

Н. П. Гончаров, А. Д. Добрачева, В. В. Вакс, И. С. Яровая, Н. Б. Акопова

СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО И ИММУНОРЕАКТИВНОГО ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА ПРИ ВВЕДЕНИИ ГОНАДОЛИБЕРИНА У БОЛЬНЫХ С АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Большинство больных с опухолями гипофиза имеют клинические признаки, свидетельствующие об избыточной продукции гипофизарных гормонов. Однако 20–30% больных не имеют клинических признаков гиперсекреции, как акромегалия или синдром Иценко—Кушинга [5, 6]. Они классифицируются как больные с функционально неактивными опухолями гипофиза [6].

Методами гистохимии и молекулярной биологии показано, что клинически неактивные опухоли представлены гетерогенной популяцией клеток передней доли гипофиза. Большинство таких опухолей секретируют гликопротеидные гормоны, чаще всего лютеинизирующий (ЛГ), фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны и/или их субъединицы, и относятся к гонадотропинам [7, 11]. Клинически для больных с гонадотропиной характерно нарушение функции яичников, проявляющееся, в частности, как синдром поликистозных яичников (СПЯ) [6, 11].

Исследования гипоталамической регуляции опухолей гипофиза, а также поиски адекватных методов лечения таких больных широко проводятся в настоящее время [2, 10]. Роль гонадолиберина (ГнРГ) в патогенезе гонадотропином неясна. Введение экзогенного ГнРГ приводит к выбросу иммунореактивных ЛГ и ФСГ [15]. Это свидетельствует о сохранности рецепторов ГнРГ на опухолевых гонадотрофах. В то же время хроническое введение ГнРГ в дозах, вызывающих десенситизацию гонадотрофов в нормальном гипофизе, не приводит к ней у больных с гонадотропиной [8].

Целью нашего исследования явилось сравнительное изучение секреции биологически активного (ЛГ_б) и иммунореактивного (ЛГ_и) ЛГ в ответ на введение экзогенного ГнРГ у больных с макроаденомой гипофиза (гонадотропиной) и больных с микроаденомой гипофиза, сочетающейся с СПЯ.

Материалы и методы

Обследовано 8 женщин в возрасте 35–53 лет с макроаденомой гипофиза, выявленной с помощью КТ и ЯМР (1-я группа). Больные не имели признаков акромегалии или синдрома Иценко—Кушинга. У 5 из 8 больных и помощью ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза выявлен поликистоз яичников, у 1 больной сохранялась нормальная менструальная функция, 1 находилась в менопаузе и 1 имела вторичную аменорею без поликистоза яичников. Обследовано также 6 женщин с микроаденомой гипофиза и СПЯ в возрасте 20–35 лет (2-я группа). Диагноз СПЯ ставили на основании клинических и лабораторных исследований. Во 2-ю группу включали больных с нормальным или повышенным уровнем ЛГ, тестостерона (Т), нормальным уровнем пролактина (ПРЛ). Больные имели нарушение менструального цикла по типу аменореи или олигоменореи. При УЗИ выявлены нормального размера или увеличенные яичники с многочисленными фолликулярными кистами.

В крови больных определяли содержание ЛГ_и, ФСГ, ПРЛ, Т и эстрадиола (Е₂) методами радиоиммунного анализа (системы ВОЗ). Содержание ЛГ_б определяли по секреции Т клетками Лейдига мышей *in vitro* методом E. Wilking и соавт. [14]. Содержание гормонов у женщин обеих групп сравнивали с содержанием гормонов у здоровых женщин детородного возраста в фолликулярную фазу цикла (контрольная группа). У всех больных обеих групп исследовали секрецию ЛГ_б и ЛГ_и в условиях пробы с ГнРГ (100 мкг внутривенно, фирма "Ferring") на 0, 15, 30, 60, 90 и 120-й минуте от начала введения. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования содержания гормонов у больных представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, базальный уровень гормонов у больных 1-й группы достоверно не отличается от такового в контрольной и 2-й группе. При индивидуальном исследовании содержания гормонов у больных 1-й группы установлено, что у 50% больных содержание ЛГ_и находилось в пределах нормы, у остальных было повышено. Содержание ЛГ_б у 1 больной снижено, у 3 в пределах нормы, у 4 повышено. Содержание ПРЛ у 2 больных статистически недостоверно повышено, у остальных 6 — в пределах нормы. Содержание Т и Е₂ у 50% больных повышено, у остальных в

