© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-06:616.611+616.735]-008.6]-07

М. И. Балаболкин, Г. Г. Мамаева, В. Ю. Евграфов, Л. И. Людина, Н. А. Бишеле

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЧЕЧНО-РЕТИНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, академическая группа акад. РАМН А. П. Нестерова, кафедре глазных болезней (зав. — акад. РАМН А. П. Нестеров) РГМУ, Москва

В последние годы в литературе активно обсуждается вопрос о связи диабетической нефропатии (ДН) и диабетической ретинопатии (ДР). Установлено, что эти проявления сахарного диабета (СД) имеют общие факторы патогенеза и встречаются одновременно у 50—70% пациентов; введено понятие "почечно-ретинальный синдром" [2, 4, 7, 8]. В то же время недостаточно изучен вопрос о взаимосвязи между различными стадиями ДН и ДР, о влиянии на их соотношение типа СД, состояния свертывающей системы и липидного обмена. J. N. Kostraba и соавт. [15] пришли к выводу, что ДН увеличивает риск развития пролиферативной ДР, оказывая воздействие на факторы риска сердечно-сосудистой патологии. У пациентов, страдающих СД, выявлена взаимосвязь между уровнем альбуминурии и концентрацией в плазме крови липопротеидов и фибриногена [4, 10]. Данные о взаимосвязи между ДР и липидным спектром плазмы противоречивы [6, 13]. На патогенетическую взаимосвязь ДР, ДН и артериальной гипертензии указывают ряд авторов [14, 15]. Более того, установлено, что у больных СД, принимающих гипотензивные препараты, по сравнению с пациентами, не получающими их, изменения на глазном дне прогрессируют медленнее.

Материалы и методы

Обследовано 107 пациентов в возрасте 17—72 лет: у 35 человек отмечен СД I типа, у 72 — СД II типа, из них 24 получали инсулинотерапию.

Помимо общеклинических методик, комплекс обследования включал определение микроальбуминурии, функционального состояния почек с помощью пробы Реберга—Тареева, изучение коагулограммы, тромбоэластограммы, липидного спектра сыворотки крови, а также офтальмологическое обследование: осмотр глазного дна на фоне мидриаза, при необходимости флюоресцентную ангиографию с оценкой патологических изменений по следующей классификации: ДР₀ — признаки ДР отсутствуют, ДР₁ — непролиферативная ДР, ДР₂ — препролиферативная ДР, ДР₃ — пролиферативная ДР. Авторами также была разработана классификационная схема с вычислением индексов выраженности отдельных патологических изменений (микроаневризм, микрокровоизлияний в сетчатку, твердого и ватообразного экссудата, вазопролиферации и суммарного индекса патологических изменений сетчатки).

По результатам обследования все пациенты были разделены на группы в соответствии со следующей классификацией ДН: ДН₀ — признаки ДН отсутствуют, ДН₁ — микроальбуминурия, ДН₂ — явная протеинурия, ДН₃ — развернутая клиническая картина ДН. Распределение больных по группам по полу, возрасту, типу СД было однотипным.

Проанализирована зависимость между стадией ДН и ДР, а также выраженностью изменений на глазном дне с учетом возраста больных, длительности, типа и компенсации СД, систолического (АД_с) и диастолического (АД_д) артериального давления.

Результаты и их обсуждение

У больных СД I типа сочетание ДР и ДН выявлено в 66%, II типа — в 46% случаев. Коэффициент корреляции между стадией ДН и ДР составил у пациентов с СД I и II типа соответственно 0,52 ($p < 0,001$) и 0,44 ($p < 0,001$).

Установлена положительная корреляционная связь между стадией ДН и выраженностью основных патологических изменений сетчатки при СД: микроаневризм, кровоизлияний в сетчатку, расширения вен, выраженностью твердого и ватообразного экссудата, макулопатии (табл. 1). Данная закономерность была более выражена у больных с СД II типа.

Интересно, что на стадиях ДН₂ и ДН₃ ДР была выявлена у всех пациентов, а отсутствие изменений на глазном дне было характерно только для группы ДН₀. С другой стороны, при ДР у довольно значительного числа пациентов (у 37 человек, или 35%) наблюдалась микроальбуминурия. Эти данные указывают на то, что, несмотря на имеющиеся корреляции между стадией ДН и патологией глазного дна, изменения сетчатки возникают у части пациентов раньше и могут рассматриваться как предвестники появления ДН.

