

Клинико-морфологические параметры и маркеры репарации нейропатических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы

Комелягина Е.Ю.¹, Коган Е.А.², Анциферов М.Б.¹

¹ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва
(главный врач — д.м.н., профессор М.Б. Анциферов)

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор — член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

Цель. Провести сравнительную оценку клинико-морфологических параметров и маркеров репарации нейропатических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы (СДСн) различной степени длительности.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 26 пациентов с СДСн. При микроскопии образца оценивалось процентное соотношение некротической, грануляционной и фиброзной тканей, степень выраженности гиалиноза сосудов. Иммуногистохимический анализ выполнялся при помощи антител к Ki 67, к гладкомышечному актину и к цитокератину. В зависимости от длительности существования раны, биоптаты, взятые у пациентов, были разделены на 3 группы: группа 1 — ≤90 дней, группа 2 — 91–365 дней, группа 3 — >365 дней.

Результаты. Пациенты группы 3 были старше пациентов групп 1 и 2. По остальным клиническим параметрам (длительность сахарного диабета, HbA_{1c}, степень тяжести диабетической полинейропатии (ДПН)) различий между группами не было. Процентное соотношение некроза было выше в группе 1, а фиброза — в группе 3. Количество грануляционной ткани не отличалось между группами. Не отмечено различий в степени выраженности гиалиноза сосудов. Экспрессия Ki 67 была выше в группах 1 и 2, что указывает на больший регенераторный потенциал этих ран. Получены более высокие показатели экспрессии гладкомышечного актина (SMA) и цитокератина (СК) в группах 1 и 2, но без значимых различий.

Заключение. Нейропатические язвенные дефекты различной длительности отличаются по своим морфологическим характеристикам и репарационному потенциалу. У пациентов с СДСн длительностью меньше года выявляется более выраженная регенераторная способность и меньшая степень фиброза. Для СДСн длительностью больше года характерна неполная репарация и склонность к фиброзу, что предполагает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов лечения.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы; нейропатические язвенные дефекты; длительность существования раны; маркеры репарации, Ki 67, SMA, СК

Clinical and morphological characteristics with markers of reparation in neuropathic diabetic foot ulcers

Komelyagina E.Y.¹, Kogan E.A.², Antsiferov M.B.¹

¹Moscow city endocrinology dispensary, Moscow, Russian Federation

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. To compare the clinical and morphological characteristics of chronic diabetic foot ulcers and the markers of repair.

Materials and Methods. We included 26 patients with neuropathic diabetic foot syndrome who had signs of severe peripheral neuropathy. Biopsies were performed from the margin and central part of the lesion and were fixed in a 10% formalin solution before being placed on paraffin slides and stained with hematoxylin and eosin. We assessed the percentages of necrotic, granulation and fibrotic tissues and the severity of vascular hyalinosis. Immunohistochemistry was performed with initial antibodies to Ki 67 (a marker of proliferation), smooth muscle actin (a marker of myofibroblast synthesis) and cytokeratin (a marker of epithelisation). For analysis, the samples were divided into three groups by the length of time the ulcer had been present: group 1 (≤90 days; 9 samples), group 2 (91–365 days; 10 samples) and group 3 (>365 days; 9 samples).

Results. The patients of group 3 were older than those of groups 1 and 2 (53.7±2.7 vs 51.7±5.9 vs 59.9±5.6 years; $p=0.04$). There were no differences in the duration of diabetes, glycated haemoglobin or severity of neuropathy. The percentage of necrotic tissue was higher in group 1 (33.7%±21.7% vs 11.0%±3.9% vs 12.8%±6.1%; $p=0.02$) and the percentage of fibrotic tissue was highest in group 3 (21.1%±21.0% vs 35.5%±19.8% vs 54.4%±23.9%; $p=0.001$). However, the amount of granulation tissue was not different between the groups (45.2%±21.1% vs 53.5%±21.1% vs 32.8%±26.3%; $p=0.4$). There was also no difference in the severity of vascular hyalinosis between the groups ($p=0.9$). Expression of Ki-67 was higher in groups 1 and 2, implying a greater capacity to regenerate. The expression of smooth muscle actin and cytokeratin was higher in groups 1 and 2 but without statistical significance.

Conclusion. *The morphological characteristics and regenerative capacities of neuropathic diabetic foot ulcers differ with the duration the ulcer has been present. Patients with ulcers for less than 1 year were characterised by higher cell proliferation but lower fibrosis. Neuropathic diabetic foot ulcers that are unable to heal over a year are characterised by incomplete regeneration and higher levels of fibrosis. Thus, different treatment approaches are needed depending on how long an ulcer has been present.*

Key words: *diabetic foot syndrome; neuropathic diabetic foot ulcers; duration of the wound; markers of reparation; Ki-67; smooth muscle actin; cytokeratin*

DOI: 10.14341/DM2015370-76

Синдром диабетической стопы (СДС) является поздним осложнением сахарного диабета (СД). Язвенные дефекты при этом осложнении относятся к хроническим раневым дефектам. Основными факторами риска их возникновения являются нейропатии, включая дистальный сенсомоторный и автономный компоненты и/или нарушение магистрального кровотока нижних конечностей [1]. Ситуация осложняется присоединением инфекции, особенно в сочетании с нарушением кровотока в пораженной конечности [2]. Образовавшееся нарушение целостности кожных покровов — язвенный дефект — изначально находится в крайне неблагоприятных условиях. Многочисленными исследованиями подтвержден нарушенный ответ на внедрение инфекционного агента [3, 4] и дефицит большинства факторов роста [5], участвующих в процессах заживления. Усугубляет ситуацию несоблюдение режима разгрузки, которое приводит к таким морфологическим изменениям в ране, как повреждение цитоплазматического матрикса, разрушение мелких сосудов, воспаление и некроз [6]. Вследствие этого, патофизиологические механизмы репарации нарушаются, процесс принимает затяжное хроническое течение с замедлением сроков заживления. Так, по данным разных авторов, заживление в течение 3 месяцев наступает лишь у 24–34% пациентов [7, 8]. Немаловажным является позднее обращение пациента за специализированной помощью. По данным проспективного исследования EURODIALE, которое оценивало организацию помощи больным с СДС в различных странах Европы, в 27% случаев больные обращались за помощью спустя 3 месяца после возникновения раны [9]. По нашим данным, этот показатель составляет 17%. Это означает, что группа больных с СДС имеет дополнительную градацию по длительности существования раны. Следует отметить, что клинические проявления раневых дефектов разной длительности при схожих базовых характеристиках (локализация, размеры, степень выраженности ишемии конечности и инфицирования раны), не имеют существенных отличий. Стратегия лечебных мероприятий не учитывает различную длительность существования ран и базируется на стандартах их ведения. Между тем, из клинической практики известно, что ответ на проводимые лечебные мероприятия бывает различным, даже при условии максимального соблюдения рекомендаций. При этом практически нет данных, оценивающих морфологические особенности раневых дефектов разной длительности, особенно с точки зрения их репарационного потенциала.

Цель

Сравнить клинико-морфологические параметры и маркеры репарации нейропатических язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы (СДСн) различной длительности.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты, обратившиеся за помощью в отделение диабетической стопы ГБУЗ Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы. Критерии включения в исследование были следующими:

- пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типа) (СД1 и СД2) старше 18 лет;
- наличие нейропатического язвенного дефекта;
- отсутствие видимых клинических признаков инфекционно-воспалительного процесса;
- отсутствие критической ишемии;
- подписанное информированное согласие.

Всем пациентам проводилась оценка неврологических нарушений. Вибрационная чувствительность оценивалась при помощи биотезиометра на уровне 1 плюснефаланговых сочленений обеих стоп. Полученные значения выражались в вольтах (В). Анализировался усредненный показатель вибрационной чувствительности обеих нижних конечностей. Нормальным считается уровень вибрации ≤ 7 В.

Для суммарной оценки состояния болевой, температурной, тактильной чувствительности, коленных и ахилловых рефлексов использовался нейропатический дисфункциональный счет (шкала НДС) по стандартной методике [10].

Состояние магистрального кровотока оценивалось при помощи пальпации тибиальных артерий с выполнением ультразвуковой доплерографии и вычислением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей и транскутанная оксиметрия пораженной стопы выполнялись по показаниям.

