

**М. А. БАРАБАНОВА, Е. М. ИВАНОВА, О. В. СТОЯНОВА,
Т. А. ПЕТРОПАВЛОВСКАЯ, Г. Г. МУЗЛАЕВ**

ТИПОВЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ЛИПИДНЫМИ И ЭНДОКРИННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

*Кафедра нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС
ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. 252-85-82. E-mail: barabanova.m@Gmail.com*

Проанализировано 105 клинических наблюдений больных с рассеянным склерозом (РС), ремитирующим типом течения легкой, средней и тяжелой степени тяжести. У 25 больных выявили эндокринные нарушения: гиперкортизолемию, гиперпролактинемию, гипотироксинемию и увеличение содержания тиреотропного гормона, сопровождающиеся изменением структуры кристаллограмм сыворотки крови (СК). Типичным являлось наличие ветвящихся ламелей, скелетных папоротникообразных кристаллов и специфических лентовидных кристаллов в виде длинных изогнутых веретенообразных пластин с регулярными осями. У 28 (26,7%) больных было выявлено нарушение липидного обмена: гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, характеризующиеся определенными микроморфотипами кристаллограмм СК. Последние представлены радиально-лучевыми сферолитами и их реликтами, коротко разветвленными дендритами и спутанно-волокнистыми агрегатами.

Ключевые слова: рассеянный склероз, холестерин, триглицериды, кортизол, пролактин, тироксин, сыворотки крови, кристаллографическая структура.

M. A. BARABANOVA, E. M. IVANOVA, O. V. STOYANOVA, T. A. PETROPAVLOVSKAYA, G. G. MUZLAEV

TYPICAL METABOLIC BLOOD SERUM STRUCTURES IN PATIENTS WITH LIPID AND ENDOCRINOLOGIC DISORDERS ASSOCIATED MULTIPLE SCLEROSIS

*Department of nervous system diseases and neurosurgery
GBOU VPO KUBGMU Minzdrava of Russia,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4, tel. 252-85-82. E-mail: barabanova.m@Gmail.com*

We analyzed one hundred five (105) cases of light, moderate and severe relapsing remittent multiple sclerosis (MS). In 25 patients such endocrinologic deviations as hypercortisolemia, hyperprolactinaemia, hyperthyroxinaemia and augmented thyroid-stimulating hormone levels were found, that was accompanied by the changes in the blood serum (BS) crystallograms' structure. Typical findings were the presence of the branching lamellas, the skeletal fern-like crystals and the specific ribbon-like crystals in the pattern of the long curved spindle-shaped plaques with regular axes. Such lipid metabolism disorders as hypercholesterolemia, hypertriglyceridaemia characterized by the definite BS crystallograms micromorphotypes were found in 28 (26,7%) patients. The last-ones are presented by the radial-ray spherulites and their relicts and the short branched dendrites and tangled fibrous aggregates.

Key words: multiple sclerosis, cholesterol, triglycerides, cortisol, prolactin, thyroxine, blood serum, crystallographic structure.

Введение

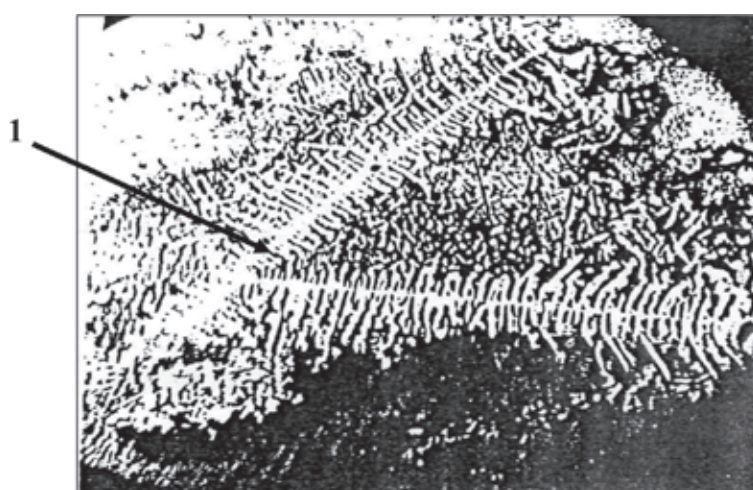
Рассеянный склероз (РС), самое распространенное демиелинизирующее заболевание, является мультифакториальным, и его развитие обусловлено взаимодействием факторов внешней среды (вируса и/или другого патогена и географических факторов) и наследственной предрасположенностью, реализуемой полигенной системой, которая включает особенности иммунного ответа и определенного типа метаболизма [4, 6]. В настоящее время доказано не только поражение нервной, иммунологической систем при РС [3, 7, 10], но и наличие экстракраневральной патологии в виде эндокринной – метаболических нарушений. В механизмах формирования демиелинизирующего процесса при РС

