

8. Владимирцев А.И. Хронический якутский (вилуйский) энцефалит за 12 лет по материалам неврологического отделения Якутской республиканской больницы. // Сборник научных работ Якутской республиканской больницы — Якутск, 1964. — С. 97-106.

9. Владимирцев А.И., Петров П.А., Дубов А.В. и др. Клинико-эпидемиологические наблюдения среди коренного населения очагов вилуйского энцефалита. // Бюлл. СО АМН СССР. — 1981. — № 2. — С.71-75.

10. Владимирцев В.А., Зайдлер М., Мастерс К., Платонов Ф.А., Гольдфарб Л.Г. Критерии диагноза Вилуйского энцефаломиелимита. // III International Meeting on Problem of Vilyuisk Encephalomyelitis and others neurodegenerative disorders in Yakutia. - Якутск, 2006. — С.39.

11. Никитина Р.С., Владимирцев В.А., Савилов Е.Д., Тазлова Р.С. Заболеваемость вилуйским энцефаломиелитом в Республике Саха (Якутия) за 1996-2005 годы. // III International Meeting on Problem of Vilyuisk Encephalomyelitis and others neurodegenerative disorders in Yakutia. - Якутск, 2006. — С.36.

12. Савилов Е.Д., Хабаров А.В., Протодьяконов А.П., Гольдфарб Л.Д., Владимирцев В.А., Никитина Р.С., Чепурнов А.А. К определению устойчивости очагов вилуйского энцефаломиелимита. // III International Meeting on Problem of Vilyuisk Encephalomyelitis and others neurodegenerative disorders in Yakutia. - Якутск, 2006. — С.38.

© ФИЛИППОВА Т.Б., РУДЫХ Н.М., ШЕВЧУК А.Ю. — 2008

## ИССЛЕДОВАНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Т.Б. Филиппова, Н.М. Рудых, А.Ю. Шевчук

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра дерматовенерологии, зав. — д.м.н., проф. А.И. Якубович)

**Резюме.** У женщин, больных угревой болезнью выявлены измененные гликемические кривые и индексы инсулинорезистентности, повышение уровня инсулина по сравнению со здоровыми, наличие антител к антигену инсулина, снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, что может являться свидетельством формирования у них субклинической инсулинорезистентности.

**Ключевые слова:** угревая болезнь, инсулинорезистентность.

**Адрес для переписки:** 664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1, Рудых Наталья Михайловна — профессор кафедры дерматовенерологии, д.м.н.

Угревая болезнь (УБ) развивается на основе синдрома гиперандрогении (ГА) — патологии, которая формируется в результате избыточной секреции мужских половых гормонов, метаболизм которых в значительной степени происходит в коже [14]. Клиническими проявлениями гиперандрогении являются угри, себорея, андрогенная алопеция и гирсутизм.

Инициативным звеном формирования угревой болезни служит генетическая предрасположенность к нарушению секреции андрогенов в репродуктивных органах, надпочечниках или нарушении их конверсии в периферических тканях [9].

Метаболические нарушения, связанные с системой инсулин — глюкоза, имеют большое значение в патогенезе гиперандрогенных состояний. Однако механизмы формирования таких нарушений, являясь изученными при синдроме гиперандрогении в общей его совокупности, не изучены при угревой болезни. Известно, что клинические проявления ГА гетерогенны и не всегда включают в себя угревую болезнь.

**Инсулинорезистентность (ИР)** представляет собой снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии [1].

ИР может играть важную роль в патогенезе формирования синдрома гиперандрогении и отдельных его составляющих за счет влияния на уровень секреции гонадотропных гормонов гипофиза, стероидов надпочечников и гонад. Принципиальные механизмы, лежащие в основе гонадотропной активности инсулина включают прямые эффекты на

модуляцию рецепторной активности гормонов гипофиза и ферменты стероидогенеза [3,4]. Инсулин может прямо подавлять продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к повышению концентрации свободного тестостерона [7].

На основании вышеизложенного целью исследования явилось изучение углеводного обмена для выявления возможной ИР у женщин, больных УБ.

