

## ИММУНОГЛОБУЛИН А И ЕГО СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ

Оксана Владимировна Москалец\*

Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

Поступила 15.03.2017; принята в печать 29.03.2017.

## Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-809

Имуноглобулин А играет ключевую роль в местном иммунитете, препятствуя адгезии микроорганизмов и подавляя их жизнедеятельность. Кроме того, он участвует в нейтрализации вирусов и аллергенов. В крови иммуноглобулин А циркулирует преимущественно в виде мономера, а в секретах представлен в виде димера в комплексе с S-компонентом. Транзиторное снижение содержания иммуноглобулина А происходит при разных состояниях: инфекционно-воспалительных процессах, аллергических заболеваниях, опухолях. Отдельным заболеванием является селективный дефицит иммуноглобулина А, который относится к первичным иммунодефицитам. Считают, что это самый распространённый первичный иммунодефицит, но истинная частота его неизвестна, так как в подавляющем большинстве случаев он протекает бессимптомно и выявляется при случайном лабораторном обследовании. Специфических методов лечения селективного дефицита иммуноглобулина А не существует. В обзоре литературы представлены данные о природе патологии, клинических проявлениях и тактике ведения пациентов.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин А, иммунитет слизистых оболочек, первичный иммунодефицит, селективный дефицит иммуноглобулина А

## IMMUNOGLOBULIN A AND ITS SELECTIVE DEFICIENCY

O.V. Moskalets

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

Immunoglobulin A plays a key role in local immunity preventing microorganism adhesion and its activity. Besides, it participates in virus and antigens neutralizing. In the blood Immunoglobulin A circulates predominantly as a monomer, and at secretion as dimer in complex with S-component. Transitory decrease of Immunoglobulin A develops in different states: infectious and inflammatory processes, allergies, tumors. Specific disease is selective Immunoglobulin A deficiency which is a primary immunodeficiency. It is considered the most prevalent primary immunodeficiency but its true prevalence is unknown as in most cases it is asymptomatic and is revealed accidentally at laboratory testing. No specific methods of treatment of selective Immunoglobulin A deficiency exist. The literature review contains data on the character of the pathology, clinical presentation and tactics of patient management.

**Keywords:** Immunoglobulin A, mucosal immunity, primary immunodeficiency, selective Immunoglobulin A deficiency.

Врачи разных специальностей могут сталкиваться в своей практической деятельности с первичными иммунодефицитами. Это заболевания, связанные с генетическими поломками в иммунной системе. Большинство из них манифестирует в раннем детском возрасте, без своевременной диагностики и лечения они заканчиваются летальным исходом, но некоторые из них впервые выявляют уже у взрослых. Чаще всего встречаются дефициты синтеза антител: агаммаглобулинемия, общая вариабельная иммунная недостаточность, дефицит отдельных субклассов иммуноглобулина G (IgG), селективный дефицит (СД) иммуноглобулина А (IgA), дефицит специфических антител [1, 2].

IgA составляет 15–20% сывороточных иммуноглобулинов (Ig), но существуют данные, что у человека его синтез существенно выше, чем продукция всех остальных классов Ig вместе взятых, и может достигать 65 мг/кг в сутки [3]. Основная часть IgA содержится в секретах слизистых оболочек респираторного, желудочно-кишечного и мочеполового тракта, в слюне, слезной жидкости, молозиве и материнском молоке.

Абсолютное большинство Ig слизистых оболочек относятся к классу А. В крови IgA пре-

имущественно представлен в виде мономера, а в секретах — только в виде димера, состоящего из двух молекул IgA (иногда в виде тримера или тетрамера), соединяющей их J-цепи и полипептида, который называют секреторным компонентом. Последний синтезируется эпителиальными клетками слизистых оболочек и представляет собой эктодомен рецептора полимерных Ig.

Только полимерные формы IgA, содержащие J-цепь, обладают сродством к рецептору полимерных Ig. После захвата из кровотока они втягиваются внутрь клетки, образуя с рецептором стабильный комплекс. Далее происходит разрыв эктодомена и трансмембранного домена рецептора полимерных Ig, комплекс полимерного IgA с эктодоменом продвигается в сторону апикальной поверхности клетки и через секреторный проток выделяется в слизь. Основная функция секреторного компонента заключается в экранировании Fc-фрагментов молекул IgA, что предохраняет их от воздействия протеолитических ферментов секретов или микроорганизмов [4].