Морфологические методы исследования

Биопсийный материал забирался из краев и из центра раны после промывания ее физиологическим раствором и очищения от некротических масс. Скальпелем срезался верхний слой раны в объеме до 0,5 см³, фиксировался в 10% нейтральном растворе формалина и заливался

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованной группы	
Количество пациентов, n	26
Количество образцов, n	28
СД1/СД2, n (%)	3 (13)/17 (87)
Возраст, годы (M±SD)	55,5±6,5
Пол (М/Ж), n (%)	21/7 (75/25)
Длительность СД, годы (M±SD)	13,8±8,0
Инсулинотерапия, n (%)	18 (64)
НbA _{1c} % (M±SD)	8,2±1,6
Пролиферативная ретинопатия, n (%)	6 (21)
Диабетическая нефропатия, ХБП С4-5, n (%)	7 (27)
Нейропатический дисфункциональный счет (НДС), баллы (M±SD)	14,0±4,2
Вибрационная чувствительность (ВЧ), вольты (M±SD)	49,4±10,2

в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Морфометрическая оценка состояла из определения относительной площади некроза, грануляций и фиброза (в %). Также оценивалось количество гиалинизированных сосудов, выраженное в баллах (от 0 до 3). Балл «0» ставился в том случае, если в биоптате отсутствовали гиалинизированные сосуды, «1» — при наличии менее 10%, «2» — при наличии от 10 до 40%, «3» — при наличии ≥40% гиалинизированных сосудов.

В качестве маркеров пролиферации были выбраны ядерный белок Ki 67, гладкомышечный актин (SMA) и цитокератин (СК). Ki 67 экспрессируется в большинстве фаз митотического цикла и является универсальным маркером пролиферативной активности клеток. Определение его содержания используется в различных областях медицины, включая онкологию. В случае хронизации течения раневого процесса, по его уровню можно оценить регенеративный потенциал тканей раны. SMA — это белок, который экспрессируется гладкомышечными клетками и миофибробластами. В свою очередь, миофибробласты являются одними из ключевых клеток в заживлении ран. То есть, SMA может служить маркером наличия миофибробластов, непосредственно участвующих в заключительной стадии заживления. Эпителизация завершает заживление раны, что может быть оценено по экспрессии СК [11].

Иммуногистохимические реакции ставились по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в ретривере на серийных парафиновых срезах биоптата раны. Блокирование эндогенной пероксидазы проводилось 3% пероксидом водорода в депарафиновых срезах.

В качестве первичных специфических антител использовались антитела к Ki 67 (Dako, Denmark, 1:100), SMA (Springbioscience, USA, 1:100) и СК (Dako, Denmark, 1:100). Ставили положительные и отрицательные контрольные реакции. Результаты иммуногистохимических реакций оценивались в процентах окрашенных клеток на 300 клеток одного вида, принятых за 100%.

Всеми больными было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинических параметров обследуемых групп				
Параметр	Группа 1 (N=9)	Группа 2 (N=10)	Группа 3 (N=9)	p
Возраст, годы	53,7±2,7	51,7±5,9	59,9±5,6	p ¹⁻³ =0,019 p ²⁻³ =0,01
Длительность СД, годы	15,0±11,0	14,0±8,2	14,2±8,8	НД
НbA _{1c} %	8,9±1,3	7,9±1,8	7,7±1,6	НД
ВЧ, вольты	49,0±10,0	48,0±11,0	48,0±10,0	НД
НДС, баллы	14±3,8	14,5±4,4	13,7±4,7	НД

НД — недостоверно

Таблица 3

Результаты микроскопического анализа образцов				
Параметр	Группа 1 (N=9)	Группа 2 (N=10)	Группа 3 (N=9)	p
Некроз, %	33,7±21,7	11±3,9	12,8±6,1	p ¹⁻² =0,013 p ¹⁻³ =0,02
Грануляции, %	45,2±21,1	53,5±21,1	32,8±26,3	НД
Фиброз, %	21,1±21,0	35,5±19,8	54,4±23,9	p ¹⁻³ =0,006 p ²⁻³ =0,035
Гиалиноз сосудов, баллы	2,0±0	1,9±0,3	1,9±0,3	НД

ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ» (протокол № 56 от 06 июня 2014 г.)

Статистическая обработка

Данные представлены как средние со стандартным отклонением (M±SD). Для сравнения групп применялся дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Сравнение двух независимых переменных выполнялось при помощи U-критерия Манна-Уитни. Разница считалась значимой при уровне p<0,05.

Результаты и их обсуждение

В исследовании приняли участие 26 пациентов с нейропатической формой СДС. У 2 пациентов были взяты материалы из двух ран разной длительности, поэтому количество образцов составило 28. В таблице 1 отражена клиническая характеристика обследованной группы.

Пациенты были среднего возраста, преимущественно с длительно существующим СД2. Подавляющее большинство больных получали инсулинотерапию (64%). У 21% (6 человек) была диагностирована пролиферативная ретинопатия, у 27% — диабетическая нефропатия: из них с резким снижением скорости клубочковой фильтрации у 19% (5 пациентов), на стадии терминальной почечной недостаточности — у 8% (2 пациента). У всех пациентов отмечены выраженные нарушения периферической чувствительности.

Биоптаты, полученные от пациентов, были разделены на 3 группы в зависимости от длительности существования ран: группа 1 (9 образцов) ≤90 дней [медиана длительности — 40 (20–90) дней]; группа 2 (10 образцов) —



Рис. 1. Нейропатические язвенные дефекты разной длительности.

А – макропрепараты нейропатических язвенных дефектов: А1 – длительностью 180 дней; А2 – длительностью больше 365 дней.

В – микропрепараты нейропатических язвенных дефектов (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$; условные обозначения: $\downarrow$ – участки некроза, $\downarrow\downarrow$ – грануляции, $\downarrow\downarrow\downarrow$ – фиброз): В1 – длительностью 180 дней с полями некроза и грануляций; В2 – длительностью больше 365 дней с превалированием фиброза.

от 90 до 365 дней [медиана длительности – 180 (120–335) дней]; группа 3 (9 образцов) >365 дней [медиана длительности 555 (370–2190) дней].

Основанием для такого разделения послужил тот факт, что в международной практике широко используется оценка процента заживления ран за 3 месяца (90 дней), 6, 9 или 12 месяцев (в нашем исследовании эти образцы объединены) и свыше года. При этом хронической считается рана, длительность которой превышает 8 недель [12].

В таблице 2 приведены данные клинических параметров обследуемых групп.

Таким образом, сравнительный анализ выявил, что больные с длительностью существования ран больше года (группа 3) были достоверно старше пациентов с наличием ран меньшей длительности. По остальным клиническим параметрам различий между группами не выявлено.

Результаты микроскопического анализа образцов представлены в табл. 3.

Как представлено в табл. 4, группа больных с наименьшей длительностью характеризовалась достоверно более высоким содержанием некротических тканей, умеренным количеством грануляций и относительно невысокой выраженностью фиброза. Во 2-й группе с длительностью существования ран до года помимо значимого снижения содержания некроза по сравнению с 1-й группой, отмечено увеличение грануляционной ткани и фиброза. Для группы больных с длительностью существования ран, превышающей 1 год, было характерно невысокое содержание некротической ткани, сопоставимое с таковым в группе 2, уменьшение количества грануляций по сравнению с группами 1 и 2 и значимое, по сравнению с группой 1, увеличение фиброза. Степень выраженности гиалиноза сосудов была сопоставимой в обеих группах. На рис. 1 и 2 представлены фотографии макро- и микропрепаратов нейропатических язвенных дефектов различной длительности.

На представленных фотографиях хорошо видно, что внешний вид нейропатических язвенных дефектов

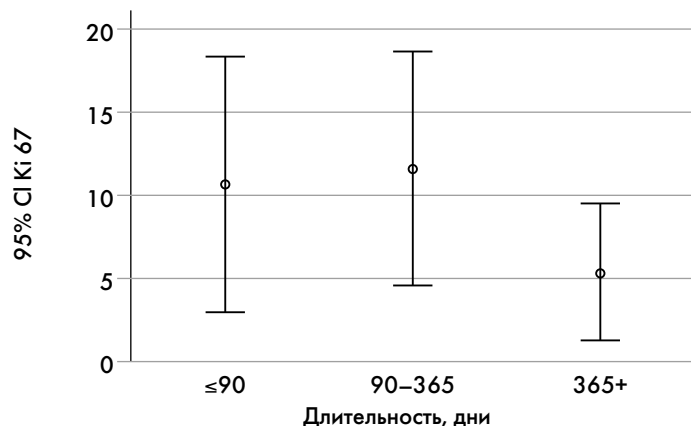


Рис. 2. Экспрессия Ki 67 в грануляционной ткани при нейропатических язвенных дефектах различной длительности.