большое значение имеют и нарушения метаболизма миелина [5]. При изучении патогенетических механизмов и клиники рассеянного склероза ряд исследователей уделяли внимание определению уровня липидов в плазме крови как показателя нарушения метаболизма миелина. В период обострения, при быстром прогрессировании заболевания, зарегистрированы повышение уровня фракций холестерина, триглицеридов и фосфолипидов и уменьшение показателей в период ремиссии [1]. Механизмы развития эндокринных нарушений при РС сложны и до конца не изучены. В первую очередь нарушения происходят в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и системы «тимус – кора надпочечников» [5]. Гормоны гипофиза,

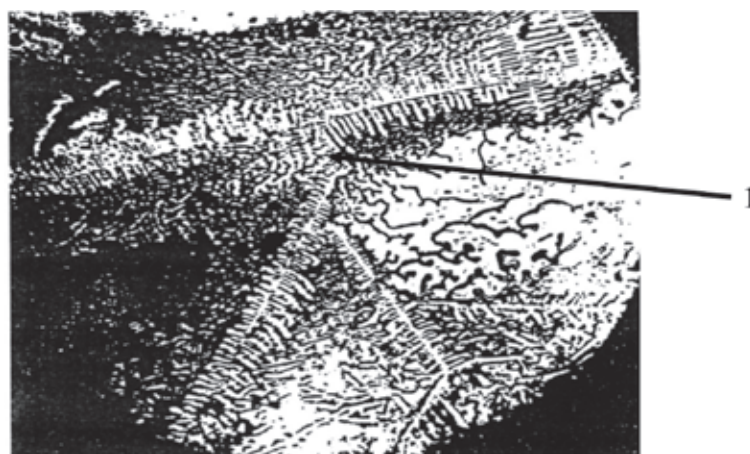
надпочечников, щитовидной и половых желез способны прямо регулировать активность воспалительных и аутоиммунных реакций. Поскольку в ликворе содержатся активированные антитела в превышающих пределы норм, возрастает риск аутоагрессии к секретирующим клеткам эндокринной системы. На практике часто можно встретить РС, ассоциированный с сахарным диабетом, аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Аддисона, гипоталамическим синдромом [11, 13]. Методом качественного определения различных биохимических показателей в биологических жидкостях, в том числе в сыворотке крови, по их кристаллографическим признакам, изменения которых отражают глубину дегенеративных расстройств, является кристаллографический метод исследования. С этих позиций представляется важным тот факт, что рядом автором установлена корреляционная зависимость между нарушением кристаллической структуры (КС) сыворотки крови (СК), тяжестью, давностью заболевания и выраженностью метаболических расстройств при различных аутоиммунных процессах и заболеваниях внутренних органов [8, 9]. В связи с чем наше исследование было посвящено изучению структурно-метаболической связи между биохимическими сдвигами в составе СК и обусловленными ими типовыми структурами при РС.

Материалы и методы исследования

Проанализировано 105 клинических наблюдений больных с РС легкой, средней и тяжелой степени тяжести и ремитирующим типом течения. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Тяжесть состояния больных объективно оценивали методом математически-статистической обработки неврологических функций в баллах с использованием неврологических шкал: 1) шкала EDSS Куртцке (Expanded disability status scale, 1983); 2) шкала FS Куртцке (Functional systems, 1989). С целью унификации полученных данных все больные были разделены по степени выраженности неврологических нарушений. Больные с количеством баллов от 1 до 3 (по шкале EDSS) соответствовали легкой степени тяжести РС, от 4 до 6 баллов – средней степени тяжести РС, от 7 баллов и выше – тяжелой степени РС. Легкое течение наблюдалось у 36 (34,3%) больных (1-я группа), средней степени тяжести – у 43 (41%) больных (2-я группа), тяжелое – у 26 (24,7%) больных (3-я группа). Среди больных было 60 женщин и 45 мужчин, средний возраст $32 \pm 7,5$ года. Диагноз установлен на основании характерных для РС клинической картины и течения заболевания, данных магнитно-резонансной



