дистанция ходьбы увеличилась на 525%. В это исследование было включено только 9 больных СД с облитерирующим атеросклерозом IIa стадии (т. е. с легкой ишемией). При проведении оценки эффективности препарата у большого числа больных с разными степенями ишемии в среднем получены меньшие цифры прироста величины безболевого расстояния: 87% [11], 60% [8] и 63% [14], что сравнимо с полученными нами результатами.

В работе С. Corsi и соавт. [6] отмечено повышение ПЛИ на фоне терапии сулодексидом. В нашем исследовании мы не получили достоверного изменения ПЛИ, так же как и в работе М. Velussi и соавт. [13]. Отсутствие увеличения ПЛИ на фоне значительного уменьшения клиники ишемии и увеличения дистанции безболевого ходьбы может свидетельствовать о влиянии препарата на кровоток в мелких сосудах, в частности в сосудах скелетных мышц [6].

Динамика коагулологических показателей на фоне применения сулодексидом изучена достаточно хорошо [4, 10, 11, 13]. В нашем исследовании достигнуто уменьшение уровня фибриногена на 20%, увеличение АЧТВ на 26% и достоверное увеличение ТВ (на 24%), что соответствует данным литературы. Мы также отметили гипополипидемический эффект препарата, однако более слабый, чем в исследованиях, проведенных другими авторами [2]. Вероятно, ослабление гипополипидемического действия связано с отсутствием компенсации СД у наших пациентов в течение курса терапии.

Выводы

1. Длительная (в течение 3,5 мес) терапия сулодексидом сопровождается уменьшением клини-

ческих симптомов ишемии у больных СД с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, увеличением дистанции безболевого ходьбы.

2. Сулодексид оказывает антитромботическое действие, что имеет значение в улучшении расстройств микроциркуляции и коррекции гиперкоагуляции у больных СД.

3. Применение сулодексидом у больных СД не вызывает развития побочных эффектов, улучшает показатели липидного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. // Кардиология. — 1996. — № 2. — С. 76—87.
2. Bonatumi F., Sarcina A., Bonadeo P. et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 1986. — Vol. 6, N 11. — P. 123—129.
3. Borreani B., Brizio L., Cianfanelli G. // Arch. Sci. Med. — 1993. — Vol. 152. — P. 21—24.
4. Castelluccio A., Bologna E. // Curr. med. Res. Opin. — 1991. — Vol. 12, N 5. — P. 325—330.
5. Ceriello A., Quatraro A., Marchi E. et al. // Diabet. Metabol. — 1993. — Vol. 19. — P. 225—229.
6. Corsi C., Bossi L., Cipriani C. et al. // J. int. med. Res. — 1985. — Vol. 13. — P. 40—47.
7. Palmieri G., Ambrosi G., Cantoni S. et al. // Curr. Ther. Res. — 1987. — Vol. 41, N 6. — P. 998—1009.
8. Parodi F. A., Cataldi L. // G. Gerontol. — 1985. — Vol. 33. — P. 237—242.
9. Petruzzellis V., Quaranta D., Florio T. // Biol. Med. — 1989. — Vol. 11. — P. 61—73.
10. Piva I., Lora L., Basso A. et al. // G. clin. Med. — 1985. — Vol. 66. — P. 37—45.
11. Utratova J., Mayer J., Elbi L. et al. // Vnitr. Lek. — 1993. — Vol. 39, N 6. — P. 575—580.
12. Van Wersch J. W. J., Westerhuis L. W. J. J., Venekamp W. J. R. R. // Haemostasis. — 1990. — Vol. 20. — P. 263—269.
13. Velussi M., Gernigoi A. M., Dapas F. et al. // Diabet. Nutr. Metab. — 1996. — N 9. — P. 53—58.

