

Таблица 2

Уровень ТТГ и тиреоидных гормонов у больных с ожирением 1-й и 2-й групп

Показатель	Группа обследованных				
	контрольная	1-я	p	2-я	p
ТТГ, мЕД/мл	1,81±0,17 (n=23)	2,1±0,38	<0,5	2,18±0,28	<0,5
T ₃ , нмоль/л	1,56±0,08 (n=18)	1,17±0,08	<0,001	1,56±0,08	>0,5
T ₄ , нмоль/л	116,44±3,49 (n=25)	103,07±4,49	<0,02	104,63±8,63	<0,5

Таблица 3

Липидограмма больных с ожирением 1-й и 2-й групп

Группа обследованных	Триглицериды, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л	Пре-β-холестерин, ммоль/л	β-Холестерин, ммоль/л	α-Холестерин, ммоль/л
1	1,85±0,07	5,5±0,17	0,37±0,01	3,96±0,12	1,07±0,04
2	1,52±0,1	4,9±0,26	0,3±0,02	3,48±0,22	1,12±0,06
p	<0,01	<0,001	<0,01	<0,1	<0,5

у прямых родственников больных 1-й группы АГ встречалась в 52,7 % случаев, у родственников больных 2-й группы — лишь в единичных случаях. Ожирение создает условия для раннего проявления АГ у больных за счет липидных нарушений и гормональных дисфункций. Гормональные факторы способствуют реализации гипертонической болезни.

Выводы

1. АГ у больных с ожирением молодого возраста является ранним проявлением гипертонической болезни.

2. Гормональная дисфункция у больных с ожирением (гипер- или гипоренинемия, гиперальдостеронизм, колебания уровня ПРЛ, АДГ, латентный гипотиреоз и т. д.) способствует раннему возникновению гипертонической болезни при имеющейся наследственной предрасположенности к ней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекл Е. А., Оленева В. А., Шатерников В. А. Ожирение. — М., 1986.

2. Дедов И. И., Дедов В. И. Биоритмы гормонов. — М., 1992.
3. Комаров Ф. И. Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. — М., 1991. — С. 24—38.
4. Славнов В. Н., Марков В. В., Рудиченко В. М. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 2. — С. 31—34.
5. Dominiczak A. F., Bohr D. F. // Clin. Sci. — 1990. — Vol. 79, N 5. — P. 415—423.
6. Kopelman P. G. // Clin. Endocr. — 1988. — Vol. 28, N 6. — P. 673—689.
7. Langford H. G. // J. chron. Dis. — 1982. — Vol. 35, N 12. — P. 875—877.
8. Meltzer A. A., Mueller W. H., Annegers J. et al. // J. clin. Epidem. — 1988. — Vol. 41, N 9. — P. 867—874.

Поступила 08.07.92

I. V. Tereschenko, N. L. Vladimirskaia — HORMONAL ASPECTS IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN YOUNG OBESE PATIENTS

Measurements of blood lipids and hormones (plasma renin, aldosterone, vasopressin, prolactin, atrial natriuretic peptide, β-endorphine, thyrotropin, thyroid hormones) in two groups of patients suffering from obesity (group 1: 64 patients with arterial hypertension and group 2: 26 patients with normal arterial pressure) have brought the authors to a conclusion that arterial hypertension in young obese patients is an early manifestation of essential hypertension. Hormonal dysfunction in obese patients is conducive to early development of essential hypertension in cases when there is a hereditary predisposition to it.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.681-008.64-072.7:577.175.327

А. Г. Резников, С. В. Варга, В. Н. Демченко, О. Я. Боярская

ОЦЕНКА ПРОБ С ГОНАДОЛИБЕРИНОМ И НИФТОЛИДОМ В ДИАГНОСТИКЕ МУЖСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Отдел эндокринологии репродукции и адаптации (зав. — член-корр. АН Украины А. Г. Резников) Киевского НИИ эндокринологии и обмена веществ (дир. — проф. Н. Д. Тронько)

Проблеме гормональных взаимоотношений при различных формах мужского гипогонадизма посвящено большое количество работ [7—9, 11], однако дифференциальная диагностика клинически сходных его форм представляет определенную сложность. Применение известного способа тестирования гипофизарных резервов при

помощи синтетического люлиберина (ЛГ-РГ) [10] ограничено из-за высокой стоимости последнего и необходимости проведения повторных венепункций. Альтернативным способом дифференциальной диагностики различных форм гипогонадизма может служить неинвазивный тест с использованием нестероидного антиандрогена нифтолида

(НФ) — конкурентного антагониста мужских половых гормонов [1—3, 5, 6]. Способность НФ стимулировать продукцию гонадотропных гормонов гипофиза за счет устранения тормозного действия циркулирующих андрогенов на нейроэндокринную систему является информативным методом оценки функциональных резервов гипоталамо-гипофизарной системы [4].

Целью настоящей работы было сопоставить результаты тестирования гонадотропных резервов гипофиза посредством ЛГ-РГ и НФ у больных гипогонадизмом и оценить возможность применения в тесте с НФ метода радиоиммунологического анализа (РИА) для определения лютропина (ЛГ) и фоллитропина (ФСГ) в моче как менее трудоемкого по сравнению с рекомендованным ранее методом гемагглютинации¹.

Материалы и методы

Обследован 61 мужчина в возрасте 16—30 лет: 22 здоровых, 14 больных с первичным гипогонадизмом (ГПИ), 20 больных с вторичным гипогонадизмом (ГПИИ) и 5 — с гипогонадизмом неясного генеза (ГГНГ).