## Материалы и методы

Исследована группа из 102 женщин, больных угревой болезнью в возрасте 15 — 35 лет. Давность заболевания к началу обследования составляла: 2-5 лет — у 57 больных (55,9%); 6-10 лет — 26 (25,5%); 11-15 лет — 16 (15,7%); 16-20 лет — 3 (2,9%). Все исследуемые характеризовались феминным морфотипом с удовлетворительным развитием вторичных половых признаков. Исследуемые имели массоростовой индекс, соответствующий их полу и возрасту, у них отсутствовали клинические симптомы гипо — и гипергликемии. Клинические проявления УБ были представлены двумя формами: папуло-пустулезной и индуративной. Группу сравнения составили 27 практически здоровых женщин, сопоставимых по полу и возрасту.

Для оценки эндокринной функции поджелудочной железы проводили стандартный ПТТГ с определением базального уровня глюкозы (в течение 8 часов до исследования больные не принимали пищу) в периферической крови и через 30, 60 и 120 минут после нагрузки глюкозой из расчета 1,75 г на 1 кг массы тела, но не более 75 г [6]. Гликемические

Таблица 2

Индексы инсулинорезистентности у женщин, больных УБ и здоровых лиц ( $M \pm m$ )

Индексы ИР	Средняя величина индексов ИР у больных УБ ( $n = 102$ )	Средняя величина индексов ИР у здоровых ( $n = 102$ )	Критерии нормы для индексов ИР
Индекс Саго	$0,27 \pm 0,01^*$	$0,37 \pm 0,01$	норма $> 0,33$
Индекс НОМА	$4,02 \pm 0,18^*$	$2,45 \pm 0,07$	норма $< 2,77$

Примечание: значимость различия указана по отношению к группе здоровых лиц, \*  $p < 0,05$ .

кривые оценивались в соответствии с критериями ВОЗ. Одновременно исследовали содержание ИРИ в сыворотке крови (ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия) натощак и через 120 минут после нагрузки 75 г глюкозы и измеряли в  $\mu\text{моль/л}$ . ИР оценивали с помощью вычисления математических моделей — индексов инсулинорезистентности Caro [8] и HOMA (Homeostasis model assessment) [12]. Определяли содержание антител (АТ) к антигену инсулина (Ig G) в сыворотке крови (ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия) и измеряли в Е/мл. Определяли содержание глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в сыворотке крови (ELISA, JDRGC1, DRG Instruments GmbH, Германия), измеряли в  $\mu\text{моль/л}$ .

Статистический анализ полученных результатов проводили, используя пакет программ для персонального компьютера «Statistica for Windows 6.0». Статистическую значимость различий оценивали по t-тесту Стьюдента и по критерию хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При проведении ПТТГ (табл. 1) у 78 (76,5%) женщин, больных угревой болезнью отмечался плоский тип гликемических кривых и у 24 (23,5%) нормальный тип гликемических кривых. Максимальный подъем уровня глюкозы отмечался через 30 минут после нагрузки глюкозой во всех группах больных и здоровых, однако в группе больных с плоской гликемической кривой он был достоверно снижен ( $p < 0,05$ ). Через 60 минут у 78 (76,5%) больных уровень глюкозы был достоверно снижен по сравнению с группой здоровых лиц и с группой больных с нормальными гликемическими кривыми. Через 120 минут отмечалось снижение уровня глюкозы до исходных единиц во всех группах больных и здоровых.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у большинства женщин, больных угревой болезнью наблюдается торпидный (уплощенный, гиперинсулиновый тип) гликемических кривых, который характеризуется низким гипергликемическим коэффициентом Бодуэна (прирост глюкозы через 60 минут после нагрузки в %) по сравнению со здоровыми, соответственно,  $28 \pm 4,7\%$  и  $74 \pm 3,3\%$  ( $p < 0,05$ ). По мнению В.Н. Топарской (1970), такой тип гликемической кривой отражает повышенную ассимиляцию глюкозы всеми тканями (гиперинсулинемию), что при отсутствии клинических проявлений гиперинсулинемии может являться

свидетельством формирования субклинической инсулинорезистентности.