Таблица 1

Исходное содержание гонадотропных гормонов и половых стероидов у больных с макроаденомой и микроаденомой гипофиза

Группа обследованных	ЛГ _б , Е/л	ЛГ _и , Е/л	ЛГ _б /ЛГ _и	ФСГ, Е/л	ПРЛ, мЕ/л	Т, нмоль/л	Е ₂ , пмоль/л
1-я	21,8 ± 3,6 (12,4–34,4)	10,4 ± 2,3 (4,0–19,5)	2,5 ± 0,3 (1,8–4,0)	3,6 ± 0,4 (2,8–4,6)	613 ± 109 (180–1284)	3,6 ± 0,6 (0,8–5,1)	592 ± 101 (181–950)
2-я	39,8 ± 7,3 (19,4–58)	9,7 ± 2,1 (3,0–17,4)	3,7 ± 0,5 (2,1–5,5)	3,0 ± 0,2 (2,5–3,8)	401 ± 64 (220–630)	3,1 ± 0,5 (2,4–5,5)	424 ± 72 (272–557)
Контрольная	15,3 ± 1,0 (8,6–23)	6,8 ± 0,7 (3,0–12,0)	2,1 ± 0,2 (1,0–3,9)	3,6 ± 0,4 (2,4–10,0)	399 ± 42 (160–715)	2,2 ± 0,2 (1,4–2,7)	454 ± 145 (150–600)

Примечание. В скобках — пределы колебаний.

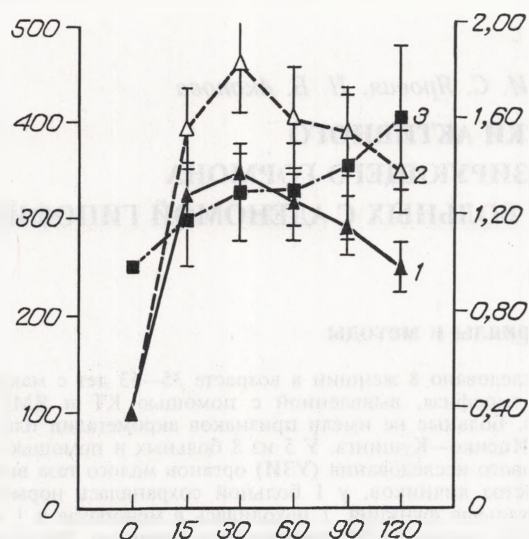


Рис. 1. Секретия ЛГ₆ и ЛГ_н и их соотношение в ответ на введение ГнРГ у больных с макроаденомой гипофиза.

Здесь и на рис. 2: по осям ординат: слева — %ЛГ₆, %ЛГ_н, справа — %ЛГ₆, %ЛГ_н; по осям абсцисс — минуты от начала введения ГнРГ. 1 — %ЛГ_н; 2 — %ЛГ₆.

пределах нормы. Не выявлено корреляционной связи между исходным содержанием гонадотропных гормонов и половых стероидов.

Во 2-й группе содержание ЛГ_н у 4 больных находилось в пределах нормы, у 2 было повышено. Содержание ЛГ₆ у 3 больных было на верхней границе нормы, у остальных 3 повышено. Содержание ПРЛ и Е₂ у всех больных не превышало нормальных значений. Содержание Т у 2 больных находилось на верхней границе нормы, у 4 больных повышено.

При сравнении индивидуального содержания гормонов у больных 2-й группы мы выявили более высокое исходное содержание ЛГ₆, что подтверждается также более высоким средним уровнем гормона (см. табл. 1).

Таким образом, больные с макроаденомой гипофиза (1-я группа) имеют разный уровень секреции ЛГ, половых стероидов (от низкого до повышенного) и разное состояние овариальной функции — сохраненный менструальный цикл, вторичную аменорею, поликистоз яичников. Более однородна 2-я группа: у всех больных на УЗИ выявлен поликистоз яичников, а содержание Е₂ не превышает нормальных значений.