Поступила 02.04.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.379-008.64:616.155.2-074

А. А. Нелаева, И. А. Трошина, И. В. Медведева, Т. Д. Журавлева

О СОСТОЯНИИ МЕМБРАН ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

Кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии (зав. — проф. И. В. Медведева)
Государственной медицинской академии, Тюмень

Обследовано 120 пациентов (55 мужчин и 65 женщин) в возрасте 18—53 лет с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД). У 90 пациентов был диабетический кетоацидоз и у 30 больных — ИЗСД без осложнений. Длительность заболевания 1—20 лет, суточная доза инсулина $45 \pm 0,9$ ЕД. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Среди обследованных пациентов у 38 больных ИЗСД был умеренный кетоацидоз, 47 больных находились в состоянии декомпенсированного кетоацидоза или состоянии прекомы и 5 пациентов были в состоянии кетоацидотической комы. Определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность ферментов антирадикальной защиты, фосфолипидный состав и уровень холестерина в клеточных мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД. Результаты исследования показали активацию ПОЛ, нарушение фосфолипидного состава тромбоцитарных мембран, снижение активности ферментов антирадикальной защиты. Степень тяжести кетоацидоза, длительность заболевания, наличие сосудистых осложнений приводят к увеличению дестабилизации клеточных мембран тромбоцитов у больных ИЗСД.

A total of 120 patients (55 men and 65 women) aged 18-53 years with insulin-dependent diabetes mellitus were examined. Ninety patients presented with diabetic ketoacidosis and 30 without complications. The disease duration was 1-20 years, daily insulin dose 45 ± 0.9 U. Control group consisted of 30 normal subjects. In the ketoacidosis group, 38 patients had moderate ketoacidosis, 47 were in a state of decompensated ketoacidosis or precoma, and 5 in ketoacid coma. Lipid peroxidation (LPO) products, activities of antiradical defense enzymes, phospholipid composition, and cholesterol level of platelet membranes were measured in the patients. The results showed LPO activation, disturbed phospholipid composition of platelet membranes, and decreased activity of antiradical defense enzymes. The severity of ketoacidosis, disease duration, and vascular involvement lead to destabilization of platelet membranes in diabetics.

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является острым осложнением инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД). Летальность от диабетической комы по-прежнему остается высокой — от 1 до 40% [1, 10]. В США ДКА встречается у 14% всех госпитализированных больных диабетом, и эта величина остается постоянной в течение последних 20 лет [11, 12].

Тяжесть состояния при ДКА обусловлена резкой дегидратацией организма, декомпенсированным метаболическим ацидозом, выраженным дефицитом электролитов (калия, натрия, фосфора, магния и др.), гипоксией, гиперосмолярностью и нередко сопутствующим интеркуррентным заболеванием [1, 6]. Обучение больных, страдающих сахарным диабетом (СД), принципам самоконтроля и тактике поведения при неотложных состояниях позволило значительно снизить риск возникновения кетоацидоза (до 0,5–2% в год) [5]. Для ДКА характерны глубокие нарушения тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза [9]. В связи с выявлением в последние годы роли процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2], наличием связи между интенсивностью ПОЛ и уровнем тромбообразования представляет несомненный интерес исследование состояния мембран тромбоцитов у больных ИЗСД.

Материалы и методы

Обследовано 120 больных ИЗСД (55 мужчин и 65 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет, из них 90 пациентов с ДКА и 30 больных ИЗСД без осложнений. Продолжительность заболевания составила от 1 года до 20 лет, средняя потребность в инсулине — $45 \pm 0,9$ ЕД в сутки. Контролем служили 30 практически здоровых лиц. Среди обследованных больных ИЗСД 38 пациентов были в состоянии умеренного кетоацидоза, 47 больных — в стадии декомпенсированного кетоацидоза, или прекомы, и 5 человек — в состоянии кетоацидотической комы. Диагноз ИЗСД верифицировали с помощью определения уровня С-пептида.

Для выделения клинических стадий ДКА использовали классификацию М. И. Балаболкина [1].

Всем больным проведены полное клиническое и биохимическое обследование, контроль кислотно-щелочного состояния, в качестве критерия компенсации углеводного обмена использовали определение уровня гликированного гемоглобина

при помощи анализатора 1040 ("Boehringer Mannheim").

Для биохимических исследований использовали тромбоциты. Определение содержания основных фракций фосфолипидов (лизофосфатидилхолинов — ЛФХ, фосфатидилсеринов — ФС, сфингомиелинов — СМ, фосфатидилхолинов — ФХ, фосфатидилэтаноламинов — ФЭА и холестерина — ХС) клеточных мембран проводили методом тонкослойной хроматографии с использованием пластинок силуфол (Чехия). Содержание продуктов ПОЛ в клеточных мембранах определяли следующими методами: первичных — диеновых конъюгатов (ДК) — по И. Д. Стальной (1977 г.), конечных — шиффовых оснований (ШО) — по Ф. З. Меерсону и соавт. (1979 г.).

