

Министерство здравоохранения СССР

— . —
I Московский ордена Ленина
и ордена Трудового Красного Знамени
медицинский институт имени И. М. Сеченова

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

УДК 616.379-008.64-06-08

Б А Б К О В
Валерий Яковлевич

**ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА
И УРОВНЯ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ
ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ СЫВОРОТКИ
КРОВИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ
МИКРОАНГИОПАТИЯХ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.03. Эндокринология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА — 1982

Работа выполнена в Минском ордена Трудового Красного Знамени государственном медицинском институте.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **И. П. Данилов.**

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор **А. К. Добржанская,**
кандидат медицинских наук **А. А. Перельгина.**

Ведущая организация — Центральный ордена Ленина институт усовершенствования врачей.

Защита состоится на заседании специализированного совета № 9 (К-074.05.02) в I Московском медицинском институте им. И. М. Сеченова « . . . » 1982 г. в часов по адресу: Москва, Б. Пироговская ул., 2—6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.
Автореферат разослан « . . . » 1982 г.

Ученый секретарь специализированного совета № 9
доктор медицинских наук, профессор **А. А. АНДРЮКИН.**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Сахарный диабет относится к наиболее тяжелым заболеваниям эндокринной системы, частота которого имеет тенденцию к неуклонному росту. Широкое внедрение в медицинскую практику сахароснижающих препаратов позволило резко снизить смертность от диабетической комы и значительно увеличить продолжительность жизни этих больных (В. Г. Баранов, 1972, 1977; А. С. Ефимов, 1974; В. Р. Клячко, 1974). С увеличением длительности заболевания возрастает частота сосудистых поражений, которые являются основной причиной нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смерти больных сахарным диабетом (В. Г. Баранов, 1969; А. С. Ефимов, 1973 и др.). Вместе с тем остаются пока неясными многие причины, способствующие развитию сосудистых поражений, особенно микроангиопатий.

Основным морфологическим проявлением диабетических микроангиопатий является утолщение базальной мембраны капилляров (В. В. Серов и соавт., 1972; А. С. Ефимов, 1973; R. Spiro, 1976 и др.), которое связывают с нарушением метаболизма основного вещества соединительной ткани, особенно коллагена (L. Klein с соавт., 1975; P. Kern с соавт., 1976; R. Spiro, 1976).

Однако сведения по изучению метаболизма коллагена при диабетических микроангиопатиях немногочисленны, противоречивы и не дают полного представления об обмене коллагена (В. Г. Спасивцева с соавт., 1976, 1978; D. Lohman с соавт., 1970). Недостаточно изучена взаимосвязь нарушений метаболизма коллагена с повышенной проницаемостью лизосомальных мембран. В литературе нет сведений по изучению сульфатированных гликозаминогликанов (СПС) сывротки крови у больных сахарным диабетом и их роли в возникновении микроангиопатий; исследования по изучению активности пентозного цикла, имеющего тесное отношение к обмену гликозаминогликанов, немногочисленны (П. М. Карабун, 1973; W. Hildmann, R. Zillman, 1966), а полученные авторами данные противоречивы. До настоящего времени в литературе не обсуждался вопрос комплексного лече-

ния диабетических микроангиопатий с применением препаратов, активно влияющих на метаболизм соединительной ткани.

Цели и задачи исследования. Целью настоящего исследования является изучение роли нарушений метаболизма коллагена, сульфатированных гликозаминогликанов и активности пентозного цикла в развитии микроангиопатий, показать, в какой мере индометацин и Д-пеницилламин влияют на метаболизм соединительной ткани у больных сахарным диабетом, и обосновать возможность их использования для лечения микроангиопатий.

Для достижения поставленной цели нами исследовались:

- 1) функциональное состояние соединительной ткани путем исследования показателей метаболизма коллагена, уровня СПС и гликопротеидов в сыворотке крови;
- 2) взаимосвязи метаболизма коллагена и лизосомального фермента — кислой фосфатазы сыворотки крови;
- 3) активность пентозного цикла обмена глюкозы в эритроцитах;
- 4) динамика некоторых указанных показателей в процессе комплексного лечения с включением продектина, индометацина, Д-пеницилламина.

Научная новизна. Впервые более полно исследован метаболизм коллагена у больных сахарным диабетом. Показано, что у больных сахарным диабетом происходят значительные нарушения в обмене коллагена, содержании СПС сыворотки крови. Установлено, что при диабетических микроангиопатиях происходит не только интенсивное разрушение, но и усиленное новообразование коллагена. Впервые получены сведения о возможности применения индометацина и Д-пеницилламина для коррекции метаболических расстройств в соединительной ткани больных с диабетическими микроангиопатиями.

Практическая ценность результатов и внедрения в практику. Исследование метаболитов коллагена, уровня СПС в крови способствует раннему выявлению диабетических микроангиопатий и позволяет следить за коррекцией метаболических расстройств в соединительной ткани при патогенетическом лечении больных, страдающих сахарным диабетом и микроангиопатиями. Применение комплексного лечения с включением индометацина и Д-пеницилламина оказывает благоприятное влияние на метаболизм соединительной ткани и течение диабетических микроангиопатий. Результаты работы внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения 2-й и гастроэнтерологического отделения 6-й клинических больниц г. Минска.