а



б

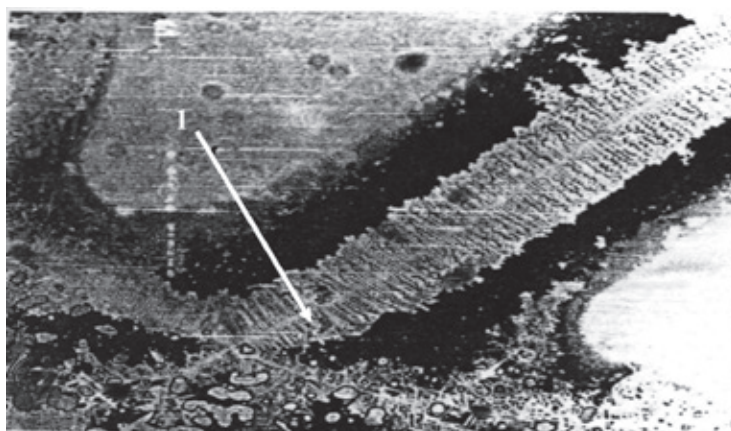
Рис. 1 (а, б). Типовые структуры сыворотки крови при гиперкортизолемии.
1 – скелетные папоротникообразные кристаллы. X240

томографии (МРТ) в соответствии с существующими диагностическими критериями, предложенными комиссией Макдональда [12]. Всем больным проводилась МРТ головного и спинного мозга в режимах T1, T2 и FLAIR (MR Signa HDx 3,0 Tc [GE]) до и после внутривенного введения контрастного препарата. С целью качественного определения содержания холестерина, триглицеридов, кортизола, пролактина, свободного тироксина в плазме крови – комплексный кристаллоскопический способ исследования сыворотки крови (СК), включающий способы «открытая капля» и «закрытая капля» [8, 9]. Исследование содержания уровня гормонов осуществлялось иммунохемилюминесцентным методом «ADVIA Centaur immunoassay system» (BAYER). Сбор и подготовка образцов проводились согласно общему протоколу анализа гормонов. Полученные в результате исследования данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы «Statgraphics» и в электронных таблицах «Excel 2003». При статистической обработке данных рассчитывались средняя арифметическая (M), средняя ошибка средней арифметической (m) и коэффициенты достоверности различий (t) с получением процента надежности по таблице Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ осуществлялся на основании определения частной корреляции по Спирмену.