Была проанализирована достоверность различий остроты зрения с коррекцией и показателей состояния глазного дна в группах ДРН и ДРН₀ в зависимости от типа СД (табл. 2). Установлено, что при СД I типа наличие ДН досто-

Таблица 1
Корреляционная связь между стадией ДН и выраженностью основных патологических изменений сетчатки при ДР

Показатель	Коэффициент корреляции и его достоверность	
	I тип СД (n = 35)	II тип СД (n = 72)
Микроаневризмы	$r = 0,28; p = 0,002$	$r = 0,35; p = 0,002$
Мелкие интравитреальные кровоизлияния	$r = 0,31; p = 0,003$	$r = 0,48; p < 0,0001$
Твердый экссудат	$r = 0,30; p < 0,003$	$r = 0,47; p < 0,0001$
Ватообразный экссудат	$r = 0,36; p < 0,001$	$r = 0,47; p < 0,0001$
Вазопролиферация	$r = 0,15; p = 0,13$	$r = 0,29; p = 0,002$

Таблица 2

Острота зрения и выраженность патологических изменений сетчатки в группах ДРН и ДРН₀

Показатель	Выраженность патологических изменений сетчатки			
	I тип СД		II тип СД	
	ДРН (n = 23)	ДРН ₀ (n = 12)	ДРН (n = 32)	ДРН ₀ (n = 40)
Острота зрения	0,3 (0,002—1,0)	0,4 (0,4—1,0)	0,6 (0,3—1,0)*	0,8 (0,4—1,0)
Состояние ML	2 (2—4)	2 (1—4)	2 (1—3)*	2 (0—2)
Состояние волн	3 (2—3)*	2 (1—3)	1 (1—3)	1 (1—3)
Распространенность микроаневризм	2 (1—2)*	1 (0—2)	1 (0—1)	1 (0—1)
Распространенность интратетинальных кровоизлияний	2 (1—2)*	1 (0—2)	1 (0—2)*	1 (0—1)
Распространенность твердого экссудата	1 (0—2)	1 (0—2)	1 (0—2)*	0 (0—1)
Ватообразный экссудат	1 (0—2)*	1 (0—1)	0 (0—0)	0 (0—0)
Индекс вазопротиферации	3 (2—4)*	3 (1—3)	2 (1—3)*	0 (0—0)
Индекс патологических изменений сетчатки	17 (10—21)*	14 (3—12)	10 (0—14)*	5 (3—12)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 ДРН и ДРН₀ — группы больных ДР с нефропатией и с нормальной функцией почек соответственно. Первый показатель — медиана, в скобках — квартильный интервал. Звездочка — достоверность различий между группами (по медианному критерию Вилкоксона).

верно коррелировало с ухудшением состояния вен сетчатки, увеличением распространенности микроаневризм, интратетинальных кровоизлияний и ватообразного экссудата, а также с большей выраженностью вазопротиферации. При этом группы ДРН и ДРН₀ достоверно не различались по состоянию макулярной зоны и остроте зрения с коррекцией. При СД II типа у пациентов с протеинурией состояние макулярной зоны было достоверно хуже, а острота зрения — ниже, чем в контрольной группе. Среди других показателей достоверные различия отмечены в распространенности микроаневризм, интратетинальных кровоизлияний, твердого экссудата и выраженности вазопротиферации. Различия были более выражены при СД II типа.

Сравнение показателей состояния глазного дна в группах ДРН и ДРН₀ выявило, что у больных с СД II типа и протеинурией препролиферативная и пролиферативная стадии ДР диагностируются в 3 раза чаще, чем у пациентов группы ДРН₀ (соответственно в 39,4 и 13,6% случаев; $p < 0,001$). При СД I типа и ДН препролиферативная и пролиферативная стадии ДР были установлены у 61,1 и 52,9% больных соответственно ($p > 0,05$) при наличии микроальбуминурии либо повышенной скорости клубочковой фильтрации.

