

© Т. И. РОДИОНОВА, М. А. КОСТЕНКО. 2003

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.611-07:616.153.915-39

Т. И. Родионова, М. А. Костенко

ИЗМЕНЕНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ДИФфуЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Т. И. Родионова) СГМУ

Исследованы уровни перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной активности плазмы (ААП) у 96 женщин в возрасте от 20 до 40 лет с тяжелой формой диффузного токсического зоба (ДТЗ, болезнь Грейвса) и в контрольной группе здоровых лиц, сопоставимой по возрасту. Установлено, что у больных с ДТЗ наблюдается повышение процессов ПОЛ и ААП ($p < 0,05$). Выявлена зависимость между степенью нарушения ААП и частотой возникновения отдельных симптомов ДТЗ, прежде всего признаков поражения сердечно-сосудистой системы. Установлено, что между длительностью ДТЗ и состоянием ПОЛ и ААП имеются четкие взаимосвязи. Все пациентки были разделены на 3 группы. Пациенткам 1-й группы ($n = 32$) наряду со стандартной терапией назначали триметазидин по 60 мг/сут в течение 1 мес, пациенткам 2-й группы ($n = 34$) — α -токоферол 0,1 в течение 1 мес. Пациентки 3-й группы ($n = 30$) получали стандартную тиреостатическую терапию препаратами меркаптоимидазола. Было установлено, что назначение препаратов с антиоксидантным механизмом действия приводит к нормализации уровня продуктов ПОЛ и ААП у пациенток с ДТЗ и обеспечивает более раннее по сравнению с контролем исчезновение клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы. При назначении триметазидина наблюдается более ранний эффект по сравнению с α -токоферолом (в среднем на 3–4-й неделе лечения).

Lipid peroxidation (LPO) and antioxidative plasma activity (APA) were examined in 96 female patients with severe diffuse toxic goiter (DTG, Graves' disease) whose age was 20 to 40 years and in a control group of healthy individuals, matched by age. The patients with DTG were found to have enhanced LPO and APA ($p < 0.05$). There was a correlation between the degree of impaired APA and the incidence of some symptoms of DTG, primarily the signs of cardiovascular lesion. Clear relationships were found between the duration of DTG and the status of LPO and APA. All the patients were divided into 3 groups. In addition to the conventional therapy, trimethasidine, 60 mg/day, was given to Group 1 patients ($n = 32$) for a month. Group 2 patients ($n = 34$) took α -tocopherol for a month. Group 3 patients ($n = 30$) received the routine thyrostatic therapy with mercaptoimidazole drugs. The use of drugs with antioxidative mechanism of action was found to result in the normalization of the levels of LPO products and APA in patients with DTG and to ensure earlier disappearance of the clinical signs of cardiovascular lesion than in the controls. Trimethasidine showed an earlier effect (on the average, by 3–4 weeks of therapy) than did α -tocopherol.

Токсическое действие избытка гормонов щитовидной железы (ЩЖ) приводит к поражению практически всех органов и систем, прежде всего сердечно-сосудистой системы [1, 3]. Сердце — это орган, чувствительный к действию гормонов ЩЖ, и изменения в его работе могут быть обнаружены даже при небольших отклонениях плазменных концентраций тиреоидных гормонов (ТГ) от нормы. У большинства пациентов поражение сердечно-сосудистой системы обратимо на фоне одной тиреостатической терапии. Однако у ряда больных даже при достижении эутиреоза могут сохраняться мерцательная аритмия, артериальная гипертензия, нарушение процессов реполяризации желудочков.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов последних лет позволили выявить почти универсальный компонент метаболических нарушений при различных сердечно-сосудистых заболеваниях: повышение уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ). Гипертиреоз увеличивает чувствительность сердца к изменению уровня ПОЛ, даже если этот показатель остается в пределах нормы [8, 9]. Выявлена повышенная чувствительность сердца к липоперекисям как в основном состоянии, так и при условии дополнительного оксидативного стресса [8]. Гипертиреоз облегчает процессы ПОЛ в кардиомиоцитах через измененную регуляцию сердечной карнитинпальмитилтрансферазы [11]. По данным многочисленных исследований последних лет [2, 4, 9, 11, 15, 20],

