

Деменція і сахарний діабет — глобальні проблеми людства

18-19 квітня в м. Києві пройшов II конгрес Асоціації ендокринологів України, присвячений сучасним аспектам діагностики, лікування і профілактики ендокринних захворювань. Доклади, прозвучавши в рамках даного заходу, продемонстрували реальне стан клінічної ендокринології в нашій країні і відкрили шляхи покращення надання допомоги пацієнтам з ендокринною патологією. Живий інтерес аудиторії викликав доповідь керівника відділу клінічної ендокринології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комисаренко НАМН України, доктора медичних наук, професора Вадима Валерійовича Корпачева, присвячений особливостям патогенеза конформаційних захворювань і їх зв'язку з сахарним діабетом 2 типу.



В.В. Корпачев

— На рубежі століть відбулося фундаментальне відкриття білкової спадковості і конформаційних захворювань. Перший етап відкриття цих захворювань зв'язаний з іменем американського дослідника Деніела Карлтона Гайдзюка, який звернув увагу на рідке, проявляється слабощем, дегенеративне захворювання мозку «куру». Захворювання поразало людей з племені каннібалів Форі в Новій Гвінеї і, як виявилось пізніше, виникло після поедання родичами умерлого соплеменника його головного мозку в знак поваги до покійного. Жителі племені вважали, що таким чином передається сила умерлого людини. Гайдзюк довів, що захворювання розвивається в середньому через 20 років після вживання в їжу мозку (в одному випадку через 44 роки). Крім того, він довів інфекційний характер цієї патології. В 1963 г. вчений експериментально викликав куру у лабораторних мишей, пересадив їм тканину головного мозку умерлих людей. В наступному Гайдзюк встановив зв'язок куру з захворюванням Крейтцфельда-Якоба, яка розвивалась у тварин. В 1976 г. йому була присуджена Нобелівська премія «за відкриття нових механізмів походження і поширення інфекційних захворювань».

Американський біохімік Стенлі Прузінер відкрив аномально модифіковані амілоїдні білки нейронів — приони PrP^{Sc} (proteinaceous infectious particles), які каталізують перетворення нормальних молекул PrP^C в себе подібні. Якщо в нормі білки, що входять до складу нейронів, мають α -структуру, то прион представляє собою β -структуру, яка має властивість розмножуватися і перетворювати нормальні приони в патологічні. Патологічно змінені молекули накопчуються, агрегуються і полімеризуються, утворюючи фібрили. Тканина мозку при цьому піддається дегенеративним змінам з утворенням великої кількості порожнин. Прузінер зміг встановити амінокислотну послідовність прионного білка, за що в 1997 г. був удостоєний Нобелівської премії.

Роботи Прузінера були зв'язані з вивченням епідемій губчастої енцефалопатії корів, або «коров'ячого бешенства». Наприклад, в Великобританії в 1986 г. пришлося забити 5 млн корів, щоб зупинити поширення епідемії. В 1992-1993 гг., а потім в 2001 г. епідемія «коров'ячого бешенства» охопила декілька європейських держав в зв'язку з використанням «прионизованої» кісткової муки в кормах. Найбільш відомими прионними захворюваннями є захворювання Крейтцфельда-Якоба (Creutzfeldt-Jakob disease), у людей — фатальна сімейна бессонниця (fatal familial insomnia), захворювання куру (куру), синдром Герстманна-Штройслера-Шейнкера. Прионні інфекції поразяють багато видів тварин, наприклад

овець і коз, аналогічні захворювання зустрічаються у оленів, норок, мишей, кролів, хом'яків, кошок.

Єдиним прижиттєвим методом діагностики прионних захворювань є біопсія головного мозку. В даний час розробляються імуноферментні методи, які мають дуже високу вартість і поки не впроваджені в клінічну практику.

В 1996 г. варіант «коров'ячого бешенства» — захворювання Крейтцфельда-Якоба — виявлено у людини. Було встановлено, що інкубаційний період захворювання триває від 6 до 15 років і більше. Захворювання проявляється неуклонно прогресуючим слабощем і порушенням всіх функцій головного мозку, що призводить до смерті в період півроку. В Західній Європі за 1999 г. від цього захворювання померли 40 осіб, а за 2000 г. — 120 осіб. В 2002 г. летальні ішеди були зареєстровані в Ірландії (510 випадків), Португалії (452 випадки), Швеції (360 випадків), Франції (129 випадків), Бельгії (15 випадків), Росії (10 випадків), Німеччині (6 випадків), і єдиничні випадки — в ряді інших європейських країн, включаючи сусідні Польщу і Чехію.