Исследование активности ферментов антирадикальной защиты в клеточных мембранах тромбоцитов проводили следующими методами: супероксиддисмутазы (СОД) — по В. С. Чумакову и Л. Ф. Осинской (1979 г.), каталазы — по Е. С. Асатиани (1969 г.). Исследование активности ферментов трансмембранного переноса ионов Na^+ -, K^+ -, Mg^{2+} - и Ca^{2+} -АТФаз клеточных мембран проводили, как описано в ряде работ (А. М. Казенов и соавт., 1984 г.; Reinila и соавт., 1982 г.).

Полученные результаты подвергли математической обработке методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ по статистической обработке информации (SPSS), а также пакета анализа Microsoft Excel на ЭВМ IBM PC (486 DX4). Достоверность выявляемых различий определяли по методу Фишера—Стьюдента, анализируя среднюю величину вариационного ряда (M), среднее квадратичное отклонение вариационного ряда (σ), среднюю ошибку среднего квадратичного отклонения (m). Результаты исследований обработаны также методом парного корреляционного анализа с использованием пакета программ "Статистика в медико-биологических исследованиях" и методами однофакторного дисперсионного и пошагового регрессионного анализа с использованием пакета программ.

Результаты и их обсуждение

Установлено достоверное увеличение в клеточных мембранах тромбоцитов содержания наиболее токсичных продуктов перекисидации — ДК, причем их уровень увеличивался по мере нарастания тяжести кетоацидоза (табл. 1). Наряду с этим

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ, активность антиоксидантных ферментов, активность ферментов трансмембранного транспорта ионов у больных ИЗСД в состоянии ДКА ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица ($n = 30$)	ИЗСД без осложнений ($n = 30$)	ИЗСД + умеренный ДКА ($n = 38$)	ИЗСД + декомпенсиро- ванный ДКА ($n = 47$)
ДК, нмоль/мл	$18,99 \pm 0,58$	$25,02 \pm 1,2^*$	$30,24 \pm 1,13^{**}$	$34,21 \pm 1,14^{***}$
ШО, усл. ед. фл.	$7,69 \pm 0,008$	$12,10 \pm 0,43^*$	$14,34 \pm 0,64^{**}$	$10,25 \pm 0,79^{**}, ***$
СОД, усл. ед. торможения/мг белка	$2,56 \pm 0,18$	$3,99 \pm 0,11^*$	$2,217 \pm 0,18^{**}$	$2,01 \pm 0,14^{**}$
Каталаза, мкмоль/мин/мг белка	$0,85 \pm 0,11$	$0,99 \pm 0,036^*$	$0,45 \pm 0,02^{**}$	$0,36 \pm 0,02^{**}, ***$
Na^+ -, K^+ -АТФаза, мкмоль/ч/мг белка	$0,108 \pm 0,009$	$0,139 \pm 0,038^*$	$0,106 \pm 0,01^{**}$	$0,102 \pm 0,03^{**}$
Mg^{2+} -АТФаза, мкмоль/ч/мг белка	$0,102 \pm 0,003$	$0,127 \pm 0,01^*$	$0,138 \pm 0,016$	$0,130 \pm 0,04^{***}$
Ca^{2+} -АТФаза, мкмоль/ч/мг белка	$0,324 \pm 0,024$	$0,336 \pm 0,06^*$	$0,337 \pm 0,012$	$0,290 \pm 0,02^{**}, ***$

Примечание. Здесь и в табл. 2: звездочки — достоверность ($p < 0,05$) различий: одна — у больных ИЗСД без осложнений с показателями здоровых; две — у больных ИЗСД с кетоацидозом с показателями у больных ИЗСД без осложнений; три — у больных ИЗСД с умеренным ДКА с показателями у больных ИЗСД с декомпенсированным ДКА.

уровень конечных продуктов свободнорадикального окисления — ШО — повышался у больных с умеренно выраженным кетоацидозом до $14,34 \pm 0,64$ усл. ед. фл. по сравнению с показателями больных ИЗСД без осложнений — $12,10 \pm 0,43$ усл. ед. фл. ($p < 0,01$). В стадии декомпенсированного ДКА отмечалась тенденция к снижению образования ШО ($p < 0,05$).

