

ИЗУЧЕНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

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

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

Резюме. У больных атопическим дерматитом были выявлены измененные гликемические кривые и индексы инсулинорезистентности, повышение базального уровня инсулина по сравнению со здоровыми, наличие антител к антигену инсулина, что может быть свидетельством формирования субклинической инсулинорезистентности.

Ключевые слова: атопический дерматит, инсулинорезистентность.

RESEARCH OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

A.Y. Shevtchouk, N.M. Rudych, T.B. Filippova

(Irkutsk State Medical University)

Summary. 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 were revealed in patients with atopic dermatitis. It can be considered as sign of formation of subclinical insulin resistance.

Key words: atopic dermatitis, insulin resistance.

Атопический дерматит (АД) — хроническое заболевание кожи, патогенез которого в значительной степени изучен, и в то же время на сегодняшний день нет окончательного ответа на вопрос о механизмах его развития [22].

В настоящее время выделяют две формы АД: аллергическую (в основном, IgE-зависимую) и неаллергическую (эндогенную) [5, 15]. По данным Т. Schafer и соавт. (2000) неаллергическая форма составляет до 58% у больных АД.

В связи с вышеизложенным вызывает интерес изучение метаболических нарушений (в частности углеводного обмена), способных провоцировать обострение обеих форм АД [3].

Изучение углеводного обмена при АД исследователями проводилось на основе перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) и внутривенного (ВТТГ) [2]. Так Н.П. Торопова с соавт. (1986) при анализе ПТТГ обнаружили, что у 70% больных АД наблюдается ирритативный тип гликемических кривых с чрезмерным подъемом уровня глюкозы через 30 минут после нагрузки по сравнению со здоровыми, что авторами было расценено, как кратковременное повышение симпатического тонуса в рамках вегетативных дисфункций. А.В. Olesen с соавт. (2001) и I.F. Douek с соавт. (2002) исследовали с помощью анкетирования детей, больных инсулинозависимым сахарным диабетом (СД) 1 типа, с целью выявления у них признаков АД. Было выявлено достоверно низкое наличие признаков АД у больных СД 1 типа. М. Matsushita с соавт. (1999) объясняют подобный феномен конкурентными иммунорегуляторными механизмами для СД 1 типа и АД. Для СД 1 типа характерна активация Th1-лимфоцитов и ассоциированных с ними иммунопатологических реакций, в то время как на ранних стадиях АД происходит активация Th2-клеток [11, 18, 20]. В то же время другими авторами [16] внелегочные проявления аллергических заболеваний (крапивница, отек Квинке, экзема) были выявлены у 30% больных с СД 2 типа и 22% с СД 1 типа.

Наиболее часто в популяции встречается СД 2 типа, основой патогенеза которого являются умеренные морфофункциональные изменения β -клеток поджелудоч-

ной железы (в результате повреждения цитокинами Th1-происхождения, аутоантителами и др.) и инсулинорезистентность (ИР), которая многими авторами признается как доминирующая составляющая [13]. Инсулинорезистентность — изменение биологического действия инсулина, сопровождающееся увеличением потребления глюкозы тканями, что приводит к развитию компенсаторных метаболических нарушений в виде гиперинсулинемии, а в дальнейшем — гипергликемии. По мнению ряда авторов [18, 21] ИР встречается у 20% практически здоровых лиц. Считается, что «золотым» стандартом подтверждения ИР является эугликемическая клэмп-методика [10]. В клинической же практике наиболее часто применяется ПТТГ с одновременным определением уровня ИРИ, что позволяет определить наличие и степень выраженности инсулинорезистентности. Клинически ИР диагностируется на основании рабочих критериев экспертов Национального института здоровья США (АТР III, 2001). Кроме этого ИР можно оценивать по косвенным показателям (уровню базальной инсулинемии, индексам инсулинорезистентности НОМА, Саго и т.д.) и клиническим проявлениям (гипогликемия или нарушение толерантности к углеводам).

