

Осложнения: плеврит, эмпиема, спонтанный пневмоторакс, легочное кровотечение, амилоидоз.

В диагнозе хронической пневмонии может быть указан ее патогенез: метапневмоническая, метатуберкулезная, бронхостенотическая, на почве гипоплазии легкого и т. д.

## II. ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

Стадии — I, II, III.

Фазы — обострение, ремиссия.

Выделяются: с бронхоэктазами с указанием локализации, с бронхоспастическим синдромом (степени — А, Б, В).

В диагнозе могут быть указаны этиология и патогенез.

Осложнения: эмфизема, дыхательная и сердечная недостаточность.

III. ОСТАТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ: ограниченный пневмосклероз (в пределах одного сегмента), распространенный пневмосклероз, вторичные кисты. В диагнозе указывается сегментарная или долевая локализация.

Примеры формулировки диагноза.

1. Хронический бронхит, I стадия В, фаза обострения.

2. Хронический бронхит, II стадия А, фаза ремиссии.

3. Хроническая монофокусная пневмония III сегмента справа, I стадия, фаза обострения. Хронический бронхит, II стадия Б.

4. Хроническая пневмония с бронхоэктазами средней доли справа, II стадия, фаза ремиссии. Хронический бронхит, II стадия В.

5. Хроническая двусторонняя многофокусная пневмония с бронхоэктазами, III стадия. Хронический бронхит, III стадия Б (или В). Эмфизема легких. Дыхательная недостаточность, II ст. Легочно-сердечная недостаточность, II ст.

6. Метапневмонический пневмосклероз средней доли справа, хронический бронхит, I стадия.

7. Вторичная метапневмоническая киста III сегмента справа.

Мы сознаем спорность многих высказанных здесь положений, однако надеемся, что некоторые из них могут быть учтены при окончательной разработке классификации болезней системы дыхания. Объем статьи не позволил остановиться на многих деталях — клинических критериях диагностики отдельных форм и стадий пневмонии и бронхита, функциональных показателях при синдроме обструкции А, Б и В и т. д. Поэтому изложены лишь принципы построения предлагаемой классификации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова В. М. Клиническая медицина, 1977, 3.
2. Никулин К. Г. Советская медицина, 1972, 4.
3. Путов И. В., Федосеев Г. Б. Руководство по пульмонологии. Л., 1978.
4. Сивков И. И., Алекса В. И. Пробл. туб., 1978, 11, 36.
5. Смирнов Г. А. Казанский медицинский журнал, 1978, 5.

Поступила 18 декабря 1980 г.

## ОБЗОРЫ

УДК 616.379—008.64—02—092

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

М. И. Балаболкин, Л. И. Гаврилюк

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. М. И. Балаболкин) Московского стоматологического медицинского института им. Н. А. Семашко

Эпидемиологические исследования, проведенные в СССР и в различных зарубежных странах, показывают, что заболеваемость сахарным диабетом составляет от 1% до 3%. Несмотря на успехи, достигнутые в области диабетологии, вопросы этиологии и патогенеза сахарного диабета требуют дальнейшего изучения.

Более или менее ясен механизм возникновения сахарного диабета при механическом повреждении или удалении поджелудочной железы (так называемый деструктивный сахарный диабет), однако и в этих случаях дальнейшее развитие болезни зависит от множества внешних и внутренних факторов, определяющих по существу исход болезни.

У больных сахарным диабетом, получающих инсулин, лечебный эффект последнего постепенно снижается в результате образования антиинсулиновых антител [1,8], особенно при продолжительной инсулинотерапии [2] или при необходимости употребления массивных суточных доз гормона [21, 22].

Клинические наблюдения получили подтверждение и в ряде экспериментальных исследований на животных [3, 44]. В дальнейшем появились сообщения об обнаружении циркулирующих антиинсулиновых антител в крови больных сахарным диабетом, никогда не получавших инсулиновых препаратов [5, 25, 35].