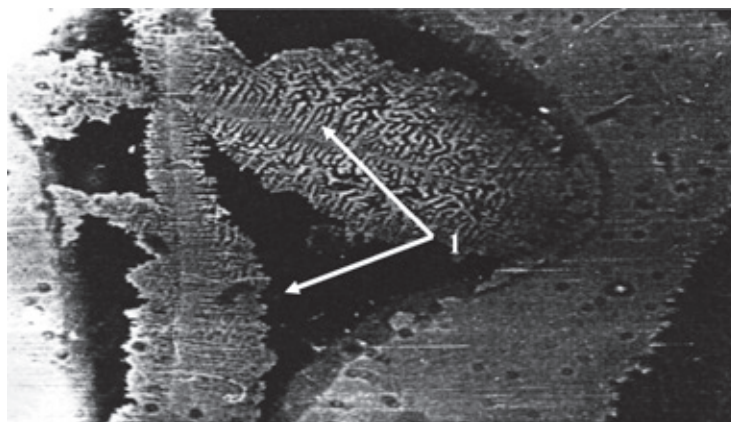
Результаты исследования

У 25 (23,8%) обследованных больных были выявлены эндокринные нарушения, сопровождающиеся изменением структуры кристаллограмм СК. Из них 17 (68%) больных с РС легкой степени тяжести и 8 (32%) больных с РС средней степени тяжести. Эндокринные нарушения преобладали в группе больных с легкой степенью тяжести и отсутствовали в группе с тяжелой степенью РС. Клинический вариант РС, ассоциированный с эндокринными нарушениями, характеризовался наличием гиперкортизолемии, гиперпролактинемии, гипотироксинемии и увеличением содержания тиреотропного гормона. У 10 (40%) больных было обнаружено повышение содержания кортизола. Наиболее частыми жалобами были: быстрая утомляемость, общая слабость со снижением трудоспособности, головная боль, трофические изменения кожи в виде стрий, акне, умеренный гипертрихоз. Также наблюдались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, умеренная артериальная гипертензия. Уровень кортизола составлял $400,0 \pm 14,7$ нмоль/л, что в 1,4 раза выше нормы ($277,9 \pm 18,7$ нмоль/л) ($p < 0,05$). Повышение уровня кортизола сопровождалось появлением определенных кристаллических структур (рис. 1). Необходимо отметить, что размеры и форма кристаллов не зависели от степени тяжести заболевания.

Проведенный корреляционный анализ не выявил зависимости между уровнем кортизола и клиническим

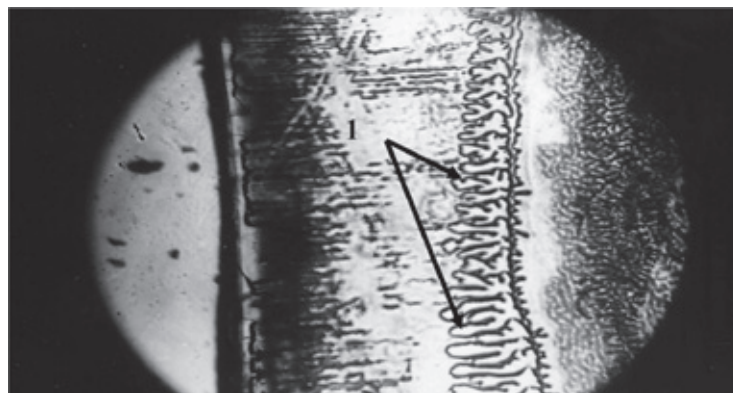


а

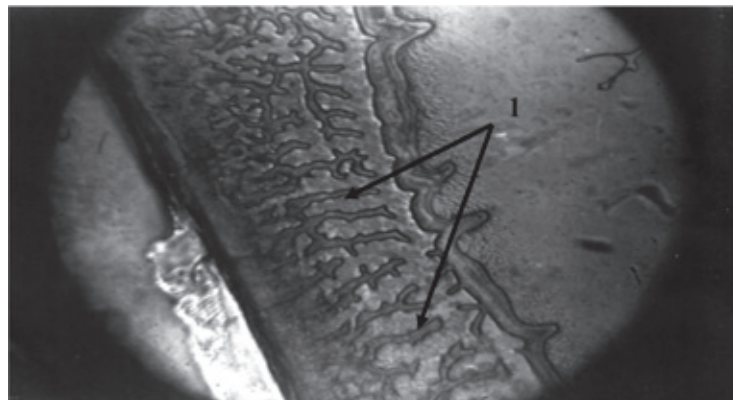


б

Рис. 2 (а, б). Типовые структуры сыворотки крови при гипотиреозе.
1 – лентовидные кристаллы в виде длинных изогнутых веретенообразных пластин с регулярными осями. X240



а



б

Рис. 3 (а, б). Типовые структуры сыворотки крови при гиперпролактинемии. 1 – кристаллы в виде ветвящихся ламелей. X240