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

Материалы и методы

В период обострения обследовано 104 больных АД: 34 (32,7%) мужчин и 70 (67,3%) женщин в возрасте от 6 до 25 лет (средний возраст — $11,34 \pm 0,49$). Давность заболевания составляла от 4,7 до 24,5 лет ($9,18 \pm 2,68$). Группу сравнения составили 27 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Все больные имели массовый индекс, соответствующий их полу и возрасту, у них отсутствовали клинические симптомы гипо- и гипергликемии. Больные не получали системной кортикостероидной терапии в течение 6 месяцев и наружной кортикостероидной терапии в течение 1 месяца до начала обследования. Диагноз АД подтверждался на основе общепринятых критериев [14]. Легкое течение зарегистрировано у 26 (25%) больных (SCORAD = $10,7 \pm 2,02$), среднетяжелое — у 68 (65,4%) (SCORAD = $33,24 \pm 1,8$) и тяжелое — у 10 (9,6%) (SCORAD = $49,7 \pm 0,98$). У 20 (19,2%) больных наблюдалась эритематозно-сквамозная форма АД, у 22 (21,2%) — эритематозно-сквамозная с лихенизацией, у 62 (59,6%) — лихеноидная.

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 [7]. Гликемические 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 глюкозой и измеряли в пмоль/л. ИР оценивали с помощью вычисления математических моделей — индексов инсулинорезистентности Caro [9] и HOMA (Homeostasis model assessment) [19]. Определяли содержание антител (АТ) к антигену инсулина (Ig G) в сыворотке крови (ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия) и измеряли в Е/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводили, используя пакет программ «Statistica for Windows 6.0». Статистическую значимость различий оценивали по t-тесту Стьюдента и по критерию χ^2 (хи-квадрат). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании стандартного ПТТГ (табл. 1) ирритативный тип гликемических кривых с чрезмерным подъемом уровня глюкозы через 30 минут после нагруз-

вых лиц, что является статистически значимым признаком отличия ($\chi^2=6,95$; $p < 0,01$).

В настоящее время известно, что секреция инсулина протекает в виде двух фаз, которые обеспечиваются пристеночным и внутриклеточным пулами [21]. Считается, что первый быстро выделяемый пул (пристеночный) обеспечивает первую (раннюю) фазу секреции инсулина. Второй (резервный) пул инсулина представляет большую часть запасов инсулина, содержащихся в β -клетках [1,21]. При ИР отсутствует или снижена первая фаза секреции инсулина в связи с тем, что инсулин несвоевременно откладывается в секреторных гранулах и отсутствует в пристеночной зоне, а сразу поступает в кровоток. При исследовании ПТТГ дефект первой фазы проявляется чрезмерным подъемом уровня глюкозы (или снижением уровня инсулина) на 15–30 минуте в соответствии со стадиями метаболических преобразований в желудочно-кишечном тракте. Наши исследования показали, что при проведении ПТТГ у большин-

Таблица 1

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

Обследованные	Показатели глюкозы (ммоль/л) в соответствии с типом гликемических кривых			
	Натощак	После нагрузки глюкозой		
		через 30 минут	через 60	через 120
Ирритативная кривая				
Больные (n=78)	4,53±0,08 p>0,05	9,82±0,92 p<0,05	7,28±1,09 p>0,05	4,64±0,1 p>0,05
Торпидная кривая				
Больные (n=22)	4,38±0,09 p>0,05	6,72±1,02 p<0,05	5,8±0,98 p<0,05	4,44±0,08 p>0,05
Нормальная кривая				
Больные (n=4)	4,4±0,09 p>0,05	8,3±0,1 p>0,05	7,54±1,01 p>0,05	4,41±0,07 p>0,05
Здоровые (n=27)	4,32±0,05	8,1±0,89	7,46±1,09	4,38±0,05

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

ки, по сравнению со здоровыми наблюдался у 78 (75%) больных АД. Торпидный (плоский) тип гликемических кривых с понижением уровня глюкозы через 30 и 60 минут после нагрузки, по сравнению со здоровыми были выявлены у 22 (21,2%). Нормальный тип гликемических кривых был отмечен только у 4 (3,8%) больных АД.