Полученные результаты, возможно, свидетельствуют о снижении резистентности мембран к окислительному стрессу, так как шиффообразование рядом авторов [8] рассматривается как защитный механизм, способствующий детоксикации первичных продуктов ПОЛ, оказывающих наибольшее повреждающее воздействие на мембрану. Нами выявлено также прогрессирующее снижение образования конечных продуктов ПОЛ при нарастании продолжительности заболевания и наличии сосудистых осложнений.

В последних работах установлено, что активация процессов ПОЛ у больных ИЗСД сопровождается нарушением активности антиоксидантных ферментов, причем отмечена неоднозначность этих изменений [5, 7]. В наших исследованиях у больных ИЗСД без осложнений выявлено повышение активности СОД ($3,99 \pm 0,11$ усл. ед. торможения/мг белка) и каталазы ($0,99 \pm 0,036$ мкмоль/мин/мг белка) по сравнению с показателями здоровых — $2,56 \pm 0,18$ усл. ед. торможения/мг белка и $0,85 \pm 0,11$ мкмоль/мин/мг белка соответственно ($p < 0,05$). При нарастании выраженности ДКА (в стадию умеренно выраженного кетоацидоза) установлено достоверное снижение активности СОД и каталазы по сравнению с показателями больных ИЗСД с неосложненным течением ($p < 0,001$). В стадии декомпенсированного ДКА обнаружено резкое (в 3 раза) снижение активности каталазы по сравнению с показателями больных ИЗСД с неосложненным течением ($p < 0,001$). У больных ИЗСД в состоянии диабетической комы показатели СОД и каталазы имели минимальные значения: $1,8 \pm 0,16$ усл. ед. торможения/мг белка и $0,301 \pm 0,04$ мкмоль/мин/мг белка соответственно.

Необходимо отметить выявленную обратную корреляционную зависимость между уровнем активности СОД и содержанием ДК в клеточных мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии ДКА ($r = -0,8$; $p < 0,01$), что свидетельствует о дисбалансе в системе ПОЛ—антиоксидантная система. В то же время установлено наличие обратной корреляционной зависимости активности каталазы от продолжительности заболевания обсуждаемой группы больных ИЗСД ($r = -0,7$; $p < 0,01$).

Дисбаланс в системе ПОЛ—антиоксидантная система в мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии ДКА изменяет функциональные параметры клеточных мембран, в частности транспортных АТФаз (см. табл. 1). Достоверно снижается активность Na^+ -, K^+ -АТФазы по мере нарастания тяжести ДКА ($p < 0,001$). Mg^{2+} -АТФаза имеет тенденцию к увеличению активности в стадию умеренного ДКА до $0,138 \pm 0,016$ мкмоль/ч/мг белка по сравнению со $127 \pm 0,01$ мкмоль/ч/мг белка у больных с неосложненным ИЗСД. В стадию декомпенсированного ДКА активность Mg^{2+} -АТФазы снижается, и наименьшая актив-

ность Mg^{2+} -АТФазы установлена в стадию диабетической комы — $0,125 \pm 0,04$ мкмоль/ч/мг белка. Установлено, что активность Ca^{2+} -АТФазы у больных ИЗСД без осложнений повышается до $0,336 \pm 0,06$ мкмоль/ч/мг белка по сравнению с показателями здоровых ($0,324 \pm 0,027$ мкмоль/ч/мг белка), возможно, компенсаторно. В стадию умеренно выраженного ДКА сохраняется тенденция к повышению активности Ca^{2+} -АТФазы, по мере нарастания тяжести ДКА установлено достоверное снижение показателей обсуждаемой АТФазы. У больных ИЗСД в состоянии диабетической комы уровень активности Ca^{2+} -АТФазы составил $0,217 \pm 0,12$ мкмоль/ч/мг белка.