различной длительности при сопоставимости базовых характеристик (локализация, отсутствие видимых признаков инфекции) мало отличим. Однако на микрофотографиях биопсийных образцов, окрашенных по гематоксилину и эозину, хорошо заметны отличия. Если в ране длительностью меньше года (рис. 1A2) практически в равной степени представлены участки грануляций и некроза, то в микроскопической картине язвенного дефекта длительностью больше года преобладает фиброзная ткань (рис. 1B2).

Во всех 3 группах был проведен иммуногистохимический анализ для определения уровня экспрессии Ki 67. Как указывалось выше, по экспрессии этого ядерного белка можно косвенно судить о репарационном потенциале раны. Согласно данным, представленным на рис. 2, раневые дефекты меньшей длительности обладают большей способностью к регенерации, чем раны длительностью, превышающей 1 год.

Кроме того, следует отметить, что значения этого показателя имеют достаточно широкий разброс. Так, в группе 1 есть образцы с показателями Ki 67, сопоставимыми с показателями группы 3 (рис. 2). Эти данные требуют дальнейшего уточнения.

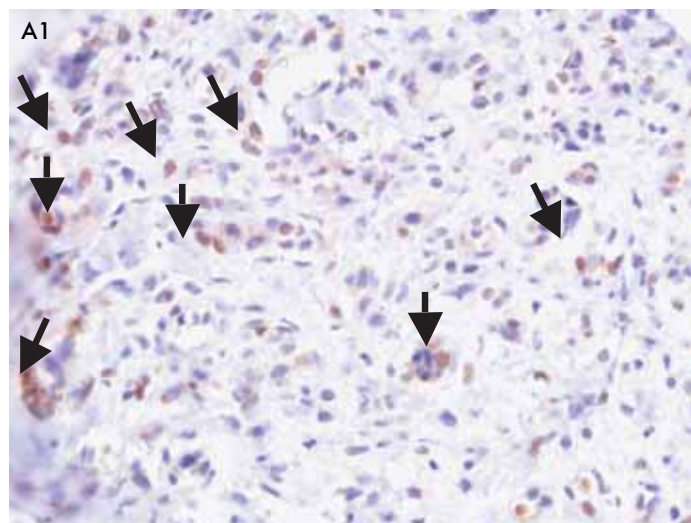


Рис. 3. Микрофотографии экспрессии Ki 67 в ядрах клеток грануляционной ткани ран длительностью меньше (A) и больше года (B), увеличение ×400. Стрелками указаны Ki 67

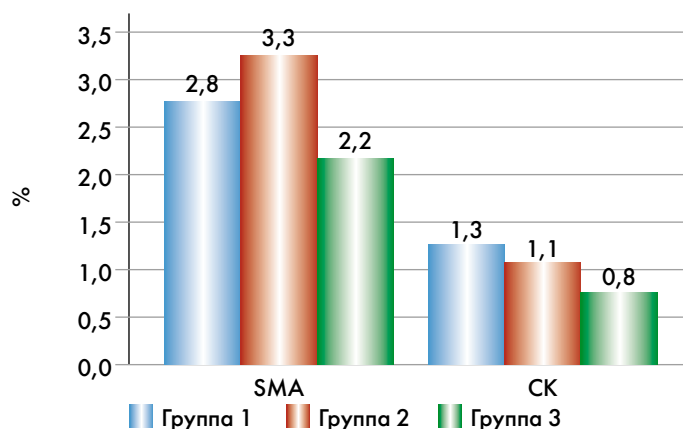


Рис. 4. Экспрессия SMA и CK в грануляционной ткани при нейропатических язвенных дефектах различной длительности.

SMA (smooth muscle actin) – гладкомышечный актин;
CK – цитокератин.

На рис. 3 представлены микрофотографии экспрессии Ki 67 в ранах длительностью до и после года.

На рис. 4 представлены данные экспрессии SMA и CK в ранах разной длительности.

Полученные данные по экспрессии указанных маркеров не имели достоверных отличий. Поэтому, на наш взгляд, можно говорить лишь о тенденции к более низким значениям в группе с наибольшей длительностью язвенных дефектов.

Заключение

Раневой дефект проходит в своем развитии, независимо от этиологии, следующие стадии: воспаление, регенерация, эпителизация. При неосложненном течении длительность 1-й фазы воспаления не превышает 3–5 суток, 2-й может достигать 30 дней, а эпителизация растягивается на многие месяцы [13]. Процесс репарации является многокомпонентным. Для адекватного и полноценного синтеза грануляционной ткани необ-

ходимо полное очищение раны от микробных агентов, наличие в необходимом количестве факторов роста и рецепторов к ним, отсутствие факторов, замедляющих процесс репарации, наличие факторов, способствующих процессам репарации, включая разгрузку пораженной конечности. В случае с трофическими изменениями при СДС мы имеем дело с хроническими ранами, в которых нарушены физиологические процессы и сроки заживления. Кроме того, для этих пациентов характерна поздняя обращаемость за специализированной помощью, что является дополнительным фактором, ухудшающим прогноз. В проведенном исследовании мы ставили целью провести сравнительную оценку клинико-морфологических параметров ран разной длительности, а также их репарационного потенциала, вне зависимости от причин, приведших к замедлению сроков заживления, в ряде случаев значительному. У пациентов, получающих помощь в амбулаторном режиме, к таким причинам можно отнести целый ряд неблагоприятных условий, включая отсутствие частого профессионального контроля за состоянием раны, достаточно «свободный» режим повседневной активности, самостоятельную обработку раны и т.д. На наш взгляд, анализ этих факторов является очень важным и требует отдельного исследования. Однако, учитывая принципиальное значение соблюдения режима разгрузки, следует отметить, что всем пациентам исследуемой группы был предписан необходимый их состоянию вид разгрузки в соответствии со стандартами оказания помощи больным с СДС. Вопрос о ранах у пациентов группы контроля до конца не решен. Это связано с тем, что процессы репарации в острых послеоперационных или ожоговых ранах отличны от таковых в хронических длительно незаживающих ранах. Раны голеней вследствие венозной и/или артериальной недостаточности, а также пролежни имеют иную патофизиологическую основу и соответственно другие факторы, нарушающие их заживление.

По полученным данным, раны, длительность которых не превышала 3 месяцев, в основном содержали грануляционную ткань, которая замещала представленные в значительном количестве некротические массы. Индекс пролиферации по Ki 67 демонстрирует истощение пролиферативных процессов в ранах, существующих больше года. Это приводит к дифференцировке фибробластов в фиброциты, последующему синтезу коллагена

и развитию фиброза. В свою очередь, фиброз по механизму порочного круга блокирует регенерацию [14]. Поэтому морфологические и патогенетические особенности течения незаживающих больше года ран ставят вопрос обоснованности хирургического иссечения фиброзной ткани.

Функция миофибробластов при неосложненном течении раны заключается в стягивании краев раны и закрытию дефекта кожи [14]. В ситуации с хроническими ранами их количество снижается, вероятно, за счет дифференцировки в фиброциты. Клиническая картина длительно существующей незаживающей раны может служить подтверждением данного предположения.

Одним из возможных ограничений исследования с клинической точки зрения можно считать недостаточную мощность выборки. Однако использование иммуногистохимических методов анализа, ввиду сложности его исполнения, допускает наличие небольшого количества образцов для проведения сравнительного анализа данных. При этом для получения статистической достоверности различий применяются специальные методы статистической обработки материала, что и было выполнено в нашей работе.

Таким образом, на основании полученных данных, можно сделать заключение о том, что нейропатические язвенные дефекты разной длительности отличаются по своим морфологическим характеристикам и репарационному потенциалу. СДСн длительностью меньше 1 года характеризуются более выраженной регенераторной способностью и меньшей степенью фиброза. Для нейропатических язвенных дефектов длительностью больше 1 года характерны неполная репарация и склонность к фиброзу, что предполагает дифференцированный подход к выбору методов лечения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа проведена при поддержке ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ (Москва) и ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва).