Апробация работы. По основным разделам диссертации сделаны доклады и сообщения: на VI Республиканской конференции эндокринологов Белорусской ССР (Минск, 1973); II конференции Белорусского биохимического общества (1974 г.); VII Республикан-

ской конференции эндокринологов Белорусской ССР (Брест, декабрь 1979); совместном заседании сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней Минского медицинского института и кафедры эндокринологии Белорусского государственного института усовершенствования врачей (30 января 1982 г.).

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (I глава), методики исследования и ее обоснования (II глава), клинической характеристики обследованных больных (III глава), собственных результатов исследования (IV, V главы), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 207 отечественных и 176 зарубежных литературных источника. Диссертация изложена на 201 странице машинописи (в том числе текста — 127 страниц), таблиц — 35, схем — 1.

Материал и методы исследования. Обследовано 234 человека в возрасте от 17 до 40 лет (из них 214 больных сахарным диабетом и 20 здоровых лиц). Среди больных диабетом мужчин было 111, женщин — 103. Легкая степень диабета диагностирована у 16 больных, среднетяжелая — у 103 и тяжелая — у 95 больных. Клинически выраженные диабетические микроангиопатии наблюдались у 70 больных со среднетяжелой и у 72 — с тяжелой степенью заболевания. При этом диабетическая ретинопатия была у 66 больных с сахарным диабетом средней тяжести и у 65 — с тяжелой степенью заболевания, диабетический гломерулосклероз с сопутствующими проявлениями ретинопатии — у 4 и 7 соответственно. Диабетический гломерулосклероз диагностирован на основании общего анализа мочи, исследования мочи по Ничипоренко, пробы по Земницкому, определения клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции с помощью пробы Реберга-Тареева, содержание в крови остаточного азота, мочевины, креатинина.

Длительность заболевания до года была у 64 больных, от 1 года до 5 лет — у 76, от 5 до 10 лет — у 57, от 10 до 15 лет — у 12 и свыше 15 лет — у 5 больных. В зависимости от возраста больные распределены на три возрастные группы: первая — до 20 лет (30 больных), вторая — от 21 до 30 лет (51 больной), третья — 31—40 лет (133 больных).

Определение степени тяжести диабета производилось по В. Г. Баранову, при этом учитывались данные объективного исследования, характер течения заболевания, наличие или отсутствие осложнений, суточные дозы инсулина или сульфаниламидных препаратов, необходимых для компенсации диабета, степень выраженности ангиопатий.

Все больные подвергались клинико-лабораторному обследо-

ванию, включавшему расспрос, осмотр, физикальные методы, общеклинические анализы крови и мочи, биохимические показатели (сахар крови, холестерин, лецитин, α и β -липопротеиды, церулоплазмин, ОКТ, аргиназа, щелочная фосфатаза, фруктозо-1,6-фосфат и фруктозо-1-фосфатальдолаза, псевдохолинэстераза), рентгеноскопию органов грудной клетки, электрокардиографию. Кроме того, больные консультировались у окулиста и невропатолога.

Степени тяжести ретинопатии выделялись в соответствии с классификацией Института глазных болезней им. Гельмгольца (К. В. Трутнева, Н. А. Михайлова, В. Р. Клячко).

О метаболизме коллагена судили на основании определения суточной экскреции общего оксипролина с мочой по методу Bergmann и Loxley в модификации А. Я. Дьячковой, свободного оксипролина сыворотки крови по методу Dabev и Struck, оксипролина, связанного с коллагеноподобным белком плазмы, по методу Le Roy в модификации А. А. Крель и Л. А. Фурцевой. Сульфатированные гликозаминогликаны (СПС) сыворотки крови и их фракции определяли по Greiling в модификации Н. М. Фильчагина. О гликопротеидах сыворотки крови судили по уровню гексозаминов, определяемых методом Blumenthal, Davidson, Rosemep, нейраминовых кислот — методом Svennerholm, серомукондов — методом Weimer и Moshin, сиаловых кислот — методом Hess и гексоз, связанных с белками, — орциновым методом. Активность кислой фосфатазы определяли методом Бодански, активность пентозного цикла в эритроцитах — методом И. Шонка в модификации А. А. Чиркина, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — методом Ю. Л. Захарьина.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболизм оксипролина — основной аминокислоты коллагена и содержание кислой фосфатазы сыворотки крови.

Показатели гидроксипролина изучены в зависимости от тяжести и длительности диабета, наличия микроангиопатий, возраста больных. Установлено, что при легкой степени диабета отмечена лишь тенденция к повышению экскреции общего оксипролина с мочой, свободного оксипролина сыворотки и оксипролина, связанного с коллагеноподобным белком плазмы ($43,3 \pm 1,6$ мг; $2,4 \pm 0,12$ и $7,1 \pm 0,3$ мкг/мл соответственно), с увеличением степени тяжести заболевания, т. е. при средней и тяжелой степени были отмечены более высокие цифры изучаемых показателей как в крови, так и в суточной моче ($71,84 \pm 3,7$ мг; $4,48 \pm 0,25$ и $8,65 \pm 0,45$ мкг/мл; $92,58 \pm 3,8$ мг; $6,45 \pm 0,35$ и $9,5 \pm 0,56$ мкг/мл соответственно).

