

13. Ito Y., Takeda T., Kobayashi T. et al. // *Anticancer Res.* — 1996. — Vol. 16, N 1. — P. 81–89.
14. Mignatti P., Rifkin D. B. // *Physiol. Rev.* — 1993. — Vol. 73. — P. 161–195.
15. Piotrowski Z., Soszka T. // *Exp. Cell Res.* — 1989. — Vol. 182, N 1. — P. 197–205.

16. Smit J. W., van der Pluijm G., Romijn H. A. et al. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9, N 9. — P. 913–919.
17. Zanetti A., Stoppacciaro A., Marzullo A. et al. // *J. Pathol.* — 1998. — Vol. 186, N3. — P. 287–291.

Поступила 05.10.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.441-092:612.017.1]-078.33

Т. В. Глазанова¹, Л. Н. Бубнова¹, Е. М. Трунин², А. С. Кузмичев², И. Е. Павлова¹,
О. Е. Розанова¹

ПРОДУКЦИЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Российский НИИ гематологии и трансфузиологии¹, Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург²

Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов вносит значительный вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе щитовидной железы. У 20 больных с гистологически подтвержденным диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и 18 больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) были изучены особенности продукции периферическими мононуклеарными клетками провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови и сывороточный уровень аутоантител к тиреоглобулину стандартным методом иммуноферментного анализа. Как при ДТЗ, так и при АИТ установлено значительное усиление способности клеток периферической крови к спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), свидетельствующее о предсуществующей клеточной активации; снижение их способности отвечать на индуктор *in vitro*, отражающее потенциальный ответ *in vivo* на антигенную стимуляцию, а также повышение синтеза ИЛ-10. Более выраженные нарушения цитокинпродуцирующей способности наряду с более активным образованием аутоантител к тиреоглобулину наблюдаются у больных АИТ.

Ключевые слова: щитовидная железа, аутоиммунные заболевания, цитокины.

*Imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines makes a considerable contribution to the pathogenesis of autoimmune diseases, including those of the thyroid. The specific features of peripheral mononuclear cell production of anti-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , and IL-6), the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 in the serum and the serum level of autoantibodies to thyroglobulin were studied by enzyme immunoassay in 20 patients with histologically verified diffuse toxic goiter (DTG) and in 18 patients with autoimmune thyroiditis (AIT). Both in DTG and AIT, there was a significant enhancement of the capacity of peripheral blood cells to the spontaneous production of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , and IL-6), which is indicative of preexisting cell activation; their diminished capacity to respond to an inductor *in vitro*, which reflects an *in vivo* potential response to antigenic stimulation; as well as increased IL-10 synthesis. More pronounced impairments of cytokine-producing capacity were observed along with the more active formation of autoantibodies to thyroglobulin in patients with AIT.*

Key words: thyroid, autoimmune diseases, cytokines.

Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов играет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза; их дисбаланс вносит значительный вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе щитовидной железы [1, 3, 10]. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 1 и 6 активируют пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, повышают экспрессию рецептора ИЛ-2 на цитотоксических лимфоцитах, продукцию ИЛ-2 Т-клетками и иммуноглобулинов В-клетками [5]. Кроме того, ИЛ-1 β является единственным цитокином, способным индуцировать на клетках щитовидной железы экспрессию рецептора апоптоза, или Fas-антигена [17], что является еще одним свидетельством роли данного цитокина в развитии аутоиммунных реакций, а ФНО α , гомолог Fas-лиганда, является наиболее апоптогенным из цитокинов [6]. ИЛ-10 относится к числу противовоспалительных цитокинов, его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги и активированные Т-хелперы. Этот цитокин способен ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов

ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α разными клетками [5], влияя на развитие аутоиммунного процесса.

Вопрос о преобладании цитокинов, продуцируемых тем или иным классом Т-хелперов (Тх), в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы до конца неясен. Существует мнение о том, что ключевую роль в их иницировании играет продукт Тх типа 1 (Тх1) γ -интерферон, участвуя в регуляции продукции аутоантител [18], ингибируя транскрипцию гена тиреоглобулина (ТГ) [14] и модулируя функционирование и пролиферацию фолликулярных клеток щитовидной железы [9]. С другой стороны, учитывая усиление продукции антител при аутоиммунных заболеваниях, следовало бы ожидать, что преобладающей будет популяция Тх типа 2 (Тх2), что и отмечается в ряде исследований [12, 21]. Таким образом, в литературе встречаются данные, свидетельствующие о сдвигах в сторону как Тх1, так и Тх2, причем они могут не противоречить друг другу, так как получены на разных стадиях патологического процесса.

