

2. У больных с ДТЗ отмечается повышение активности ЩФ крови, а также уровня экскреции ОПР с мочой натошак (что отражает ускорение обеих составляющих процесса ремоделирования), причем эти изменения наиболее выражены в группе с впервые выявленным тиреотоксикозом и имеют тенденцию к нормализации при достижении стойкого медикаментозного эутиреоза.

3. Выявленная достоверная корреляция между уровнем свТ₄ в сыворотке крови и показателями костного метаболизма может свидетельствовать о прямом воздействии избытка ТГ на метаболизм костной ткани.

4. Остеопенический синдром при ДТЗ прежде всего выявляется в проксимальных отделах бедренной кости с преимущественно кортикальным типом строения, причем степень выраженности остеопении достоверно коррелирует с длительностью заболевания.

5. Ультразвуковая денситометрия и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия являют-

ся неинвазивными информативными методами диагностики ранней стадии остеопенического синдрома при ДТЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухман А. И. Рентгенодиагностика в эндокринологии. — М., 1975.
2. Bauer D., Cummings C., Tao T. et al. // American Society of Bone Mineral Research Abstracts. — 1992. — Vol. 51. — P. 116.
3. Diamond L. // Amer J. Med. — 1994. — Vol. 120. — P. 8—11.
4. Greenspan S., Greenspan F., Resnick N. // Ibid. — 1991. — Vol. 91. — P. 5—14.
5. MacLeod J., MacHardy K., Harvey R. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38 — P. 49—53.
6. Mosekilde L., Eriksen E., Charles P. // J. Endocrinol. Metab. Clin. — 1990. — Vol. 19. — P. 35—63.
7. Ritchie J., Smith S., Castor C. // Amer J. Clin. Pathol. — 1997. — Vol. 67. — P. 585.
8. Rosen C., Adler R. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 1531—1534.
9. Ross D. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4. — P. 319—324.
10. Wakasugi M., Wakao R., Tawata M. et al. // Ibid. — P. 179—182.

Поступила 25.12.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.379-008.64-07:616.153.915-39

О. Н. Никифоров, О. В. Сазонова, Л. Я. Суханова, Л. Г. Князькова, В. А. Галенок

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ¹

Кафедра внутренних болезней (зав. — доктор мед. наук В. А. Галенок) педиатрического факультета Новосибирского медицинского института, НИИ патологии кровообращения (дир. — член-корр. РАМН Е. Е. Литасова) СО РАМН, Новосибирск

Изучено состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у 24 больных ИЗСД в динамике лечения. Выявлено достоверное (в 2,7 раза) увеличение малонового диальдегида в сыворотке крови в стадии декомпенсации заболевания. Накопление конъюгированных диенов наблюдалось не у всех больных и зависело от содержания свободных жирных кислот. При истощении субстрата окисления их уровень снижался в 1,1—1,3 раза. В стадии декомпенсации на фоне достоверной депрессии церулоплазмина (в 1,6 раза) отмечен разнонаправленный характер изменений активности каталазы, что отражает различные стадии адаптации системы антиоксидантной защиты. После нормализации углеводного обмена уровень малонового диальдегида снижался, но не достигал контрольных значений, наблюдалась тенденция к восстановлению антиоксидантного состава. Результаты исследования свидетельствуют о нарушении взаимоотношений систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Обсуждается возможность разработки индивидуальных форм и методов коррекции.

Lipid peroxidation and status of the antioxidant defense were followed up in 24 patients with insulin-dependent diabetes over the course of treatment. Serum malonic dialdehyde was reliably (2.7 times) increased during the decompensation stage. Accumulation of conjugated dienes was not seen in all the patients; it depended on the content of free fatty acids. Their level decreased 1.1–1.3 times with depletion of the oxidation substrate. Various directed changes of catalase activity were observed during the decompensation stage in the presence of a reliable (1.6 times) depression of ceruloplasmin, this reflecting various stages of adaptation of the antioxidant defense system. The level of malonic dialdehyde decreased after normalization of carbohydrate metabolism, but failed to reach the control values; a trend to recovery of the antioxidant composition was observed. The findings indicate disorders in the relationships between lipid peroxidation and antioxidant defense. Approaches to development of individual treatments and methods of correction are discussed.