На сегодняшний день общепризнано, что главная роль IgA — местная иммунная защита. Он препятствует прикреплению микроорганизмов к эпителию слизистых оболочек за счёт блокировки поверхностных бактериальных ад-

гезинов, нейтрализует вирусы, опсонизирует патогены, усиливает фагоцитоз. Есть данные о том, что вместе с лизоцимом он может подавлять рост некоторых бактерий, в частности из семейства *Enterobacteriaceae* [3], а также способен активировать комплемент по альтернативному пути [5]. У детей IgA начинает синтезироваться позже всех остальных классов Ig, к 6 мес его концентрация составляет треть взрослой нормы, а уровень, сопоставимый с показателями взрослых, достигается к 3–4 годам [2].

Общая недостаточность синтеза IgA, как правило, связана с аномалиями синтеза мономера, вследствие чего снижается содержание как сывороточного, так и секреторного IgA. Иногда встречаются дефекты J-цепи, при этом отсутствует только секреторный IgA [6].

Транзиторное снижение уровня IgA встречается при многих состояниях, таких как инфекция (краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция), нефропатии, патология печени, ожоговая болезнь, неопластические процессы. Кроме того, транзиторное снижение возможно при лечении ибупрофеном, сульфасалазином, D-пеницилламином, карбамазепином, каптоприлом [7].

Селективный дефицит IgA как отдельная форма первичного иммунодефицита был впервые описан в 1960 г. J. Heremans. До последнего времени этот диагноз устанавливали на основании международного консенсуса, если у пациентов старше 4 лет при двукратном исследовании уровень IgA в сыворотке крови составляет менее 0,07 г/л при нормальных уровнях IgG и IgM и отсутствии других причин иммунодефицита [1, 8]. Сейчас таким критерием стали считать уровень 0,05 г/л в возрасте старше 1 года, хотя необходимо учитывать, что у детей раннего возраста, чаще у мальчиков, встречается транзиторный дефицит IgA [6].

Несмотря на то, что СД IgA считают самым распространённым первичным иммунодефицитом [1, 2, 7], эпидемиологические данные весьма противоречивы. В Европе и Южной Америке его частота колеблется от 1:165 до 1:1500 [9–12]. В странах Азии он встречается значительно реже — от 1:2295 [13] до 1:5300 в Китае [14] и 1:18 500 в Японии [15]. Определение истинной частоты СД IgA затруднено тем, что в подавляющем большинстве случаев он протекает бессимптомно. Частота выявления у мужчин и женщин одинаковая. Основная часть случаев спорадические, хотя описаны и семейные истории заболевания (до 20% случаев) [16].

Конкретной генетической мутации, приводящей к этому заболеванию, до сих пор не выявлено. Установлено, что при трансплантации костного мозга от пациентов с СД IgA данный дефект передаётся реципиенту, и наоборот, пересадка костного мозга от нормального донора корригирует этот дефект [16]. Предполагают, что основную роль в патогенезе играют дефекты В-клеток памяти (CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>),

контролирующих переключение синтеза Ig, что приводит к нарушению последнего этапа созревания и дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические IgA-секретирующие клетки [17].

Обсуждались и другие механизмы: дефекты или нарушение функциональной активности Т-хелперов, снижение экспрессии рецептора CD40 на В-лимфоцитах, избыточная активность регуляторных Т-клеток, низкий уровень интерлейкинов-4, -6, -7, -10 и -21, Т-клеточного ростового фактора  $\beta$  [7, 17, 18].

Установлено, что СД IgA связан с наличием ряда аллелей антигенов главного комплекса гистосовместимости (A1, B8, DR3, DQ2), особенно риск возрастает, если они присутствуют одновременно [18], а также в сочетании с некоторыми не-HLA-антигенами [19], что также может объяснять более высокую частоту выявления этой патологии у жителей Кавказа [14].

В последнее время в качестве одного из патогенетических механизмов рассматривают повышенный апоптоз, который приводит к уменьшению продолжительности жизни В-клеток, снижению синтеза антител и нарушению секреции цитокинов [20].

Есть сообщения о сочетании СД IgA с другими первичными иммунодефицитами (дефицитом продукции специфических антител к инфекционным агентам, субклассов IgG, С3- и С4-компонентов комплемента), а также о случаях трансформации в общую вариабельную иммунную недостаточность [17, 21, 22].