на фоне гиперфункции ЩЖ в экспериментах на животных выявлено увеличение концентрации липоперекисей в кардиомиоцитах. В миокарде обнаружено увеличение уровня митохондриальной супероксиддисмутазы и оксидативных маркеров, снижение уровня глутатионпероксидазы [12]. Назначение витамина Е крысам с гипертиреозом приводило к уменьшению уровня ПОЛ и восприимчивости к оксидативному напряжению [5, 7]. Таким образом, Р. Venditti и соавт. [19] сделали вывод о том, что действие ТГ на сердечную мышцу по крайней мере отчасти реализуется посредством мембранной модификации, вызванной свободнорадикальным механизмом. Изменения в системе антиоксидантной защиты у пациентов с тиреотоксической миокардиодистрофией могут быть связаны с модификацией белков (особенно белков саркоплазматической мембраны), которая обнаруживается на фоне гипоксии миокарда [7]. Данные исследования проведены в эксперименте на животных. Клинических наблюдений, посвященных исследованию антиоксидантной системы у больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ), мы не обнаружили.

Целью работы было изучить влияние нарушений в системе антиоксидантной защиты на развитие поражения сердечно-сосудистой системы у больных с ДТЗ и предложить оптимальные методы коррекции выявленных изменений.

Материалы и методы

Обследовано 96 женщин в возрасте от 20 до 40 лет с тяжелой формой ДТЗ, диагностированного в соответствии со стандартными клиническими, инструментальными и биохимическими критериями. Из исследования исключены больные старше 40 лет, пациентки с сопутствующей патологией сердца, печени, почек, беременные. Уровень ПОЛ, антиоксидантной активности плазмы (ААП) исследовали методом активированной хемилюминесценции на аппарате ХЛГ-1, дающим возможность получить интегральный количественный показатель уровня или интенсивности ПОЛ как результирующего вектора соотношения оксидантной и антиоксидантной систем, выражаемый светосуммой в импульсах в секунду. Уровень интенсивности ААП выражали в процентах. Уровень T_3 , T_4 , ТТГ исследовали методом ИФА. До начала терапии уровень ПОЛ, ААП, ТГ, ТТГ исследовали у 96 пациенток с тяжелой формой ДТЗ и в контрольной группе, состоящей из 20 здоровых женщин. Кроме того, у пациенток с ДТЗ уровень ПОЛ и ААП исследовали в динамике 1 раз в 2 нед на фоне проводимой терапии. Все больные были разделены на 3 группы. Пациенткам 1-й группы ($n = 32$) наряду со стандартной терапией назначали триметазидин в течение 1 мес в средней терапевтической дозе (60 мг/сут). Пациентки 2-й группы ($n = 34$) наряду с препаратами группы меркаптоимидазола, β -адреноблокаторами, седативными средствами получали в течение 1 мес α -токоферол. Пациентки 3-й группы ($n = 30$) получали стандартную тиреостатическую терапию препаратами меркаптоимидазола. Тяжесть клинических и лабораторных признаков течения ДТЗ в выделенных группах перед началом лечения была сопоставима.

Результаты и их обсуждение

При исследовании уровня ПОЛ и ААП до начала терапии в группе больных с ДТЗ и в контрольной группе получены следующие данные (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у больных с ДТЗ наблюдается повышение уровня ПОЛ и ААП ($p < 0,05$). Учитывая возможную роль избытка ТГ в усилении процессов катаболизма, нами было проанализировано состояние ПОЛ и ААП у больных с различным уровнем T_3 , T_4 , ТТГ. В соответствии с выявленным до начала лечения уровнем ТГ все больные были разделены на группы с незначительным, умеренным и значительным повышением уровня T_3 и T_4 и снижением уровня ТТГ сыворотки крови. В

выделенных группах исследовали уровень ААП и ПОЛ (табл. 2).