Всем обследованным проведена проба с ГнРГ. У больных 1-й группы введение ГнРГ приводило к выбросу ЛГ_н и ЛГ₆ (рис. 1). Величина прироста

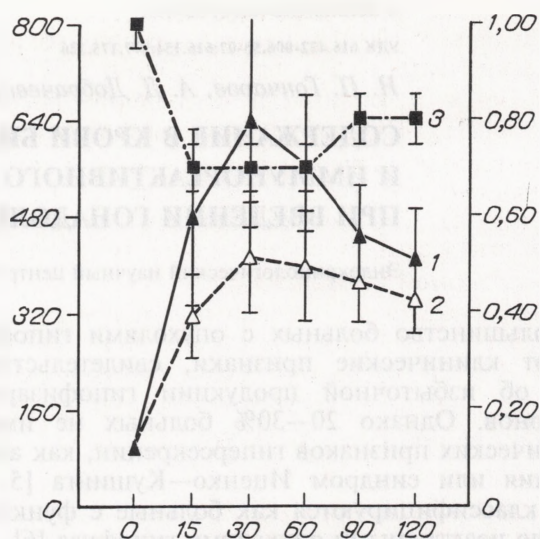


Рис. 2. Секретия ЛГ₆ и ЛГ_н и их соотношение в ответ на введение ГнРГ у больных с микроаденомой гипофиза.

ЛГ_н колебалась в широком интервале значений (58—229 Е/л), в среднем составляя $1057 \pm 97\%$ от исходного, превышая его прирост у здоровых женщин. Величина прироста ЛГ₆ также колебалась от 222 до 504 Е/л, в среднем составляя $1448 \pm 324\%$ от исходного. У больной с исходно низким содержанием ЛГ_н и ЛГ₆ уровень ЛГ_н повышался до 36,1 Е/л, а прирост ЛГ₆ составлял 84,4 Е/л, что в процентном исчислении составляло 1573 и 2213% соответственно. При исследовании динамики концентрации ЛГ₆ и ЛГ_н и их соотношения при проведении пробы выявлено, что величина отношения ЛГ₆/ЛГ_н постепенно увеличивается, и это увеличение достигает максимальных значений к 120-й минуте после введения, когда выброс ЛГ начинает уменьшаться.

Поскольку у 4 больных 1-й группы выявлен высокий уровень Е₂, было проведено сравнение прироста ЛГ₆ и ЛГ_н в зависимости от содержания Е₂. Проведено также сравнение со 2-й группой, в которой содержание Е₂ было нормальным (табл. 2).

Как видно из табл. 2, введение ГнРГ больным 1-й группы с повышенным уровнем Е₂ сопровождается сравнительно низким процентом прироста ЛГ₆ по сравнению с больными с нормальным уровнем Е₂, т. е. величина соотношения ЛГ₆/ЛГ_н определяется содержанием Е₂ в крови.

Введение ГнРГ больным с микроаденомой (2-я группа) приводило к выбросу как ЛГ₆, так и ЛГ_н. При этом величина прироста ЛГ_н колебалась в широком интервале значений (85—256 Е/л), в среднем составляя $2041 \pm 476\%$. Процент прироста ЛГ₆ также имел широкий интервал колебаний (175—728 Е/л), в среднем составляя $1342 \pm 336\%$ (см. табл. 2). При исследовании динамики секреции ЛГ₆ и ЛГ_н и их соотношения в течение 120 мин выявлено, что под влиянием ГнРГ секреция ЛГ₆ увеличивается в меньшей степени, чем ЛГ_н (рис. 2). Начиная с 15-й минуты введения величина отношения уменьшается и начинает увеличи-

Таблица 2

Содержание Е₂, процент прироста ЛГ₆ и ЛГ_н и их соотношение у больных обеих групп

Группа обследованных	Е ₂ , пмоль/л	%ЛГ _н	%ЛГ _н	%ЛГ ₆ /ЛГ _н
1-я:				
а (n = 4)	825 ± 49	1110 ± 161	1184 ± 217	1,12 ± 0,13
б (n = 4)	359 ± 71	1136 ± 146	1938 ± 402	1,73 ± 0,28
2-я (n = 6)	423 ± 72	2184 ± 515	1404 ± 336	0,63 ± 0,01

Примечание. а — высокий, б — нормальный уровень Е₂.