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Список литературы

1. Международное соглашение по диабетической стопе. – М.: «Берег»; 2000. [International agreement on the diabetic foot. Moscow: "Bereg"; 2000.]
2. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODALE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747-755. doi: 10.1007/s00125-008-0940-0
3. Светухин А.М., Земляной А.Б., Блатун Л.С. Особенности инфекционного процесса и тактика антибактериальной терапии в комплексном хирургическом лечении больных с синдромом диабетической стопы. / Под редакцией Анциферова М.Б. – В сборнике лекций для врачей «Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом». – М., 2003. [Svetukhin AM, Zemlyanoy AB, Blatun LS. Features of the infectious process and tactics of antibacterial therapy in the complex surgical treatment of patients with diabetic foot syndrome. Edited by Antsiferov M.B. In the collection of lectures for physicians "Current issues of pathogenesis, diagnostics and treatment of lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus". Moscow; 2003.]
4. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosing and treatment of diabetic foot infections. Guidelines for diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):885-910. doi: 10.1086/424846
5. Barrientos S1, Stojadinovic O, Golinko MS, et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(5):585-601. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x

Сахарный диабет. 2015;18(3):70-76

6. Piaggese A, Viacava P, Rizzo L, et al. Semiquantitative analysis of the histological features of the neuropathic foot ulcer. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3123-3128. doi: 10.2337/diacare.26.11.3123
7. Удовиченко О.В., Берсенева Е.А. Эффективность амбулаторного лечения синдрома диабетической стопы в повседневной практике кабинета «Диабетическая стопа»: когортное исследование. // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №3 – С. 107-112. [Udovichenko OV, Berseneva EA. Efficacy of routine diabetic foot treatments at an outpatient clinic: a cohort study. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):107-112.] doi: 10.14341/DM20143107-112
8. Margolis DJ, Kantor J, Berlin JA. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1999;22(5):692-695. doi: 10.2337/diacare.22.5.692
9. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabet Med*. 2008;25(6):700-707. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02445.x
10. Boulton A. Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clinical Diabetes*. 2005;23(1): 9-15.
11. *Immunohistochemistry*. Available from: http://www.dako.com/dist/index/knowledgecenter/kc_sorted_by_topic.htm
12. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. // Русский Медицинский Журнал. – 2013. – Т. 21. – №5 – С. 282-286. [Obolenskiy VN. Chronic wound: a review of contemporary treatment methods. *Russian Medical Journal*. 2013;21(5):282-286.]
13. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция, издание 2-ое. – М.: «Медицина»; 1990. [Kuzin MI, Kostyuchenok BM. *Wounds and wound infection*, 2nd edition. Moscow: «Medicine»; 1990.]
14. Кумар Винай. Т.1, Гл. 3. В кн: Основы патологии заболевания по Роббинсу и Котрану, издание 8-ое. – М.: «Логосфера»; 2014. [Kumar Vinay. Vol. 1, Chapter 3. In: *Fundamentals of pathology of disease by Robbins and Kotrane*, 8th edition. Moscow: «Logosphere»; 2014.

Комелягина Елена Юрьевна

к.м.н., зав. отделением диабетической стопы, ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: komelelena@yandex.ru

Коган Евгения Александровна

д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М.Сеченова, Москва, Российская Федерация

Анциферов Михаил Борисович

д.м.н., проф., главный врач ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ, Москва, Российская Федерация

Частота выявления сахарного диабета 2 типа в семьях больных сахарным диабетом, страдающих или не страдающих онкопатологией

Берштейн Л.М.¹, Тесленко С.Ю.², Васильев Д.А.¹, Коваленко И.М.¹

¹ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург
(директор — д.м.н., проф. А.М. Беляев)

²ФГУЗ Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург
(главный врач — д.м.н., проф. Я.А. Накатис)

Цель. Изучить на большем, чем ранее, материале частоту выявления сахарного диабета 2 типа (СД2) у родственников страдающих СД2 онкологических больных и сравнить особенности антидиабетической терапии у онкологических больных с семейной и несемейной формой сахарного диабета.

Материалы и методы. Сведения о случаях СД2 в семье и степени родства собирали в течение мая 2009 — февраля 2011 и марта 2011 — июля 2014 гг. у онкологических больных (суммарно обследовано 1955 чел, из них 1351 с СД2 и 604 без диабета) и у больных СД2 такого же возраста, не имеющих онкологических заболеваний (379 чел). У онкологических больных с СД2 собирали информацию об антидиабетической терапии, которая применялась в течение >6 мес, предшествовавших их поступлению в клинику.

Результаты. Частота семейного диабета у больных СД2, страдающих онкологическим заболеванием, была ниже, чем у больных СД2 без злокачественных новообразований (соответственно $28,5 \pm 1,2\%$ vs $38,0 \pm 2,5\%$, $p < 0,01$). К периоду 2011–2014 гг. частота выявления семейного диабета выросла как у больных с комбинацией «СД2+рак» (+17,9%), так и у больных СД2 без онкопатологии (+19,3%). Случаи диабета в семье выявлялись преимущественно (в 70–75% случаев) у родителей опрашиваемых. Страдающие СД2 онкологические больные с семейной формой диабета в период до выявления онкопатологии чаще получали монотерапию метформин по сравнению с аналогичной группой больных без случаев СД2 в семье.

Заключение. На фоне более редкого выявления диабета в семьях онкологических больных, страдающих СД2, по сравнению с больными СД2 без онкопатологии отмечено примерно одинаковое нарастание частоты семейного диабета в двух сравниваемых группах больных за весьма короткий период времени. Использование метформина — один из потенциальных факторов, объясняющих менее выраженную ассоциацию семейной формы диабета и рака. Иные причины этого парадоксального феномена заслуживают дальнейшего изучения с учетом нарастающих масштабов эпидемии диабета и ожирения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; случаи диабета в семье; рак; лечение диабета; метформин

Frequency of type 2 diabetes in family and it's changes in diabetic patients affected or not affected with cancer

Berstein L.M.¹, Teslenko S.Yu.², Vasilyev D.A.¹, Kovalenko I.M.¹

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation

²L.G. Sokolov Clinical Hospital #122, St. Petersburg, Russian Federation

Aims. To study at greater than before material the prevalence of type 2 diabetes (DM2) in relatives of suffering from DM2 patients with cancer and compare the features of antidiabetic therapy in cancer patients with a familial and non-familial form of diabetes.

Materials and Methods. Information about diabetes history in family was collected during two subsequent periods (May 2009–February 2011 and March 2011–July 2014 years) in cancer patients (totally, 1955 people; 1351 of them with DM2 and 604 without diabetes), as well as in patients with DM2 without cancer ($n=379$). All patients answered questions about diabetes in their mothers, fathers, siblings, and other relatives. In cancer patients with DM2, data on the type of antidiabetic therapy for at least 6 months prior to enrolling into the hospital were collected.

Results. A lower frequency of family diabetes in diabetic patients with cancer ($28,5 \pm 1,2\%$ vs $38,0 \pm 2,5\%$, $p < 0.01$ in DM2 without cancer) was revealed. By 2011–2014 the prevalence of family diabetes was grown significantly and virtually in a similar degree in both groups (+17,9% in 'DM2 with cancer' and +19,3% in 'DM2 without cancer'). DM2 patients with cancer and family history of diabetes used metformin prior hospitalization more often than same patients without familial DM2.

Conclusion. Reaffirming the earlier data on more infrequent occurrence of family diabetes in DM2 patients with cancer compared with DM2 patients without cancer, we were able to demonstrate roughly the same increase in the detection of familial diabetes in these

groups of patients in a rather short period of time. The use of metformin — one of the potential factors contributing to the probable and unexpected decrease of cancer risk in DM2 patients with familial type of diabetes. Other possible causes of this phenomenon deserve further study in view of the growing epidemic of diabetes and obesity.