На сьогодні виділено 16 підтипів захворювання Крейтцфельда-Якоба і шість клініко-морфологічних варіантів. Відомо, що захворювання Крейтцфельда-Якоба виникає спорадично в віці 40-69 років в 85% випадків, як спадкова мутація — в 10-15% випадків, як інфекційне захворювання — менше ніж в 1-5% випадків. Зараження відбувається при вживанні в їжу м'яса (приони накопчуються в нервовій тканині, тканині ока, язика, лімфатических тканинах, а також в слепій кишці), парентеральним шляхом (ін'єкції і пересадка мозкової оболонки), повітряно-капельним шляхом (зарегістровано у мишей). Приони мають ряд властивостей, спостережених при поширенні інфекції: заразні навіть при 10-мільйонній розведенні, можуть передаватися від хворої матері до дитини, викликаючи вроджені випадки смертності в наступному поколінні людей. Приони є дуже стійкими до інактивації. Їх інактивація можлива тільки обробкою 90% фенолом або автоклавованню при самому жорсткому режимі (втримувати автоклавованню при 134° С в період 18 хвилин). Іонізуюче, ультрафіолетове і мікрохвильове випромінювання на них практично не діє. Тканина залишається незмінною навіть після фіксації формаліном. Надійно їх інактивують тільки дезінфікуючі засоби, руйнують білки (сильні окислювачі).

З метою мінімізації ризику зараження прионними інфекціями Євросоюз заборонив використання в їжу м'яса тварин старше 3 років (у телят захворювання не зареєстровано), якщо не були проведені спеціальні дослідження.

В Польщі органи санітарного контролю перевіряють продукти, що містять желатин. В Німеччині підозрюють, в частині, попади сосиски, сардельки і напівфабрикати м'яса, які виготовляються з кісток корів.

18 квітня 2001 г. Державна служба України видала лист № 2/10-1971-ЕП «Про введення заборони на ввезення продукції тваринного походження», згідно з якою з 2001 по 2010 рік заборонено ввозити в Україну з країн, неблагополучних в відношенні губчастої енцефалопатії і інших прионних інфекцій, в частині лікарських засобів, виготовлених з органів і тканин жвачних тварин, парфюмерну продукцію, що містить жири тваринного походження.

На сьогоднішній день конформаційні захворювання представляють нову область біомедических досліджень. Вважається, що до цієї групи захворювань належить захворювання Альцгеймера, Паркінсона, а також інші види стареческої деменції. Декілька років тому групою дослідників була показана можливість інфекційної передачі захворювання Альцгеймера. При введенні мишам тканини мозку умерлих пацієнтів з захворюванням Альцгеймера, в мозку тварин утворилися характерні амілоїдні бляшки і нейрофібрилярні клубки (H.J. Reis et al., 2010).

Другою особливістю захворювання Альцгеймера є зв'язок з сахарним діабетом (СД). Результати Фрамингемського дослідження показали, що ризик розвитку захворювання Альцгеймера достовірно збільшений у осіб з СД.

В Каролінському інституті в результаті 9-річного спостереження за 1173 пацієнтами встановили, що при наявності предіабета ризик захворювання Альцгеймера зростає майже на 77%, а ризик острих форм деменції — на 67%. В медическому центрі Kaiser Permanente (Каліфорнія) встановили, що при поганому контролі рівня глюкози у хворих СД 2 типу ризик деменції зростає на 78%. Схожі дані були отримані в метааналізі, включившем вісім проспективних популяційних досліджень з участю осіб похилого віку (E.R. Lu et al., 2009).

В даний час згідно з думкою багатьох експертів захворювання Альцгеймера слід розглядати як СД 3 типу в мозку. На культурі нейронів гіпокампа було показано, що після впливу β -амілоїда на мозок, уражений захворюванням Альцгеймера, відбувається суттєва втрата інсулінових рецепторів на поверхні нейронів з розвитком інсулінорезистентності.