Данные, представленные в табл. 2, указывают на то, что умеренное увеличение уровня ПОЛ и снижение ААП наблюдается у больных на фоне повышения уровня T_3 , T_4 и снижения уровня ТТГ сыворотки крови. Однако корреляционной зависимости выявлено не было. При анализе соотношений между уровнем ПОЛ, ААП и частотой развития различных клинических симптомов ДТЗ были получены следующие данные. Нарушение процессов ПОЛ, ААП имеет определенную взаимосвязь с частотой возникновения ряда клинических проявлений ДТЗ. Наиболее сильная зависимость обнаружена между уровнем ПОЛ (r_1), ААП (r_2) и частотой возникновения отдельных кардиальных симптомов ДТЗ, таких как диспноэ ($r_1 = 0,75$; $r_2 = 0,68$), стенокардитические боли ($r_1 = 0,69$; $r_2 = 0,74$), постоянная мерцательная аритмия ($r_1 = 0,67$; $r_2 = 0,82$), желудочковая ($r_1 = 0,77$; $r_2 = 0,79$) и наджелудочковая ($r_1 = 0,78$; $r_2 = 0,82$) экстрасистолия, сердечная недостаточность ($r_1 = 0,78$; $r_2 = 0,78$), синдром ранней реполяризации желудочков ($r_1 = 0,66$; $r_2 = 0,76$).

При анализе зависимости состояния ПОЛ и ААП от длительности заболевания было установлено, что с увеличением продолжительности существования ДТЗ наблюдается постепенное увеличение уровня ПОЛ. При краткосрочном гипертиреозе (до 1 года) выявлен нормальный или умеренно повышенный уровень ПОЛ, при продолжительности тиреотоксикоза более 1 года — уже значительное повышение уровня ПОЛ. При исследовании зависимости состояния ААП у больных ДТЗ от продолжительности тиреотоксикоза отмечены обратные соотношения. При краткосрочном (до 3–6 мес) тиреотоксикозе ААП, как правило, в пределах нормы или умеренно повышена — до $35,4 \pm 5,1\%$ ($p > 0,05$). При продолжительности тиреотоксикоза от 3 мес до 1 года наблюдается значительное (до $50,6 \pm 7,2\%$) увеличение уровня ААП (различия с группой здоровых лиц статистически значимы; $p < 0,05$). При анализе уровня ААП у больных с продолжительностью тиреотоксикоза более 1 года установлено постепенное снижение этого показателя до $15,2 \pm 4,7\%$. При продолжительности тиреотоксикоза более 2 лет у всех пациенток было выявлено значимое ($p < 0,05$) снижение уровня ААП по сравнению с нормой и группой больных с меньшей продолжительностью заболевания (см. рисунок). Полученные результаты показывают, что между длительностью ДТЗ и состоянием ПОЛ и ААП имеются отчетливые взаимосвязи. Установлено, что наиболее выраженные изменения антиоксидантной защиты у больных с ДТЗ формируются через 1–2 года болезни.

В связи с этим возникает вопрос о необходимости медикаментозной коррекции нарушений в системе ПОЛ в ходе комплексного лечения больных с ДТЗ.

Нами было изучено влияние препаратов с антиоксидантной активностью на результаты лечения ДТЗ, гемодинамические показатели, сроки достижения состояния медикаментозного эутиреоза. В

Таблица 1

Изменение уровня ПОЛ и ААП у больных с ДТЗ

Показатель	Контрольная группа ($n = 20$)	Больные с ДТЗ ($n = 96$)
ПОЛ, имп/с	750 ± 150	$1400 \pm 200^*$
ААП, %	24 ± 9	$44 \pm 29^*$

Примечание. * — различия показателей в двух исследуемых группах статистически значимы ($p < 0,05$).