баллом (EDSS) ($r=0,077$; $p<0,05$). Также отмечено отсутствие корреляционных зависимостей между уровнем гормона и выраженностью неврологических нарушений: между уровнем кортизола и двигательными нарушениями (FS1) ($r=0,05$); мозжечковыми симптомами (FS2) ($r=0,06$); стволовыми нарушениями (FS3) ($r=-0,29$); чувствительными нарушениями (FS4) ($r=0,14$); тазовыми расстройствами (FS5) ($r=-0,15$); церебральными нарушениями (FS7) ($r=0,05$). По данным литературы, в 20–25% случаев при РС наблюдаются изменения со стороны щитовидной железы, в основном в виде аутоиммунного тиреоидита, субклинического гипотиреоза. В нашем исследовании клиника первичной тиреоидной недостаточности была обнаружена у 8 (32%) пациентов, у которых диагностировали аутоиммунный тиреоидит гипертрофической формы (по данным УЗИ, наличию антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе). Концентрация тиреотропного гормона составила $39,8 \pm 4,3$ мк МЕ/мл, что в 8 раз выше нормальных значений (пределы колебаний в норме – $0,35-4,5$ мк МЕ/мл) ($p<0,05$). Уровень свободного тироксина равнялся $7,4 \pm 1,9$ пмоль/л, что в 2 раза меньше нормальных величин (пределы колебаний в норме – $11,5-22,7$ пмоль/л) ($p<0,05$). Больные предъявляли жалобы на снижение памяти, повышенную утомляемость, снижение инициативности, сонливость, зябкость, запоры, одутловатость лица. В СК появлялись специфические лентовидные кристаллы в виде длинных изогнутых веретенообразных пластин с регулярными осями (рис. 2 [а, б]).

У 7 (28%) больных отмечено повышение уровня пролактина, Концентрация пролактина равнялась $760 \pm 18,2$ н МЕ/мл, что на 38,2% выше нормы ($470 \pm 19,6$ н МЕ/мл) ($p<0,05$). Клинически синдром гиперпролактинемии проявлялся галактореей или ее сочетанием с нарушением менструального цикла у женщин, снижением либидо и потенции у мужчин. При повышении уровня пролактина в поле зрения визуализировались ветвящиеся ламели, расположенные преимущественно в периферической части препарата (рис. 3 [а, б]).

В связи с малой численностью групп пациентов (меньше 10), имевших тиреоидную недостаточность и гиперпролактинемия, корреляционный анализ между содержанием уровней гормонов и клиническим баллом EDSS, выраженностью неврологических проявлений (FS) не проводился. Повышение или ослабление гормонообразовательной деятельности влекло за собой изменение структурных особенностей сыворотки крови. Таким образом, выделены определенные микроморфотипы кристаллограмм СК, характеризующие изменения гормонального фона. Так, гиперкортизолемиа характеризовалась наличием скелетных папоротникообразных кристаллов; гипотироксинемия – лентовидных кристаллов в виде длинных изогнутых веретенообразных пластин с регулярными осями; кристаллы в виде ветвящихся ламелей соответствовали гиперпролактинемии. Выявленные изменения в структуре сыворотки крови с появлением определенных микроморфотипов кри-

сталлов, сопряженных с количественным изменением уровня гормонов, соответствовали клиническому варианту рассеянного склероза, ассоциированному с эндокринными нарушениями.

Нарушение липидного обмена было выявлено у 28 (26,7%) больных РС. Среди обследованных больных 19 (67,9%) имели среднюю степень тяжести и 9 (32,1%) – легкую степень тяжести. Обращает внимание то обстоятельство, что клинический вариант РС, ассоциированный с липидными нарушениями, преобладал в группе больных РС со средней степенью тяжести и полностью отсутствовал в группе с тяжелой степенью. В образцах СК определялись упорядоченные оптически активные кристаллические включения, соответствующие определенным типам гиперлипидемии: гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Повышение уровня холестерина сопровождалось появлением в поле зрения оптически активных кристаллов в виде сферолитов и их реликтов. О гипертриглицеридемии судили по появлению в поле зрения оптически активных кристаллов в виде дендритов различной формы. Среди больных с нарушением липидного обмена кристаллограммы с преимущественным содержанием кристаллов в виде радиально-лучевых сферолитов их реликтов были выявлены у 12 (42,9%) больных, с преимущественным содержанием дендритных агрегатов – у 7 (25%) больных. У 9 (32,1%) больных в препаратах обнаружены кри-

сталлы и холестерина, и триглицеридов. Выявлены отличия в кристаллограммах СК больных с разной степенью тяжести РС. Ведущим отличительным признаком морфотипов тяжести состояния являлись изменения по величине и форме оптически активных кристаллов. В группе больных с РС легкой степени тяжести кристаллы холестерина были представлены мелкими радиально-лучевыми сферолитами и их реликтами (рис. 4 [а, б]).