Несмотря на то обстоятельство, что IgA служит ключевым фактором иммунитета слизистых оболочек, до сих пор остаётся загадкой, почему у 85–90% пациентов с СД IgA клинические проявления отсутствуют [17], данный дефект оказывается случайной лабораторной находкой. У остальных пациентов эта патология может проявляться следующим образом:

- рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей, уха, придаточных пазух носа;
- патология желудочно-кишечного тракта (инфекционная и неинфекционная);
- аллергические заболевания;
- аутоиммунные заболевания;
- опухоли.

Инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов, по данным литературы, бывают наиболее частым проявлением СД IgA [2, 17], их доля может достигать 35–52% [23, 24]. При обследовании больных хроническим риносинуситом, рефрактерным к терапии, в 6,2% случаев был выявлен СД IgA [25].

Как правило, в отличие от других первичных иммунодефицитов, это нетяжёлые инфекции, чаще всего в роли этиологического фактора выступают бактерии *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* или респираторные вирусы [17], иногда встречаются осложнения в виде бронхоэктазов или пневмоний [23]. Есть мнение, что в случае тяжёлых инфекций сле-

дует думать о сочетании СД IgA с другими первичными иммунодефицитами, в частности с дефицитом субклассов IgG, специфических антител или дефектом маннозосвязывающего рецептора [6, 16, 17].

Желудочно-кишечные расстройства могут проявляться как инфекционным синдромом, так и синдромом мальабсорбции, непереносимостью лактозы, афтозным стоматитом, гипертрофическим гастритом. В связи с тем, что барьерные функции эпителия кишечника при данной патологии нарушены, также возможны синдром избыточного бактериального роста, лямблиоз и другие инфекции, вызванные простейшими [2, 17]. Описаны случаи нодулярной гиперплазии [26].

Аллергические заболевания (аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит, крапивница, ангиоотёки, бронхиальная астма) также достаточно характерны для СД IgA. Чаще всего такую манифестацию отмечают в детском и юношеском возрасте. Клинические проявления не имеют каких-либо особенностей. Частота их, по данным литературы, варьирует в достаточно большом диапазоне: от 13 до 84% (в среднем около 20%) [2, 17, 23, 24]. Возможно, это связано с разным возрастом пациентов, различиями в проведении аллергологической диагностики и другими методическими особенностями исследований.

Очень важная клиническая «маска» СД IgA — аутоиммунная патология. Эту тему активно обсуждают в научных кругах. Сообщают, что данный иммунодефицит ассоциируется с иммунной тромбоцитопенией (5,2% случаев), ревматоидным артритом (4%), системной красной волчанкой (3,8%), миастенией (2%), диффузным токсическим зобом (1,6%), сахарным диабетом 1-го типа (1,1%) [27, 28].

Встречаются также аутоиммунный гастрит [26], аутоиммунный тиреозит, аутоиммунная гемолитическая анемия, витилиго, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, причём у одного пациента может одновременно присутствовать несколько аутоиммунных заболеваний [24, 28].

Поскольку при недостаточности секреторного IgA неизбежно нарушается клиренс различных макромолекул, создаются благоприятные условия для проникновения антигенов в подслизистый слой, что может сопровождаться нарушением толерантности к пищевым аллергенам и синтезом специфических антител, в том числе к глиадину. Частота целиакии при СД IgA составляет 6,6% [23]. Следует учитывать, что при гистологически подтверждённой целиакии в сыворотке крови присутствуют только IgG к тканевой трансглутаминазе и глиадину, а специфические IgA не определяются [29].

В целом частота аутоиммунной патологии у больных с СД IgA в 10 раз выше, чем в общей популяции [27]. Вероятно, это также связано с общими генетическими маркерами, в частности с более часто встречающимся гаплотипом 8.1, а также IFIH1 и CLEC16A [30].

Тактика ведения пациентов заключается в следующем. При бессимптомном течении они в терапии не нуждаются, однако подлежат длительному наблюдению, так как высока вероятность того, что под воздействием неблагоприятных факторов болезнь перейдёт в фазу клинических проявлений. У этих пациентов выше риск малигнизации.

Со временем у части больных происходит трансформация в общую вариабельную иммунную недостаточность — первичный иммунодефицит с более тяжёлым инфекционным синдромом, требующим постоянной заместительной терапии внутривенными Ig. При наличии клинических проявлений лечение проводят в соответствии со стандартами того заболевания, которое в данный момент диагностировано.