Следующим этапом нашего исследования было изучение особенностей липидного состава мембран тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии ДКА. Мы получили достоверное снижение наиболее ненасыщенных фракций фосфолипидов — ФЭА и ФХ больных ИЗСД в состоянии ДКА, причем уменьшение этих фракций нарастало по мере усугубления тяжести ДКА при одновременном увеличении в клеточных мембранах фракции ЛФХ. Наибольшее содержание ЛФХ установлено в стадию декомпенсированного ДКА ($0,021 \pm 0,003$ ммоль/мл) и диабетической комы ($0,023 \pm 0,004$ ммоль/мл). Полученные изменения в составе фосфолипидов сопровождались увеличением содержания ХС в составе мембран тромбоцитов и увеличением коэффициента соотношения ХС/фосфолипиды. Активное накопление ХС в мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии ДКА имеет особое значение. Известно, что избыточное накопление ХС способствует существенным мембранным сдвигам, так как при этом нарушается одна из интегральных характеристик — соотношение ХС/фосфолипиды [3, 8], что в свою очередь приводит к увеличению "жесткости" мембраны, изменению активности ключевых ферментов трансмембранного переноса ионов, в частности ионов Ca^{2+} , являющегося вторичным посредником в активации тромбоцитов [4] (табл. 2).

Тесная связь между продуктами ПОЛ, активностью ферментов трансмембранного переноса ионов и фосфолипидным составом клеточных мембран тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии ДКА выражается в виде отрицательной корреляции между Na^{2+} -, K^+ -АТФазой и уровнем ДК ($r = -0,76$; $p < 0,05$). Наряду с этим у больных ИЗСД в состоянии ДКА установлена отрицательная корреляционная связь между активностью СОД и Mg^{2+} -АТФазой ($r = -0,49$; $p < 0,05$), между активностью СОД и Ca^{2+} -АТФазой ($r = -0,76$; $p < 0,05$). Эта связь — между активностью фермента антирадикальной защиты и уровнем ферментов трансмембранного транспорта ионов — обнаружена только у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза. Не исключено, что это обусловлено компенсаторным повышением активности обсуждаемых АТФаз у больных ИЗСД в состоянии метаболического стресса. Одновременно у больных ИЗСД в состоянии ДКА установлена достоверная корреляционная связь между фосфолипидами клеточных мембран тромбоцитов и активностью ферментов антиоксидантной защиты. Это прояв-

Содержание основных фракций фосфолипидов и ХС (в ммоль/л) в клеточных мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица ($n = 30$)	ИЗСД без осложнений ($n = 30$)	ИЗСД + умеренный ДКА ($n = 38$)	ИЗСД + декомпенсированный ДКА ($n = 47$)
ФЭА	0,038 ± 0,001	0,033 ± 0,002*	0,029 ± 0,004**	0,028 ± 0,004**
ФХ	0,063 ± 0,003	0,058 ± 0,009*	0,053 ± 0,002**	0,050 ± 0,003**
СМ	0,034 ± 0,002	0,032 ± 0,004	0,032 ± 0,0002	0,031 ± 0,004
ФС	0,017 ± 0,00	0,018 ± 0,008	0,018 ± 0,002	0,017 ± 0,001
ЛЛ	0,009 ± 0,003	0,012 ± 0,005*	0,017 ± 0,004**	0,021 ± 0,003**
ХС	0,247 ± 0,001	0,297 ± 0,006*	0,341 ± 0,003**	0,360 ± 0,003**
ХС/фосфолипиды	0,68 ± 0,02	0,86 ± 0,01*	0,95 ± 0,01**	0,99 ± 0,02**

ляется в виде связи между уровнем ФЭА и активностью СОД ($r = 0,68$; $p < 0,001$), между содержанием в клеточных мембранах ФЭА и активностью каталазы ($r = 0,65$; $p < 0,05$). Кроме того, у больных ИЗСД в состоянии ДКА установлена достоверная корреляционная связь между основными фосфолипидами клеточных мембран и содержанием ХС, а именно между ФХ и ФЭА ($r = 0,56$; $p < 0,05$), отрицательные корреляционные связи между содержанием ХС и ФЭА ($r = -0,71$; $p < 0,05$).

Выявленные корреляции у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза — еще одно свидетельство взаимосвязи и взаимообусловленности мембрано-дестабилизирующих процессов у больных ИЗСД.

Таким образом, особенностью мембрано-дестабилизирующих процессов, характерных только для больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза, являются весьма высокий уровень ДК, очень низкая активность каталазы и СОД при одновременном повышении активности ферментов трансмембранного переноса ионов — Mg^{2+} - и Ca^{2+} -АТФаз. В клеточных мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза происходят наиболее глубокие нарушения фосфолипидного состава с избыточным накоплением ХС и увеличением соотношения ХС/фосфолипиды, что, несомненно, оказывает неблагоприятное воздействие на структурно-функциональную организацию обсуждаемой популяции клеток крови.