Последние десятилетия ознаменовались значительными достижениями в понимании природы сахарного диабета (СД), его диагностике и лечении. Однако не все стороны патогенеза заболевания достаточно ясны и свидетельство тому — неуклонный рост заболеваемости, высокая смертность и частота осложнений. Независимо от типа

диабета у больных рано или поздно формируется в целом идентичный спектр тканевых, органических и прежде всего сосудистых нарушений. Механизмы, ответственные за их развитие, до конца неизвестны, но установлено, что немаловажную роль играют процессы свободнорадикального окисления, в том числе перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3, 4, 11—14, 16, 17]. При этом одним из постоянных генераторов свободных радикалов (СР) рассматривается избыточный уровень глюко-

¹ По материалам III Всероссийского съезда эндокринологов.

зы [16]. СР повреждают липидные и белковые компоненты клеток, способствуют образованию и накоплению высокотоксичных липоперекисных соединений, усиливающих процессы дестабилизации клеточных мембран и субклеточных структур [1, 5]. В условиях "оксидативного стресса" на фоне разобщения процессов окислительного фосфорилирования, лабильности лизосом происходит подавление синтеза проинсулина и в конечном итоге гибель β -клеток. Последнему способствуют также СР, определяющие β -клеточную токсичность интерлейкина-1 [16]. Установлено участие СР в гликозилировании белков [13].

Как известно, защиту организма от обратимых перекисных процессов осуществляет целая система ферментов и других биологических веществ — антиоксидантов, обеспечивающих постоянство антирадикального и антиперекисного потенциалов клеток [5]. Все составные части системы антиоксидантной защиты (АОЗ) строго детерминированы, органоспецифичны и находятся во взаимокompенсаторных отношениях [8]. Вероятно, с этих позиций можно объяснить противоречивость сведений о содержании отдельных продуктов ПОЛ и антиоксидантов при СД. Возможно, именно нарушение взаимоотношений вследствие либо генетически обусловленной неполноценности антиоксидантного состава, либо истощения определенных его компонентов или звеньев приводит к развитию и прогрессированию СД и осложнений. Изучению процессов ПОЛ, АОЗ, их внутри- и межсистемных взаимоотношений при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД) посвящена настоящая работа.

Материалы и методы

Субстратом исследования послужила сыворотка крови больных ИЗСД. Обследовано 24 человека (14 лиц женского и 10 — мужского пола) в возрасте от 10 до 19 лет (средний возраст $13,8 \pm 0,58$ года). Длительность диабета варьировала от 1 года до 7 лет, составляя в среднем $4,5 \pm 0,59$ года. Все больные находились на стационарном лечении, получали инсулинотерапию. Для однородности группы заранее исключали лиц с явными осложнениями СД и наличием другой соматической патологии. Исследования проводили в стадии декомпенсации диабета и после нормализации углеводного обмена. Контрольную группу составили 27 здоровых лиц того же возраста.

Кровь для исследования брали из локтевой вены, натощак. При необходимости в соответствии с методиками добавляли антикоагулянт ЭДТА (1 мг/мл), центрифугировали при 3000 об/мин. Оценку интенсивности ПОЛ проводили по накоплению первичных — конъюгированные диены (КД) [2] и вторичных — малоновый диальдегид (МДА) [15] продуктов липоперекисации.