Кристаллы триглицеридов визуализировались в виде короткоразветвленных дендритов и мелких спутанно-волоконистых агрегатов (рис. 5 [а, б]).

В группе больных с РС средней степени тяжести кристаллы холестерина были представлены крупными радиально-лучевыми сферолитами (рис. 6).

Реликты сферолитов в поле зрения не визуализировались. Кристаллы триглицеридов были представлены крупными спутанно-волоконистыми дендритными агрегатами (рис. 7).

Таким образом, при различной степени тяжести сохранялись основные формы кристаллов. Однако маркером тяжести состояния являлись изменение размеров кристаллов и их структурированность. По мере утяжеления состояния увеличивались размеры кристаллов, занимавших все поле зрения. В кристаллах триглицеридов, представленных крупными спутанно-волоконистыми дендритными агрегатами, отмечалось уплотнение их кристаллической структуры.

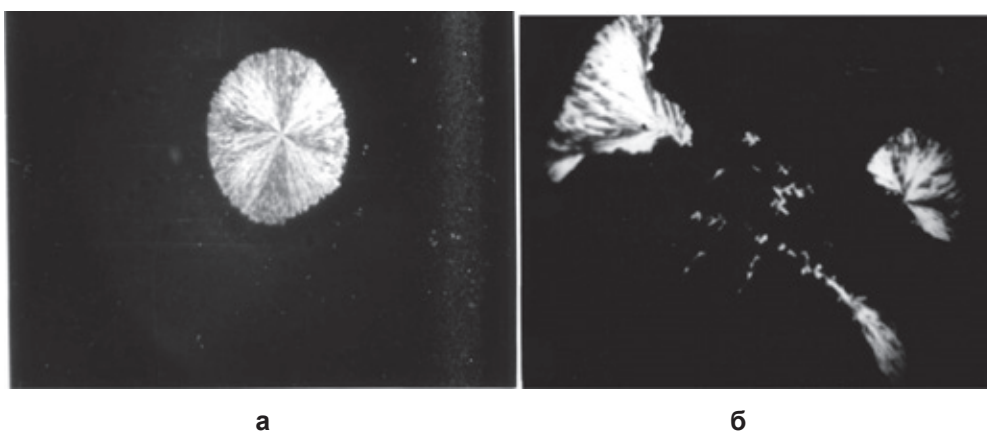


Рис. 4 (а, б). Структура сыворотки крови при гиперхолестеринемии у больных с рассеянным склерозом легкой степени тяжести:
а – радиально-лучевой сферолит; б – реликт сферолита. X240

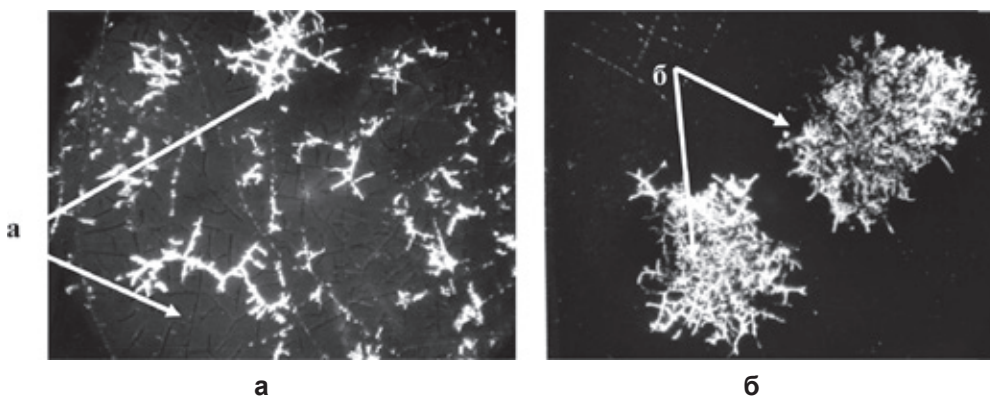


Рис. 5 (а, б). Структура сыворотки крови при гипертриглицеридемии у больных с рассеянным склерозом легкой степени тяжести:

а – короткоразветвленные дендриты; б – спутанно-волоконистые дендритные агрегаты. X240