В дослідженні на мишах було виявлено, що нейрони деяких відділів мозку виробляють інсулін. Зниження продукції інсуліну призводить до смерті

деяких частин мозку, які уражаються при захворюванні Альцгеймера. При обробці інсуліном нейрони стають більш стійкими до впливу амілоїда. Згідно з думкою професора Klein «ми маємо справу з фундаментальними зв'язками між двома захворюваннями — діабетом і захворюванням Альцгеймера, коли лікування, розроблене для діабета, може допомогти в запобіганні захворюванню Альцгеймера». І такі роботи вже були проведені. Було показано, що метформін протидіє зміні тау-білка в нервових клітинах мишей. Аналіз даних 142 328 пацієнтів з СД 2 типу показав, що прийом глітазонів затримує розвиток захворювання Альцгеймера на 20% порівняно з прийомом інсуліну. В іншому дослідженні призначення піоглітазона пацієнтам з захворюванням Альцгеймера, не страждавшим СД, в половині випадків (12 з 25 осіб) затримало прогресування захворювання порівняно з контрольними групами.

S. Kraft показав, що введення інсуліну (2 рази в день в період 4 тижнів) пацієнтам з захворюванням Альцгеймера без діабета призводить до значимого покращення всіх показників мислення і пам'яті.

В даний час існує дві основні теорії, що описують механізм розвитку захворювання Альцгеймера, — амілоїдна теорія і тау-гіпотеза, ідея яких полягає в наступному. В нормі α -секретаз розщеплює фрагмент амілоїда, який бере участь в процесах адаптації нейрона. При захворюванні Альцгеймера розщеплення здійснюється «неправильними» β - і γ -секретазами і амілоїд починає накопчуватися навколо нейрона, порушуючи його функцію. Інсулін же по відношенню до β - і γ -секретаз має конкуруючий вплив. Також показано, що нормальні прионні білки блокують β -секретазу, відповідальну за утворення β -амілоїда.

Крім того, продукти амілоїда викликають індукцію фосфорилування тау-протеїну, нити якого з'єднуються між собою, утворюючи нейрофібрилярні білки всередині нейронів. Нейрофібрилярні білки викликають дезінтеграцію мікротрубочок і колапс транспортної системи. Дефектний тау-білок «навіязує» свою структуру звичайному тау-білку.

В 2004 г. група авторів (А. Чеханов, А. Гершко, І. Роуз), вивчивши вплив убіквітинопосередовану деградацію білка в протеасомах, показали ще один патогенетический механізм захворювання Альцгеймера. В відповідності з отриманими даними при цьому захворюванні убіквітин-протеасомна система не ліквідує неправильно упаковані білки в клітині і молекули шаперонів (структури, що контролюють нормальну укладку амінокислотної ланцюжка білка), не забезпечує правильну

пространственную укладку белковых молекул и не исправляет возникшие нарушения (Нобелевская премия).

В 2000 г. Нобелевская премия была присвоена А. Карлссону, Э. Канделу и П. Грингарду за доказательство связи болезни Паркинсона с выработкой дофамина в substantia nigra и corpus striatum.

Перспективные исследования Национального института здоровья США, охватившие 288 662 участников (1995-1996), показали, что СД ассоциируется с повышенным риском развития болезни Паркинсона. Согласно данным E. Schrnhamer et al. (2011) СД, который определяли по назначению оральных противодиабетических препаратов, ассоциировался в 35-36% случаев с повышением риска развития болезни Паркинсона.

Применение метода ауторадиографии позволило выявить накопление меченого глибенкламида в определенных областях головного мозга животных. Большое количество рецепторов к глибенкламиду было обнаружено в черной субстанции, хвостатом ядре, бледном шаре, ядрах гиппокампа и несколько меньше в неокортексе, мозжечке и передней доле гипофиза.

На сегодняшний день болезнь Альцгеймера является важной социальной проблемой XXI века. В возрасте 65 лет это заболевание поражает около 5% населения, 85 лет и более – 35% населения. Предполагается 24-37 млн человек в мире страдает данной патологией. В структуре причин смерти в США болезнь Альцгеймера занимает седьмое место. В связи с постарением населения каждые 20 лет число больных удваивается. По прогнозам специалистов к 2050 г. этот показатель увеличится до 115 млн. Болезнь Альцгеймера была диагностирована у таких известных людей, как Рональд Рейган, Маргарет Тэтчер, Принц Чарльз, Анни Жирардо.

