

[19, 21] в рамках настоящего исследования не нашло подтверждения. Высокая ТВ определяла более точную субъективную оценку уровня гликемии только в сочетании с высокой ДТО (4-я группа), способствуя накоплению опыта болезни и распознаванию телесных сигналов приближения потенциально опасных состояний при диабете [19].

В соответствии с данными ряда исследований, демонстрирующих положительный опыт применения специальных тренингов, ориентированных на обучение больных распознаванию симптомов гипо- и гипергликемии [12, 15, 17], одним из направлений повышения эффективности обучения больных СД может быть включение подобных фрагментов в обучающие программы. Безусловно, реализация таких мероприятий возможна лишь при непосредственном участии психологов в работе "школ больных диабетом". Диагностика свойственной конкретному больному стратегии субъективной оценки уровня гликемии ("рациональной" или "чувственной") может являться одним из компонентов построения индивидуального терапевтического подхода при СД.

Выводы

1. В результате проведенного исследования обнаружена статистически достоверная связь между степенью ДТО и величиной ошибки субъективной оценки уровня гликемии больными СД 1-го типа. Более высокий показатель ДТО связан с большей точностью субъективной оценки уровня гликемии и лучшими показателями гликемического контроля ($p \leq 0,01$).

2. Феномен "неустойчивости" ТО ассоциируется с большим разбросом среднесуточных значений показателей уровня гликемии ($p \leq 0,05$).

3. Психологическая диагностика ТВ у больных СД 1-го типа позволила описать 2 различные стратегии принятия решений в отношении субъектив-

ной оценки показателя уровня гликемии: "рациональную" и "чувственную".

ЛИТЕРАТУРА

1. Арина Г. А., Мотовилин О. Г. // Материалы 1-й Международной конференции памяти Б. В. Зейгарник. — М., 2001. — С. 25—26.
2. Березин Ф. Б., Мирошников М. П., Соколова Е. Д. Методика многостороннего исследования личности. — М., 1994.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М., 2003.
4. Кохен М. Сахарный диабет. Краткое руководство по лечению. — М., 1997.
5. Николаева В. В. Влияние хронической болезни на психику. — М., 1987.
6. Обучение больных сахарным диабетом / Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р. и др. — М., 1999.
7. Соколова Е. Т., Николаева В. В. Особенности личности при пограничных расстройствах и соматических заболеваниях. — М., 1995.
8. Тхостов А. Ш. Интрацепция в структуре внутренней картины болезни: Дис. ... д-ра психол. наук. — М., 1991.
9. Тхостов А. Ш. Психология телесности. — М., 2002.
10. Cox D. J., Clarke W. L., Gonder-Frederick L. et al. // Diabetes Care. — 1985. — Vol. 8. — P. 529—536.
11. Cox D. J., Gonder-Frederick L., Antoun B. et al. // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16. — P. 519—527.
12. Cox D. J., Gonder-Frederick L., Polonsky W. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 637—642.
13. Cryer P. E., Davis S. N., Shamoon H. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 1902—1912.
14. Gonder-Frederick L. A., Cox D. J., Bobbitt S. A., Pennebaker J. W. // Health Psychol. — 1986. — Vol. 5. — P. 327—341.
15. Gonder-Frederick L. A., Snyder A. L., Clarke W. L. // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 565—570.
16. Meltzer L. J., Johnson S. B., Pappachan S., Silverstein J. // J. Pediatr. Psychol. — 2003. — Vol. 28, N 3. — P. 203—211.
17. Nurick M. A., Johnson S. B. // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 1—7.
18. Pohl J., Frohnau G., Kerner W., Fehm-Wolfsdorf G. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 796—802.
19. Ryan C. M., Dulay D., Suprasongsin C., Becker D. J. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 5. — P. 852—858.
20. Weinger K., Jacobson A. M., Draelos M. T. et al. // Am. J. Med. — 1995. — Vol. 98. — P. 22—31.
21. Wiebe D. J., Alderfer M. A., Palmer S. C. et al. // J. Consult. Clin. Psychol. — 1994. — Vol. 62. — P. 1204—1212.