О состоянии системы АОЗ судили по активности каталазы (К) [7] и содержанию церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке [6]. Выбор указанных антиоксидантов был обусловлен воздействием К и ЦП на различные звенья окислительного процесса (антиперекисное и антирадикальное соответственно), а также с учетом их высокой реакционной способности. Одновременно как субстрат окисления определяли содержание неэстерифицирован-

ных жирных кислот (НЭЖК) или свободных жирных кислот (СЖК) [9].

Статистическую обработку материала осуществляли на компьютере с помощью программы Microsoft Excel. Достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента. При изучении характера взаимоотношений исследуемых параметров использовали коэффициент корреляции.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что у больных ИЗСД в стадии декомпенсации имеет место выраженная активация процессов ПОЛ, о чем свидетельствует достоверное ($p < 0,001$) увеличение содержания высокотоксичного МДА, уровень которого превышает показатели здоровых лиц в 2,7 раза (см. таблицу). В целом по группе отмечена тенденция к росту и первичных продуктов липоперекисации — КД (см. таблицу). Однако следует отметить неоднозначность изменений последнего показателя у отдельных пациентов. Так, у 14 человек уровень КД был достоверно выше контрольных значений в 1,3 раза ($2,36 \pm 0,11$ ед. опт. пл. против $1,79 \pm 0,08$ ед. опт. пл.; $p < 0,001$), у 5 не отличался от нормы ($1,76 \pm 0,02$ ед. опт. пл. против $1,79 \pm 0,08$ ед. опт. пл.) и у 5 был ниже контроля в 1,4 раза ($1,32 \pm 0,01$ ед. опт. пл. против $1,79 \pm 0,08$ ед. опт. пл.; $p < 0,01$) (рис.1).

На этом этапе исследований мы не отметили влияния клинических факторов (возраста, пола, длительности болезни и др.) на уровень продукции ПОЛ, хотя в литературе имеются сведения о нарастании липоперекисей у больных с диабетическими ангиопатиями с увеличением длительности заболевания [4]. Однако у пациентов группы с низким содержанием КД в сыворотке крови наблюдались и достоверно более низкие, чем у пациентов 2 других групп, показатели СЖК ($0,18 \pm 0,09$ ммоль/л против $0,25 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,05$). Данное положение, вероятно, можно объяснить, рассматривая СЖК с позиций субстрата окисления. Известно, что при истощении последнего продукция липоперекисей может снижаться [10], создавая эффект мнимого благополу-

Показатели ПОЛ и АОЗ в сыворотке крови больных ИЗСД в динамике лечения

Показатель	Контроль	Больные ИЗСД	
		до лечения	после лечения
МДА, нмоль/л	$5,05 \pm 0,17$	$13,4 \pm 0,56$	$11,84 \pm 0,65$
p_1		$< 0,001$	$< 0,001$
p_2		—	—
КД, ед. опт. пл.	$1,79 \pm 0,08$	$2,02 \pm 0,11$	$1,82 \pm 0,16$
p_1		нд	нд
p_2		нд	нд
ЦП, г/л	$0,31 \pm 0,05$	$0,18 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,02$
p_1		$< 0,05$	нд
p_2		—	нд
К, мкат/л	$89,8 \pm 4,68$	$88,0 \pm 28,0$	$96,3 \pm 6,39$
p_1		нд	нд
p_2		—	нд
СЖК, ммоль/л	$0,27 \pm 0,2$	$0,23 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,02$
p_1		нд	нд
p_2		—	нд

Примечание. p_1 — достоверность различий с контролем, p_2 — достоверность различий с показателями до лечения, нд — недостоверно.

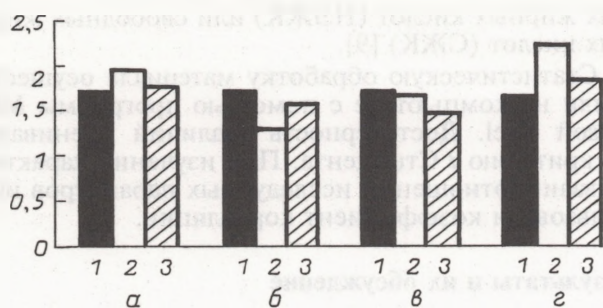


Рис. 1. Содержание КД (в ед. опт. пл.) в сыворотке крови больных ИЗСД в динамике лечения.