Необходимо отметить, что средний уровень содержания инсулина в сыворотке крови натощак не должен превышать 12  $\mu\text{кМЕ/мл}$  (86,9  $\mu\text{моль/л}$ ), а через 120 минут после нагрузки глюкозой — 28,5  $\mu\text{кМЕ/мл}$  (206,5  $\mu\text{моль/л}$ ) [5,11]. В обследуемой же группе женщин содержание инсулина натощак составило  $138,9 \pm 5,92$   $\mu\text{моль/л}$  у больных и  $88,3 \pm 1,42$   $\mu\text{моль/л}$  у здоровых ( $p < 0,01$ ), а через 120 минут после нагрузки глюкозой, соответственно,  $232,1 \pm 2,51$   $\mu\text{моль/л}$  и  $181,6 \pm 3,02$   $\mu\text{моль/л}$  ( $p < 0,05$ ), что позволяет предположить наличие у больных УБ субклинической инсулинорезистентности.

При исследовании индексов ИР у женщин, больных УБ (табл. 2) выявлено статистически значимое отличие индекса НОМА и индекса Саго от таковых в группе здоровых лиц, индекс Саго, соответственно, у 79,5 % и 30% ( $p < 0,005$ ), индекс НОМА соответственно, у 82,4% и 22% ( $p < 0,001$ ).

Наличие антител к антигену инсулина было выявлено у 33 (32,4%) больных и 2 (10%) здоровых ( $p < 0,001$ ).

Содержание глобулина, связывающего половые стероиды, у женщин, больных УБ было значимо снижено (в 1,5 раза) по сравнению с таковым у здоровых лиц, соответственно  $39,56 \pm 1,49$   $\mu\text{моль/л}$  и  $61,7 \pm 1,2$   $\mu\text{моль/л}$ , ( $p < 0,001$ ). Снижение уровня ГСПС отмечалось у 90 (88,3%) больных.

Секреция инсулина протекает в виде двух фаз, которые реализуются пристеночным и внутриклеточным путями. Известно, что раннюю фазу секреции инсулина обеспечивает быстро выделяемый (пристеночный) пул. Большую же часть запасов инсулина, содержащихся в  $\beta$ -клетках представляет резервный пул инсулина, который выделяется на поздних стадиях [1,15]. При ИР отсутствует или снижена ранняя фаза секреции инсулина в связи с тем, что инсулин отсутствует в пристеночной зоне, а сразу поступает в кровоток [15]. Однако, в том случае, если инсулин недостаточно откладывается в секреторных гранулах, а поступает в кровоток,

Таблица 1

Показатели глюкозы при ПТТГ в сыворотке крови женщин, больных УБ и здоровых лиц ( $M \pm m$ )

Обследованные	Глюкоза $\mu\text{моль/л}$			
	Натощак	Через 30 минут	Через 60 минут	Через 120 минут
Здоровые ( $n = 27$ )	$4,3 \pm 0,08$	$8,1 \pm 0,16$	$7,5 \pm 0,12$	$4,4 \pm 0,03$
Больные с нормальной гликемической кривой ( $n = 24$ )	$4,4 \pm 0,09$ $p > 0,05$	$7,9 \pm 0,12$ $p > 0,05$	$7,1 \pm 0,25$ $p > 0,05$	$4,5 \pm 0,14$ $p > 0,05$
Больные с плоской гликемической кривой ( $n = 78$ )	$4,3 \pm 0,19$ $p > 0,05$	$6,5 \pm 0,06$ $p < 0,05$	$5,5 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$4,4 \pm 0,34$ $p > 0,05$

Примечание: значимость различий указана по отношению к группе здоровых лиц.

его уровень может повышаться (а глюкозы — снижаться) на поздних стадиях (60 и 120 минут при ПТТГ). Наши исследования показали, что при проведении ПТТГ у большинства женщин, больных УБ наблюдается плоский тип гликемических кривых со снижением уровня глюкозы на 30 и 60 минутах после нагрузки, по сравнению со здоровыми, что в соответствии с современными

представлениями о метаболизме глюкозы позволяет предположить наличие у больных УБ субклинической ИР. Также мы установили, что у женщин, больных УБ инсулин натощак (после 8 часового голодания) и через 120 минут после нагрузки глюкозой был достоверно повышен по сравнению со здоровыми. Мы выявили измененные индексы НОМА и Caro, что подтверждает предположение о формировании у больных субклинической ИР.