Поступила 20.12.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64+616.12-008.331.1+616-008.91-074

В. В. Соколик, Т. Г. Перцева, Г. Х. Божко

ДИСЛИПИДЕМИЯ, УСИЛЕНИЕ ЛИПОЛИЗА И ИСТОЩЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕПАРИНА ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Лаборатория биохимии (зав. Г. Х. Божко) Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков

Целью исследования явилось комплексное изучение внутрисосудистого липолиза, в том числе внепеченочной липопротеинлипазной и печеночной триглицеридлипазной активности сыворотки крови, и реактивности системы гепарина в условиях инсулинорезистентности. У больных артериальной гипертензией (14 человек), сахарным диабетом 2-го типа (16) и метаболическим синдромом (10) выявлены повышение липолитической активности сыворотки крови, триглицеридемия, липидемия (при сахарном диабете 2-го типа и метаболическом синдроме) и гипергликемия (при сахарном диабете 2-го типа) по сравнению с контролем (10 здоровых доноров). Обсуждается обусловленное избыточной секрецией внутриклеточного резервного гепарина в кровь высвобождение внепеченочной липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы в сосудистое русло в качестве одной из предпосылок увеличения фонового уровня липолитической активности при инсулинорезистентной патологии. Действие гепарина (50 ЕД на 1 мл сыворотки крови) и инсулина (2 ЕД на 1 мл сыворотки) *in vitro* на общую липопротеинлипазную активность не выявлено. Предполагается, что усиление внеклеточного липолиза и истощение системы эндогенного гепарина является следствием инсулинорезистентного состояния организма.

Ключевые слова: липолиз, гепарин, внепеченочная липопротеинлипаза, печеночная триглицеридлипаза, инсулинорезистентность.

The purpose of this investigation was to make a comprehensive study of intravascular lipolysis, including extrahepatic lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in the serum, and the responsiveness of the heparin system in insulin resistance. Patients with arterial hypertension (n = 14), type 2 diabetes mellitus (n = 16), or metabolic syndrome (n = 10) were found to have higher serum lipolytic activity, triglyceridemia, lipidemia (in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome) and hyperglycemia (in type 2 diabetes mellitus) than controls (10 healthy donors). Excessive blood intracellular reserve heparin secretion-induced release of extrahepatic lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase into the vascular bed as a prerequisite for increasing the baseline level of lipolytic activity in insulin resistance pathology is discussed. The effects of heparin (50 U/ml of serum) and insulin (2 U/ml of serum) on total lipoprotein lipase activity were not revealed in vitro. It is suggested that enhanced extracellular lipolysis and depleted endogenous heparin system result in the body's insulin resistance.

Key words: lipolysis, heparin, extrahepatic lipoprotein lipase, hepatic triglyceride lipase, insulin resistance.

Дислипидемия дифференцируют в составе таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2-го типа (СД2) и метаболический синдром (МС) [3, 6]. Предполагается, что нарушения липидного обмена сопряжены с развитием инсулинорезистентности как системообразующего фактора данных патологий, поскольку инсулин в организме является общим регулятором обмена липидов и углеводов, особенно в постпрандиальном состоянии [12]. При нарушении биологической реакции инсулинзависимых тканей на инсулин отсутствует угнетающее действие этого гормона на высвобождение незэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) из жировой ткани и липопротеинов очень низкой плотности из печени в постпрандиальном состоянии, формируется "липидная триада" (увеличение концентрации триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и преобладание мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности) в сыворотке крови натошак [8]. При этом изменения липидного спектра способствуют дальнейшему усилению инсулинорезистентности организма [2, 3]. В настоящее время нет однозначного мнения о влиянии гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на внутрисосудистый липолиз, поскольку авторы [6, 9, 15], пытаясь объяснить выявляемую "липидную триаду", рассуждают либо об угнетении, либо об усилении липопротеинлиполиза. Также наблюдаются противоречия при обсуждении гиполлипидемического влияния гликозаминогликанов, в частности нефракционированного гепарина и других его фармакологических форм, на уровень гипертриглицеридемии при СД2 [4, 19]. В то же время показано, что отдельные представители семейства гликозаминогликанов *in vivo* специфически взаимодействуют с липолитическими ферментами сыворотки крови: молекулы гепарансульфата играют роль мостиков между эндотелием капилляров и гепаринсвязывающими кластерами внепеченочной липопротеинлипазы (вЛПЛ) и печеночной триглицеридлипазы (пТГЛ), тогда как гепарин высвобождает эти энзимы в кровяное русло [18, 20].

Исследование посвящено изучению интенсивности внутрисосудистого липолиза (активности вЛПЛ и пТГЛ сыворотки крови) и реактивности системы эндогенного гепарина у больных АГ, СД2 и МС.