Keywords: type 2 diabetes; family history of diabetes; cancer; antidiabetic therapy; metformin

DOI: 10.14341/DM2015377-84

Быстро растущее число больных диабетом [1–4] заметно повлияло на уровень внимания к этому заболеванию. Это определяется не только медицинскими, но и социально значимыми последствиями [5], одним из которых является потеря не только «общих», но и, главное, «здоровых» лет жизни [6]. Применительно к проблемам онкологии наибольшую важность представляет составляющий примерно 90% от всех случаев диабета сахарный диабет 2 типа (СД2), хотя степень его связи с опухолями различной локализации заметно варьирует, что обсуждается вплоть до последнего времени [7, 8]. Среди факторов риска СД2 особенно часто упоминаются избыточная масса тела, недостаточная физическая активность, избыточное потребление углеводов, возраст и семейная история диабета. При том, что семейность диабета изучается в течение многих лет [9–12], роль собственно генетических факторов в передаче заболевания дальнейшим поколениям, как полагают и как обсуждается ниже, относительно невелика и заслуживает дальнейшего анализа [13]. С другой стороны, вопрос о том, меняется ли онкологическая заболеваемость у больных диабетом, имеющих родственников с СД2, до настоящего времени изучался заметно реже [14, 15, 16], чем проблема семейности диабета в целом. При этом, по одним данным, случаи диабета в семье (или семейного диабета) у онкологических больных, страдающих СД2, выявлялись несколько более часто или их доля не изменялась по сравнению с больными СД2, не имеющими онкологического заболевания [14, 15], а по другим, хотя и не при всех исследованных локализациях новообразований, эта доля снижалась [16]. Между тем, с учетом вышесказанного понятно, что углубленное исследование семейности диабета в области онкологии представляет важность как в фундаментальном, так и прикладном отношении.

В наших предыдущих сообщениях, основывавшихся на материалах, собранных к началу 2011 г., было — в целом, достаточно неожиданно — продемонстрировано, что онкологическим больным, страдающим СД2, свойственно не увеличение, а уменьшение частоты случаев диабета в семье по сравнению с больными диабетом без онкологических заболеваний [17, 18], что подтверждало тем самым опубликованные практически в то же время наблюдения К.Немминки и соавт. [16]. Позднее для объяснения этих результатов в качестве предварительной нами была сформулирована гипотеза межпоколенческой метаболической защитной адаптации (ГИМЗА, или НІМРА) [19]. В соответствии с этой гипотезой при переходе от предыдущей/«тренированной» к более молодой генерации больных СД2 часть последних —

на основе, главным образом, эндокринных, клеточных и других механизмов — может приобретать дополнительные характеристики, помогающие преодолевать генотоксический стресс и относительно снижающие, тем самым, риск развития злокачественных новообразований [19]. Безотносительно к подобным концептуальным попыткам феномен семейности СД2 у онкологических больных, несомненно, заслуживает дальнейшего изучения и с позиций продолжения оценки его распространенности.

Цель

Задача настоящей работы сводилась к тому, чтобы еще раз — принимая во внимание практически ежегодно увеличивающуюся частоту заболеваемости СД2, в том числе на европейском континенте, включая Россию [1, 2, 20], оценить распространенность семейного диабета у страдающих СД2 онкологических больных на большем, чем мы приводили ранее, материале. Кроме того, впервые применительно к онкологическому аспекту этой проблемы обращалось внимание на то, у кого из родственников опрашиваемых больных был диабет (родители, братья/сестры и др.). У онкологических больных, страдавших семейным или несемейным диабетом, учитывался также характер их антидиабетической терапии на протяжении, как минимум, последних 6 мес перед поступлением в онкологическую клинику.

Материалы и методы

Сведения о семейности сахарного диабета собирали в течение мая 2009 — февраля 2011 и марта 2011 — июля 2014 гг. у больных, лечившихся в клинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Аналогичную информацию собирали в те же сроки в отношении больных СД2, не имеющих онкологических заболеваний и наблюдавшихся в плановом порядке в одной из городских многопрофильных клиник. Суммарно было опрошено 2334 человек (1717 женщин и 617 мужчин). Контингент онкологических больных с впервые обнаруженным злокачественным новообразованием составили 1955 чел.: 1455 женщин и 500 мужчин. Их подразделяли на 2 группы: больные с СД2 (n=1351, 1039 женщин и 312 мужчин) и больные без СД2 (n=604, 416 женщин и 188 мужчин). Обнаружение СД в подавляющем большинстве случаев предшествовало выявлению опухоли, поскольку доля СД2, впервые диагностированного в момент поступления больных в онкологическую клинику, не превышала 15–20% от всех опрошенных. Больные СД2 без онкологических заболеваний (n=379, 262 женщины и 117 мужчин) были по возрасту ($62,0 \pm 0,4$)

Таблица 1

Сведения о частоте выявления случаев СД2 в семье в сравниваемых группах больных (весь период сбора материала), страдающих или не страдающих СД2 или онкологическим заболеванием (по результатам опроса)

Группа	Число больных	Частота выявления СД в семье, %	p
Онкологические больные с СД2	1351	28,5	<0,01*
Ж	1039	27,7	<0,02*
М	312	31,2	-
Больные раком молочной железы и СД2	337	25,5	<0,01*
Больные раком эндометрия и СД2	245	26,9	=0,01*
Онкологические больные без СД2	604	15,7	<0,01**
Ж	416	18,7	<0,01**
М	188	9,0	<0,01**
Больные СД2 без онкологического заболевания	379	38,0	<0,01***
Ж	262	37,4	<0,02***
М	117	39,3	-

* Достоверность различия частоты выявления СД2 в семье в данной группе и группе обследованных без онкологического заболевания.

** Достоверность различия частоты выявления СД2 в семье в данной группе и группах больных СД.

*** Достоверность различия частоты выявления СД2 в семье в данной группе и группе онкологических больных с СД2.

аналогичны онкологическим больным, страдающим диабетом ($62,3 \pm 0,3$), что и в том, и другом случае было несколько выше среднего возраста онкологических больных, не имевших СД2 ($59,9 \pm 0,6$; $p < 0,05$). Включенные в исследование онкологические больные ранее какой-либо противоопухолевой терапии не подвергались и в своей большей части (порядка 70–75% всех опрошенных) страдали такими злокачественными новообразованиями, как колоректальная карцинома, рак молочной и предстательной железы, рак эндометрия, рак яичников и рак почки.

Состояние углеводного обмена, позволявшее отвергать или выявлять признаки диабета, оценивалось в соответствии с критериями ВОЗ [21] и с учетом имевшихся у больных медицинских документов. Включенные в исследование пациенты отвечали на вопросы о наличии СД2 у их матерей, отцов, братьев и сестер, а также других родственников. При возникающих сомнениях опрашиваемый или исключался из исследования, или опрос проводился повторно после наведения дополнительных справок. В период с марта 2013 г. по июль 2014 г. у онкологических больных, страдающих СД2, собирались с целью дальнейшей обработки сведения о том, какой антидиабетической терапией они пользовались на протяжении не менее 6 мес, предшествовавших поступлению в онкологическую клинику (эти сведения соответствовали тем, которые были представлены больными при поступлении в Институт; те больные, в отношении которых были сомнения в отношении наличия у них СД, к данному разделу исследования не привлекались).

Проводившаяся работа была включена в план научных исследований НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Персональные данные опрошенных больных нигде не представлялись, задаваемые им вопросы были частью сбора анамнеза, и потому информированное согласие к подписанию не предлагалось.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью пакета прикладных программ Sigma

Plot for Windows и Statistica 7.0. Сравнение показателей в отдельных группах осуществлялось на основе критериев Стьюдента или — при необходимости — Пирсона (χ^2 с одной степенью свободы) с уровнем значимости при проверке статистических гипотез, равным 0,05.

Результаты

Сведения о частоте случаев диабета в семье у сравниваемых групп больных (включая для сравнения со всей группой онкологических больных подгруппы больных раком молочной железы и эндометрия) по состоянию на осень 2014 г. приведены вместе со значениями критерия (p) в табл. 1; основные данные о возрасте опрошенных больных представлены в разделе «Материалы и методы». В группах больных СД2 (как имеющих, так и не имеющих онкологическое заболевание) отличий в частоте семейности по диабету между женщинами и мужчинами не отмечалось; тем не менее, при сравнении больных СД2, не страдающих и страдающих раком, достоверная разница между ними по частоте семейного диабета — помимо различия объединенных данных для обоих полов — была присуща только женщинам (табл. 1). В целом, представленные материалы подтверждают полученные нами ранее сведения о более низкой частоте семейного диабета у больных СД2 с выявленным злокачественным новообразованием, однако разница между величиной этого параметра у последних и его значением у больных диабетом без онкопатологии оказалась в настоящей работе выраженной в меньшей степени, чем ранее [17, 18, 19].