Для объективной оценки характера взаимосвязи структурно-функциональных нарушений мембран тромбоцитов с клинической картиной мы использовали метод пошагового регрессионного анализа. Зависимыми переменными служили показатели структурно-функционального состояния мембран тромбоцитов больных ИЗСД. В качестве независимых переменных, характеризующих клиническую картину, в модель пошагового регрессионного анализа были включены следующие переменные: уровень $Hb A_{1c}$, изменения сосудов глазного дна, отягощенность наследственного анамнеза по СД, выраженность ацетонурии, длительность СД.

У больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза выявлена достоверная взаимосвязь показателей структурно-функциональной организации мембран тромбоцитов с клинической картиной заболевания. Установлено, что активность Na^{2+} -, K^{+} -АТФазы коррелирует с уровнем ацетонурии и изменениями на глазном дне, причем связь между активно-

стью Na^{+} , K^{+} -АТФазы и изменениями на глазном дне носит отрицательный характер. Изменения на глазном дне и уровень ацетонурии обуславливают 19% отклонений активности Na^{+} , K^{+} -АТФазы в мембранах тромбоцитов.

Уровень активности СОД у больных ИЗСД в состоянии умеренного кетоацидоза статистически достоверно взаимосвязан с длительностью СД. Длительность СД обуславливает 22% отклонений активности СОД у обсуждаемой группы больных ИЗСД. Уровень $Hb A_1$ и длительность СД оказывают статистически достоверное влияние на содержание ФС и поясняют 27% отклонений содержания этих фосфолипидов в клеточных мембранах тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза, причем взаимосвязь содержания ФС с длительностью СД носит отрицательный характер. Установлено, что уровень ФЭА также статистически достоверно взаимосвязан с длительностью СД (отрицательная взаимосвязь) и уровнем компенсации СД ($Hb A_{1c}$). Уровень $Hb A_{1c}$ и длительность ИЗСД обуславливают 32% отклонений обсуждаемого типа фосфолипидов в клеточных мембранах больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза.

Таким образом, пошаговый регрессионный анализ показателей структурно-функционального состояния клеточных мембран тромбоцитов с клиническими проявлениями ИЗСД в состоянии ДКА позволяет предполагать, что мембранопатологические изменения в клеточных мембранах в известной степени обусловлены клиническими проявлениями, в частности для больных ИЗСД в состоянии кетоацидоза показатели ПОЛ, активность ферментов антирадикальной защиты, фосфолипидный состав клеточных мембран во многом зависят от таких клинических проявлений, как декомпенсация диабета, наличие сосудистых осложнений и длительность диабета.

Выводы

1. ДКА — острое осложнение СД, способствующее активации ПОЛ, нарушению фосфолипидного состава мембран тромбоцитов и снижению антирадикальной защиты.

2. Выраженность дестабилизации клеточных мембран тромбоцитов у больных ИЗСД в состоянии ДКА зависит от степени тяжести кетоацидоза, длительности заболевания, наличия сосудистых осложнений.

1. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
2. Балашова Т. С., Голега Е. Н., Рудько И. А. и др. // Тер. арх. — 1993. — № 10. — С. 23—25.
3. Болдырев А. А. Введение в мембранологию. — М., 1990.
4. Бышевский А. Ш., Галан С. Л., Вакулин А. А. и др. // Науч. вестн. ТГУ. — 1997. — № 2. — С. 42—47.
5. Горелышева В. А. ПОЛ и состояние антиоксидантных ферментов у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994.
6. Демидова И. Ю. // Диабетогрфия. — 1996. — № 8. — С. 18.
7. Ержанова Ш. А. Клинико-биохимическая оценка антиоксидантной терапии у больных сахарным диабетом I типа: Дис. ... канд. мед. наук. — Караганда, 1994.
8. Нефропатии (Аспекты мембранологии) / Жмуров В. А., Крылов В. И., Кашуба Э. А., Чимаров В. М. — Тюмень, 1993.
9. Лисарская И. В. // Пробл. эндокринол. — 1987. — № 3. — С. 37—40.
10. Greene S. // Diabet. Young. — 1993. — Vol. 29, N 8. — P. 90—92.
11. Mortenseh H., Bentson J. // Ibid. — N 9. — P. 3—8.
12. Shade D. S., Eaton P. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 12, N 2. — P. 916—924.