При появлении признаков микроангиопатий обнаружено статистически достоверное повышение экскреции общего оксипролина с мочой, свободного и связанного оксипролина крови, по сравнению с больными той же степени тяжести болезни, но без микроангиопатий (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость нарушений обмена оксипролина от наличия диабетических микроангиопатий

№№ п.п.	Клинические группы	Содержание оксипролина		
		в моче, мг/сут	в крови, мкг/мл	
			свободного	связанного
1.	Сахарный диабет средней тяжести:			
	а) без клиники микроангиопатий	65,10±2,45	4,05±0,11	7,45±0,42
	б) с наличием микроангиопатий	75,32±3,34	4,75±0,13	9,4±0,26
	Р ₁	<0,02	<0,001	<0,001
2.	Тяжелый сахарный диабет:			
	а) без клиники микроангиопатий	83,65±3,1	5,64±0,12	7,8±0,69
	б) с наличием микроангиопатий	96,52±3,31	6,8±0,24	10,3±0,33
	Р ₂	<0,01	<0,001	<0,01

Так, средние величины изучаемых показателей у больных среднетяжелым диабетом с наличием микроангиопатий были достоверно выше таковых у больных диабетом средней тяжести без микроангиопатий ($P < 0,02 - 0,001$), а у больных тяжелым сахарным диабетом с микроангиопатиями достоверно выше, чем у больных той же степени тяжести, но без микроангиопатий ($P < 0,01 - 0,001$).

Установлено, что нарушение проницаемости лизосомальных мембран и экскреция общего оксипролина с мочой менялись однонаправленно. У больных легким сахарным диабетом активность кислой фосфатазы и экскреция оксипролина с мочой существенно не изменялись. С повышением активности кислой фосфатазы по мере утяжеления заболевания, повышалась и суточная экскреция оксипролина с мочой. Выявлена прямая корреляция между данными показателями у больных среднетяжелым ($r = +0,69$; $P < 0,01$) и тяжелым сахарным диабетом ($r = +0,86$;

$P < 0,01$). Анализ активности кислой фосфатазы в зависимости от наличия микроангиопатий показал ее прямую зависимость от наличия последних. Так, уровень ее активности у больных сахарным диабетом средней тяжести с клиникой микроангиопатий ($0,137 \pm 0,005$ мкМ/мл) был достоверно выше такового у больных этой же степени тяжести, но без микроангиопатий ($0,105 \pm 0,005$ мкМ/мл; $P < 0,001$), у больных тяжелым диабетом $0,180 \pm 0,007$ мкМ/мл и $0,142 \pm 0,008$ мкМ/мл соответственно; $P < 0,001$.

Известно, что экскреция оксипролина с мочой и свободный оксипролин крови являются показателями интенсивного распада и синтеза коллагена (А. А. Тустановский, 1969; Н. А. Осадчук, 1978; F. Hartmann, 1966), а уровень кислой фосфатазы — показателем проницаемости лизосомальных мембран (А. А. Покровский, В. А. Тутельян, 1976). Следовательно, высокий уровень изучаемых метаболитов коллагена у обследованных больных можно объяснить лизосомально-гидролазной теорией катаболизма соединительной ткани. Однако обращает на себя внимание высокий уровень оксипролина, связанного с коллагеноподобным белком плазмы, являющегося специфическим индикатором синтеза коллагена (E. C. Le Roy, A. Sjoerdsma, 1965; J. Frey с соавт., 1968).

Таким образом, у больных сахарным диабетом наряду с деградацией коллагена имеет место и его интенсивное новообразование, которое может приводить к утолщению базальной мембраны и прогрессированию микроангиопатий.

Анализ изучаемых показателей гидроксипролина у больных в зависимости от продолжительности заболевания показал его существенную зависимость от длительности диабета. Так, гидроксипролин в суточной моче при длительности заболевания от 5 до 10 лет был достоверно выше, чем до 5 лет. Уровень свободного оксипролина крови уже при длительности заболевания более 1 года был выше, чем до 1 года. При увеличении длительности заболевания свыше 5 лет уровень оксипролина, связанного с коллагеноподобным белком, был достоверно выше, чем при длительности заболевания до года.

При анализе показателей в зависимости от возраста больных установлено, что у лиц моложе 20 лет данные показатели несколько выше, чем в остальных возрастных группах, что, вероятно, обусловлено тяжестью заболевания у лиц юношеского возраста и влиянием на белковый метаболизм гормона роста (В. Г. Спасивцева в соавт., 1978).

Кислые мукополисахариды — сульфатированные гликозаминогликаны сыворотки крови. При исследовании СПС сыворотки крови установлено, что их уровень в сыворотке крови больных сахарным диабетом значительно выше, чем у здоровых людей и зависит от степени тяжести диабета (табл. 2). Причем, при легкой

и средней степени тяжести диабета уровень суммарных СПС повышался в основном за счет первой фракции, а при тяжелой — за счет всех фракций.