Целью нашего исследования было выявление особенностей цитокинового звена при таких аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, как

диффузный токсический зоб (ДТЗ) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ).

Материалы и методы

Обследовано 20 пациентов с ДТЗ в состоянии эутиреоза, длительность заболевания у которых колебалась от 1 года до 3 лет и в среднем составила $2,1 \pm 0,5$ года. Женщины составили 73,7% изученной группы, мужчины — 26,3%. Также обследовано 18 больных АИТ, подвергшихся оперативному лечению в сроки от 1 года до 6 лет до момента исследования. Средняя длительность заболевания в этой группе составила $7,0 \pm 1,0$ года (колебания от 2 до 14 лет), все больные были женского пола. Показаниями к оперативному вмешательству по поводу АИТ служили значительное (III или IV степени) увеличение щитовидной железы, приводящее к ощущению удушья, узловая трансформация щитовидной железы на фоне АИТ, подозрение на злокачественную трансформацию, а также диагностические ошибки, когда псевдоузлы принимали за узлы. Объем резекции при АИТ обуславливался показаниями, объем оперативного вмешательства при ДТЗ — субтотальная резекция с оставлением 6–12 г у верхних полюсов. Все диагнозы АИТ и ДТЗ верифицированы гистологически. Контрольную группу составили 25 доноров крови Российского НИИ гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург).

В ходе исследования изучали способность мононуклеарных клеток периферической крови к спонтанной и индуцированной продукции ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6; уровень ИЛ-10 в сыворотке крови; содержание аутоантител к ТГ (АтТГ) в сыворотке крови. Мононуклеарные клетки периферической крови выделяли в стерильных условиях на градиенте плотности Lymphoprep ("Sigma"), трижды отмывали и культивировали в течение 24 ч при 37°C и 5% CO $_2$ в 96-луночных планшетах в количестве $2 \cdot 10^5$ на лунку. Для культивирования использовали среду RPMI ("Биолот", Санкт-Петербург) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки ("Биолот", Санкт-Петербург) и 80 мкг/мл гентамицина. Мононуклеары культивировали как в присутствии индуктора (стимулированная продукция), так и без него (спонтанная продукция). Определяли также индекс стимуляции, вычислявшийся путем деления величины стимулированной продукции на величину спонтанной продукции для каждого из цитокинов и измерявшийся в абсолютных единицах. В качестве индуктора синтеза ФНО α и ИЛ-1 β использовали раствор пирогенала как источник липополисахарида в дозе 0,1 мкг на лунку.

В качестве индуктора синтеза ИЛ-6 применяли фитогемагглютинин в дозе 10 мкг на лунку. Все пробы ставили в триплетах. Собранные после завершения культивирования супернатанты собирали и исследовали на наличие цитокинов методом иммуноферментного анализа. При определении продукции ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 использовали тест-системы фирмы "Протеиновый контур" (Санкт-Петербург), при определении уровня ИЛ-10 — тест-системы фирмы "R&D Systems" (США).

Содержание АтТГ в сыворотке крови больных определяли стандартным методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы "IMMCO-Diagnostics" (США). Интенсивность окраски, пропорциональную концентрации антител (в МЕ/мл), регистрировали с помощью автоматического многоканального спектрофотометра ("Organon Teknika") при длине волны 405 нм.

Для статистической обработки использовали *t*-тест Стьюдента. Значения приведены в виде $M \pm m$, где *m* — стандартная ошибка средней.

Результаты и их обсуждение

Из представленных в табл. 1 данных следует, что при АИТ спонтанная продукция ФНО α периферическими мононуклеарными клетками оказалась значительно выше нормальных значений ($p < 0,001$), тогда как при ДТЗ ее повышение было статистически не значимо. В то же время способность к индуцированной продукции данного цитокина в обеих группах больных была близка к норме. Подтверждением повышенной способности мононуклеарных клеток больных с тиреоидной патологией к синтезу ФНО α является, по-видимому, и обнаруживаемый некоторыми авторами его высокий уровень в крови пациентов с ДТЗ [2]. Способность клеток спонтанно продуцировать ИЛ-1 β была повышена по сравнению с нормой в обеих группах больных (см. табл. 1), причем опять же это повышение наиболее выражено при АИТ (в 19,7 раза ($p < 0,01$) и 8,9 раза ($p < 0,05$) в группах пациентов с АИТ и ДТЗ соответственно). Индуцированная продукция данного цитокина в отличие от ФНО α оказалась повышена как при ДТЗ (в 1,6 раза; $p < 0,05$), так и при АИТ (в 2 раза; $p < 0,05$). В то же время различия в способности отвечать усилением продукции цитокина на стимул, определяемой по индексам стимуляции, носят сходный характер для ФНО α и ИЛ-1 β . Так, индексы стимуляции продукции ФНО α в группе больных ДТЗ были снижены в 4 раза, а при АИТ — в 7,8 раза, составляя $13,1 \pm 3,5$ и $6,9 \pm 1,3$ соответственно при норме $53,7 \pm 12,1$. Индексы стимуляции продукции ИЛ-1 β были сни-