ИР, как правило, сопутствует умеренное повреждение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, которое может быть вызвано наличием аутоантител. Антитела могут связываться с инсулиновыми рецепторами, вызывая их блокировку и делая их недоступными для инсулина, что усугубляет состояние ИР [1]. В свою очередь указанные иммуннопатологические реакции инициируются чаще всего извне бактериальными, вирусными, лекарственными и другими факторами [10]. Появление антител против островковых клеток и инсулина может являться свидетельством формирования инсулинорезистентности. Полученные данные о наличии антител к антигену инсулина свидетельствуют о том, что у женщин, больных угревой болезнью имеется нарушение иммунотолерантности к эндогенному инсулину.

Концентрация ГСПС в крови является основным маркером гиперинсулинемии при гиперан-

дрогенных состояниях. Инсулин может прямо подавлять продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероиды, приводя к преобладанию в крови свободной (более активной) фракции тестостерона. При этом полагают, что инсулин, а не половые гормоны является основным регулятором синтеза ГСПС [13]. Снижение уровня ГСПС у женщин, больных УБ также может являться свидетельством формирующейся ИР при угревой болезни у женщин.

Таким образом, полученные нами данные — плоские (гиперинсулиновые) гликемические кривые, измененные индексы ИР, повышенный уровень инсулина по сравнению со здоровыми, наличие антител к антигену инсулина, снижение уровня ГСПС при отсутствии клинических симптомов ИР, позволяют предположить формирование субклинической инсулинорезистентности у женщин, больных угревой болезнью.

В литературе имеются сведения о том, что ИР может сопровождаться нормальной толерантностью к глюкозе при отсутствии клинической симптоматики, что затрудняет ее диагностику [1]. Однако, подобные субклинические нарушения в системе инсулин-глюкоза способны участвовать в формировании механизмов развития такого патогенетически гетерогенного заболевания как угревая болезнь.

#### INVESTIGATION OF PANCREAS ENDOCRINE FUNCTION IN ORDER TO REVEAL SUBCLINICAL INSULIN RESISTENCE IN WOMEN WITH ACNE

T.B. Filippova, N.M. Rudykh, A.Yu. Shevchuk  
(Irkutsk State Medical University)

Changed glycemic curves and indices of insulin resistance, the increase of insulin basal level in comparison with healthy persons, presence of antibodies to insulin antigen, decrease of level sex hormone binding globulin were revealed in patients with acne. It can be considered as sign of formation of subclinical insulin resistance.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М.: Медицина, 2002. — С. 502-592.
2. Богер М.М. Методы исследования поджелудочной железы. — Новосибирск: М.: Наука, 1982. — С. 129-165.
3. Овсянникова Т.В., Демидова И.Ю., Глазкова О.И. Гонадотропная функция инсулина. Гиперандрогения и гиперинсулинемия. // Проблемы репродукции, №6. — 1998. — С. 5-8.
4. Телунц А.В. Особенности клинического течения синдрома гиперандрогении и принципы его терапии у девочек-подростков. // Акушерство и гинекология 2002. — С. 17.
5. Творогова М.Г., Титов В.Н. // Клиническая лабораторная диагностика. — 1991. — № 3. — С. 14-19.
6. Топарская В.Н. Физиология и патология углеводного, липидного и белкового обмена. — М., 1970. — 246 с.
7. Barbieri R.L. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism: cause and effect. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 1988. — Vol. 17. — P. 685-697.
8. Caro F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 691-695.
9. Cunliffe W.J. Acne. // Diagnosis and management, London United Kingdom — 2001. — Vol. 166. — P. 12.
10. Di Cebro A., Tassi V., Maravall, et al. Characterization of insulin autoantibodies in a patient with autoimmune hypoglycemia. // J. Endocrinol. Invest. — 1995. — Vol. 18. — P. 299-304.
11. Haffner P.A., Valder R.A., Hazuda H.P. et al. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 715-722.
12. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. // Diabetology. — 1985. — Vol. 28. — P. 412.
13. Nestler J.E., Powers L.P. et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone binding globulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. // Clin Endocrinol Metab 1991. — Vol. 72. — P. 83-89.
14. Plewig G., Kligman A.M., Jansen J.J. Acne and Rosacea. 3rd edition. — Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2000. — 744 p.
15. Rasmussen H., Zawalik K.C., Ganesan S., et al. // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 1084-1088.