Таблица 2

Содержание СПС в сыворотке крови у больных сахарным диабетом

№№ п.п.	Клинические группы	Гликозаминогликаны (в ед. опт. пл.)			
		Суммарные	Фракции		
			I	II	III
1	Контрольная	11,1±0,25	3,0±0,18	5,8±0,14	2,5±0,22
2	Легкая степень сахарного диабета P ₁	12,8±0,12 <0,001	4,3±0,10 <0,001	5,9±0,15 >0,05	2,7±0,12 >0,05
3	Сахарный диабет средней тяжести P ₁ P ₂	15,7±0,53 <0,001 <0,001	6,36±0,28 <0,001 <0,001	5,88±0,34 >0,05 >0,05	3,11±0,22 >0,05 >0,05
4	Тяжелый сахарный диабет P ₁ P ₂ P ₃	20,29±0,7 <0,001 <0,001 <0,001	9,24±0,35 <0,001 <0,001 <0,001	7,3±0,32 <0,001 <0,001 <0,001	3,67±0,25 <0,001 <0,001 >0,05

P₁ — различие по отношению к контролю; P₂ — по отношению ко второй группе; P₃ — по отношению к третьей группе.

Анализ содержания суммарных СПС сыворотки крови в зависимости от наличия микроангиопатий показал, что в группах больных с наличием микроангиопатий их уровень был достоверно выше, чем у больных без микроангиопатий. Так, у больных сахарным диабетом средней тяжести с наличием микроангиопатий уровень суммарных СПС (16,8±0,61 ед.) был достоверно выше, чем их уровень у больных сахарным диабетом средней тяжести без микроангиопатий (13,5±0,52 ед.; P<0,001), а у больных тяжелым сахарным диабетом с клиникой микроангиопатий (21,63±0,8 ед.) был достоверно выше, чем у больных этой же степени тяжести, но без микроангиопатий (17,85±0,5 ед.; P<0,001). Установлено также, что у больных сахарным диабетом средней тяжести с клиникой микроангиопатий наряду с повышением первой фракции суммарных СПС повышается и их третья фракция. Наиболее выраженное повышение всех фракций СПС имелось при тяжелом сахарном диабете с клиникой микроангиопатий.

Исследование содержания суммарных СПС сыворотки крови в зависимости от продолжительности сахарного диабета показало, что при длительности заболевания от 5 до 10 лет у лиц со среднетяжелым и тяжелым сахарным диабетом содержание суммарных СПС и их первой фракции (хондроитинсульфат С) достоверно выше, чем при длительности заболевания до 1 года. Наибольшее повышение СПС отмечено при тяжелом диабете с длительностью заболевания свыше 10 лет. Анализ же уровня СПС в зависимости от возраста больных не выявил их четкой зависимости.

Таким образом, принимая во внимание высокую специфичность изменения обмена гликозаминогликанов для метаболизма соединительной ткани (Л. И. Слудский, 1969; К. Meyer, 1960, С. С. Moggis, 1960 и др.), а также наши данные по изучению СПС в сыворотке крови больных сахарным диабетом и их более высокий уровень при наличии диабетических микроангиопатий, следует предположить, что, вероятно, в условиях относительной или абсолютной инсулиновой недостаточности нарушено нормальное динамическое равновесие между синтезом и распадом углеводно-белковых соединений основного вещества, начинают преобладать явления их деструкции, что приводит к повышенному поступлению в кровь СПС и способствует развитию ангиопатий. Повышение уровня гликозаминогликанов может быть также обусловлено их повышенным синтезом эндотелиальными клетками сосудов (G. Ditzl, 1957, 1968).

Гликопротеиды сыворотки крови. Анализ содержания гликопротеидов сыворотки крови у обследованных нами больных показал, что их уровень в крови выше, чем у здоровых лиц и зависит от степени тяжести заболевания. Однако при изучении их уровня в зависимости от наличия микроангиопатий обнаружено, что только при тяжелом сахарном диабете с наличием микроангиопатий, по сравнению с больными этой же степени тяжести диабета, но без микроангиопатий, достоверно выше был лишь уровень нейраминовых кислот и гексоз, связанных с белками ($P < 0,001-0,02$).

Рост сывороточных гликопротеидов у больных сахарным диабетом может быть обусловлен деполимеризацией основного вещества соединительной ткани (Л. И. Паукман, 1967; Л. С. Шварц, Л. И. Паукман, 1971 и др.). Однако известно, что изменение обмена гликопротеидов значительно менее специфично для нарушения метаболизма соединительной ткани, чем изменение обмена гликозаминогликанов. Это объясняется тем, что обычно определяемые в клинике углеводные компоненты гликопротеидов сыворотки крови являются составными частями углеводно-белковых соединений, синтезируемых клетками паренхимы пече-

ни (Э. Г. Ларский, 1963; Л. И. Слудский, 1969; R. G. Spiro, 1959 и др.), поэтому небольшие количества «внепеченочных» (соединительнотканых) гликопротеидов теряются в большой массе гликопротеидов печеночного происхождения. Функциональное же состояние печени у больных сахарным диабетом, как известно, нарушается рано и значительно, что может вести к изменению уровня гликопротеидов. Следовательно, определение СПС имеет преимущественное значение для суждения о состоянии соединительной ткани у больных сахарным диабетом.