Последнее обстоятельство, естественно, заставило нас сравнить особенности такого показателя, как наличие диабета в семье, в группах больных, опрашиваемых в периоды с мая 2009 по февраль 2011, с одной стороны, и с марта 2011 по июль 2014, с другой. Выяснилось, что по материалам второго из этих периодов частота семейного диабета была более высока, чем ранее, как у больных СД2 в сочетании с раком, так и у больных

Таблица 2

Частота выявления случаев СД в семье (%): сравнение данных, полученных в ходе двух последовательных периодов сбора материала

Группа	Период набора пациентов		Разница между периодами I и II, %
	05.2009–02.2011 (I)	03.2011–07.2014 (II)	
Онкологические больные с СД2	15,4 (436)*	33,3 (915)*	17,9
Больные СД2 без онкопатологии	30,8 (237)*	50,0 (142)*	19,2
Различие частоты выявления СД в семье (в %) между больными СД2 с онкопатологией и без нее	15,4	16,7	

*В скобках указано число пациентов.

СД2 без онкопатологии. В то же время, как абсолютный прирост (в %) частоты этого феномена от первого временного периода ко второму, так и разница между его частотой у больных СД2 без злокачественных новообразований и у больных с комбинацией СД2 и онкопатологии оказались в сравниваемых группах практически одинаковыми (табл. 2).

При сравнении больных СД2, имеющих или не имеющих онкологическое заболевание, по такому параметру, как «кто из их родственников страдал диабетом», выяснилось, что как в той, так и другой группе диабет в семье наблюдался преимущественно у родителей пробандов, и никаких достоверных различий в этом отношении между сравниваемыми группами обнаружено не было. В частности, при опросе в период март 2013 – июль 2014 гг. выборки из 346 больных СД2 (113 без онкопатологии и 233 с недавно выявленным онкологическим заболеванием) в случае сообщения о диабете в семье он выявлялся у родителей соответственно в $75,2 \pm 4,1\%$ и $70,4 \pm 3,0\%$, у братьев и сестер в $11,5 \pm 3,0\%$ и $17,6 \pm 2,5\%$, у бабушек/дедушек в $6,2 \pm 2,1\%$ и $2,6 \pm 1,0\%$ и у других родственников в $7,1 \pm 1,7\%$ и $9,4 \pm 1,9\%$ наблюдений. С другой стороны, оказалось, что имеющие случаи СД2 в семье и сами страдающие СД2 онкологические больные в период, предшествовавший выявлению онкопатологии, достоверно чаще получали монотерапию метформином и реже ограничивались только диетой при сравнении с аналогичной группой больных без случаев диабета в семье (табл. 3). В группе больных диабетом без онкопатологии такой анализ не проводился, однако на примере

больных с онкологическим заболеванием, по данным той же таблицы, было подтверждено свойственное российской популяции [2] пока еще достаточно редкое использование инсулинотерапии и инкретин-ассоциированных антидиабетических препаратов.

Обсуждение

Данные, полученные в настоящей работе (табл. 1), подтверждают наши прежние наблюдения [18, 19], как и наблюдения некоторых других авторов [16], о более редкой встречаемости диабета в семье у онкологических больных, страдающих СД2, по сравнению с больными диабетом без онкопатологии. В дополнение обращает на себя внимание быстрое и примерно одинаковое нарастание частоты СД2 у членов семей этих групп больных за относительно короткий период времени (табл. 2). В совокупности два упомянутых научных результата отражают основные достижения и сильные стороны настоящей работы.

В связи с тем, что наличие диабета в семье является одним из самых заметных факторов риска СД2 [10, 11, 22, 23], можно предполагать, что уже такое родство должно способствовать разрастающейся «диабетической эпидемии». Действительно, каждый новый случай СД (через семейные связи) может рассматриваться как потенциальный сигнал к дальнейшему распространению заболевания [24]. Следует в то же время напомнить, что «семейный диабет» и «наследственный диабет» – понятия неэквивалентные [25]. Известные к настоящему

Таблица 3

Частота использования различных вариантов антидиабетической терапии онкологическими больными, страдающими диабетом, в течение не менее 6 мес до поступления в онкологическую клинику, %

Вариант лечения	Сахарный диабет (СД2) у онкологических больных		χ^2 (df=1)
	с семейной историей СД2 (n=199)	без семейной истории СД2 (n=295)	
Только диета	21,1	34,9	9,32 p=0,0023
Препараты сульфонилмочевины (СМ)	14,0	10,8	1,16 p=0,2821
Бигуаниды (БГ)	31,1	21,7	5,60 p=0,0180
БГ + СМ	15,6	15,6	0,00 p=0,9963
Инсулинотерапия	13,1	12,5	0,03 p=0,8643
Инкретиномиметики и ингибиторы DPP-4	4,0	4,4	0,04 p=0,8345

Примечание: DPP-4 – дипептидилпептидаза-4

времени генетические факторы не объясняют полностью природу феномена семейного диабета [13, 23]. Аналогичная ситуация отмечается и при некоторых онкологических заболеваниях, например, при раке молочной железы, где семейная форма этого опухолевого процесса наблюдается в 5–6 раз чаще, чем наследственная, ассоциированная с зародышевой (герминальной) мутацией ряда генов, в частности, *BRCA1*. Это оставляет место как для поиска дополнительных модификаторов последствий семейного диабета [19, 26], включая пока не совсем однозначную роль избыточной массы тела [23] и соотношения белой и бурой жировой ткани [27, 28], так и для анализа того, отражается ли и каким образом наличие случаев диабета в семье на распространенности не только СД2, но и некоторых других основных неинфекционных заболеваний.

Важное место среди последних занимают онкологические заболевания [29]. Их связь с СД как потенциальным фактором риска, что отмечалось выше, неоднозначна [8]. Например, в то время как рак печени, поджелудочной железы и постменопаузальный рак молочной железы принадлежат к числу новообразований, вероятность обнаружения которых среди больных СД2 выше, чем в популяции в целом, новообразования предстательной железы и рак молочной железы репродуктивного периода, напротив, возникают (при опосредующей роли различных факторов и механизмов) с той же частотой или даже реже, чем у людей, не имеющих диабета [7, 30]. С другой стороны, сведения о частоте диабета в семье у онкологических больных, одновременно страдающих и СД2, публикуются достаточно редко и в силу этого немногочисленны.

Так, в работе, проводившейся в середине 90-х годов в Японии, у больных раком желудка отмечалась умеренная позитивная связь с семейным диабетом и негативная — с признаками гипертонической болезни [14]. При опросе 654 больных раком поджелудочной железы (вне зависимости от наличия у последних СД2) выяснилось, что у тех из них, у кого отмечались случаи диабета в семье, риск развития этого онкологического заболевания был повышен, ОР 1,37 [31], хотя в недавно выполненном российском исследовании авторы пришли к противоположному выводу: лишь у 7 из 49 (14,3%) страдающих СД2 больных раком поджелудочной железы имелись случаи диабета в семье [32]. Еще в одном исследовании ассоциация семейного диабета с развитием аденоматозных полипов и карцином толстой кишки варьировала: была негативной при возрасте больных с колоректальной патологией младше 55 лет и позитивной — при их возрасте 55 лет и старше [15].

На этом характеризующемся определенным разнообразием фоне обращает на себя внимание недавняя работа К. Hemminki и соавт. [16]. Эти авторы привлекли обширный материал, включавший в себя около 50% всех больных СД, проживающих в Швеции. Подтвердив, что СД2 повышает риск развития опухолей отдельных локализаций (печени, почек, эндометрия и некоторых других), они не нашли достоверных различий в степени

риска развития всех онкологических заболеваний при наличии (ОР 1,04) или отсутствии (ОР 1,37) случаев диабета в семье. Тем не менее, подмеченная ими (по величине ОР) тенденция к *снижению риска* злокачественных новообразований у больных СД2 с семейной предрасположенностью к диабету была достоверной в случае рака предстательной и поджелудочной железы и меланомы, а также в определенной степени оказалась свойственна наблюдениям в отношении рака молочной железы и эндометрия [16], что было подмечено и нами (табл. 1). Заслуживает внимания уже отмечавшийся нами факт [18], указывающий на то, что у дочерей женщин, страдающих СД2, риск развития рака молочной железы *снижен* [33], что находится в соответствии и с данными К. Hemminki и др. [16], и с результатами наших наблюдений, подтверждающая значимость последних.