Следует отметить, что среди больных СД (независимо от его типа) с сочетанием ДР и ДН по сравнению с соответствующими группами ДРН₀ было в 2 раза больше больных с давностью основного заболевания более 10 лет (соответственно

Таблица 3

Показатели системы гемостаза у больных в группах ДРН и ДРН₀

Показатель	I тип СД		II тип СД	
	ДРН (n = 18)	ДРН ₀ (n = 11)	ДРН (n = 27)	ДРН ₀ (n = 29)
Время рекальцификации, с	48,7 (45,4—53,2)	59,3 (53,3—62,7)	45,9 (40,5—58,5)	46,2 (39,7—52,3)
АЧТВ, с	42,3 (35,0—49,0)	45,8 (29,4—51,5)	38,0 (29,5—46,7)	52,0 (44,6—56,8)
Протромбиновый индекс, %	100 (89,0—105,0)	95,5 (84,0—104,0)	101,5 (00,0—108,0)	103,7 (01,0—107,3)
Фибриноген, мг/мл	14,0 (7,4—16,0)	10,0 (4,45—14,0)	12,5 (8,8—13,0)	8,5 (4,8—11,0)
РКФМ, %	0,35 (0,31—0,39)	0,33 (0,30—0,38)	0,47 (0,34—0,52)	0,43 (0,39—0,58)
Тромбиновое время, с	22,5 (20,1—25,0)	28,4 (23,9—31,1)	29,5 (23,4—26,6)	30,6 (25,9—32,8)
Фибринолитическая активность, ч	3,33 (3,0—3,85)	3,43 (3,0—4,0)	3,64 (2,5—4,0)	3,57 (3,1—3,9)
Время реакции, мин	2,67 (2,33—3,33)	4,67 (3,09—6,20)	2,67 (2,33—3,33)	3,20 (2,33—3,67)
Время коагуляции, мин	1,67 (1,33—3,20)	2,67 (2,05—3,00)	1,50 (1,00—1,67)	1,50 (1,33—2,67)
Максимальная амплитуда ТЭГ, мм	65,5 (52,0—68,0)	55,6 (52,5—60,0)	55,0 (51,0—67,3)	54,5 (51,0—59,3)
Количество тромбоцитов, ·10 ³	243 (169—285)	226 (70—267)	233 (62—262)	248 (72—247)

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Некоторые липидные компоненты крови (в ммоль/л) у больных в группах ДРН и ДРН₀

Показатель	I тип СД		II тип СД	
	ДРН (n = 19)	ДРН ₀ (n = 10)	ДРН (n = 26)	ДРН ₀ (n = 35)
Общий холестерин	6,95 (4,85—7,35)*	5,45 (5,05—6,10)	7,60 (5,40—8,55)*	5,85 (5,15—6,85)
Холестерин ЛПВП	1,54 (1,27—2,02)	1,66 (1,50—2,40)	1,64 (1,36—2,00)	1,49 (1,30—2,20)
Холестерин ЛПНП	4,38 (2,38—4,30)*	3,50 (2,21—3,80)	4,55 (3,45—5,00)*	3,19 (2,46—4,20)
Триглицериды	1,65 (1,23—2,51)	1,75 (1,25—2,04)	1,78 (1,45—2,65)	1,69 (1,44—1,99)

Примечание. Звездочка — достоверность различий между группами ($p < 0,05$). ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

69,6 и 33,3% при СД I типа, 68,8 и 37,5% при СД II типа), в 2 раза чаще встречалось суб- и декомпенсированное течение СД (44,4 и 23,5% соответственно), а возраст достоверно не различался.

Установлено также, что у пациентов с ДН (независимо от типа СД) по сравнению с группой ДН₀ отмечался достоверно более высокий уровень АД_с ($147,7 \pm 20,0$ и $127,5 \pm 15,3$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) и АД_д ($89,3 \pm 9,7$ и $72,8 \pm 6,6$ мм рт. ст.; $p = 0,016$), причем наблюдался закономерный рост АД_с и АД_д с увеличением протеинурии (соответственно $r = 0,35$; $p < 0,001$ и $r = 0,14$; $p = 0,015$).

Наши данные подтверждают существующую точку зрения, что недостаточная компенсация углеводного обмена и артериальная гипертензия играют существенную роль в патогенезе ДН [11, 16], а появление ретинопатии отражает генерализованное повышение проницаемости эндотелиальных барьеров для белков плазмы крови [18].

Изучение состояния гемостаза показало, что при СД I типа в случаях сочетания ДН и ДР в отличие от группы ДН₀ имеет место гиперкоагуляция, что проявляется достоверным повышением уровня фибриногена, снижением тромбинового времени и времени рекальцификации, уменьшением времени реакции и коагуляции тромбоэластограммы, увеличением ее максимальной амплитуды (табл. 3). При СД II типа группы больных с ДН и без таковой достоверно различались только по содержанию фибриногена и АЧТВ, хотя оба показателя находились в пределах нормы.