Соотношение уровней ПОЛ, ААП и ТТГ

Показатель	Т ₃ , нмоль/л			Т ₄ , нмоль/л			ТТГ, мкЕ/мл		
	3,8–5,5 (n = 34)	5,6–7,0 (n = 33)	> 7,0 (n = 29)	160–190 (n = 29)	191–230 (n = 36)	> 230 (n = 31)	0,3–0,5 (n = 32)	0,1–0,3 (n = 34)	< 0,1 (n = 30)
ПОЛ, имп/с	961 ± 45	1135 ± 54*	1256 ± 88**	1031 ± 56	1323 ± 86**	1457 ± 98**	1024 ± 65	1196 ± 84*	1354 ± 86**
ААП, %	46,2 ± 13,6	36,2 ± 12*	28,7 ± 10*	46,5 ± 9,6	35,2 ± 16**	13,5 ± 12,4**	38,4 ± 11,9	25,1 ± 9,6*	26,1 ± 8,7**

Примечание. Звездочка — достоверность ($p > 0,05$) различий: одна — с умеренным повышением уровня Т₃ и снижением уровня ТТГ; две — с повышением уровня Т₃, Т₄ и снижением уровня ТТГ.

качестве антиоксидантов выбраны препараты с различным механизмом действия на ПОЛ: α -токоферол как "эталонный" антиоксидант и триметазидин (предуктал). α -Токоферол является антиоксидантом с неферментативным механизмом действия, действующим по механизму обрыва цепи. Триметазидин является косвенным антиоксидантом, т. е. непосредственно не взаимодействует со свободными радикалами плазмы, однако увеличивает активность глутатионпероксидазы — фермента, уровень которого снижен у пациентов с ДТЗ, что подтверждается данными ряда исследований [17, 18].

У пациенток 1-й группы, получавших триметазидин в сочетании со стандартной терапией тиреотоксикоза, снижение уровня ПОЛ происходило уже на 3–4-й неделе лечения. При этом у 89% больных 1-й группы на 5–6-й неделе проводимой терапии отмечена нормализация показателей ПОЛ и ААП. У больных 2-й группы, получавших в качестве дополнительной терапии α -токоферол, также наблюдалась нормализация ПОЛ и ААП (81% больных), однако под влиянием α -токоферола это происходило несколько позже, на 5–6-й неделе лечения. По результатам проведенного исследования было установлено, что у пациенток 3-й группы, не получавших дополнительной терапии, на фоне лечения достоверно снижался уровень ПОЛ ($p < 0,03$) и повышался уровень ААП ($p < 0,04$), однако снижение уровня ПОЛ и повышение уровня ААП в этой группе происходило только на 5–6-й неделе. Кроме того, у большинства (58%) больных даже на 5–6-й неделе лечения сохранялся умеренно повышенный уровень ПОЛ и сниженный уровень ААП, несмотря на достигнутое состояние медикаментозного эутиреоза.

Таким образом, установлено, что назначение препаратов с антиоксидантным механизмом дейст-

вия приводит к нормализации уровня продуктов ПОЛ и ААП у пациенток с ДТЗ. Более ранний эффект (в среднем на 3–4-й неделе лечения) наблюдается при назначении триметазидина. Полученные нами данные о том, что кардиальные симптомы на фоне назначения антиоксидантных препаратов исчезают быстрее, заставили нас детально проанализировать взаимосвязь различных ультразвуковых показателей, характеризующих состояние миокарда и сердечной деятельности у больных с ДТЗ, с состоянием антиоксидантной системы. Выявлена положительная корреляция между уровнем ПОЛ и такими показателями эхокардиографии, как толщина межжелудочковой перегородки ($r = 0,87$), толщина задней стенки левого желудочка ($r = 0,78$), в меньшей степени — с диаметром правого предсердия ($r = 0,67$). Между этими же показателями эхокардиографии и уровнем ААП установлена отрицательная взаимосвязь. Таким образом, наличие корреляционной зависимости между показателями ПОЛ и ААП и ультразвуковыми признаками, характеризующими состояние сердечной мышцы, в ходе лечения ДТЗ может служить косвенным признаком значимости ПОЛ в формировании миокардиодистрофии у больных с ДТЗ.