Материалы и методы

В исследование было включено 50 человек в возрасте 46—66 лет (средний возраст $56,3 \pm 5,5$ года). Сравнение метаболических показателей прово-

дили у здоровых лиц (контроль; 10 человек), пациентов с АГ (14), больных с АГ в сочетании с СД2 (16) и лиц с МС (10). В обследование включали только инсулинорезистентных больных, которым предварительно был поставлен диагноз в эндокринологических отделениях, с показателями индекса чувствительности к инсулину — QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) менее $0,331 \pm 0,011$ до назначения какой-либо терапии (гипотензивной, сахароснижающей или сосудистой); значение QUICKI у здоровых лиц составляло $0,382 \pm 0,008$, что соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину.

АГ диагностировали, если уровень систолического АД составлял 140 мм рт. ст. и выше, диастолического — 90 мм рт. ст. и выше у лиц, не получавших ранее гипотензивной терапии. Для оценки наличия ожирения рассчитывали индекс массы тела — ИМТ (в $\text{кг}/\text{м}^2$).

Состояние углеводного обмена оценивали по содержанию глюкозы в капиллярной крови натошак [14]. Для выявления нарушения толерантности к глюкозе применяли стандартный пероральный глюкозотолерантный тест. Нарушение толерантности к глюкозе обнаружили только у больных СД2: содержание глюкозы через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы у них составляло $9,1 \pm 0,7$ ммоль/л; у больных других групп и здоровых лиц данный показатель был меньше 7,8 ммоль/л. Степень гликозилирования белков крови оценивали по содержанию гликозилированного гемоглобина (Hb A_{1c}) с помощью набора фирмы "Реагент" и выражали в микромолях фруктозы на 1 г Hb .

У больных с МС наблюдался целый комплекс нарушений: инсулинорезистентность, АГ, ожирение, дислипидемия, нарушения гемостаза.

В работе определяли содержание общего, свободного и внутриклеточного гепарина стандартным методом с тромбином [1].

Состояние липидного обмена характеризовали на основе определения в сыворотке крови содержания общих липидов с сульфифосфованилиновым реактивом [10], триглицеридов по цветной реакции с ацетилацетоном [10] и НЭЖК по цветной реакции с дифенилкарбазидом [13]. Общую липопротеинлипазную активность сыворотки крови определили по методу R. Deckelbaum [17]. Для этого дополнительно получали постгепариновую сыворотку крови: стерильный раствор гепарина в дозе 50 ЕД на 1 кг массы тела вводили внутривенно и через 15 мин брали кровь, которая служила источником постгепариновой сыворотки. Образцы безгепариновой и постгепариновой сывороток крови замораживали и хранили при -20°C не более 10 сут до

использования. Активности липолитических ферментов (вЛПЛ и пТГЛ) определяли в безгепариновой (фоновый уровень, обусловленный свободной формой энзимов) и постгепариновой (постгепариновый уровень ферментативной активности, формирующийся в результате объединения свободной активности и связанной с эндотелием капилляров, но освобожденной в кровоток экзогенным гепарином, формами липолитических ферментов) сыворотках крови. Активность пТГЛ определяли в присутствии ингибитора вЛПЛ — 1 М NaCl (конечная концентрация в среде инкубации: 10% раствор альбумина на 0,7 М трис-HCl-буфере pH 8,2). По разности между величинами общей липопротеинлипазной активности и активности пТГЛ судили об активности вЛПЛ сыворотки крови. Значения общей липопротеинлипазной активности, а также активности пТГЛ и вЛПЛ выражали в наномолях НЭЖК, освобожденных из триглицеридов, за 1 с инкубации при 37°C в 1 л сыворотки крови: в ммоль/(с · л).

С целью выяснения действия гепарина и инсулина *in vitro* на общую липопротеинлипазную активность сыворотки крови гепарин вводили в безгепариновую сыворотку в минимальном объеме до конечной концентрации 50 ЕД на 1 мл сыворотки крови, инсулин — 2 ЕД на 1 мл сыворотки крови. Эффект гепарина и инсулина *in vitro* выражали в процентах по отношению к липолитической актив-

ности в присутствии физиологического раствора в объеме, эквивалентном объему исследуемых реагентов.