Не менее важным, однако, применительно к настоящей работе представляется впервые отмеченное (в условиях одних и тех же медицинских учреждений и привлечения представителей, в основном, одной и той же этнической группы) достаточно быстрое нарастание частоты выявления СД2 в семье у больных диабетом как страдающих, так и не страдающих онкопатологией (табл. 2). При этом не было обнаружено различий в динамике роста частоты детекции семейного диабета у больных мужчин и женщин, равно как и зависимости этой динамики от того, у кого из родственников опрашиваемых пробандов имелся диабет (данные не представлены). Следует отметить то обстоятельство, что страдающие СД2 онкологические больные с семейной формой диабета чаще использовали метформин, чем аналогичная группа, не имевшая родственников, болеющих СД2 (табл. 3). Более частое использование бигуанида у первых подтвердило наши исходные данные [18], полученные в тот период, когда частота выявления семейности диабета в двух сравниваемых группах (диабет в комбинации с онкопатологией и без нее) была на 18–19% более низкой (табл. 2). Не вдаваясь здесь в особенности потенциального противоопухолевого действия метформина (которое представляется, скорее, селективным [34, 35], чем «обязательным»), тем не менее, можно все же допустить, что более частое применение этого бигуанида — один из факторов, объясняющих менее выраженную ассоциацию семейного диабета и рака [18], но заметно не препятствующих «разрастанию» семейности диабета с течением времени.

Важнее, однако, констатировать, что кажущееся парадоксальным более редкое, чем у больных диабетом без злокачественных новообразований выявление феномена семейного диабета в группе «диабет + рак», скорее всего, не является случайным, причины чего пока далеко не ясны [16, 19] и нуждаются в дальнейшем анализе. Следует отметить, что по результатам, представленным в одной из наших предыдущих публикаций, та часть больных с комбинацией «СД2+онкопатология», которая имела родственников, страдавших СД2, характеризовалась тенденцией к более *низким* (а не высоким) значениям индекса массы тела, общего и висцераль-

ного жира, окружности талии, инсулинемии, гликированного гемоглобина и ИЛ-6 в крови и процента комет в мононуклеарах в сравнении с больными той же группы, неотягощенными семейностью по СД2. Существенно, что эти данные по своей направленности оказались *противоположны* результатам, полученным при сравнении аналогичных подгрупп больных СД2 без онкологического заболевания, когда метаболические нарушения оказались более выражены, напротив, при наличии СД2 в семье [36] (см. для сравнения [11]).

С другой стороны, заметное увеличение числа случаев СД в семье за короткий промежуток времени (что, на первый взгляд, кажется странным) и в группе «диабет без рака», и в группе «диабет + рак» (табл. 2), не исключено, ассоциировано, в первую очередь, со все большим распространением СД2 в целом [1–4]. Несомненно, нужны специальные исследования, чтобы проверить, действительно ли прогрессирующая эпидемия диабета дополнительно поддерживается расширением «зоны» семейного диабета и *vice versa*, хотя с позиций обычной логики такое допущение выглядит вполне реальным и находит определенные подтверждения [24, 37, 38].

Наряду с отмеченными выше *сильными сторонами*, наше исследование имело *несколько ограничений*. Одно из них связано с особенностями практически любых исследований, основанных на сборе анамнестических данных и предполагающих «ошибки памяти» опрашиваемых. Применительно к оценке частоты диабета в семье этот вопрос неоднократно обсуждался и, как полагают, привлечение для анализа группы сравнения, которая опрашивается в сходной манере, способно в значительной степени нивелировать действие этого фактора [37].

В качестве другой относительной слабости исследования может быть отмечен тот факт, что количество опрошенных больных СД с онкопатологией в период по февраль 2011 г. ($n=436$) было заметно меньше, чем на втором этапе, завершившемся в июле 2014 г. ($n=915$), и это могло отразиться на достоверности ранее сделанного вывода [18] о более редком выявлении семейного диабета у этой группы пациентов. В качестве основного контраргумента в данном случае следует, как представляется, рассматривать сведения о том, что на этапе 2011–2014 гг. частота диабета в семье оказалась более высокой как у онкологических больных, страдающих СД2, так и у больных СД2 без онкопатологии, при этом разница в распространенности феномена семейности между двумя сравниваемыми группами сохранялась на достоверном уровне (табл. 2 и текст). Определенным недостатком можно признать и то обстоятельство, что число привлеченных к исследованию больных диабетом без онкологического заболевания было меньшим, чем число страдающих СД2 онкологических больных (табл. 1), однако эти группы были сопоставимы по среднему возрасту пробандов (соответственно, $62,0 \pm 0,4$ и $62,3 \pm 0,3$ года) и относительному распределению по полу.

Не было также уделено внимания многофакторному регрессионному анализу, который мог бы базироваться на учете длительности диабета, выраженности инсули-

норезистентности и сопутствующих метаболических нарушений, репродуктивного статуса больных и т.п. Здесь следует отметить, что, во-первых, подобная задача перед работой (которая сводилась преимущественно к опросу пациентов без привлечения дополнительных лабораторных процедур) не ставилась, а во-вторых, этот недостаток частично восполняет приводившаяся выше ссылка на другое наше исследование, в котором были отмечены отличия гормонально-метаболического фенотипа у имеющих случаи диабета в семье онкологических больных, страдающих СД2, по сравнению с больными семейным СД2 без онкопатологии [36]. Выяснение того, в какой степени эти отличия есть результат особенностей предшествовавшей антидиабетической терапии (см., в частности, табл. 3) — отдельная задача, заслуживающая внимания.

К числу потенциальных недостатков настоящей работы может быть отнесено и отсутствие специального анализа генетических маркеров, которые могли бы объяснить семейный характер заболевания. В то же время, как уже отмечалось, «семейный диабет» и «наследственный диабет» — понятия неравнозначные [25], а известные к настоящему времени генетические факторы не объясняют полностью природу феномена семейного диабета [13, 23]. Добавим, что по данным, представленным в недавно вышедшей статье, так называемый genetic risk score «опосредовал» передачу СД2 от родителей к потомству лишь в 9% всех наблюдений, в силу чего выражалось согласие с тем, что во многих случаях подобная передача остается необъяснимой [39]. Между тем, важность именно этой публикации состоит и в том, что наличие СД2 преимущественно у родителей — один из ключевых моментов проблемы семейного диабета [23], что подтверждается и нашими собственными данными.

Наконец, следует отметить, что в настоящем исследовании не принимались во внимание сведения об индексе массы тела — показателе, при увеличении которого, как хорошо известно, риск развития СД2 заметно возрастает. В то же время, по недавно полученным данным масштабного исследования EPIC-InterAct, хотя семейная история диабета была сопряжена с повышенным риском развития СД2, поправка на индекс массы тела и окружность талии лишь в незначительной степени влияла на выявленную ассоциацию [23]. В подтверждение в большой работе, проводившейся в Европе и Азии, было показано, что хотя и избыток массы тела, и выявление случаев диабета в семье представляют собой значимые факторы риска СД2, их комбинация повышала степень этого риска лишь у европейских мужчин, проживающих в Финляндии, что, возможно, свидетельствует и о роли этнического фактора [40]. При этом, остается пока недостаточно исследованным и понятным применительно к семейности диабета и состоянию углеводного обмена в целом, в том числе у онкологических больных, значение соотношения белой и бурой жировой ткани в теле [27, 28], о чем уже кратко говорилось выше.

Резюмируя, можно прийти к заключению, что в условиях активного распространения СД на многих

континентах и во многих странах мира феномен семейного диабета и особенности его проявления у онкологических больных, страдающих СД2, остаются притягательной областью и резервом для дальнейшего изучения, а также для понимания патогенеза СД2 и его ассоциаций с другими основными неинфекционными заболеваниями, включая рак и сердечно-сосудистую патологию.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование было частично проведено при поддержке грантом РФФИ (№ 12-04-00084).