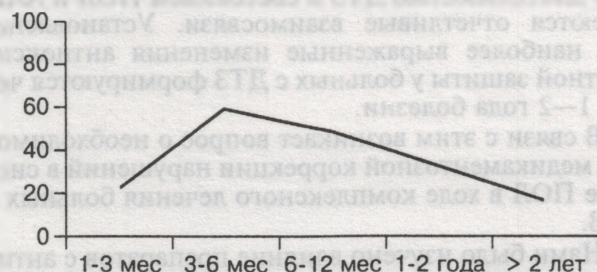
Выводы

1. У больных с ДТЗ при продолжительности заболевания более 6 мес выявлено увеличение уровня ПОЛ сыворотки крови; при продолжительности заболевания более 1 года, помимо увеличения уровня ПОЛ, отмечено снижение уровня ААП.

2. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем ПОЛ, ААП и частотой возникновения отдельных кардиальных симптомов ДТЗ, таких как диспноэ, кардиалгии, постоянная мерцательная аритмия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность, синдром ранней реполяризации желудочков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зефирова Г. С. Заболевания щитовидной железы. — М., 1999. — С. 32–40.
2. Лецинский Л. Д. // Топ Медицина. — 1998. — № 4.
3. Славина Л. С. // Тер. арх. — 1989. — № 10. — С. 87–93.
4. Asayama K., Kato K. // Free Rad. Biol. Med. — 1990. — Vol. 8, N 3. — P. 293–303.
5. Durot J., Maupoil V., Ponsard B. et al. // Ibid. — 2000. — Vol. 29, N 9. — P. 846–857.
6. Fadel B., Ellahham S., Ringel M. D. et al. // J. Clin. Cardiol. — 2000. — Vol. 23. — P. 402–408.



Зависимость уровня ААП от продолжительности ДТЗ.

По оси ординат — уровень ААП (в %); по оси абсцисс — длительность заболевания.

7. Fayadant L., Niccoli-Sire P., Lanet J., Franc J. L. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 4. — P. 96.
8. Gredilla R., Barja G., Lopez-Torres M. // Free Rad. Res. — 2001. — Vol. 35, N 4. — P. 417–425.
9. Herrero A., Portero-Otin M., Bellmunt M. J. et al. // Mech. Ageing Dev. — 2001. — Vol. 122, N 4. — P. 427–443.
10. Kawasaki Y., Umemura T., Saito M. et al. // J. Toxicol. Sci. — 1998. — Vol. 23, N 1. — P. 53–68.
11. Kocic R., Kocic G., Pavlovic D. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 4. — P. 41.
12. Lopez-Torres M., Romero M., Barja G. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2000. — Vol. 168, N 1–2. — P. 127–134.
13. Mezzetti A., Zuliani G., Romano F. et al. // J. Am. Geriatr. Soc. — 2001. — Vol. 49, N 5. — P. 533–537.
14. Pavlovic D., Kocic R., Kocic G. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 4. — P. 41.
15. Shinohara R., Mano T., Nagasaka A. et al. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 164, N 1. — P. 97–102.
16. Sugden M. C., Priestman D. A., Orfali K. A., Holness M. J. // Horm. Metab. Res. — 1999. — Vol. 31, N 5. — P. 300–306.
17. Sundaram V., Hanna A. N., Koneru L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — Suppl. 10. — P. 3421–3424.
18. Tsutsui H. // Intern. Med. — 2001. — Vol. 40, N 12. — P. 1177–1182.
19. Venditti P., De Leo T., Di Meo S. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1998. — Vol. 142, N 1–2. — P. 15–23.
20. Wajdowicz A., Dabros W., Laczek M. // Pol. J. Pathol. — 1996. — Vol. 47, N 3. — P. 127–133.