ваться только на 90-й минуте, не достигая исходного уровня к 120-й минуте. Снижение секреции ЛГ₆ относительно ЛГ_и при введении ГнРГ подтверждается и величиной отношения процента прироста ЛГ₆/ЛГ_и, которая колеблется в очень узком интервале значений (0,6—0,7 Е/л) у всех обследованных и в среднем составляет $0,63 \pm 0,01\%$ (см. табл. 2). Корреляционной связи между величиной выброса ЛГ и содержанием Е₂ у больных с микроаденомой не выявлено.

Иными словами, у больных 2-й группы соотношение ЛГ₆/ЛГ_и снижается на фоне введения ГнРГ. В то же время при сравнении реакции ЛГ₆ и ЛГ_и на введение ГнРГ не обнаружено различий в величине прироста ЛГ₆ у больных обеих групп. Однако прирост ЛГ_и у больных с микроаденомой выше по сравнению с группой больных с макроаденомой (рис. 3). Отношение процента прироста ЛГ₆/ЛГ_и у больных 1-й группы достоверно выше по сравнению со 2-й (рис. 4). Такая закономерность особенно четко прослеживается при сравнении процента прироста у больных обеих групп с одинаковым уровнем Е₂.

Таким образом, в результате сравнительного исследования секреции ЛГ₆ и ЛГ_и в ответ на введение ГнРГ у больных с макроаденомой и микроаденомой гипофиза можно сделать заключение, что у больных с макроаденомой введение ГнРГ приводит к увеличению секреции ЛГ₆ в большей степени, чем ЛГ_и, и это соотношение снижается при повышении в крови уровня Е₂. У больных с микроаденомой введение ГнРГ сопровождается увеличением секреции ЛГ_и в большей степени, чем ЛГ₆.

Динамика секреции ЛГ₆ и ЛГ_и в ответ на введение экзогенного ГнРГ исследована рядом авторов у женщин на протяжении менструального цикла, а также у здоровых мужчин и при гипогонадизме [3, 4]. В большинстве работ выявлено повышение секреции ЛГ₆ по сравнению с ЛГ_и, о чем свидетельствует увеличение отношения ЛГ₆/ЛГ_и по сравнению с исходным [3]. При эндогенных импульсных выбросах ГнРГ также отмечается повышение отношения ЛГ₆/ЛГ_и по сравнению с межимпульсным периодом [4]. Однако ряд авторов не выявили изменений в отношении ЛГ₆/ЛГ_и при нормальных физиологических условиях в ответ на введение ГнРГ. Почти полное снижение секреции ЛГ₆ при незначительном уменьшении уровня ЛГ_и под влиянием агонистов ГнРГ и антиандрогенов отмечено при их введении больным раком предстательной железы [12].

Снижение секреции ЛГ₆ относительно ЛГ_и в ответ на введение ГнРГ мы выявили также у больных с СПЯ и текоматозом [1]. Особенно четко это прослеживается у больных текоматозом, у которых снижение секреции ЛГ₆ относительно ЛГ_и достоверно уже на 15-й минуте от начала введения нейропептида.

Существует несколько точек зрения относительно того, что является причиной изменения отношения в секреции ЛГ₆ и ЛГ_и. Возможно, выявленное нами различие у больных обеих групп

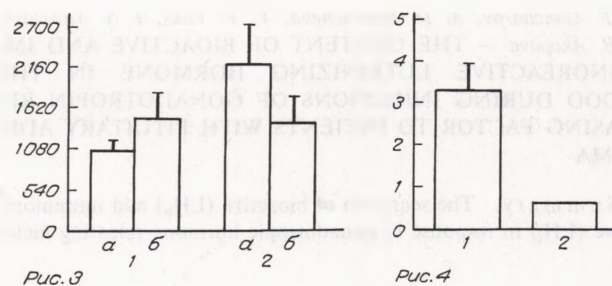


Рис. 3. Прирост ЛГ₆ и ЛГ_и в ответ на введение ГнРГ у больных с макроаденомой (1) и микроаденомой (2) гипофиза.

По оси ординат — %ЛГ₆, %ЛГ_и; а — %ЛГ_и, б — %ЛГ₆.