Таблица 1

Продукция ФНО α и ИЛ-1 β мононуклеарными клетками периферической крови у больных АИТ и ДТЗ ($M \pm m$)

Группа обследованных	Спонтанная продукция ФНО α , пг/мл	Индуцированная продукция ФНО α , пг/мл	Спонтанная продукция ИЛ-1 β , пг/мл	Индуцированная продукция ИЛ-1 β , пг/мл
Больные АИТ	$336,6 \pm 63,7^{***}$	$913,7 \pm 164,7$	$637,8 \pm 143,5^{**}$	$1531,3 \pm 145,4^*$
Больные ДТЗ	$92,3 \pm 21,7$	$758,8 \pm 181,1$	$285,1 \pm 118,9^*$	$1242,1 \pm 196,3^*$
Доноры	$43,6 \pm 20,8$	$1099,5 \pm 178,2$	$32,3 \pm 12,8$	$764,5 \pm 94,9$

Примечание. Здесь и в табл. 2: достоверность различий с группой доноров: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 2

Продукция ИЛ-6 клетками периферической крови и содержание ИЛ-10 в сыворотке у больных АИТ и ДТЗ ($M \pm m$)

Группа обследованных	Спонтанная продукция ИЛ-6, пг/мл	Индукцированная продукция ИЛ-6, пг/мл	Сывороточная продукция ИЛ-10, пг/мл
Больные АИТ	857,1 $\pm$ 204,2**	1061,7 $\pm$ 99,6	179,8 $\pm$ 30,2**
Больные ДТЗ	342,9 $\pm$ 156,1**	1000 $\pm$ 72,3	175,5 $\pm$ 30,2**
Доноры	51,0 $\pm$ 15,5	1063,6 $\pm$ 68,7	7,8 $\pm$ 2,2

жены при ДТЗ в 1,8 раза, а при АИТ в 4,3 раза, составив $19,9 \pm 4,9$ и $8,3 \pm 1,2$ соответственно при норме $35,5 \pm 5,7$.

Известно, что провоспалительные цитокины ФНО α и ИЛ-1 β играют важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Так, наряду с γ -интерфероном они участвуют в регуляции продукции аутоантител [18], стимулируют пролиферацию антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов, образующих клоны к различным антигенным эпитопам, а также стимулируют синтез гликозаминогликанов в ретроорбитальных фибробластах и модулируют экспрессию на них рецептора к ТТГ [15, 19], способствуя развитию офтальмопатии при ДТЗ. ФНО α и ИЛ-1 β обладают способностью усиливать и(или) вызывать aberrantную экспрессию молекул адгезии и антигенов гистосовместимости (HLA) II класса на поверхности тироцитов [7], что может приводить к нарушению процессов антигенного распознавания и запуску аутоиммунных процессов в щитовидной железе.

Как показано в табл. 2, при обоих заболеваниях отмечается значительное усиление способности периферических иммунокомпетентных клеток к спонтанной продукции ИЛ-6 по сравнению со здоровыми лицами, наиболее выраженное при АИТ. Способность к стимулированной продукции данного цитокина по абсолютным значениям оказалась близка к нормальной, тогда как вследствие уже имеющейся клеточной активации индексы стимуляции были значительно снижены: в 1,7 раза при ДТЗ ($29,6 \pm 11,6$ при норме $50,1 \pm 20,7$) и в 6 раз при АИТ ($8,0 \pm 3,9$). Кроме того, как при ДТЗ, так и при АИТ был значительно повышен уровень ИЛ-10 в сыворотке крови (см. табл. 2). Оба этих цитокина, как известно, являются продуктами Тх2.