Однако результаты всех этих исследований долгое время считались недостаточными для того, чтобы признать аутоиммунный компонент механизма развития сахарного диабета. Правда, уже в 1965 г. появились сообщения о наличии так называемого инсулита (перистривковой лимфоплазмоцитарной инфильтрации) у больных ювенильным сахарным диабетом, умерших вскоре после начала заболевания и не леченных инсулином [15]. Такими же косвенными доказательствами аутоиммунности сахарного диабета были признаны и многочисленные клинические данные об относительно частом сочетании сахарного диабета с другими заболеваниями, аутоиммунный характер развития которых уже к тому времени сомнению не подвергался. Так, развитие в детском или юношеском возрасте инсулинозависимого сахарного диабета наблюдалось с большей частотой у страдающих такими болезнями, как пернициозная анемия [20], тиреотоксикоз [18, 36], тиреоидит Хашимото [9, 26], первичный гипотиреозидизм [29, 40], идиопатическая болезнь Аддисона [11, 20], идиопатический гипопаратиреоидизм [4, 20]. Многие исследователи, однако, отмечали, что названные болезни в некоторых случаях клинически проявляются недостаточно четко, но тем не менее при таком сочетании выявляется высокий титр специфических антиорганых антител.

Одновременно с приведенными сообщениями в литературе появились данные о наличии у больных сахарным диабетом специфических противоорганых антител. Так, антитела в сыворотке крови, направленные против щитовидной железы, обнаруживались в 2—4 раза чаще у детей, страдающих инсулинозависимым сахарным диабетом, чем у остальных детей [20, 31, 43]. При этом в подавляющем большинстве случаев повышение количества противоорганых антител наблюдалось у лиц женского пола с инсулинозависимым ювенильным сахарным диабетом [24b].

Определенный интерес представляют сообщения о выявленной почти у трети больных инсулинозависимым сахарным диабетом клеточной антипанкреатической гиперсенсibilизации [24a, 30]. Обнаруженное изменение количества лимфоцитов у больных сахарным диабетом объясняется сенсibilизацией Т-лимфоцитов против эндокринных панкреатических антигенов или против их секреции [23]. Несколько позже в литературе появились сообщения о том, что общее число лимфоцитов и количество Т- и В-клеток у больных инсулинозависимым юношеским сахарным диабетом не отличаются от таковых у здоровых лиц; пол и возраст больных, равно как продолжительность заболевания и длительность инсулинотерапии, также не влияют на абсолютное и относительное количество различных типов лимфоцитов, за исключением В-клеток, число которых находили несколько повышенным у давно болеющих детей в возрасте более 14 лет [17]. Однако в исследованиях Селамы и сотр. [39] указанные данные не подтвердились. Авторы обследовали 39 больных ювенильным сахарным диабетом и обнаружили, что процентное содержание Т- и В-лимфоцитов было значительно сниженным при плохо сбалансированном диабете. Такого же рода результаты были получены и в экспериментах на мышах с аллоксановым диабетом [34].

Таким образом, во всех упомянутых выше исследованиях фигурировал ряд важных доводов (наличие инсулита у предварительно иммунизированных экспериментальных животных и у больных сахарным диабетом, не леченных еще инсулином; присутствие антиинсулиновых антител или выявление быстрых реакций по отношению к панкреатическому антигену; частое сочетание сахарного диабета с клиническими и (или) иммунологическими признаками других аутоиммунных заболеваний), которые с большой вероятностью предполагали, но не доказывали аутоиммунную природу сахарного диабета [28].

И только в последнее десятилетие были получены прямые доказательства, позво-

ляющие причислить сахарный диабет, по крайней мере некоторые его клинические формы, к заболеваниям, в основе развития которых лежит аутоиммунный механизм: описаны антитела к эндогенному инсулину [19] и аутоантитела, направленные против клеток островков Лангерганса [6]. Специфические противорганнне аутоантитела были обнаружены у 60—85% детей [20], у которых инсулинозависимый сахарный диабет только что был выявлен (при 0,5% у остального населения). Кроме того, некоторые исследователи высказали предположение, что продолжительное лечение инсулином может вызвать образование антител не только к экзогенно вводимому гормону, но и к эндогенному инсулину [16].

По данным Хираты и соавт., Онеды и соавт. [19, 33], у всех наблюдавшихся ими на протяжении нескольких лет больных, не получавших инсулина, были различной выраженности гипогликемические состояния, обнаруживались антиинсулиновые антитела, гиперинсулинизм, снижение толерантности глюкозы и диффузная гипертрофия островков Лангерганса. Гиперинсулинизм, который находится в основе гипогликемических состояний, объясняется авторами гиперпродукцией эндогенного инсулина, стимулированной периферической его недостаточностью, так как он блокирован антителами; периодическое высвобождение инсулина из комплекса антиген—антитело, происходящее в результате определенных причин, создает состояние гипогликемии. Появляется парадоксальное снижение толерантности к глюкозе, развитие которого зависит от циркулирующего на периферии неактивного инсулина. Эти изменения приобретают иногда характер истинного сахарного диабета.