50 экспертов из различных стран Европейского регионального бюро ВОЗ предостерегают мир о нарастающей опасности трансмиссивных энцефалопатий, вызываемых прионами. Они считают, что в случае непринятия достаточных мер через 10-15 лет это будет самая распространенная инфекция. Составлен список из семи тысяч продуктов питания, медикаментов и косметических средств, в которые может попасть возбудитель губчатой энцефалопатии.

В 1997 г. было зарегистрировано немало ятрогенных случаев болезни Крейтцфельда-Якоба. В 97 случаях причиной инфицирования была терапия гормоном роста, в 4 – гонадотропным гормоном, 69 – пересадка твердой мозговой оболочки, в 4 случаях – применение нейрохирургического инструментария, который не поддается стерилизации. В США после случаев заражения детей, которые получали гормон роста, производимый из человеческого гипофиза, распространение лекарства было приостановлено.

Следует напомнить, что эндокринология возникла и развивалась на базе органотерапии. На заре ее развития гормональные препараты производились из эндокринных желез животных и человека. Использование синтетических препаратов, созданных на основе генной инженерии позволили отказаться от препаратов животного происхождения.

Однако в настоящее время широкое распространение в Украине получили препараты, производимые из органов животных (липоцеребрин, церебралестин и др.). В 1997 г. было убедительно показано, что возбудитель прионных заболеваний присутствует в крови и ее препаратах, а также может передаваться с кровью. В 1999 г. FDA рекомендовало с целью снижения числа ятрогенных

случаев болезни Крейтцфельда-Якоба исключить использование лекарственных препаратов из крови и тканей крупного рогатого скота, производимых в странах с зарегистрированными случаями этого заболевания.

Согласно решению FDA от 2003 г. (с поправками от 2005 г.) запрещено использовать в качестве пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств материалы крупного рогатого скота, которые имеют наибольший риск передачи прионных инфекций человеку, включая ткани пораженного болезнью Крейтцфельда-Якоба крупного рогатого скота, ткани крупного рогатого скота в возрасте 3 мес в случае наибольшей вероятности инфицирования болезнью Крейтцфельда-Якоба, а также миндалины и дистальный илеус крупного рогатого скота всех возрастов, ткани крупного рогатого скота, которые не были проинспектированы.

В то же время доказано, что прионы могут передаваться и через молочные продукты. Всемирно известная компания понесла большие убытки, когда изъяла свою продукцию, изготовленную из молока французских коров, среди которых были зарегистрированы случаи «коровьего бешенства». Прионы способны передаваться по наследству. Например, в Германии заболевание выявили у телят, родившихся через несколько лет после запрета на ввоз муки из Британии.

Прионные белки представляют собой сиалогликопротеин (PrP) с достаточно большой молекулярной массой – 33-35 кД, состоящий из 254 аминокислот (включая 22-членный N-терминальный сигнальный пептид), к боковым цепям которых присоединены остатки сахаров. Поэтому считается, что такие методы очистки, как диализ и ультрафильтрация, обеспечивают гарантированное отсутствие в гемодиализате высокомолекулярных белков, вирусов и прионов. Применяемые в клинической практике гемодиализаты имеют молекулярную массу 5-10 кД, что теоретически исключает наличие в них прионов. Но известно, что любой биологически активный пептид состоит из трех частей, одну из которых представляет активный центр (так называемый специфический участок Гофмана) с небольшой молекулярной массой. В 2001 г. Lee et al. показали, что пептид PrP 106-126 (участок в 20 аминокислот) обнаруживается в амилоидных бляшках пациентов с болезнью Альцгеймера. Учитывая что средний молекулярный вес аминокислоты составляет около 110 Д, вес активного центра составляет около 2 кД. Профессор Айзенберг (Университет Каролины, США) показал, что за образование амилоидных волокон ответственна небольшая цепочка всего из шести аминокислот. Введение ингибитора этого фермента в раствор тау-белка полностью предотвращало образование амилоидных волокон. На сегодня доказано, что в развитии конформационных заболеваний, к которым относят и сахарный диабет 2 типа, главную роль играют относительно низкомолекулярные олигопептиды, которые формируют амилоид. Именно на борьбу с ними направлено внимание исследователей на современном этапе.

Пока убедительно не подтверждена или не опровергнута потенциальная опасность применения органопрепаратов, в ряде стран было принято решение не рисковать и подстраховаться, отказавшись от их применения до выяснения ситуации, независимо от используемого органа и вида животного.

Подготовил Вячеслав Килимчук



**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Україні»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

49561

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день