Поступила 04.01.03

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-006.6-036.1

А. А. Ильин, П. О. Румянцев, П. А. Исаев, В. С. Медведев, Б. М. Втюрин,
Б. Я. Дроздовский, П. И. Гарбузов

СПОРАДИЧЕСКИЙ И СЕМЕЙНЫЙ ВАРИАНТЫ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ШИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Медуллярный рак щитовидной железы (МРШЖ) был впервые описан в 1951 г. R. Horn [8]. В 1959 г. J. Hazard и соавт. [6] детализировали гистологическое строение этих опухолей и ввели сам термин "медуллярный рак щитовидной железы". E. Williams [17] определил, что эта форма рака развивается из парافолликулярных клеток (С-клеток).

МРШЖ составляет 5–10% от всех наблюдений рака щитовидной железы (РШЖ) и может быть спорадическим или семейным (табл. 1) [13]. Соотношение мужчин и женщин при обеих формах МРШЖ близко к 1:1,5. Семейный МРШЖ — генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Он может быть либо составной частью синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН-2а или МЭН-2б), либо изолированным заболеванием без сочетания с другими эндокринопатиями. Наследственные формы чаще проявляются до 35-летнего возраста. У этих больных практически всегда имеется двустороннее поражение щитовидной железы (ШЖ) с множественными опухолевыми фокусами, располагающимися, как правило, в верхней части органа. Кроме того, микроскопически в обеих долях выявляются участки гиперплазии С-клеток.

Спорадический МРШЖ развивается обычно у пациентов в возрасте старше 40–50 лет и характеризуется как однофокусное поражение ШЖ.

МРШЖ отличается большей агрессивностью и худшим прогнозом по сравнению с другими формами дифференцированного РШЖ из А- или В-клеток. Выход опухоли за пределы капсулы ШЖ, наличие отдаленных метастазов и возраст пациентов старше 55–60 лет являются факторами, оказывающими наибольшее неблагоприятное влияние на выживание больных [14]. К показателям, существенно ухудшающим прогноз заболевания, относят наличие экстракapsулярной инвазии, мужской пол пациентов, отсутствие включений амилоида, случаи, когда менее 50% клеток опухоли синтезируют кальцитонин, сохранение повышенного уровня кальцитонина после оперативного лечения [1, 4]. По существу единственным эффективным способом лечения является хирургический, причем многие авторы особо подчеркивают необходимость выполнения тиреоидэктомии как начального лечения МРШЖ [5]. Гормональная терапия (тироксин) после оперативного лечения проводится только в замещающих целях.

В клинике МРНЦ РАМН с 1980 по 1999 г. проведено обследование и лечение 49 пациентов с МРШЖ. Возраст больных колебался от 11 лет до 71 года, составляя в среднем 49 лет 6 мес. Мужчин было 17, женщин — 32 (соотношение 1:1,9). У 12 (24,5%) пациентов диагностирована семейная форма МРШЖ. Период наблюдения за больными колебался от 6 мес до 20 лет и

Таблица 1

Классификация форм МРШЖ

• Спорадические опухоли	≈75%
• Семейные формы	≈25%
Семейный МРШЖ	≈65%
Синдром МЭН-2а	≈30%
— МРШЖ	
— феохромоцитомы	
— аденомы паращитовидных желез	
Синдром МЭН-2б	≈5%
— МРШЖ	
— феохромоцитомы	
— марфаноидный фенотип	
— невриномы	

Таблица 2

Распределение больных с МРШЖ в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Распространенность опухолевого процесса	T1	T2	T3	T4	Tx	Всего
N0	3	10	4	—	1	18 (36)
N1a	2	—	3	5	—	10 (20,3)
N1b	—	3	5	11	2	21 (43)
Итого...	5 (10,3)	13 (26,5)	12 (24,5)	16 (32,7)	3 (6)	49

Примечание. В скобках — процент.