Спектр клинической симптоматики может расширяться, например к инфекционному синдрому может присоединиться аутоиммунный. Прогноз зависит от тяжести сопутствующей патологии. Вакцинация не противопоказана, но поствакцинальный иммунитет может оказаться недостаточным [6].

Лабораторный мониторинг включает определение концентрации сывороточных Ig, специфических антител к бытовым, пищевым, пыльцевым, эпидермальным, грибковым аллергенам, аутоантител. Есть мнение, что у всех больных с целиакией целесообразно проводить скрининг на СД IgA [23]. Нужно учитывать, что у женщин возможны высокие концентрации человеческого хорионического гонадотропина  $\beta$  (ложноположительный тест на беременность), что связано с наличием гетерофильных антител [31].

Следует отметить, что даже при отсутствии клинических проявлений у больных СД IgA могут синтезироваться антитела к IgA, поэтому при переливании крови или её компонентов, а также при введении внутривенных Ig, содержащих IgA (особенно пентаглобина), возможны посттрансфузионные реакции. Однако вопрос о необходимости лабораторного скрининга на предмет выявления этих антител пока остаётся предметом дискуссии [16, 17].

Трудности своевременной диагностики первичных иммунодефицитов связаны с недостаточной осведомлённостью клиницистов в отношении патогенеза и симптоматики. Хотя, на первый взгляд, СД IgA — заболевание с относительно благоприятным прогнозом, которое в большинстве случаев протекает бессимптомно; нельзя забывать о том, что у этих пациентов есть предрасположенность к онкологическим заболеваниям, а наличие тяжёлого инфекционного синдрома может указывать на возможное сочетание с другими видами первичных иммунодефицитов, в частности с дефицитом субклассов IgG. Со временем возможна трансформация в общую вариабельную иммунную недостаточность. По этой причине такие пациенты обязательно должны находиться под наблюдением аллерголога-иммунолога. Кроме того, у данных