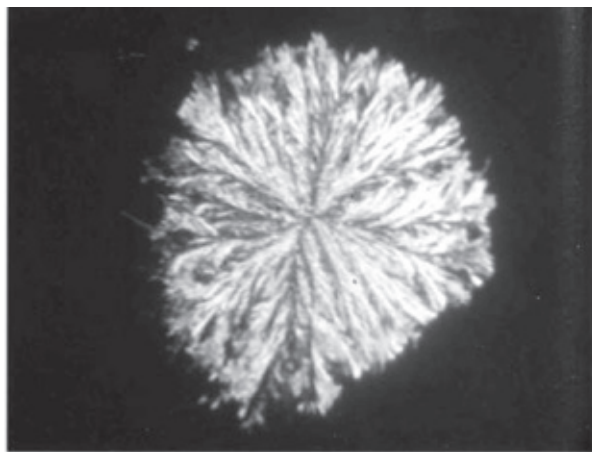


Рис. 6. Структура сыворотки крови при гиперхолестеринемии у больных с рассеянным склерозом средней степени тяжести; 1 – радиально-лучевой сферолит. X240

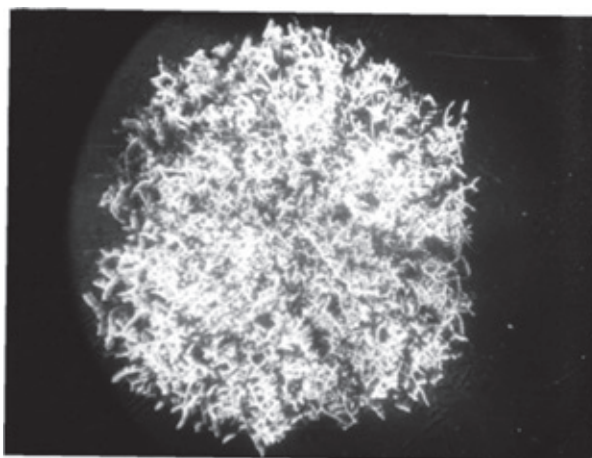


Рис. 7. Структура сыворотки крови при гипертриглицеридемии у больных с рассеянным склерозом средней степени тяжести; 1 – спутанно-волокнистый дендритный агрегат. X240

Обсуждение

Метаболическое картирование, проведенное с выделением типовых структур СК при нарушении обмена липидов, гормонов, показало, что в условиях определенного патологического процесса появляются специфические морфотипы, соответствующие тому или иному клиническому варианту РС. Выделенные микроморфотипы кристаллограмм СК в виде радиально-лучевых сферолитов и их реликтов, соответствующих гиперхолестеринемии, и коротко-разветвленных дендритов и спутанно-волокнистых дендритных агрегатов, соответствующих гипертриглицеридемии, являются кристаллоскопическим «паттерном» клинического варианта РС, ассоциированного с липидными нарушениями. Учитывая высокий удельный вес липидов в составе миелина и стойкий характер гиперлипидемии, целесообразно полагать, что они имеют определенное отношение к демиелинизирующему процессу и во многом отражают нарушение метаболизма миелина. Анализ СК, проведенный в группе лиц с эндокринной патологией, показал, что специфика гормональных расстройств сопряжена со спецификой типовых структур СК исследуемых лиц. Для клинического варианта РС,

ассоциированного с эндокринными нарушениями, типичным являлось наличие ветвящихся ламелей, скелетных папоротникообразных кристаллов и специфических лентовидных кристаллов в виде длинных изогнутых веретенообразных пластин с регулярными осями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев В. И., Аристова Р. А., Савина Н. Г. Клинико-электрофизиологические, иммунологические и биохимические исследования больных рассеянным склерозом // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 1983. – № 2. – С. 14–20.
2. Гусев Е. И., Демина Т. Л., Бойко А. Н. Рассеянный склероз. – М., 1997. – 80 с.
3. Гусев Е. И. Рассеянный склероз: от изучения иммуннопатогенеза к новым методам лечения – М.: Губернская мед., 2001. – 128 с.
4. Гусев Е. И., Завалишин И. А., Бойко А. Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М., 2004. – 253 с.
5. Завалишин И. А., Головкин В. И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. – М., 2000. – 217 с.
6. Завалишин И. А., Захарова М. Н. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2003. – № 2. – С. 10–16.