Активность пентозного цикла. Установлено, что активность пентозного цикла в эритроцитах и содержание его ключевого фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при легкой степени диабета имели лишь тенденцию к снижению ($8,85 \pm 0,58\%$ и $30,36 \pm 0,92$ мкМ/мл при норме $9,84 \pm 0,34\%$ и $32,77 \pm 0,78$ мкМ/мл соответственно). При средней и тяжелой степени диабета отмечено более выраженное снижение изучаемых показателей ($7,65 \pm 0,02\%$; $24,67 \pm 0,58$ мкМ/мл и $6,02 \pm 0,04\%$; $19,22 \pm 1,12$ мкМ/мл соответственно). Кроме того, отмечена четкая зависимость снижения активности пентозного цикла и содержания глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы от наличия микроангиопатий. Так, данные показатели у больных среднетяжелым диабетом с наличием микроангиопатий по отношению к этим показателям у больных этой же степени тяжести заболевания, но без микроангиопатий, были ниже на 10,73 и 17,28% соответственно, а при тяжелом диабете с наличием микроангиопатий — на 24,2 и 31,9% ниже, чем при тяжелом сахарном диабете без микроангиопатий. При анализе изучаемых показателей в зависимости от длительности заболевания установлено, что эти показатели во всех группах были достоверно ниже контроля, однако только у больных тяжелым сахарным диабетом, болевших больше 10 лет, они были достоверно ниже, чем у больных той же степени тяжести, но со сроком заболевания до 5 лет. Кроме этого, установлена достоверная зависимость снижения активности пентозного цикла от наличия кетоацидоза.

Известно, что в сосудистой стенке обмен глюкозы идет преимущественно через пентозный цикл (P. Besconsfeld, A. Luizzi, 1963). Недостаточная активность пентозного шунта может приводить через повышенное образование уридиндифосфоглюкозы к избыточному накоплению в стенке сосуда гликозаминогликанов (С. Дегли, Д. Никольсон, 1973) и, таким образом, создавать условия, благоприятные для развития ангиопатий. Данное объяснение подтверждается сопоставлением активности пентозного цикла у больных с микроангиопатиями и содержания у них в крови СПС. Повышение последних при одновременном снижении интенсивности пентозного цикла обнаружено у всех больных

с микроангиопатиями; при отсутствии последних вышеуказанное одновременное изменение этих показателей имело место лишь у 1/3 больных.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о большой роли в развитии микроангиопатий метаболических расстройств в системе соединительной ткани. В связи с этим следует считать логически обоснованным комплексный подход к лечению диабетических микроангиопатий с включением лекарственных средств, оказывающих непосредственное влияние на функциональное состояние соединительной ткани.

В данном плане наше внимание привлекли индометацин и Д-пеницилламин.

Комплексное лечение диабетических микроангиопатий с применением продектина, индометацина, Д-пеницилламина.

Наблюдавшиеся нами больные лечились в течение месяца и в зависимости от вида лечения распределены на следующие четыре группы:

I группе (контрольной) в течение месяца назначалась диета № 9, инсулин, сахаропонижающие сульфонамиды, кокарбоксилаза, витамин В₆, мисклерон, неробол; II, III, IV группы дополнительно к названному лечению получали продектин 750 мг в сутки, индометацин 75 мг в сутки, Д-пеницилламин 450 мг в сутки соответственно.

Влияние проводимого лечения на показатели метаболизма коллагена. Динамика показателей метаболизма коллагена изучена у 66 больных среднетяжелым и у 65 больных тяжелым сахарным диабетом с наличием микроангиопатий (табл. 3).

Достоверное снижение экскреции оксипролина с мочой и уровня свободного оксипролина сыворотки крови отмечено во всех четырех группах больных среднетяжелым и тяжелым сахарным диабетом с наличием микроангиопатий, хотя в I-й и II-й группах это снижение было значительно ниже, чем в III-й и IV-й группах. В группе больных, получавших Д-пеницилламин, произошла нормализация данных показателей ($PN > 0,05$).

В I-й и II-й группах отмечена лишь тенденция к снижению оксипролина, связанного с коллагеноподобным белком плазмы. В III-й группе его уровень достоверно снизился как при среднетяжелом, так и тяжелом сахарном диабете, однако оставался выше нормы ($7,44 \pm 0,16$ и $8,18 \pm 0,29$ мкг/мл соответственно; $PN < 0,001 - 0,02$). Наиболее значительно этот показатель снизился в IV-й группе, составив после лечения $6,64 \pm 0,15$ и $7,1 \pm 0,25$ мкг/мл соответственно ($PN > 0,05$).

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что наиболее благоприятное влияние на метаболизм коллагена у

больных сахарным диабетом оказывали лечебные комплексы с включением индометацина и особенно Д-пеницилламина.

Динамика СПС сыворотки крови в процессе лечения. Исследования проведены у 64 больных со среднетяжелым и у 65 больных тяжелым сахарным диабетом с микроангиопатиями.