Среднее содержание ИРИ натощак (после 8 часового голодания) у больных АД было выше, чем у здоровых лиц, соответственно, 148,9±9,49 пмоль/л и 98,3±2,12 пмоль/л ($p < 0,01$). Среднее содержание ИРИ через 120 минут после нагрузки глюкозой у больных АД было выше, чем у здоровых лиц, соответственно, 221,1±12,37 пмоль/л и 181,6±4,53 пмоль/л ($p < 0,05$).

При исследовании индексов ИР у больных АД (табл. 2) выявлено статистически значимое отличие индекса НОМА и индекса Caro от таковых в группе здоровых лиц. Выявлено, что измененные индексы ИР у больных АД встречаются достоверно чаще, чем у здоровых лиц, индекс Caro, соответственно, 75% и 29,6% ($p < 0,05$), индекс НОМА, соответственно, 57,6% и 22,2% ($p < 0,01$).

АТ к антигену инсулина в сыворотке крови были выявлены у 43 (41,3%) больных АД и у 3 (11,1%) здоро-

визированный инсулин не откладывается в секреторных гранулах, а поступает в кровоток, через 120 минут его уровень при ИР начинает превышать 28 мкЕд/мл или 200,9 пмоль/л [6,13]. В наших исследованиях у больных

Таблица 2

Индексы инсулинорезистентности у больных АД и здоровых лиц ($M \pm m$)

Обследованные	Индекс Caro (норма > 0,33)	Индекс НОМА (норма < 2,77)
Больные (n=104)	0,30±0,03	3,8±0,25
Здоровые (n=27)	0,49±0,01	2,4±0,07
	p<0,05	p<0,05

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

АД инсулин натощак (после 8 часового голодания) и через 120 минут после нагрузки глюкозой был повышен по сравнению со здоровыми. Наши исследования выявили измененные индексы НОМА и Caro у больных АД, что подтверждает вышеуказанные предположения.

В пользу нарушений в системе инсулин-глюкоза может свидетельствовать выявление у больных АД антител к антигену инсулина. Есть мнение [1,17], что ИР

и сформированная на ее фоне хроническая гиперинсулинемия у больных инициирует появление АТ к антигену инсулина. При этом АТ могут связываться с инсулиновыми рецепторами на поверхности мембран любых клеток. Рецепторы блокируются, что делает их недоступными для инсулина и усугубляет состояние ИР. По данным литературы [1] АТ к антигену инсулина находят у 10-25% здоровых лиц. Полученные нами данные (наличие АТ к антигену инсулина у 41,4% больных АД) свидетельствуют о том, что у больных АД имеется нарушение толерантности к эндогенному инсулину, что может быть и результатом и предрасполагающим фактором формирования ИР. Эволюционный путь ИР и ее эффекты разнообразны и малопредсказуемы у отдель-

ных индивидуумов. Тем не менее, подобные метаболические нарушения способны спровоцировать или изменить течение целого ряда заболеваний, в том числе кожи.