а — в целом по группе ($n = 24$); б — 1-я группа ($n = 5$); в — 2-я группа ($n = 5$); г — 3-я группа ($n = 14$).
1 — контроль; 2 — содержание КД в стадии декомпенсации; 3 — содержание КД после нормализации углеводного обмена.

чия, являясь в действительности неблагоприятным фактором непосредственного повреждения белковых структур.

На фоне интенсификации перекисных процессов в стадии декомпенсации ИЗСД выявлены значительные изменения в системе АОЗ. У всех больных зарегистрировано достоверное снижение наиболее мощного плазменного антиоксиданта — ЦП (см. таблицу).

Интересно отметить, что между уровнем СЖК в сыворотке крови и ЦП наблюдалась значительная прямая коррелятивная связь ($r = 0,45$). На рис. 2 отражены полиномиальные тренды ЦП и СЖК, характер изменения которых идентичен. Вероятно, снижение уровня СЖК у ряда больных в стадии декомпенсации связано не только с активацией глюконеогенеза, повышенным расходом НЭЖК как субстрата окисления, но и с нарушением белково-синтетической функции печени в условиях "окислительного стресса" (известно, что растворимость и циркуляция СЖК в крови обусловлены их связью с альбуминами).

В отличие от ЦП, уровень которого в стадии декомпенсации СД у всех больных был стабильно низким, изменения каталазной активности сыворотки крови имели разнонаправленный харак-

тер. По активности К пациенты распределялись на 3 группы (рис. 3). В 1-й группе (10 человек) активность К была в 1,6 раза ниже контроля ($55,6 \pm 6,08$ мкат/л против $89,8 \pm 4,68$ мкат/л; $p < 0,001$), во 2-й (4 пациента) не отличалась от таковой у здоровых ($90,0 \pm 1,41$ мкат/л против $89,8 \pm 4,68$ мкат/л), в 3-й (10 больных) превышала показатели в 1,4 раза ($123,6 \pm 4,89$ мкат/л против $89,8 \pm 4,68$ мкат/л; $p < 0,001$). Если рост антиперекисной активности К у больных 3-й группы понятен и в условиях дефицита антирадикального потенциала (ЦП) может рассматриваться как один из механизмов восстановления буферной емкости системы АОЗ, то нормальный уровень К на фоне снижения ЦП, вероятно, следует рассматривать как напряжение адаптационных возможностей. Одновременное же снижение ЦП и К у пациентов 1-й группы свидетельствует, на наш взгляд, о начале срыва адаптации и является неблагоприятным признаком необратимых повреждений клеточных мембран.

Исследования, проведенные в динамике, показали, что после нормализации углеводного обмена интенсивность ПОЛ снижается. Это отчетливо прослеживается по изменению концентрации первичных продуктов ПОЛ в выделенных группах (см. рис. 1), однако уровень МДА остается достоверно высоким (см. таблицу). Сохраняется и дисбаланс в системе АОЗ. Несмотря на то что содержание ЦП постепенно возрастает (см. таблицу), стабилизации активности К не происходит (см. рис. 3).

Полученные результаты требуют проведения дальнейших исследований взаимоотношений систем ПОЛ и АОЗ для определения их роли в патогенезе СД, его осложнений с целью разработки индивидуальных схем и методов коррекции.