пациентов высок риск посттрансфузионных реакций. При необходимости введения внутривенных Ig следует выбирать препараты, содержащие минимальное количество IgA.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Щербина А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. Иммунодефицитные состояния. *Трудный пациент*. 2007; 5 (2): 5–10. [Shherbina A.Yu., Prodeus A.P., Romyantsev A.G. Immunodeficient conditions. *Trudnyy ptscient*. 2007; 5 (2): 5–10. (In Russ.)]
- Кондратенко И.В., Боголов А.А. *Первичные иммунодефициты*. М.: Медпрактика-М. 2005; 233 с. [Kondratenko I.V., Bologov A.A. *Pervichnye immunodeficiency*. (Primary immunodeficiencies.) Moscow: Medpractica. 2005; 233 p. (In Russ.)]
- Kerr M.A. The structure and function of human IgA. *Biochem. J.* 1990; 271 (2): 285–296. DOI: 10.1042/bj2710285.
- Ярилин А.А. *Основы иммунологии*. Учебник. М.: Медицина. 1999; 608 с. [Yarilin A.A. *Osnovy immunologii*. Uchebnik. (Outlines of immunology. Textbook.) Moscow: Medicina. 1999; 608 p. (In Russ.)]
- Jarvis G.A., Griffis J.M. Human IgA<sub>1</sub> initiates complement-mediated killing of *Neisseria meningitidis*. *J. Immunol.* 1989; 143 (5): 1703–1709. PMID: 2474610.
- Бочарова К.А. Диагностика и лечение первичного иммунодефицитного состояния: селективный дефицит иммуноглобулина А. *Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия Медицина. Фармация*. 2012; 17 (4): 259–265. [Bocharova K.A. Diagnostics and treatment of primary immunodeficiency: a selective Immunoglobulin A deficiency. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmacija*. 2012; 17 (4): 259–265 (In Russ.)]
- Moise A., Nedelcu F.D., Toader M.A. et al. Primary immunodeficiencies of the B lymphocyte. *J. Med. Life*. 2010; 3 (1): 60–63. PMID: 20302197.
- Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J.L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 776–794. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.053.
- Pereira L.F., Sapina A.M., Arroyo J. et al. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. *Blood*. 1997; 90 (2): 893. PMID: 9226194.
- Driessen G., Van der Burg M. Educational paper. Primary antibody deficiency. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 170 (6): 693–702. DOI: 10.1007/s00431-011-1474-x.
- Выхристенко Л.Р., Янченко В.В., Новиков Д.К. Клиническое значение дефицитов иммуноглобулинов у взрослых. *Международ. обзоры: клин. практика и здоровье*. 2013; 5 (5): 21–31. [Vyhristenko L.R., Yanchenko V.V., Novikov D.K. Clinical significance of immunoglobulin deficiencies in adults. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2013; 5: 21–31. (In Russ.)]
- Carniero-Sampaio M.M., Carbonare S.B., Rozentraub R.B. et al. Frequency of selective IgA immunodeficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol. Immuopathol. (Madr.)*. 1989; 17 (4): 213–216. PMID: 2816663.
- Feng L. Epidemiological study of selective IgA deficiency among 6 nationalities in China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1992; 72 (2): 88–90, 128. PMID: 1327440.
- Wang N., Lu P., Zhu Z., Hammarström L. Caucasian origin of disease associated HLA haplotypes in chinese blood donors with IgA immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 2014; 34 (2): 154–62. DOI:10.1007/s10875-013-9983-1.
- Kanoh T., Mizumoto T., Yasuda N. et al. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sang.* 1986; 50 (2): 81–86. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1986.tb04851.x.
- Hammarström L., Vorechovsky I., Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Exp. Immunol.* 2000; 120 (2): 225–231. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x.
- Yel L. Selective IgA deficiency. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30 (1): 10–16. DOI:10.1007/s10875-009-9357-x.
- Mohammadi J., Ramanujam R., Jarefors S. et al. IgA deficiency and the MHC: assessment of relative risk and microheterogeneity within the HLA A1, B8, DR3 (8,1) haplotype. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30 (1): 138–143. DOI: 10.1007/s10875-009-9336-2.
- Wang N., Hammarström L. IgA deficiency: what is new? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12 (6): 602–608. DOI:10.1097/ACI.0b013e3283594219.
- Yazdani R., Fatholahi M., Ganjalikhani-Hakemi M. et al. Role of apoptosis in common variable immunodeficiency and selective Immunoglobulin A deficiency. *Mol. Immunol.* 2016; 71: 1–9. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.12.016.
- Español T., Catala M., Hernandez M. et al. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996; 80 (3, Pt. 1): 333–335. DOI: 10.1006/clin.1996.0132.
- Aghamohammadi A., Mohammadi J., Parvaneh N. et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008; 147 (2): 87–92. DOI: 10.1159/000135694.
- Domingues O., Giner M.T., Alsina L. et al. Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. *An. Pediat (Barc.)*. 2012; 76 (5): 261–267. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.11.006.
- Mohammadinejad P., Pourhamdi S., Abolhassani H. et al. Primary antibody deficiency in a tertiary referral hospital: a 30-year experiment. *J. Investig. Allergol. Immunol.* 2015; 25 (6): 416–425. PMID: 26817138.
- Chee L., Graham S.M., Carothers D.G., Ballas Z.K. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope*. 2001; 111 (2): 233–235. DOI: 10.1097/00005537-200102000-00008.
- Москалец О.В., Яздовский В.В., Никитина Н.В. Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с аутоиммунным гастритом. *Альманах клин. мед.* 2016; 44 (6): 790–795. [Moskalets O.V., Yazdovskiy V.V., Nikitina N.V. A case of selective Immunoglobulin A deficiency associated with autoimmune gastritis. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2016; 44 (6): 790–795. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-790-795.
- Abolhassani H., Gharib B., Shahinpour S. et al. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (2): 112–119. PMID: 25997304.
- Wang N., Shen N., Vyse T.J. et al. Selective IgA deficiency in autoimmune disease. *Mol. Med.* 2011; 17 (11–12): 1383–1396. DOI:10.2119/molmed.2011.00195.
- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Целиакия: клинические особенности. *Consil. Med.*

*Педиатрия (Прол.)*. 2014; 3: 62–67. [Zakharova I.N., Borovik T. Je., Roslavtseva E.A. et al. Celiac disease: clinical characteristics. *Consilium Medicum. Pediatriya (Prilozhenie)*. 2014; 3: 62–67. (In Russ.)]

30. Singh K., Chang C., Gershwin M.E. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (2): 163–177.

DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.005.

31. Knight A.K., Bingemann T., Cole L., Cunningham-Rundles C. Frequent false-positive beta human chorionic gonadotropin tests in Immunoglobulin A deficiency. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 141 (2): 333–337. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02837.x.