Таким образом, полученные данные (измененные гликемические кривые и индексы ИР, повышенный уровень инсулина по сравнению со здоровыми (базальный и через 120 минут после нагрузки глюкозой), выявление антител к антигену инсулина) при отсутствии клинических симптомов ИР, позволяют предположить формирование субклинической ИР у больных АД. Инсулинорезистентность может быть важным метаболическим фактором в патогенезе атопического дерматита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М.: Медицина, 2002. — С.502-592.
2. Бозер М.М. Методы исследования поджелудочной железы. — Новосибирск: Наука, 1982. — С.129-165.
3. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Таганов А.В., Моисеенко А.В. Атопический дерматит у детей. — Тверь: Триада, 2003. — С.42-60.
4. Обухова Н.Н. Сравнительная характеристика изменений концентрации сахара, инсулина, глюкагона и кортизола в крови больных атопическим дерматитом и экземой // Вестн. дерматол. — 1985. — № 4. — С.36-40.
5. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. — М., 2004. — 96 с.
6. Творогова М.Г., Титов В.Н. Инсулинорезистентность и методы ее диагностики // Клин. лаб. диагностика. — 1991. — № 3. — С.14-19.
7. Топарская В.Н. Физиология и патология углеводного, липидного и белкового обмена. — М., 1970. — 246 с.
8. Торопова Н.П., Синявская О.А., Христюк В.М., Бахтин В.Я. Экзема и нейродермит у детей. — Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1986. — С.171-175.
9. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P.691-695.
10. De Fronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // Am. J. Physiol. — 1979. — Vol. 237. — P.214-223.
11. Douek I.F., Leech N.J., Bingley P.J., et al. Eczema and Type 1 diabetes // Diabetic Medicine. — 2002. — Vol. 19. — P.174.
12. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. — 2001. — P.2486-2497.
13. Haffner P.A., Valder R.A., Hazuda H.P., et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X) // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P.715-722.
14. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // Acta Derm. Venereol. — 1980. — Vol. 92. — P.44-47.
15. Johnson S.G.O., et al. A revised nomenclature for allergy // Allergy. — 2001. — Vol. 56. — P.813-824.
16. Leung D.Y.M. The immunology of atopic dermatitis: a potential role for immune modulating therapies // Clin. Exp. Immunol. — 1997. — Vol. 107. — P.25-30.
17. Lillioja S., et al. Insulin resistance and secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P.977-982.
18. Matsushita M., Tsuchiya N., Nakayama T., et al. Allele typing of human TNFA 5'-flanking region using polymerase chain reaction-preferential homoduplex formation assay (PCR-PHFA): linkage disequilibrium with HLA class I and class II genes in Japanese // Tissue Antigens. — 1999. — Vol. 54. — P.478.
19. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P.412-419.
20. Olesen A.B., et al. Association between atopic dermatitis and insulin-dependent diabetes mellitus: a case-control study // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P.1749-1752.
21. Rasmussen H., Zawalik K.C., Ganesan S., et al. Glycaemic index of parboiled rice depends on the severity of processing: Study in type 2 diabetic subjects // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — P.1084-1088.
22. Schafer T., Kramer U., Vieluf D., et al. The excess of atopic eczema in East Germany is related to the intrinsic type // Br. J. Dermatol. — 2000. — Vol. 143. — P.992-998.

Адрес для переписки:

664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет.

© ВАСИЛЬЕВ Ю.В., СВЕТЛОВА Л.Н. — 2008

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРЕМЕННОГО ЗОНАЛЬНОГО БАРОВОЗДЕЙСТВИЯ И ОКСИТОЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛИТОВ У ИНФЕРТИЛЬНЫХ МУЖЧИН

Ю.В. Васильев, Л.Н. Светлова

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, курс урологии и андрологии, зав. — д.м.н. Ю.В. Васильев; Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. М.Л. Меньшиков)

Резюме. В статье рассмотрены патогенетические механизмы, возникающие при хроническом везикулите. Ключевым звеном при этом является тазовая конгестия. При нарушении венозного оттока в малом тазу нарушается микроциркуляция, возникает оксидантный стресс, развивается гормональный дисбаланс. Возникающая региональная тазовая эндотелиальная дисфункция влечет повышение проницаемости сосудистой стенки. Все эти факторы способствуют хронизации воспалительного процесса в области малого таза и персистенции инфекции. При воспалении семенные пузырьки приобретают роль резервуара для патогенной микрофлоры, а наличие микробных ассоциаций осложняет прогноз эффективной эрадикации этой микрофлоры. Предложен наиболее эффективный способ эрадикации патоген-