Рис. 4. Соотношение прироста ЛГ₆/ЛГ_и в ответ на введение ГнРГ у больных с макроаденомой (1) и микроаденомой (2) гипофиза.

По оси ординат — $\Delta \%ЛГ_6/\Delta \%ЛГ_и$.

обусловлено сопряженным СПЯ. Известно, что Т и эстрогены могут изменять это соотношение. Характер секреции ГнРГ, частота и амплитуда его импульсов также изменяют секрецию ЛГ₆ и ЛГ_и [9, 13].

Выводы

1. Введение ГнРГ больным с макроаденомой гипофиза (гонадотропиномой) приводит к увеличению секреции ЛГ₆ в большей степени, чем ЛГ_и.

2. Величина выброса ЛГ₆ относительно ЛГ_и снижается при повышенном содержании эстрогенов в крови.

3. Введение ГнРГ больным с микроаденомой гипофиза и СПЯ увеличивает секрецию ЛГ_и в большей степени, чем ЛГ₆.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Добрячева А. Д., Яровая И. С. // Пробл. эндокринол. — 1994. — № 4. — С. 28—31.
2. Asa S. L. // Pathol. Res. Pract. — 1991. — Vol. 187, N 3. — P. 581—583.
3. Dufau M. L., Beitins L. Z., McArthur J. W. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1976. — Vol. 43, N 4. — P. 658—667.
4. Dufau M. L., Vildhuis I. D., Fraioli F. J. et al. // Ibid. — 1983. — Vol. 57, N 6. — P. 993—1000.
5. Katznelson L., Alexander J. M., Bikkal H. A. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 74, N 6. — P. 1343—1351.
6. Katznelson L., Alexander J. M., Klibanski A. // Ibid. — 1993. — Vol. 76, N 5. — P. 1086—1094.
7. Klibanski A., Deutsch P. J., Jameson J. L. et al. // Ibid. — 1987. — Vol. 64, N 2. — P. 536—541.
8. Klibanski A., Jameson J. L., Biller B. M. et al. // Ibid. — 1989. — Vol. 68, N 1. — P. 81—86.
9. Krummen L. H., Baldwin D. M. // Endocrinology. — 1988. — Vol. 123, N 6. — P. 1868—1878.
10. Molith M. E. // Endocrinol. Metab. Clin. — 1987. — Vol. 16, N 4. — P. 503—527.
11. Saccmanno K., Spada A., Bassetti M. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 78, N 5. — P. 1103—1107.
12. St Arnaud R., Lachance R., Kelli S. J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1986. — Vol. 24, N 1. — P. 21—30.
13. Tsatsoulis A., Sholet S. M., Richardson P. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 32, N 1. — P. 73—82.
14. Wilkings E. J., Gasi M. H., Nieshlag E. // J. Reprod. Fertil. — 1979. — Vol. 157, N 3. — P. 497—504.
15. White M. C., Daniels M., Newland P. et al. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 32, N 4. — P. 681—685.

Поступила 25.01.96

Summary. The secretion of bioactive (LH_b) and immunoreactive (LH_i) in response to gonadotropic hormone releasing factor

(GHRF) was assessed in 8 women with pituitary macroadenoma (gonadotropinoma) and 6 patients with pituitary microadenoma combined with the polycystic ovaries syndrome. GHRF more intensively stimulated the secretion of LH_b in patients with macroadenoma than that of LH_i . If the level of estrogens in the blood increases, the secretion of LH_b decreases in comparison with the production of LH_i . In patients with pituitary microadenoma combined with the polycystic ovaries syndrome GHRF stimulated the secretion of LH_i more intensively than that of LH_b .

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616-056.52-06:616.12-008.331.1]-07

М. М. Гинзбург, О. В. Сергеев, Г. С. Козуница

ЗАВИСИМОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОТ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЖИРА У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ

Самарский государственный медицинский университет

Гипертензия является одним из наиболее частых осложнений ожирения и встречается при этом заболевании в 40–60% случаев [3]. В последнее время появился ряд исследований, показывающих, что повышение артериального давления (АД) в определенной степени зависит от распределения жира и более характерно для абдоминального ожирения, чем для глутеофemorального [1, 5, 6]. По некоторым данным, эта зависимость выражена сильнее, чем зависимость от степени ожирения [1, 5]. Механизм данного явления до конца не изучен. Полагают, что патогенез гипертензии при ожирении и, в частности, при абдоминальном распределении жира связан с гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью [4, 8].