Полученные результаты обрабатывали статистически, достоверность различий между группами оценивали, используя *t*-критерий Фишера—Стьюдента, в отдельных случаях рассчитывали коэффициент *r*. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных больных избыточную массу тела ($131,6 \pm 17,3$ кг) имели больные с МС, тогда как в других группах (табл. 1) этот показатель значимо не отличался от такового в контроле ($81,1 \pm 8,1$ кг). Определение ИМТ дало возможность выявить тенденцию к развитию ожирения у больных АГ и СД2 и диагностировать ожирение у больных с МС (см. табл. 1). Биохимические проявления патологии липидного и углеводного обмена заключались в формировании липидемического состояния, триглицеридемии, повышении уровня Hb A_{1c} у больных СД2 и МС, а гипергликемией — только у больных СД2 (см. табл. 1). Обращает на себя внимание усиление отклонения от нормы показателей липидного и углеводного метаболизма в

Таблица 1

Антропометрические и метаболические показатели у здоровых лиц и больных АГ, СД2 и МС ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица (<i>n</i> = 10) (1)	Больные			Достоверность различий
		АГ (<i>n</i> = 14) (2)	СД2 (<i>n</i> = 16) (3)	МС (<i>n</i> = 10) (4)	
Масса тела, кг	$81,1 \pm 8,06$	$80,1 \pm 8,73$	$80,1 \pm 8,33$	$131,6 \pm 17,28$	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,1$ $p_{1-4} = 0,03$
ИМТ, кг/м ²	$23,2 \pm 1,1$	$29,7 \pm 3,9$	$28,1 \pm 1,7$	$43,6 \pm 5,3$	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{1-4} = 0,02$
Глюкоза, ммоль/л	$4,7 \pm 0,42$	$4,6 \pm 0,24$	$9,0 \pm 0,68$	$5,8 \pm 0,45$	$p_{1-2} = 0,5$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{1-4} = 0,5$
Hb A _{1c} , мкмоль фруктозы на 1 г Hb	$5,3 \pm 0,88$	$3,9 \pm 0,62$	$7,6 \pm 0,25$	$13,7 \pm 0,55$	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{1-4} = 0,01$
Общие липиды, ммоль/л	$4,0 \pm 0,21$	$4,4 \pm 0,18$	$5,1 \pm 0,23$	$5,2 \pm 0,16$	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{1-4} = 0,03$
Триглицериды, ммоль/л	$1,6 \pm 0,17$	$1,5 \pm 0,14$	$2,2 \pm 0,15$	$2,1 \pm 0,12$	$p_{1-2} = 0,1$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{1-4} = 0,03$
Общий гепарин, ЕД/мл	$0,61 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,04$	$p_{1-2} = 0,1$	$p_{1-3} = 0,03$ $p_{1-4} = 0,03$
Свободный гепарин, ЕД/мл	$0,34 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,02$	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{1-3} = 0,1$ $p_{1-4} = 0,2$
Внутриклеточный резервный гепарин, ЕД/мл	$0,27 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{1-4} = 0,02$

Таблица 2

Липолитическая активность сыворотки крови (в имоль/(с·л) при АГ, СД2 и МС ($M \pm m$))

Показатель	Уровень	Здоровые лица ($n = 10$) (1)	Больные			p
			АГ ($n = 14$) (2)	СД2 ($n = 16$) (3)	МС ($n = 10$) (4)	
Общая липопротеинлипазная активность	Фоновый	$3,8 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,3$	$9,4 \pm 0,3$	$p_{1-2,1} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,001$
	Постгепариновый	$17,7 \pm 2,4$	$22,5 \pm 2,7$	$25,7 \pm 1,1$	$31,2 \pm 2,6$	$p_{1-2,3} = 0,02$ $p_{1-4} = 0,01$
Активность пТГЛ	Фоновый	$1,0 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,3$	$p_{1-2,3} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,001$
	Постгепариновый	$6,6 \pm 0,3$	$10,9 \pm 1,3$	$10,8 \pm 1,4$	$18,8 \pm 1,3$	$p_{1-2,3} = 0,05$ $p_{1-4} = 0,03$
Активность вЛПЛ	Фоновый	$2,8 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,3$	$p_{1-2,3,4} = 0,01$
	Постгепариновый	$11,1 \pm 1,0$	$11,6 \pm 1,1$	$14,9 \pm 1,2$	$12,4 \pm 1,1$	$p_{1-2,3,4} = 0,1$

ряду АГ → СД2 → МС при сочетании 2 нарушений и более.