Некоторые авторы придерживаются мнения, что признаки аутоиммунного генеза присущи только сахарному диабету, развивающемуся в детском и юношеском возрасте [42]. Поскольку органоспецифические панкреатические аутоантитела взаимодействуют в одинаковой степени как с  $\beta$ -, так и с  $\alpha$ -клетками, естественно предположить, что аутоиммунная периостровковая лимфоцитарная инфильтрация (инсулит) отражается на секреции обоих гормонов (инсулина и глюкагона). Таким образом, можно вывести одно из кардинальных отличий между инсулинозависимым детским (или юношеским) сахарным диабетом аутоиммунной природы и диабетом наследственным, при котором глюкагон присутствует в нормальных количествах или даже в избытке.

Возникает естественный вопрос: являются ли обнаруженные во всех перечисленных случаях специфические аутоантитела причиной или следствием поражения островков поджелудочной железы, так как в некоторых случаях между островковым (т. е. аутоиммунным) поражением и появлением сахарного диабета проходит тот или иной период времени.

Ряд исследователей считает, что аутоиммунный механизм при сахарном диабете вызывается, в частности, вирусной инфекцией только в определенных наследственных ситуациях. В подавляющем большинстве исследований обнаружение аутоантител совпадало, как правило, с клиническим развитием симптомов сахарного диабета. Но циркулирующие аутоантитела могут присутствовать в крови и до развития болезни [14]. Так, Вотспагго и соавт. (1974) нашли противорганнне аутоантитела у 2 больных за год до развития у них сахарного диабета [6]. По наблюдениям Мелина и соавт. (1958), 4 из 40 детей, страдавших эпидемическим паротитом, заболели сахарным диабетом спустя соответственно 1, 3, 8 и 9 мес с момента появления у них паротита. Форрест (1971) сообщил о сахарном диабете у страдающих врожденной корью детей в возрасте после первого года жизни. Эти данные показывают, что возможен какой-то латентный период между появлением аутоантител и развитием сахарного диабета, т. е. период, который был бы необходимым для развития аутоиммунной ответной реакции [22].

Вместе с тем Самантри и соавт. (1977) отрицают какое-либо причинное значение вирусов, в частности врожденной краснухи и Коксаки В, в возникновении сахарного диабета у людей. Авторы определяли титр антител против вируса Коксаки В и врожденной краснухи у 180 здоровых лиц, у 236 больных сахарным диабетом с коротким периодом заболевания и у 108 больных с более длительным периодом. Антитела к указанным вирусам чаще встречались у здоровых, чем у больных сахарным диабетом. При ювенильной форме сахарного диабета с длительным течением процент обнаружения антител к данным вирусам был даже значительно меньше, чем у здоровых лиц или у больных с более коротким периодом заболевания.

В результате определения уровня инсулинсвязывающих антител в сыворотке крови 10 детей, больных сахарным диабетом, было обнаружено, что концентрация

антител значительно увеличивалась после перенесенных детьми вирусных и вирусно-бактериальных инфекций, а также после лечения поливакциной [41].

В последнее время все больше обращает на себя внимание особая частота сочетания аутоиммунных заболеваний с различными тканевыми антигенами, в частности с группой HLA-B8 (human leucocyte antigen). Сахарный диабет является болезнью, при которой наследственная предрасположенность имеет большое значение [32]. При ювенильном инсулинозависимом сахарном диабете находили довольно частое сочетание с HLA-B8 (54%), а также с BW15 и BW18. Кроме того, выраженная связь была выявлена и с аллелями DW3 и DW6 в локусе D-HLA [10].

Было предложено несколько объяснений такой примечательной ассоциации между принадлежностью к системе HLA и рядом аутоиммунных заболеваний, в частности сахарным диабетом. Так, допускается, что молекулы HLA сами становятся своеобразными рецепторами некоторых вирусов. Кроме того, допускается возможность появления функциональной аномалии одного из генов, ответственных за иммунологический ответ (ген I $\gamma$ ), вследствие чего он способствует образованию патологических (так называемых фасилитантных) антител; последние не только не содействуют удалению инфекционных (или токсических, в том числе и аутоксических) агентов, а, наоборот, благоприятствуют их внедрению [7, 10]. Другие же исследователи [38] допускают, что слияние гена I $\gamma$  и антигена HLA-B8 играет роль в генезе сахарного диабета только в ограниченном числе случаев.