Целью настоящей работы явилось изучение зависимости АД от содержания иммунореактивного инсулина (ИРИ) крови и показателей распределения жира у женщин детородного возраста, больных ожирением.

Материалы и методы

Обследовали 48 женщин в возрасте 18–35 лет с ожирением различной степени выраженности (индекс массы тела — ИМТ — отношение массы тела в кг к квадрату роста в см больше 27,0) с нормальной толерантностью к углеводам без признаков эндокринной и почечной патологии. Контрольная группа состояла из 33 здоровых женщин в возрасте 20–36 лет с нормальной массой тела (ИМТ < 25,0).

Окружности талии (Т) и бедер (Б) измеряли гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между пупком и мечевидным отростком и по межвертельной линии соответственно. Разделение женщин на группы с разным типом распределения жира проводили по величине отношения окружностей Т/Б. Больные с Т/Б > 0,81 составили группу с преимущественно абдоминальным распределением жира (1-я группа), а больные с Т/Б < 0,81 — группу с преимущественно глутеофemorальным распределением жира (2-я группа) [13]. Группы больных достоверно не различались по величине ИМТ, возрасту и продолжительности заболевания (табл. 1).

Толщину подкожного жира на животе определяли с помощью УЗИ в проекции брюшка правой прямой мышцы на уровне пупка.

Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом, уровень ИРИ в плазме — радиоиммунным методом. Кровь для исследований брали натощак в 8 ч. О степени выраженности инсулинорезистентности судили по коэффициенту отношения базальных значений ИРИ и глюкозы [2, 4].

Таблица 1

Характеристика групп больных

Показатель	Группа обследуемых			
	контрольная (n = 33)	больные ожирением (n = 48)	больные с глутеофemorальным распределением жира (n = 17)	больные с абдоминальным распределением жира (n = 31)
Возраст, годы	28,1 ± 1,1	33,3 ± 1,2	30,3 ± 2,0	34,6 ± 1,5
Длительность заболевания, годы	—	13,1 ± 1,1	11,8 ± 3,2	14,3 ± 1,5
Масса тела, кг	57,3 ± 1,5	92,5 ± 1,6*	88,3 ± 2,2*	95,2 ± 2,1*
Рост, см	163,0 ± 1,0	163,0 ± 0,8	163,4 ± 1,3	163,2 ± 1,0
ИМТ, кг/см ²	21,5 ± 0,4	35,0 ± 0,7*	33,2 ± 1,0*	35,8 ± 0,8*
Т, см	68,3 ± 2,3	102,7 ± 1,7*	93,8 ± 2,1*	106,4 ± 2,0***
Б, см	97,8 ± 3,3	120,5 ± 1,3*	120,4 ± 2,2*	121,4 ± 1,8*
Т/Б, усл. ед.	0,70 ± 0,02	0,85 ± 0,01*	0,78 ± 0,01*	0,88 ± 0,01***
ПА-УЗИ, см	0,98 ± 0,22	4,66 ± 0,31*	4,12 ± 0,50*	4,83 ± 0,38*
ЧСС в минуту	68,5 ± 4,4	76,5 ± 4,6*	74,6 ± 6,0*	77,8 ± 5,9*
САД, мм рт. ст.	117,5 ± 2,5	134,7 ± 16,2*	122,5 ± 11,4	141,8 ± 18,3***
ДАД, мм рт. ст.	75,0 ± 2,9	90,3 ± 12,3*	80,0 ± 8,1	94,8 ± 11,0***
Глюкоза базальная, ммоль/л	4,32 ± 0,14	4,03 ± 0,09	3,82 ± 0,11	4,12 ± 0,11
ИРИ базальный, пмоль/л	32,4 ± 4,8	83,2 ± 7,4*	57,5 ± 8,8*	101,7 ± 8,8***
ИРИ/глюкоза	6,62 ± 1,05	20,52 ± 1,93*	15,46 ± 2,76*	24,99 ± 2,33***

Примечание. Звездочки — достоверность ($p < 0,05$) различий: одна — с контролем, две — между группами больных.