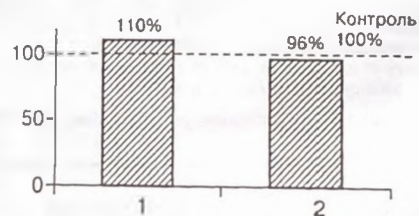
Изучение внутрисосудистого липолиза позволило выявить повышение фонового уровня общей липопротеинлипазной активности сыворотки крови у пациентов с указанными заболеваниями (табл. 2). Большой вклад в отмеченное увеличение вносит рост свободной формы липолитической активности пТГЛ по сравнению с вЛПЛ. Сопоставление фонового и постгепаринового уровней активности пТГЛ сыворотки крови у больных АГ, СД2 и ИМ позволяет предположить не только избыточное высвобождение данного фермента из связи с эндотелием капилляров, но и активацию молекул пТГЛ как в свободной, так и в связанной форме при этих патологиях. В работе Е. И. Соколова и Н. С. Перовой [15] есть указания на связь между развитием инсулинорезистентности и повышением именно активности пТГЛ сыворотки крови. Как видно из табл. 2, увеличение фонового уровня активности вЛПЛ обусловлено только перераспределением липолитической активности между свободной и связанной формами энзима без изменения общего, постгепаринового уровня.

Что же способствует избыточному высвобождению эндотелийсвязанных липолитических ферментов в сосудистое русло и активации внеклеточного липолиза у больных АГ, СД2 и МС? Установлено, что вЛПЛ и пТГЛ после внутриклеточного синтеза секретируются в просвет капилляров и с помощью гепарансульфатных мостиков электростатически удерживаются на эндотелии капилляров, где и реализуют каталитическую активность в отношении богатых триглицеридами липопротеинов [7]. Гепарин, обладая большим сродством к ферментам, чем гепарансульфат, высвобождает их в кровяное русло [5]. Предположили, что повышение фонового уровня липолитической активности сыворотки крови обусловлено избыточной секрецией гепарина и увеличением его содержания в крови больных АГ, СД2 и МС. Однако данные табл. 1, напротив, свидетельствуют о снижении в плазме крови содержания общего гепарина и отсутствии изменений в концентрации свободного гепарина при рассмотренных патологических состояниях по сравнению с контрольной группой.

Самой информативной в данном случае оказалась величина внутриклеточного резервного гепарина. Этот показатель коррелировал как с фоновым уровнем общей липопротеинлипазной активности сыворотки крови ($r = -0,95$; $p = 0,001$), так и со значением свободной формы активности пТГЛ ($r = -0,87$; $p = 0,001$) и вЛПЛ ($r = -0,97$; $p = 0,001$). Обнаруженное истощение внутриклеточных депо гепарина, видимо, обусловлено его избыточным выходом в кровяное русло и активным использованием в интенсификации внутрисосудистого липолиза в результате образования комплексов с пТГЛ и вЛПЛ.

В работе было изучено влияние гепарина и инсулина *in vitro* на общую липопротеинлипазную активность сыворотки крови. Данные, представленные на рисунке, свидетельствуют об отсутствии влияния гепарина и инсулина на интенсивность липолиза триглицеридов *in vitro*. Поэтому можно сделать вывод о том, что прямыми модуляторами пТГЛ и вЛПЛ эти соединения не являются.

В литературе по проблеме инсулинорезистентности обсуждается роль эндогенного гепарина в нейтрализации диабетогенного фактора крови, а также обеспечении полноценного функционирования инсулярной системы [11, 16]. Таким образом, истощение системы гепарина и активация внутрисосудистого липолиза могут являться одной из составляющих формирования инсулинорезистентного состояния организма, которое клинически манифестирует развитием АГ, СД2 и МС.



Общая липопротеинлипазная активность сыворотки крови при действии гепарина и инсулина *in vitro*.

По оси ординат — относительная величина общей липопротеинлипазной активности (%), по оси абсцисс: 1 — в присутствии гепарина, 2 — под воздействием инсулина. $p_1 = 0,14$, $p_2 = 0,2$.

Выводы

1. Дислипидемия при АГ, СД2 и МС характеризуется интенсификацией липолиза в результате увеличения фонового и постгепаринового уровня активности пТГЛ и вЛПЛ сыворотки крови.

2. Гепарин и инсулин *in vitro* не влияют на общую липолитическую активность сыворотки крови.

3. Одним из факторов усиления липолиза при патологических состояниях, характеризующихся инсулинорезистентностью (АГ, СД2, МС), могут являться избыточная секреция внутриклеточного резервного гепарина в кровотоки и общее истощение системы этого гликозаминогликана.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. с. № 1429025, СССР Способ определения гепарина в крови / Габитов С. З., Салихов И. Г., Лушникова Л. А. и др. — ВНИИПИ Гос. Комитета СССР по делам изобретений и открытий.
2. Ахметов А. С. // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 31—37.
3. Бойцов С. А., Голоценов А. В. // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 47—51.
4. Бондарь И. А., Климонтов В. В. // Пробл. эндокринол. — 2004. — Т. 50, № 2. — С. 29—34.