При анализе показателей липидного спектра сыворотки крови видно (табл. 4), что у больных с сочетанием ДР и ДН по сравнению с группой ДН₀ выше содержание общего холестерина и холестерина ЛПНП. Различия данных показателей у больных СД I и II типа оказались статистически недостоверными.

Наши данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых было показано, что ДН увеличивает риск возникновения пролиферативной ДР. Отягощающими факторами являются повышенное АД_д и АД_с, нарушения свертывающей системы крови, холестерина ЛПНП и триглицеридов, что вызывает нарастание тканевой ишемии [6, 9, 14, 15].

Полученные результаты указывают на необходимость квалифицированного офтальмологиче-

ского обследования больных с ДН в специализированных центрах, поскольку более чем половине этих пациентов требуется неотложное лазерное лечение или витрэктомия.

ДН, возможно, увеличивает риск развития пролиферативной ДР. Состояние системы гемостаза, гипер- и дислипидемия при ДН, будучи связанными с увеличением риска возникновения сердечно-сосудистой патологии, также могут оказывать влияние на прогрессирование ДР путем опосредованного усугубления ишемии сетчатки [7, 12].

Выводы

1. У 66% больных СД I типа и 46% больных СД II типа имеет место сочетание ДН и ДР, что позволяет говорить о наличии у данных больных почечно-ретиального синдрома.

2. У пациентов с СД I и II типа с сочетанием ДН и ДР выраженность очаговых изменений сетчатки (микроаневризмы, интравитреальных микрососудистых аномалий, твердого экссудата и вазопролиферации) больше, чем у больных без нефропатии.

3. При сочетании ДН и ДР выявлено соответствие между стадией нефропатии и выраженностью очаговых изменений сетчатки.

4. У больных СД II типа нефропатия является фактором риска снижения зрительных функций, что связано с увеличением частоты развития у этих больных макулопатии, а также препролиферативной и пролиферативной ДР.

5. Факторами риска развития и прогрессирования почечно-ретиального синдрома у больных СД могут быть артериальная гипертензия, нарушения микроциркуляции и липидного спектра сыворотки крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мухин Н. А., Шестакова М. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 1990. — № 4. — С. 56—63.
2. Евграфов В. Ю. // Конференция "Актуальные вопросы офтальмологии". Материалы. — Алма-Ата, 1993. — С. 12—19.
3. Мамаева Г. Г., Людина Л. И., Мищенко В. Г. // Съезд эндокринологов Украины: Материалы. — Киев, 1994. — С. 120.
4. Мухин Н. А., Дедов И. И., Шестакова М. В. // Тер. арх. — 1990. — № 2. — С. 107—110.
5. Титова С. И., Козлов Г. И., Мамедгасанов Р. М. // Пробл. эндокринол. — 1989. — № 6. — С. 3—7.

6. Шестакова М. В., Невзоров Н. И., Дедов И. И. // Тер. арх. — 1993. — № 6. — С. 61—65.
7. Agardh C. D., Agardh E., Bauer B. et al. // Acta Med. Scand. — 1988. — Vol. 223. — P. 165—169.
8. Balabolkin M. I., Mamayeva G. G., Savitsky S. N., Kozlova Ye. G. // G. Ital. Diabetol. — 1992. — Vol. 12. — Suppl. 1. — P. 63.
9. Borch-Johnsen K., Kreiner S. // Brit. med. J. — 1987. — Vol. 294. — P. 1651—1655.
10. Diabetic Renal-Retinal Syndrome / Eds E. A. Friedman, F. A. L'Esperance Jr. — New York, 1986.
11. Hanssen K. F., Bangstad H. J., Brinchman-Hansen O. et al. // J. Diabet. Complicat. — 1990. — Vol. 4. — P. 66—67.
12. Jensen T., Stender S., Deckert T. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31. — P. 142—145.
13. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. // Arch. intern. Med. — 1989. — Vol. 149. — P. 2427—2432.
14. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. // Diabetic Renal-Retinal Syndrome / Eds E. A. Friedman, F. A. L'Esperance Jr. — New York, 1986. — Vol. 3. — P. 245—263.
15. Kostraba J. N., Klein R., Dorman J. S. et al. // Amer. J. Epidemiol. — 1991. — Vol. 133. — P. 381—391.
16. Parving H. H. // Diabet. Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 260—269.
17. Teuscher A., Schnell H., Wilson P. W. F. // Ibid. — 1988. — Vol. 11. — P. 246—251.