При среднетяжелом сахарном диабете с клиникой микроангиопатий после лечения происходило достоверное снижение уровня суммарных СПС во всех четырех группах, но в I-й и II-й группах (на $1,32 \pm 0,16$ и $1,71 \pm 0,23$ ед. соответственно) оно было менее выражено, чем в III-й и IV-й группах (на $3,44 \pm 0,37$ и $4,93 \pm 0,42$ ед. соответственно). В IV-й группе их уровень после лечения ($11,87 \pm 0,31$ ед.) существенно не отличался от нормы ($P_N > 0,05$). У больных тяжелым сахарным диабетом уровень суммарных СПС в процессе лечения также достоверно снизился во всех группах, однако ни в одной из них полностью не нормализовался. В I-й и II-й группах этот показатель после лечения составил $20,85 \pm 0,8$ ед. и $19,3 \pm 0,42$ ед., что значительно выше нормы. В III-й и IV-й группах уровень суммарных СПС снизился с $20,2 \pm 0,84$ и $21,94 \pm 0,82$ ед. до $15,2 \pm 0,6$ и $12,6 \pm 0,36$ ед. соответственно, оставаясь достоверно выше нормы ($P_N < 0,001 - 0,01$).

Динамика гликопротеидов сыворотки крови. В процессе лечения динамика гликопротеидов изучена у 64 больных среднетяжелым и у 65 тяжелым сахарным диабетом с микроангиопатиями. Установлено, что у больных среднетяжелым сахарным диабетом уровень гексозаминов сыворотки крови достоверно снизился во всех группах, но только в III-й и IV-й группах их уровень ($85,16 \pm 4,98$ и $76,2 \pm 4,6$ мг%) достиг нормальных показателей ($P_N > 0,05$). При тяжелом диабете данный показатель также достоверно снизился во всех четырех группах. В III-й и IV-й группах его уровень после лечения ($80,88 \pm 2,62$ и $79,17 \pm 2,86$ мг% соответственно) не отличался от нормы ($P_N > 0,05$), оставаясь достоверно выше нормы в первых двух группах ($113,5 \pm 3,88$ и $101,6 \pm 2,5$ мг%; $P_N < 0,001$).

Уровень нейраминных кислот претерпевал также существенные изменения в процессе лечения. Так, при среднетяжелом сахарном диабете их уровень после лечения во II-й, III-й и IV-й группах ($65,95 \pm 2,9$; $63,6 \pm 2,06$ и $62,58 \pm 2,07$ мг% соответственно) нормализовался ($P_N > 0,05$). У больных же тяжелым сахарным диабетом нормализация произошла только в III-й и IV-й группах ($69,4 \pm 4,69$ и $62,33 \pm 1,83$ мг% соответственно; $P_N > 0,05$). Уровень сиаловых кислот сыворотки крови во всех изучаемых группах претерпевал изменения, аналогичные изменению нейраминных кислот.

Содержание серомукоидов и гексоз, связанных с белками сыворотки крови, достоверно снизилось под влиянием лечения во

Динамика оксипролина

Тесты	Группы больных	n	Сахарный диабет средней тяжести с микроангиопатиями				
			До лечения M±m	После лечения M±m	d±md	P _d	P _N
Оксипролин мочи (в мг/сут.)	I	18	76,66±2,73	69,75±1,89	6,91±1,49	<0,001	<0,001
	II	17	76,2±2,60	67,0±2,10	9,20±2,40	<0,001	<0,001
	III	15	78,27±5,30	54,79±2,50	23,48±1,31	<0,001	0,003
	IV	16	73,32±3,40	42,50±2,33	30,82±1,55	<0,001	>0,05
Оксипролин, связанный с коллагенопо- добным бел- ком плазмы (в мкг/мл)	I	18	9,50±0,32	9,32±0,36	0,18±0,13	>0,05	<0,001
	II	17	9,30±0,38	9,16±0,25	0,14±0,12	>0,05	<0,001
	III	15	9,73±0,42	7,44±0,16	2,29±0,32	<0,001	0,02
	IV	16	9,20±0,43	6,64±0,15	2,56±0,32	<0,001	>0,05
Свободный ок- сипролин сы- воротки (в мкг/мл)	I	18	4,80±0,12	4,14±0,17	0,66±0,16	<0,001	<0,001
	II	17	4,81±0,16	4,07±0,07	0,74±0,10	<0,001	<0,001
	III	15	4,90±0,18	3,04±0,25	1,86±0,21	<0,001	0,002
	IV	16	4,60±0,30	2,31±0,24	2,29±0,22	<0,001	>0,05

всех группах больных как среднетяжелым, так и тяжелым сахарным диабетом. Вместе с тем эти показатели после лечения у больных III-й и IV-й групп существенно не отличались от нормы ($P_N > 0,05$) и значительно превышали норму в I-й и II-й группах ($P_N < 0,001 - 0,01$).

Таким образом, следует отметить, что лечебные комплексы с включением Д-пенициллина и индометацина оказались более эффективными в плане нормализации уровня сывороточных гликопротеидов.