УДК 616.379-008.64: 611.018.4: 612.018: 616.71-001.5

© 2017 Сафарова С.С.

## РОЛЬ АМИЛИНА В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОСТЕОПАТИИ

Саин Саттар кызы Сафарова\*

*Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан*

Поступила 18.01.2017; принята в печать 21.03.2017.

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-813

Сахарный диабет отрицательно влияет на кости. В основном это связано с ослаблением анаболического действия инсулина и других панкреатических гормонов. Механизмы, лежащие в основе снижения прочности костной ткани, до конца не изучены. Вместе с тем, многие из системных изменений, связанных с метаболическими нарушениями при сахарном диабете, оказывают повреждающее воздействие на костную ткань. Недовлетворительная компенсация гликемического профиля при этом заболевании как напрямую (неферментативное гликолизирование белков, активация полиолового пути обмена глюкозы, окислительный стресс), так и опосредованно (нарушение экспрессии генов) повреждает костную структуру. Другой анаболический гормон, синтезируемый  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, — амилин. Это мощный гипогликемический и антирезорбтивный гормон, воздействующий на гомеостаз кальция и влияющий на сохранение плотности кости. Исследования показали, что амилин стимулирует пролиферацию остеобластов, с одной стороны, а с другой — подавляет подвижность остеокластов, таким образом действуя аналогично кальцитонину. Происходит неэффективное перераспределение костной массы. Этим может быть обусловлена повышенная частота переломов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне высокой плотности костной ткани по данным денситометрии. В этой связи необходимы дальнейшие исследования для уточнения влияния дефицита амилина на развитие остеопороза.

**Ключевые слова:** амилин, минеральная плотность костной ткани, сахарный диабет, переломы костей.

### THE ROLE OF AMYLIN IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC OSTEOPATHY

S.S. Safarova

*Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

Diabetes mellitus adversely affects the bone. Basically, it is related to weakening of the anabolic effect of insulin and other pancreatic hormones. Mechanisms underlying the decrease in bone density are not fully understood. However, many of the systemic changes related to metabolic abnormalities in diabetes have a damaging effect on the bone tissue. Inadequate compensation of glycemic profile in this disease, both directly (non-enzymatic glycosylation of proteins, activation of polyol pathway of glucose metabolism, oxidative stress) and indirectly (violation of gene expression), damages the bone structure. Another anabolic hormone produced by  $\beta$ -cells of the pancreas is amylin. It is a potent hypoglycemic and antiresorptive hormone affecting calcium homeostasis and influencing the preservation of bone density. The studies have shown that amylin, on the one hand, stimulates osteoblast proliferation, and on the other hand, inhibits osteoclast motility, thus acting similar to calcitonin. Inefficient redistribution of bone mass occurs. This may explain the increased incidence of fractures in patients with type 2 diabetes on the background of high bone density according to densitometry. In this regard, further studies are required to clarify the effect of amylin deficiency on the development of osteoporosis.

**Keywords:** amylin, bone mineral density, diabetes mellitus, bone fractures.

Сахарный диабет (СД) — распространённое метаболическое заболевание. Рост и старение населения, уклад жизни, характеризующийся низкой физической активностью, потреблением высококалорийной пищи, способствуют увеличению количества больных СД.

Хронические осложнения СД отрицательно влияют на органы и системы, в том числе кости, и являются тяжёлым медико-социальным бременем. Типичные костные осложнения при плохо компенсированном СД включают синдром диабетической стопы и невропатию Шарко, на которые приходится высокий процент хирургических манипуляций, вплоть до ампутаций [1]. Переломы, связанные с низкой прочностью

кости, всё чаще признают последствием диабетических осложнений [2].

У пациентов с СД 1-го типа, проявившимся в подростковом или молодом возрасте, костная ткань не достигает пиковой массы, происходит нарушение формирования кости, что становится основополагающим фактором развития остеопении [3]. У пациентов с СД 2-го типа минеральная плотность кости может оставаться высокой. В частности, при СД 2-го типа прослеживается положительная связь между уровнем инсулина и минеральной плотностью кости, но это не защищает от переломов, так как качество костной ткани ухудшается [4].

Механизмы, лежащие в основе снижения прочности костной ткани, до конца не изучены. Вместе с тем, многие из системных изменений,

Адрес для переписки: sainsafarova@gmail.com