Выводы

1. У больных ИЗСД имеет место значительная интенсификация ПОЛ на фоне выраженного дисбаланса в системе АОЗ. Это проявляется накоплением высокотоксичных перекисных продуктов и разнона-

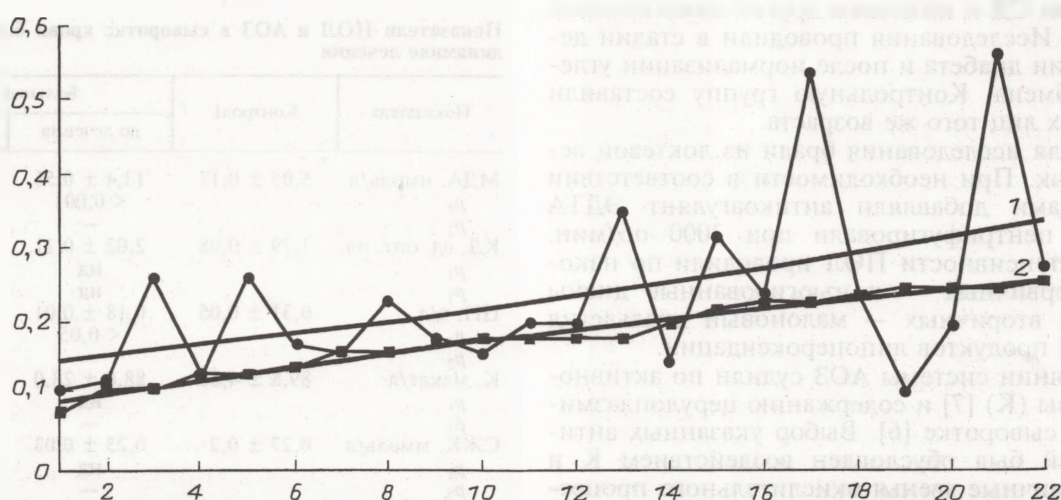


Рис. 2. Характер полиномиальных трендов содержания ЦП и СЖК (в усл. ед.) в сыворотке крови больных ИЗСД.

1 — полиномиальный тренд содержания СЖК; 2 — полиномиальный тренд ЦП.

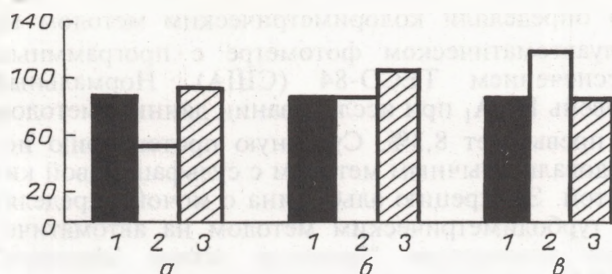


Рис. 3. Активность К (в мккат/л) в сыворотке крови больных ИЗСД в динамике лечения.

а — 1-я группа (n = 10); б — 2-я группа (n = 4); в — 3-я группа (n = 10). 1 — контроль; 2 — значения К в стадии декомпенсации; 3 — значения К после нормализации углеводного обмена.

правленным характером изменений активности К, концентрации ЦП и СЖК в сыворотке крови.

2. Наиболее объективным критерием оценки интенсивности перекисных процессов следует считать уровень МДА, который в стадии декомпенсации заболевания превышает показатели здоровых лиц в 2,7 раза и не достигает нормальных значений в ранние сроки компенсации углеводного обмена.

3. Выраженный дефицит медьсодержащего биоантиоксиданта ЦП отражает состояние депрессии антирадикального потенциала АОЗ и определяет необходимость его медикаментозной коррекции.