Сдвиг в сторону Тх2, по крайней мере при ДТЗ, показан и другими исследователями [13], подтвердившими, таким образом, ключевую роль анти-ТТГ-антител и гуморального иммунитета в патогенезе данного заболевания. ИЛ-10, как известно, является важным цитокином для стимуляции продукции аутоантител и одновременно может играть роль в подавлении клеточно-опосредованного повреждения щитовидной железы, выполняя протективную роль в отношении аутодеструкции ее ткани [8, 22]. Т-зависимая активация В-клеток через молекулу CD40 является триггером избыточной продукции ИЛ-10 и сдвига в сторону активности Тх2 у пациентов с ДТЗ [11].

Наряду со всем вышеизложенным существует мнение [16, 20] о том, что при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы отсутствует выраженный сдвиг в сторону Тх1 или Тх2, и цитокины,

присущие обоим типам Тх, могут продуцироваться инфильтрирующими ткань Т-клетками одновременно. Таким образом, различия между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы могут быть эффектом функционально доминирующей в данный момент популяции Тх. Эта хронически активируемая *in vivo* антигенспецифическая популяция, локально продуцирующая цитокины профиля Тх1 или Тх2, может быть ответственной за развитие того или иного вида патологии щитовидной железы.

Учитывая сказанное выше о роли ИЛ-10 в стимуляции антителообразования, мы сравнили уровни сывороточных АтТГ в группах больных ДТЗ и АИТ. ТГ — белок-предшественник гормонов щитовидной железы — является одним из ее основных аутоантигенов [4]. Он представляет собой йодированный гликопротеид, молекул которого имеет 50 антигенных детерминант, но только 4 из них могут быть аутоантигенными, что связано с особенностями вторичной и третичной структуры молекулы ТГ. Ограниченное число аутоантигенных областей на его молекуле приводит к низкой комплементсвязывающей активности образованных ими иммунных комплексов.

В зависимости от уровня аутоантител больные были разделены на 4 группы (табл. 3). В 1-ю вошли пациенты, уровень АтТГ у которых оказался менее 80 МЕ/мл (что допускается у здоровых лиц), во 2-ю — пациенты с уровнем АтТГ 80—240 МЕ/мл, в 3-ю — 240—1600 МЕ/мл и в 4-ю — с уровнем АтТГ более 1600 МЕ/мл. Как видно из представленных данных, среди больных ДТЗ более 1/3 не имеют АтТГ. Если же антитела синтезируются, то преимущественно в низких и средних концентрациях. В отличие от больных ДТЗ в группе пациентов с АИТ наличие АтТГ отмечено почти у 80%, при этом преобладают лица со средним и высоким уровнем антител, т. е. для больных АИТ характерным признаком является более высокий уровень АтТГ.

Выявленная нами повышенная способность к спонтанной продукции ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также возрастание сывороточного уровня ИЛ-10 у обследованных нами пациентов, с одной стороны, свидетельствуют о том, что выработка данных цитокинов продолжается и на этапе уже развившегося поражения щитовидной железы. С другой стороны, вероятно, установленный таким образом дисбаланс цитокинов противоположно направленному действию может способствовать дальнейшему развитию аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Таблица 3

Уровень АтТГ в сыворотке больных АИТ и ДТЗ

Группа обследованных	Уровень АтТГ, МЕ/мл							
	< 80		80—240		240—1600		> 1600	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные АИТ	7	23,3	3	10,0	13	43,4	7	23,3
Больные ДТЗ	21	40,4	13	25,0	15	28,8	3	5,8

Выводы

1. При аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы отмечается значительное усиление способности к спонтанной продукции провоспалительных цитокинов — ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 клетками периферической крови, свидетельствующее о предсуществующей клеточной активации. Наряду с этим снижена их способность отвечать на индуктор *in vitro*, отражающая потенциальный ответ *in vivo* на антигенную стимуляцию. Синтез ИЛ-10 повышен как при ДТЗ, так и при АИТ.