7. Марков Д. А., Леонович А. Л. Рассеянный склероз. – М.: Медицина, 1976. – 296 с.

8. Савина Л. В. Кристаллоскопические структуры сывотки крови в клинике внутренних болезней. – Краснодар, 1992. – 53 с.

9. Савина Л. В. Кристаллоскопические структуры сывотки крови здорового и больного человека. – Краснодар, 1999. – 67 с.

10. Хондкориан О. А., Завалишин И. А., Невская О. М. Рассеянный склероз. – М., 1987. – 250 с.

11. Edwards S., Lennox G., Robson K. // J. neurol. neurosur. ps. – 1996. – Vol. 61. № 4. – P. 419–420.

12. Mc Donald, W. I. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis // An. neurol. – 2001. – Vol. 50. № 1. – P. 121–127.

13. White K. D., Scoones D. J., Newman P. K. // J. neurol. neurosur. ps. – 1996. – Vol. 61. № 4. – P. 369–375.

Поступила 19.09.2012

**М. С. ЗАКРЕВСКАЯ¹, С. Н. ДИДЕНКО¹,
Н. Н. УЛИТИНА², М. С. МИРОНЕНКО¹**

ЗАВИСИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЭЛЕКТРОЛИТОВ КРОВИ ОТ НАРУШЕНИЙ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕНИЯ В РЕАНИМАЦИОННОМ ОТДЕЛЕНИИ

¹ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» ДЗ КК,

Россия, 350007, г. Краснодар, пл. Победы, 1;

²ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. 89183203763. E-mail: marina17.01.83@mail.ru

В данной статье рассматривается взаимосвязь нарушения электролитного баланса при различных изменениях кислотно-щелочного состояния. Установлено, что компенсаторные механизмы, включаемые при нарушении кислотно-щелочного состояния, ведут к изменению электролитного баланса. Исследование электролитов позволяет своевременно подключить инфузионную терапию для нормализации pH.

Ключевые слова: алкалоз, ацидоз, электролиты, реанимационные мероприятия, детский возраст.

M. S. ZAKREVSKAYA¹, S. N. DIDENKO¹, N. N. ULITINA², M. S. MIRONENKO¹

DEPENDENCE ON CHANGES IN BLOOD ELECTROLYTES DISORDERS OF ACID-BASE BALANCE IN CHILDREN UNDER TREATMENT IN THE INTENSIVE CARE UNIT

¹GBUZ «Children's regional clinical hospital» DZ QC,

Russia, 350007, Krasnodar, Victory square, 1;

²GBOU VPO KubGMU Russian Ministry,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedin street, 4, tel. 89183203763. E-mail: marina17.01.83@mail.ru

This article examines the relationship electrolyte imbalance with various changes in acid-base status. Found that compensatory mechanisms including, in violation of the acid-base status lead to changes in electrolyte balance. Investigation of electrolytes allows to connect fluid therapy to normalize pH.

Key words: alkalosis, acidosis, electrolyte, resuscitative measures, childhood.

Введение

Значение методов исследования гомеостаза при лечении больных реанимационного профиля трудно переоценить. Без регулярного лабораторного контроля сложно, а порой невозможно проводить целенаправленную коррекцию нарушений электролитного и кислотно-щелочного баланса. В настоящее время определение показателей кислотно-основного состояния, электролитного баланса хорошо разработано и относится к одним из распространенных методов лабораторных анализов, но по-прежнему остается проблема изменения электролитного и кислотно-щелочного состояний крови у детей разных возрастов.

Среди физико-химических показателей метаболизма важнейшее место принадлежит кислотно-основному равновесию крови (КОС, КЩС). От соотношения кислот и оснований зависят активность ферментов, процессы расщепления и синтеза белка, проницаемость клеточных мембран и многие другие процессы гомеостаза, нарушающиеся при сдвигах pH. Поэтому для эффективного протекания процессов жизнедеятельности концентрация H⁺ должна находиться в жестких ограниченных пределах. В противном случае нарушение этих процессов может привести к смертельному исходу. Определение причин нарушения КЩС важно для корректировки лечебной тактики. Изменение КЩС буферными системами тесно связано с изменениями