18. Zatz R., Brenner B. M. // Amer. J. Med. — 1986. — Vol. 80. — P. 443—453.

Поступила 18.07.95

M.I. Balabolkin, G.G. Mamayeva, V.Yu. Evgrafov, L.I. Lyudina, N.A. Bishele - CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE RENORETINAL SYNDROME IN DIABETICS

Summary. A total of 107 diabetics were examined using general clinical methods, assessment of microalbuminemia, Rehberg's test for renal function, coagulogram, thromboelastogram, lipid spectrum of the serum, and ophthalmological examination. The stages of diabetic nephropathy and retinopathy and degree of the major pathological changes in the retina were found to be in direct correlation. Initial diabetic retinopathy was found to develop earlier than nephropathy in the majority of patients, and preproliferative and proliferative retinopathy was appreciably more incident in the presence of diabetic nephropathy. Changes in the fundus oculi were more expressed in patients with type I diabetes and nephropathy than in those with type II condition. At the same time, the development of diabetic nephropathy was associated with deterioration of the fundus oculi parameters only in diabetics with type II condition, whereas in those with type I disease it influenced only the number of microaneurysms. The progress of diabetic nephropathy with increase of proteinuria may be caused by such risk factors as microcirculatory disorders and changes in the lipid spectrum of the blood serum.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.441-006-079.4

И. О. Томашевский, Е. А. Трошина, Г. А. Герасимов, М. Э. Бронштейн, С. Ю. Серпуховитин, Г. Ф. Александрова, Д. Фигге

УРОВЕНЬ СТАБИЛЬНОГО ИНТРАТИРЕОИДНОГО ЙОДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва; Медицинский колледж г. Олбани, Нью-Йорк, США

Дифференциальная диагностика новообразований щитовидной железы — актуальная проблема современной клинической эндокринологии. Известно, что рак щитовидной железы составляет 1—1,5% всех злокачественных новообразований, а в последние годы отмечается тенденция к росту распространенности этого заболевания [5]. В клинической практике чаще всего наблюдается медленно прогрессирующее течение болезни, когда опухоль длительно развивается в пределах щитовидной железы, а инвазия соседних тканей наступает через несколько лет после появления первичного очага. В этих случаях тиреоидная карцинома может имитировать зоб, аденому или хронический аутоиммунный тиреоидит [1, 2]. Дифференциальная диагностика таких состояний бывает сложной и требует комплексного подхода.

У больных с новообразованиями щитовидной железы часть функционирующего тиреоидного эпителия заменяется недеятельной в функциональном отношении тканью с наличием интратиреоидного йодного дефицита [3]. В связи с этим определение содержания интратиреоидного стабильного йода представляет интерес для идентификации типа опухоли в комплексе с другими видами исследования. Рентгенофлюоресцентное сканирование позволяет с достаточной точностью определять концентрацию интратиреоидного стабильного йода как *in vivo*, так и в парафиновых блоках ткани щитовидной железы, удаленной при хирургическом вмешательстве. При определении концентрации стабильного интратиреоидного йода методом рентгенофлюоресцентного

сканирования *in vivo* выявляется, что содержание йода в измененной ткани варьирует в зависимости от типа опухоли [6]. Так, при раке щитовидной железы концентрация стабильного интратиреоидного йода низкая и колеблется в пораженном участке от 70 до 50 мкг/г. Это объясняется тем, что в клетках злокачественных новообразований нет полирибосом, синтезирующих тироглобулин, который содержит молекулы йода [6]. Уровень интратиреоидного стабильного йода в ткани здоровой щитовидной железы в значительной степени зависит от уровня йодной обеспеченности. При исследовании *in vivo* этот показатель составляет в среднем 380 мкг/г для Москвы и Московской области и более 1000 мкг/г для США [4]. Изучение уровня интратиреоидного стабильного йода в ткани щитовидной железы, полученной при операции, в сопоставлении с гистологической характеристикой новообразований щитовидной железы представляет значительный интерес, так как дает возможность оценить уровень галогена при различных установленных морфологических типах новообразований.

Целью настоящей работы было сравнение уровня интратиреоидного стабильного йода в удаленной при операции ткани злокачественных и доброкачественных новообразований щитовидной железы у пациентов из России и США, где проблема йодной обеспеченности населения успешно решена.