2. Более выраженные нарушения цитокинпродуцирующей способности клеток периферической крови наряду с более активным образованием АТГ наблюдаются у больных АИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благосклонная Я. В., Кетлинский С. А., Красильникова Е. И. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 4. — С. 22—24.
2. Благосклонная Я. В., Бабенко А. Ю., Кетлинский С. А. и др. // Мед. иммунол. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 345—351.
3. Глазнова Т. В., Бубнова Л. Н., Мазуров В. И. // Мед. иммунол. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 257—270.
4. Климович В. Б., Руденко И. Я., Василевский Д. И., Львова О. А. // Мед. иммунол. — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 377—383.
5. Фрейдлин И. С. Иммунная система и ее дефекты. — СПб, 1998.
6. Ярилин А. А. // Иммунология. — 1996. — № 6. — С. 10—23.
7. Bassi V., Vitale M., Feliciello A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 1129—1135.
8. De la Vega J., Vilaplana J., Biro A. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1998. — Vol. 113. — P. 126—135.
9. Deuss U., Buscema M., Schumacher H., Winkelmann W. // Acta Endocrinol. — 1992. — Vol. 127. — P. 220—225.
10. Heuer M., Aust G., Ode-Hakim S. et al. // Thyroid. — 1996. — Vol. 6. — P. 97—106.
11. Itoh M., Uchimura K., Makino M. et al. // Cytokine. — 2000. — Vol. 12, N 6. — P. 688—693.
12. Jones B., Kwok C., Kung A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 4106—4110.
13. Kocjan T., Wraber B., Repnik U., Hojker S. // Pflügers Arch. Physiol. — 2000. — Vol. 440, N 5. — Suppl. — P. R94—R95.
14. Kung A., Lau K. // J. Mol. Endocrinol. — 1998. — Vol. 20, N 3. — P. 293—298.
15. Metcalfe R., Weetman A. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 40, N 1. — P. 67—72.
16. Okumura M., Hidaka Y., Matsuzuka F. et al. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9. — P. 333—339.
17. Paolieri F., Salmaso C., Battifora M. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1999. — Vol. 22, N 876. — P. 221—228.
18. Resetkova E., Morita T., Akasu F. et al. // Clin. Invest. Med. — 1993. — Vol. 16. — P. 256—264.
19. Valyasevi R., Jyonouchi S., Dutton C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 2. — P. 903—908.
20. Wakelkamp I., Gerding M., Van Der Meer J. // Clin. Exp. Immunol. — 2000. — Vol. 121, N 3. — P. 453—457.
21. Ward L., Fernandes G. // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2000. — Vol. 33. — P. 65—69.
22. Watson P., Pickerill A., Davies R., Weetman A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 355—360.

Поступила 10.09.02

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.447-008.64-06:[616.853+617.731-007.23+616.831]-036.1

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, Л. Д. Сорогина

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИПОПАРАТИРЕОЗ С ЭПИЛЕПСИЕЙ, АТРОФИЕЙ ЗРИТЕЛЬНЫХ НЕРВОВ И СИНДРОМОМ "ПУСТОГО" ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. И. А. Бондарь) Новосибирской государственной медицинской академии¹, Новосибирская государственная областная клиническая больница

Гипопаратиреоз — эндокринное заболевание, вызванное снижением секреции или действия паратормона (ПТГ). В подавляющем большинстве случаев клиницисты сталкиваются с гипопаратиреозом, возникшим вследствие повреждения или удаления парашитовидных желез при хирургических вмешательствах. Значительно реже встречается так называемый идиопатический гипопаратиреоз, который может быть обусловлен появлением аутоантител к ПТГ-продуцирующим клеткам либо генетическими дефектами синтеза или секреции ПТГ. Истинная частота этого заболевания неизвестна. По данным японских исследователей, она может составлять 7,2 случая на 1 млн населения [11].

Описано несколько наследственных синдромов, при которых идиопатический гипопаратиреоз сочетается с пороками развития, в том числе центральной нервной системы (ЦНС) [2]. Вместе с тем гипопаратиреоз сам по себе может быть причиной

поражения головного мозга, что усложняет дифференциальную диагностику. В данной статье мы приводим описание сложной патологии ЦНС, развившейся у больного с длительным идиопатическим гипопаратиреозом.

Больной П., 39 лет, поступил в клинику 16.02.02 с жалобами на приступы судорог, головные боли, снижение зрения. С 1981 г. страдает идиопатическим гипопаратиреозом. В первые годы заболевание проявлялось парестезиями и редкими, не чаще 1—2 раз в год, приступами тетании. Гипокальциемиию корректировали небольшими дозами таблетированных препаратов кальция. С 1990 г. наблюдалось постепенное учащение приступов судорог (до нескольких раз в неделю), возросла потребность в кальциевых препаратах (до 1000 мг кальция в сутки), к лечению был добавлен витамин D. Тогда же выявлена катаракта обоих глаз, по поводу которой в 1995 г. проведено оперативное лечение. С