5. Бычков С. М. // Вопр. мед. химии. — 1981. — Т. 27, № 6. — С. 726—735.
6. Лоборджеинидзе Л. М., Грацианский Н. А. // Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 35—40.
7. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липопротеидов и его нарушения. — СПб., 1999.
8. Коваленко А. Н. // Доктор. — 2002. — № 6. — С. 48—51.
9. Коваленко И. Г., Берштейн Л. М. // Вопр. мед. химии. — 1996. — Т. 42, № 1. — С. 3—9.
10. Колб В. Г., Камышиников В. С. Справочник по клинической химии. — Минск, 1982.
11. Кудряшов Б. А., Балаболкин М. И., Ульянов А. М. и др. // Вопр. мед. химии. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 79—81.
12. Кузин А. И., Черединова М. А., Васильева А. А., Камерер О. В. // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 67—70.
13. Кучеренко Н. Е., Васильев А. Н. Липиды. — Киев, 1985.
14. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. — М., 1987. — С. 232.
15. Соколов Е. И., Перова Н. С. // Кардиология. — 2003. — № 5. — С. 16—20.
16. Ульянов А. М., Тарасов Ю. А. // Вопр. мед. химии. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 149—154.
17. Deckelbaum R. L., Ramakrishnan R., Eisenberg S. // Biochemistry. — 1992. — Vol. 31. — P. 8544—8551.
18. De Swart C. A., Nijmeyer B., Andersson L. O. et al. // Blood. — 1984. — Vol. 63, N 4. — P. 836—842.
19. Gaddi A., Galetti C. // J. Int. Med. Res. — 1996. — Vol. 24, N 5. — P. 389—406.
20. Sendak R. A., Berryman D. E., Gellman G. et al. // J. Lipid Res. — 2000. — Vol. 41. — P. 260—268.

Поступила 03.11.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-008.64+616.5-002.828+616.45-008.64]-008.6-07:577.21

Е. М. Орлова¹, А. М. Букина², Е. Ю. Захарова², Э. С. Кузнецова¹, В. А. Петеркова¹

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА I-ГО ТИПА. РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

¹Институт детской эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН, ²Медико-генетический центр РАМН, Москва

Аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа (АПС-I) — редкое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ген, ответственный за развитие этого заболевания, назван геном AIRE и кодирует белок аутоиммунный регулятор, функция которого неизвестна. Заболевание чаще всего проявляется в детском возрасте. Типичными клиническими проявлениями являются хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность. Наличие 2 этих признаков является основанием для постановки клинического диагноза. Однако клинические проявления этого заболевания весьма полиморфны. Мы наблюдали 39 пациентов с установленным диагнозом АПС-I. С высокой частотой выявлена мутация R257X в гене AIRE. В 26% случаев клиническая картина является нетипичной, несмотря на наличие идентичной мутации R257X. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет диагностировать нетипичные случаи АПС-I.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность, кандидоз.

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-I) is a rare monogenous disease with autosomal-recessive inheritance. The gene responsible for the development of this disease is designated as the gene AIRE and encodes for the protein autoimmune regulator whose function is unknown. The disease more frequently manifests itself in childhood. Its typical manifestations are chronic cutaneous and mucous candidiasis, hypoparathyroidism, and chronic adrenal insufficiency. The presence of 2 of these signs gives ground to establish its clinical diagnosis. However, the clinical manifestations of this disease are highly polymorphic. Thirty-nine patients with the established diagnosis of APS-I were followed up. There was a high frequency of R257X mutation in the gene AIRE. Its clinical picture is atypical in 26% of cases despite the presence of the identical R257X mutation. The molecular genetic diagnosis permits diagnosis of untypical cases of APS-I.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome of type 1, hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, candidiasis.

Аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа (АПС-I, кандидополиэндокринный синдром, OMIM *240300) — уникальное заболевание аутоиммунной природы, в основе которого лежит нарушение структуры одного гена [1, 7].

Традиционно этот синдром характеризуется сочетанием гипопаратиреоза, кожно-слизистого кандидоза и первичной надпочечниковой недостаточности. Однако клиническая картина заболевания значительно разнообразнее и включает в себя ау-