Поступила 20.08.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998
УДК 616.441-092:612.017.11-078.33

Я. В. Благосклонная, С. А. Кетлинский, Е. И. Красильникова, А. Ю. Котов, А. Ю. Бабенко
**СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α И ИНТЕРЛЕЙКИНА-1
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Кафедра факультетской терапии (зав. — акад. РАМН В. А. Алмазов) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Приведены результаты исследования уровня тиреоидных гормонов, антител к тиреоглобулину, а также уровня цитокинов (фактора некроза опухоли α — TNF- α) и интерлейкина-1 (IL-1) у 14 больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и 6 больных с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото (АИТ). Пациентов с ДТЗ обследовали на фоне гипертиреоза, а пациентов с АИТ — на фоне эутиреоза. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между содержанием TNF- α и уровнем тиреоидных гормонов крови, причем при гипертиреозе отмечается отрицательная корреляция, а при эутиреозе — положительная. Кроме того, у больных с АИТ отмечается прямая корреляция между уровнем TNF- α и титром антител к тиреоглобулину в сыворотке крови. Повышения сывороточного уровня IL-1 не обнаружено. Подчеркивается необходимость учитывать уровень тиреоидных гормонов в крови при изучении иммунного статуса больных. Представленные результаты подтверждают имеющиеся предположения о важной роли цитокинов в иммунопатогенезе таких аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, как ДТЗ и АИТ.

Thyroid hormones, antibodies to thyroglobulin, and cytokines tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 1 (IL-1) were measured in 14 patients with diffuse toxic goiter (DTG) and 6 patients with Hashimoto's autoimmune thyroiditis (AIT). Patients with DTG were examined in the presence of hyperthyrosis and those with AIT in the presence of euthyrosis. The data indicate a relationship between the levels of TNF- α and thyroid hormones: negative correlation in hyperthyrosis and positive in euthyrosis. In addition, patients with AIT develop a direct correlation between TNF- α and serum titer of anti-thyroglobulin antibodies. Serum level of IL-1 do not increase. The results of this study confirm the hypothesis about important role of cytokines in pathogenesis of autoimmune diseases of the thyroid, namely, DTG and AIT.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) и аутоиммунный тиреоидит Хашимото (АИТ) относятся к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы. Иммунопатологические механизмы этих заболеваний в последние годы интенсивно изучаются. Не вызывает сомнения роль антител к компонентам мембраны тироцитов, влияние экзогенных агентов (вирусы, *Yersinia enterocolica*, токсины), значение генетической предрасположенности. Установлено, что генетический дефект состоит в нарушении антигенраспознающей функции иммунокомпетентных клеток (АРС) и, возможно, в изменении свойств клеток тиреоидного эпителия, которые при этих заболеваниях проявляют способность к экспрессии на поверхности антигенов II класса HLA (а при АИТ — и антигенов I класса) и присутствию в комплексе с ними собственных антигенов тироцита (рецептора тиреотропного гормона — ТТГ, тиреоглобулина, пероксидазы). Экзогенный агент индуцирует иммунный ответ, но наличие в его составе перекрестных антигенов с компонентами мембраны тироцита и на-

рушение антигенраспознающих свойств АРС приводит к выработке иммунного ответа на тиреоидные антигены (продукция антител). Эти антитела при ДТЗ стимулируют рецептор ТТГ, индуцируя гиперфункцию тироцитов, а при АИТ оказывают в основном цитолитическое действие.

В настоящее время получены данные о том, что при контакте с антигеном происходит активация АРС (Т-лимфоцитов и макрофагов/моноцитов (Мф/Мн)) с последующей выработкой ими биологически активных веществ — цитокинов (γ -интерферона — γ -IFN), интерлейкина-2 (IL-2) и фактора некроза опухоли α (TNF- α). Эти цитокины играют важную роль в стимуляции аутоиммунного процесса в щитовидной железе. Так, γ -IFN индуцирует экспрессию II класса HLA на мембранах тироцитов [5—7, 12] с наличием собственных антигенов тироцита и активацией внутриклеточных CD4+Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, с последующей выработкой антител к представленным антигенам [5]. IL-2 отводится важная роль в преодолении иммунологической аутоотолерантно-