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. – М.; 2003. – С. 455. [Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus. Manual for physicians. Moscow; 2003. 455 p. (in Russ.)]
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения: учеб. пос. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. – 1032 с. [Ametov A.S. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija. 2 nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russ.)]
3. Ginter E, Simko V. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. Adv Exp Med Biol. 2012;771:42-50. doi: 10.1007/978-1-4614-5441-0_6
4. Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(11):911-922. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70004-X
5. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001;414(6865):782-787. doi: 10.1038/414782a
6. Gregg E. Obesity, diabetes, and the moving targets of healthy-years estimation. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(2):93-94. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70242-6
7. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010;33(7):1674-1685. doi: 10.2337/dc10-0666
8. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. BMJ. 2015;350:g7607. doi: 10.1136/bmj.g7607
9. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. Diabetes. 1996;45(11):1585-1593. doi: 10.2337/diabetes.45.11.1585
10. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. Diabetes. 2000;49(12):2201-2207. doi: 10.2337/diabetes.49.12.2201
11. Papazafiriopoulou A, Sotiropoulos A, Skliros E, et al. Familial history of diabetes and clinical characteristics in Greek subjects with type 2 diabetes. BMC Endocr Disord. 2009;9:12. doi: 10.1186/1472-6823-9-12
12. Мисникова И.В., Древал А.В., Ковалева Ю.А., и др. Оптимизация скрининга для раннего выявления нарушений углеводного обмена. // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – №1 – С. 8-14. doi: 10.14341/DM201418-14 [Misknikova IV, Dreval AV, Kovaleva YA, et al. Optimizing screening procedures for early detection of glycemic disorders. Diabetes mellitus. 2014;17(1):8-14. doi: 10.14341/DM201418-14]
13. Vassy JL, Shrader P, Jonsson A, et al. Association between parental history of diabetes and type 2 diabetes genetic risk scores in the PPP-Botnia and Framingham Offspring Studies. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(2):e76-9. doi: 10.1016/j.diabres.2011.04.013
14. Toyoshima H, Hayashi S, Hashimoto S, et al. Familial aggregation and covariation of diseases in a Japanese rural community: comparison of stomach cancer with other diseases. Ann Epidemiol. 1997;7(7):446-451. doi: 10.1016/S1047-2797(97)00077-X
15. Brauer PM, McKeown-Eyssen GE, Jazmaji V, et al. Familial Aggregation of Diabetes and Hypertension in a Case-Control Study of Colorectal Neoplasia. American Journal of Epidemiology. 2002;156(8):702-713. doi: 10.1093/aje/kwf112
16. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of Cancer Following Hospitalization for Type 2 Diabetes. The Oncologist. 2010;15(6):548-555. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0300
17. Берштейн Л.М., Бояркина М.П., Тесленко С.Ю., и др. Частота семейного диабета у страдающих диабетом онкологических больных. // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – №4 – С. 443-447 [Bershtein LM, Boriakina MP, Teslenko SI, et al. Familial diabetes frequency as a factor in diabetics suffering from cancer. Voprosy Onkologii 2011;57(4):443-447. PMID: 22191231]
18. Berstein L, Boyarkina M, Teslenko S. Familial diabetes is associated with reduced risk of cancer in diabetic patients: a possible role for metformin. Med Oncol. 2012;29(2):1308-1313. doi: 10.1007/s12032-011-9840-0
19. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Бояркина М.П., и др. Семейный диабет и его последствия у онкологических больных. // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – №3 – С. 352-357. [Bershtein LM, Vasil'ev DA, Boriakina MP, et al. Family diabetes and its consequences in cancer patients. Voprosy Onkologii 2013;59(3):352-357. PMID: 23909037]
20. WHO/Europe Diabetes: Data and Statistics. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>
21. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland, 2008, 50 pp.
22. Annis AM, Caulder MS, Cook ML, Duquette D. Family History, Diabetes, and Other Demographic and Risk Factors Among Participants of the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. Preventing Chronic Disease. 2005;2(2):A19
23. Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, et al. The link between Family History and risk of Type 2 Diabetes is Not Explained by Anthropometric, Lifestyle or Genetic Risk Factors: the EPIC-InterAct Study. Diabetologia. 2013;56(1):60-69. doi: 10.1007/s00125-012-2715-x
24. Valdez R. Detecting Undiagnosed Type 2 Diabetes: Family History as a Risk Factor and Screening Tool. Journal of diabetes science and technology. 2009;3(4):722-726. doi: 10.1177/193229680900300417
25. Eades S, Bishop M, Newton R, et al. Genetics: what's it got to do with family health care? J Fam Health Care. 2010;20(2):42-44.
26. Drong AW, Lindgren CM, McCarthy MI. The Genetic and Epigenetic Basis of Type 2 Diabetes and Obesity. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2012;92(6):707-715. doi: 10.1038/clpt.2012.149
27. Jensen MD. Brown adipose tissue – not as hot as we thought. J Physiol. 2015;593(3):489. doi:10.1113/jphysiol.2014.287979
28. Berstein LM. Cancer and heterogeneity of obesity: a potential contribution of brown fat. Future Oncol. 2012;8(12):1537-1548. doi: 10.2217/fon.12.150
29. Wild CP. The Role of Cancer Research in Noncommunicable Disease Control. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2012;104(14):1051-1058. doi: 10.1093/jnci/djs262
30. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. Endocrine-related cancer. 2009;16(4):1103-1123. doi: 10.1677/erc-09-0087
31. Austin MA, Kuo E, Van Den Eeden SK, et al. Family History of Diabetes and Pancreatic Cancer as Risk Factors for Pancreatic Cancer: The PACIFIC Study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2013;22(10):10.1158/1055-9965.EPI-1113-0518. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0518
32. Кашинцев А.А., Коханенко Н.Ю. Взаимосвязь между сахарным диабетом и раком поджелудочной железы. // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Т. 4. – №58 – С. 36-39. [Kashintsev AA, Kokhanenko NYu. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. Sibirskij Onkologicheskij Zhurnal. 2013; 4(58): 36-39].
33. Stephansson O, Granath F, Ekblom A, Michels KB. Risk of breast cancer among daughters of mothers with diabetes: a population-based cohort study. Breast Cancer Research: BCR. 2010;12(1):R14-R14. doi: 10.1186/bcr2481
34. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, et al. Metformin and Cancer Risk and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis Taking into Account Biases and Confounders. Cancer Prevention Research. 2014;7(9):867-885. doi: 10.1158/1940-6207.capr-13-0424
35. Berstein LM. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies. Aging (Albany NY). 2012;4(5):320-329. PMID: 22589237.
36. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Порошина Т.Е., и др. Гормонально-метаболические особенности постменопаузальных женщин с впервые выявленным сахарным диабетом: роль онкологического заболевания и семейной предрасположенности к диабету. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – №2. – С. 29-34. [Bershtein LM,

- Vasil'ev DA, Poroshina TE, et al. Hormonal-metabolic pattern of postmenopausal females with new onset of diabetes mellitus type 2: the role of cancer and hereditary predisposition to diabetes. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskih Nauk*. 2013;(2):29-34. PMID:23819326
37. Harrison TA, Hindorff LA, Kim H, et al. Family history of diabetes as a potential public health tool. *American Journal of Preventive Medicine*. 2003;24(2):152-159. doi: 10.1016/S0749-3797(02)00588-3
38. Li H, Oldenburg B, Chamberlain C, et al. Diabetes prevalence and determinants in adults in China mainland from 2000 to 2010: A systematic review. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;98(2):226-235. doi: 10.1016/j.diabres.2012.05.010
39. Raghavan S, Porneala B, McKeown N, et al. Metabolic factors and genetic risk mediate familial type 2 diabetes risk in the Framingham Heart Study. *Diabetologia*. 2015;58(5):988-996. doi: 10.1007/s00125-015-3498-7
40. Ning F, Pang Z, Laatikainen T, et al. Joint Effect of Family History of Diabetes with Obesity on Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus Among Chinese and Finnish Men and Women. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37(2):65-71. doi: 10.1016/j.cjcd.2012.12.001

Берштейн Лев Михайлович

д.м.н., проф., руководитель лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: levmb@endocrin.spb.ru

Тесленко Светлана Юрьевна

врач-эндокринолог, клиническая больница N122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Васильев Дмитрий Алексеевич

к.м.н., ст.н.с. лаборатории онкоэндокринологии, ФГБУ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Коваленко Ирина Михайловна

врач-эндокринолог, н.с. лаборатории онкоэндокринологии, ФГБУ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Российская Федерация