Динамика кислой фосфатазы сыворотки крови. Кислая фосфатаза в процессе лечения изучена у 65 больных со среднетяжелым и 65 тяжелым сахарным диабетом с микроангиопатиями. Установлено, что содержание кислой фосфатазы снизилось статистически достоверно во всех группах. Однако в I-й и II-й снижение было менее выражено, чем в III-й и IV-й. Вместе с тем активность данного фермента после лечения в I-й, II-й и III-й группах как при среднетяжелом ($0,115 \pm 0,009$; $0,106 \pm 0,009$ и $0,095 \pm 0,004$ мкМ/мл

Таблица 3

под влиянием лечения

п	Тяжелый сахарный диабет с микроангиопатиями					Норма
	До лечения M±m	После лечения M±m	d±md	P _d	P _N	
14	100,82±3,53	93,36±3,44	7,46±1,02	<0,001	<0,001	39,29±3,99
16	99,20±4,98	88,62±1,90	10,58±1,37	<0,001	<0,001	
17	94,18±3,80	66,82±3,70	27,36±2,20	<0,001	<0,001	
18	92,86±4,20	46,28±2,47	46,58±2,03	<0,001	>0,05	
14	10,93±0,42	10,67±0,32	0,26±0,21	>0,05	<0,001	6,8±0,20
16	10,81±0,39	10,54±0,27	0,27±0,14	>0,05	<0,001	
17	9,70±0,40	8,18±0,29	1,52±0,22	<0,001	<0,001	
18	10,00±0,53	7,10±0,25	2,90±0,41	<0,001	>0,05	
14	7,11±0,17	6,70±0,16	0,41±0,19	0,04	<0,001	2,1±0,10
16	6,92±0,12	6,01±0,13	0,91±0,11	<0,001	<0,001	
17	7,00±0,17	3,59±0,26	3,41±0,17	<0,001	<0,001	
18	6,60±0,28	2,49±0,25	4,11±0,21	<0,001	>0,05	

соответственно), так и при тяжелом сахарном диабете ($0,150\pm 0,011$; $0,144\pm 0,013$ и $0,102\pm 0,012$ мкМ/мл соответственно) оставалась достоверно выше нормы и лишь в IV-й группе ($0,076\pm 0,004$ и $0,081\pm 0,01$ мкМ/мл) нормализовалась.

У 131 больного с диабетической ретинопатией, наряду с динамикой приведенных биохимических показателей, была прослежена динамика изменений глазного дна и остроты зрения.

Среди 32 больных I-й группы в процессе лечения увеличение остроты зрения на 0,1—0,3 диоптрии отмечено у 5 больных, а улучшение состояния глазного дна наступило у 31,2±8,2% больных.

Из 33 больных II-й группы улучшение состояния глазного дна наступило у 42,4±8,6% больных, увеличение остроты зрения на 0,1—0,3 диоптрии — у 9 больных.

В III-й группе (32 больных) улучшение картины глазного дна наступило у 59,4±8,7% больных и увеличение остроты зрения на 0,1—0,4 диоптрии — у 11.

Среди 34 больных IV-й группы увеличение остроты зрения на 0,1—0,4 диоптрии наступило у 16 больных, а улучшение картины глазного дна произошло у 79,4±6,9% больных.

Положительная динамика со стороны глазного дна характеризовалась уменьшением количества аневризм, уменьшением или полным исчезновением отека в парапапиллярной области, а также по ходу крупных сосудов, полным или частичным рассасыванием кровоизлияний и уменьшением явлений экссудации. При этом наступало улучшение остроты зрения.

Анализируя результаты влияния различных методов лечения на показатели функционального состояния соединительной ткани, а также на картину глазного дна у больных сахарным диабетом, следует отметить, что в I-й и II-й группах наряду с менее выраженной динамикой показателей функционального состояния соединительной ткани отмечалась и менее благоприятная динамика со стороны картины глазного дна. В III-й и IV-й группах, получавших индометацин и Д-пеницилламин, улучшение отмеченных выше показателей было более рельефным, особенно у больных IV-й группы.

Положительное влияние индометацина очевидно связано с тем, что он угнетает синтез гиалуроновой кислоты, нормализует соотношение белковых фракций, уровень серомукоидов, гексоз, связанных с белками в сыворотке крови, стабилизирует лизосомальные мембраны, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Д-пеницилламин увеличивает концентрацию нейтральной соли растворимого коллагена при одновременном падении нерастворимой фракции, подавляет синтез гликозаминогликанов, стабилизирует лизосомальные мембраны, активирует глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, снижает тромбопластиновую активность и активирует фибринолиз.

Все это объясняет положительное влияние индометацина и Д-пеницилламина на функциональное состояние соединительной ткани и клиническую картину микроангиопатий у больных сахарным диабетом.

Таким образом, проведенные нами исследования показывают, что у больных сахарным диабетом имеются выраженные нарушения функционального состояния соединительной ткани и пентозного цикла метаболизма глюкозы. Такие метаболические сдвиги способствуют развитию и прогрессированию диабетических микроангиопатий. Результаты исследований позволили включить в комплекс лечебных мероприятий при диабетических микроангиопатиях индометацин и Д-пеницилламин, положительно влияющие на метаболизм соединительной ткани.