Наконец, была предложена гипотеза, согласно которой юношеская форма сахарного диабета у лиц без ожирения не наследуется как таковая, а развивается у лиц с генетическим предрасположением к нему под воздействием разнообразных факторов окружающей среды и по крайней мере частично связана с антигенами лейкоцитов человека. Гены, регулирующие иммунологические реакции этой системы, вызывают изменения реакции Т-клеток на факторы окружающей среды, что непосредственно или через аутоиммунные механизмы приводит к разрушению  $\beta$ -клеток [32].

Таким образом, выявление и изучение принадлежности людей к антигенно-тканевой группе HLA (в частности, B8) представляют большой интерес ввиду возможности индивидуальных или семейных прогнозирований ряда заболеваний, в данном случае сахарного диабета, дифференциального диагноза в сложных клинических случаях, а также организации и проведения активных профилактических мероприятий [7].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Михкля С. К., Иванова Т. С. Пробл. эндокринол., 1966, 1—2.
2. Шварц Л. С., Шуб А. И. Клини. мед., 1969, 3.—3. Berson S. A. a. o. J. clin. Invest., 1965, 35, 2.—4. Blizzard M. a. o. Clin. exp. Immun., 1967, 2, 1.—5. Blumenthal H. T. a. o. Lancet, 1963, 11, 7311.—6. Bottazzo G. F. a. o. Ibid., 1974, 11, 7892.—7. Bouillenne C. l. e. a. Revue med. Liege, 1977, 32, 20.—8. Chetty M. P. Watson K. C. Lancet, 1965, 1, 7375.—9. Crome L. a. o. Arch. Dis. Childr., 1967, 42, 226.—10. Dausset J. Nouv. Presse med., 1976, 5, 23.—11. Dickie M. M. Adv. Metab. Dis., 1970, 1 (Suppl.), 23.—12. Feldman R. a. o. Am. J. Med., 1963, 35, 3.—13. Forrest J. M. Lancet, 1971, 11, 7720.—14. Gamble D. R. a. o. Brit. med. J., 1969, 3, 5671.—15. Gepts W. Diabetes, 1965, 14, 10.—16. Jacotot B. e. a. Nouv. Presse med., 1973, 2, 17.—17. Hann S. a. o. Diabetes, 1976, 25, 2.—18. Hayles A. B. a. o. J. clin. Endocr., 1959, 19, 1.—19. Hirata Y., Ishizu H. Tohoku J. exp. Med., 1972, 107, 3.—20. Irvine W. J. a. o. Lancet, 1970, 11, 7665, 163—168.—21. Kerp L. u. a. Klin. Wschr., 1968, 46, 7.—22. Levy N. L., Notkins A. L. J. infect. Dis., 1971, 124, 1.—23. Maccuish A. C. a. o. Lancet, 1974, 11, 7896.—24. Maccuish A. C. a. o. a) Diabetes, 1974, 23, 8; b) Ibid., 1975, 24, 1.—25. Mancini A. M. a. o. Lancet, 1964, 1, 7335.—26. Masi A. T. a. o. Ibid., 1965, 1, 7335.—27. Melin K., Ursing B. Nord. Med., 1958, 60, 48.—28. Mincu I. Diabetul Zahorat. Bucuresti, 1977.—29. Necht A., Gershberg H. Metabolism, 1968, 17, 2.—30. Nerup J. a. o. Diabetes, 1971, 20, 6.—31. Nerup J., Binder C. H. Acta Endocr., 1973, 72, 2.—32. Nerup J. e. a. Acta Endocr. (Kbh.), 1976, 83, Suppl. 205.—33. Ohneda A. a. o. Diabetes, 1974, 23, 1.—34. Pavelic K. a. o. Hormone Metabol. Res., 1978, 10, 5.—35. Penchev I. a. o. Diabetologia, 1968, 4, 164.—36. Perlman L. V. Ann. intern. Med., 1961, 55, 5.—37. Samantray S. K. a. o. Aust. N. Z. J. Med., 1977, 7, 2.—38. Savi M. e. a. Diabete a Metabol., 1977, 3, 4.—39. Selam J. L. a. o. Diabetologia, 1979, 16, 1.—40. Solomon N. a. o. Diabetes, 1965, 14, 5.—41. Symonides-Lawecka A. e. a. Acta diabetol. lat., 1974, 11, 2.—42. Violettes B., Vague P. Rev. franc. Endocr. clin., 1976, 17, 5.—43. Whittingham S. a. o. Lancet, 1971, 1, 7703.—44. Wright P. H. Diabetes, 1965, 14, 7.

Получила 3 ноября 1980 г.