении. Ереван, 1965, с. 224-227.
15. *Ishii T., Hosoda Y., Ikegami N., Shimada H.* Senile amyloid deposition. *J.Pathol.*, 1983 Jan., 139(1): 1-22.
16. *Cooper G.J., Leighton B., Willis A.C., Day A.J.* The amylin superfamily: a novel grouping of biologically active polypeptides related to the insulin A-chain. *Prog. Growth Factor Res.*, 1989, 1920: 99-105.
17. *Cooper G.J., Willis A.C., Clark A. et al.* Purification and characterization of a peptide from amyloid rich pancreases of type 2 diabetic patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987 Dec., 84(23):8628, 32.
18. *Gellerstedt N.* Die elective, insulare (Para-) Amyloidose der Bauchspeicheldruse, *Beitr. Z. Path. Anat. U. allg. Path.*, 1938, 101.
19. *Harrison.* Harrison`s Principles of Internal Medicine. 17th edition, 2008.
20. *Johnson K.H., O`Brein T.D., Jordan K., Westermarck P.* Impaired glucose tolerance is associated with increased islet amyloid polypeptide (IAPP) immunoreactivity in pancreatic beta cells. *Am. J. Pathol.*, 1989 Aug., 135(2):245-50.
21. *Opie E.L.* *J. Exp. Med.*, 1901, v. 5, 9. 527-540. Цитируется по Серову В.В., Зыковой Н.Д. Старческий амилоидоз. *Терап. Архив*, 1987, 8, с. 14-20.
22. *Pitkanen P., Westermarck P., Cornwell G.G.* Senile systemic amyloidosis. *Am. J. Pathol.*, 1984 Dec., 117(3):391-9.
23. *Westermarck P., Wilander E., Westermarck G.T., Johnson K.H.* Islet amyloid polipeptide-like immunoreactivity in the islet is cells of type 2. *Diabetologia*, 1987, v. 30, p. 887-892.