В Ы В О Д Ы

1. Содержание в сыворотке крови больных сахарным диабетом свободного и связанного с коллагеноподобным белком плазмы оксипролина, а также экскреция общего оксипролина повышены. Степень повышения зависит от тяжести и длительности заболевания, а также от наличия диабетических микроангиопатий.

2. Между экскрецией общего оксипролина с мочой и активностью кислой фосфатазы сыворотки крови существует прямая корреляционная связь в зависимости от степени тяжести диабета.

3. Содержание суммарных сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови повышено, причем при легкой и среднетяжелой формах сахарного диабета в основном за счет хондроитинсульфата С, а при тяжелой форме — за счет всех фракций. Развитие микроангиопатий приводит к более значительному повышению содержания суммарных гликозаминогликанов в основном за счет I-й и III-й фракций при среднетяжелом диабете и всех фракций при тяжелой форме заболевания. С увеличением продолжительности заболевания отмечается более выраженное увеличение как общего количества, так и отдельных фракций гликозаминогликанов с преимущественным увеличением хондроитинсульфата С.

4. Уровень гликопротеидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом повышен, причем степень повышения зависит от тяжести заболевания. Зависимость указанных изменений от микроангиопатий имела место лишь при тяжелой форме заболевания.

5. Определение показателей обмена оксипролина и сульфатированных гликозаминогликанов более информативно по сравнению с гликопротеидами сыворотки крови для диагностики микроангиопатий.

6. Активность пентозного цикла метаболизма глюкозы у больных сахарным диабетом снижена, причем степень снижения зависела от тяжести заболевания, наличия диабетических микроангиопатий, кетоацидоза и мало зависела от длительности заболевания.

7. Выявленные изменения метаболизма коллагена, сульфатированных гликозаминогликанов, пентозного цикла являются важным фактором патогенеза диабетических микроангиопатий.

8. Включение в комплекс лечебных мероприятий при сахарном диабете препаратов, влияющих на функциональное состояние соединительной ткани — индометацина и особенно Д-пеницилламина, — вызывает положительную динамику клинической картины микроангиопатий, а также показателей обмена оксипролина, гликозаминогликанов, гликопротеидов и кислой фосфатазы сыворотки крови. По сравнению с широко применяемым при лечении диабетических микроангиопатий ангиопротектором продектином терапевтический эффект этих препаратов значительно выше.

9

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики микроангиопатий у больных сахарным диабетом следует определять содержание в сыворотке крови сульфатированных гликозаминогликанов, свободного и связанного с коллагеноподобным белком плазмы оксипролина, а также экскрецию общего оксипролина с мочой.

2. При диспансерном наблюдении больных сахарным диабетом с целью своевременного выявления сосудистых поражений следует шире применять изучение функционального состояния соединительной ткани.

3. В комплекс лечебных мероприятий при сахарном диабете в случае развития микроангиопатий следует включить, при отсутствии эффекта от продектина, индометацин, а при недостаточной эффективности последнего провести лечение Д-пеницилламином.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Содержание сульфополисахаридов в сыворотке крови и экскреция оксипролина с мочой у больных сахарным диабетом. — В кн.: Вопросы эндокринологии/ Тез. докл. VI конф. эндокринологов БССР. — Минск, 1973, с. 111—112 (Совместно с А. Н. Огороковым).

2. Содержание аргиназы и орнитинкарбоминтрансферазы в сыворотке крови и экскреция с мочой оксипролина у больных сахарным диабетом. — В кн.: 2-я конф. Белорусского биохимического общества/ Тез. докл. — Минск, 1974, с. 45—46.

3. Диагностическое значение определения содержания органоспецифических ферментов печени в сыворотке крови больных сахарным диабетом. — Здрав. Бел., 1974, № 9, с. 29—31 (Совместно с А. Н. Огороковым и В. Я. Златенковой).

4. Показатели состояния соединительной ткани и активность пентозного цикла обмена глюкозы при сахарном диабете. — Сов. медицина, 1975, № 6, с. 57—60 (Совместно с Ю. Л. Дозорец, А. Н. Огороковым, М. Рабкиным).

5. Содержание в сыворотке крови сульфатированных гликозаминогликанов и экскреция с мочой оксипролина у больных сахарным диабетом. — Врачебное дело, 1976, № 4, с. 92—94 (Совместно с Ю. Л. Дозорец и А. Н. Огороковым).

6. К патогенезу диабетических микроангиопатий. — В кн.: VII Республиканская конференция эндокринологов Белоруссии/ Тез. докл. — Брест, 1979, с. 9—10.

7. Метаболизм коллагена при диабетических микроангиопатиях. — Клин. медицина, 1980, № 2, с. 58—62 (Совместно с И. П. Даниловым и А. Н. Огороковым).

8. Нарушение метаболизма коллагена и проницаемости лизосомальных мембран при сахарном диабете и попытка их коррекции. — Здрав. Бел., 1981, № 11, с. 28—30.

67

Подписано к печати 23.09.82. АТ 12228. Формат 60x84^{1/16}. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Бесплатно. Зак. 3114.

Барановичская гортитпография управления по делам издательств, полиграфии и книжной
торговли Брестского облисполкома. 225320, г. Барановичи, ул. Советская, 22.