4. Разнонаправленные изменения активности К отражают различные стадии адаптации системы АОЗ и при одновременном снижении уровня

ЦП могут рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак, свидетельствующий о начале срыва адаптивных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
2. Гаврилов Б. В., Мишкорудная М. И. // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33.
3. Дедов И. И., Горелышева В. И., Смирнова О. М. и др. // Пробл. эндокринол. — 1995. — № 5. — С. 16—19.
4. Ефимов А. С., Науменко В. Г. // Там же. — 1985. — № 1. — С. 6—9.
5. Коган А. Х., Кудрин А. Н., Николаев С. М. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. — М., 1986. — С. 68—71.
6. Колб З. Б. Справочник по клинической химии. — М., 1982. — С. 290—291.
7. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. и др. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16—9.
8. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Шергин С. М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. — Новосибирск, 1994.
9. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. — М., 1987. — С. 248.
10. Семенюк А. В., Колесникова Л. И. // Актуальные вопросы патофизиологии. — Новосибирск, 1985. — С. 7—9.
11. Baynes I. W. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40. — P. 405—412.
12. Gries F. A. // Diabet. Res. clin. Pract. — 1995. — Vol. 25. — P. 201—207.
13. Hunt I. V., Wolff S. P. // Free Radical Res. Commun. — 1991. — N 12/13. — P. 117—123.
14. Jennings P. E., Barnett A. H. // Diabet. Med. — 1988. — N 5. — P. 111—117.
15. Jagi I., Maxsuda M., Jagi K. // Experientia. — 1976. — Vol. 32, N 7. — P. 905—906.
16. Sinclair A. I. // Diabet. Rev. — 1993. — Vol. 2. — P. 7—10.
17. Steinbrecher U. P., Parthasarathy S., Leake D. S. et al. // Proc. natl Acad. Sci. USA. — 1984. — Vol. 81. — P. 3883—3887.

Поступила 11.10.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 615.225.1.03:616.61-02:616.379-008.641-053.2

Г. И. Сивоус, Э. П. Касаткина, В. Н. Соколовская, Э. А. Войчик, Т. М. Алексеева, Л. П. Пашинцева

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И НОРМАТИВНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последипломного образования, Центральная клиническая больница № 3 (главный врач В. И. Лабзин), Городской эндокринологический диспансер (главный врач Л. В. Клещева), Москва

В целях изучения эффекта АПФ-ингибиторов в лечении диабетической нефропатии (ДН) 42 пациента (13 лиц мужского пола и 29 лиц женского пола) в возрасте 11,6 — 20,9 года с ДН и нормальным уровнем артериального давления (АД) получали эналаприл (ренитек) в дозе 5—10 мг в сутки в течение 3—6—9 мес. Эффективность лечения оценивали на основании динамики альбуминурии и протеинурии, показателей гликозилированного гемоглобина Hb A₁, уровня АД. В группе больных с микроальбуминурией из 35 человек, получавших лечение в течение 3—6—9 мес, снижение альбуминурии отмечалось у 32 (91,1%), причем у 28 (80%) альбуминурия нормализовалась. В группе больных с протеинурией в 6 из 7 случаев протеинурия значительно снизилась, а у 1 пациентки альбуминурия пришла к норме. Стойкость эффекта после отмены препарата в большинстве случаев достигала 9 мес. АД на фоне приема эналаприла существенно не менялось. Таким образом, эналаприл — эффективное средство для лечения ДН на стадии микроальбуминурии и протеинурии у больных с нормальным АД.

In order to study the efficacy of APP inhibitors in the treatment of diabetic nephropathy, 42 patients (13 men and 29 women) aged 11.6 to 20.9 years with diabetic nephropathy and normal arterial pressure were administered enalapril ("Renitek") in a daily dose of 5 to 10 mg for 3 to 9 months. The treatment efficacy was assessed from the time course of albuminuria and proteinuria, level of glycosylated hemoglobin HbA₁, and arterial pressure values. Out of 35 patients with microalbuminuria treated for 3 to 9 months, albuminuria decreased in 32 (91.1%), and in 28 of these (80%) normalized. Out of 7 patients with proteinuria it notably decreased in 6, and in one patient albuminuria normalized. The results persisted for 9 months in the majority of cases after the drug was discontinued. Arterial pressure did not change much. Hence, enalapril is an effective drug for the treatment of diabetic nephropathy with microalbuminuria and proteinuria in normotensive patients.