Для проведения теста со стимуляцией ЛГ-РГ использовался синтетический гонадолиберин релефакт («Hoechst», Германия). Утром натощак релефакт вводили в дозе 100 мкг в локтевую вену. Кровь брали перед инфузией, а также через 30 и 120 мин после нее. Пробу с НФ проводили этим же пациентам через 1 нед. В течение 5 дней исследуемый принимал таблетки НФ внутрь (10 мг/кг) 3 раза в день через 20 мин после еды. Кровь брали перед приемом НФ и через 5 сут, немедленно центрифугировали и полученную плазму хранили при —20 °С до анализа. Одновременно проводили сбор суточной мочи до приема НФ, а также в течение 3-х и 5-х суток приема НФ. Для исследований использовали препараты гонадотропинов мочи, полученные осаждением ацетоном (1:4, об/об). В крови определяли содержание ЛГ и ФСГ при помощи стандартных реагентов ВОЗ или коммерческих наборов для РИА (LHK-PR, FSHK-PR, Int. CIS, Франция). Все исследования выполнялись одновременно с международным контролем качества реагентов (слепой анализ эталонных образцов плазмы). Содержание ЛГ в моче (ЛГ-РТГА) определяли иммунологическим методом по Wide [12], основанным на торможении реакции гемагглютинации, с использованием 1-го международного стандарта [Urinary FSH and LH (ICSH) Human for bioassay].

В параллельных порциях мочи определяли содержание гонадотропинов (ЛГ-РИА и ФСГ-РИА) с помощью РИА с использованием вышеупомянутых коммерческих наборов, предназначенных также для прямого количественного определения гормонов в малых объемах мочи.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В связи с отсутствием достоверной разницы в базальном содержании исследованных нами гормонов в крови и моче юношей и взрослых мужчин соответствующие данные были объединены в группы без учета возраста.

Результаты измерения экскреции гонадотропинов с мочой при проведении пробы с НФ представлены в табл. 1. У всех обследованных величина ЛГ-РТГА превышала ЛГ-РИА, что связано с использованием разных стандартных препаратов ЛГ. На 3-и сутки проведения теста с НФ суточная экскреция ЛГ-РИА у здоровых увеличилась в среднем на 71 % по сравнению с

базальным уровнем, ФСГ-РИА — на 53 %, ЛГ-РТГА — на 114 %. На 5-й день тестирования суточная экскреция гонадотропинов увеличивалась соответственно на 96, 70 и 165 %. Полученные результаты характеризуют гонадотропные резервы у здоровых лиц на протяжении периода тестирования.

При ГПИ базальный уровень ЛГ был повышен по сравнению со здоровыми лицами в среднем в 2,5 раза. Прием НФ в течение 3 дней сопровождался достоверным увеличением экскреции ЛГ-РИА, ФСГ-РИА и ЛГ-РТГА соответственно на 45, 46 и 82 %, в течение 5 дней — на 52, 45 и 86 %. Увеличение экскреции гонадотропинов свидетельствует о сохранении значительных гонадотропных резервов гипофиза, несмотря на исходно высокий уровень их секреции, а также о нормальном функционировании механизма отрицательной обратной связи между гормонами яичек и гипоталамо-гипофизарной системы.

Базальный уровень экскреции ЛГ и ФСГ при ГПИИ был снижен по сравнению со здоровыми лицами более чем в 7 раз, а по сравнению с больными ГПИ более чем в 15—30 раз. Суточная экскреция исследуемых гормонов при проведении пробы с НФ как на 3-й, так и на 5-й день постановки пробы существенно не изменялась и оставалась монотонно низкой. Эти результаты указывают не только на резкое снижение функциональных резервов гипофиза у больных с ГПИИ, но во многих случаях и на их отсутствие.

У больных с ГГНГ базальный уровень экскреции ЛГ-РИА колебался от 1,76 до 8,14 МЕ/сут, ФСГ-РИА — от 3,2 до 6,68 МЕ/сут, ЛГ-РТГА от 3,59 до 18,12 МЕ/сут. После приема НФ в течение 3 дней (4 больных) суточная экскреция гонадотропинов не изменялась. На 5-е сутки стимуляции повышенный по сравнению с базальным уровень экскреции гонадотропинов наблюдался только у 1 больного, у остальных 3 обследованных он оказался на уровне исходного или ниже такового. В первом случае был сделан вывод о сохранении гонадотропных резервов гипофиза и наличии у больного задержки полового развития. Остальные три случая мы рассматривали как вариант ГПИИ.

Сравнительные данные о содержании гонадотропинов в крови при проведении проб с НФ и релефактом представлены в табл. 2. Исходный уровень изучаемых гормонов соответствовал известным из литературы величинам для РИА. Через 5 дней после приема НФ содержание ЛГ и ФСГ у здоровых лиц не изменялось. При проведении пробы с релефактом наблюдалось двукратное увеличение содержания ЛГ через 30 мин, нормализовавшееся через 120 мин. Содержание ФСГ возрастало на 50 % в оба исследованных срока проведения теста.

Таким образом, о состоянии резервов функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы у здоровых лиц можно судить по уровню ЛГ через 30 мин. При ГПИ исходный уровень ЛГ в плазме крови превышал нормальные величины более чем в 3 раза, ФСГ — в 4 раза. Прием НФ в течение 5 дней практически не отразился на содержании гонадотропинов в крови.

¹ Авторы выражают благодарность ВОЗ за финансовую поддержку исследования в рамках Специальной программы по репродукции человека (проект № 84073).

Экскреция гонадотропинов с мочой (в МЕ/сут) при проведении пробы с НФ у здоровых лиц и больных с различными формами гипогонадизма

Гормон	День тестирования				
	0	3-й	разница	5-й	разница
Здоровые					
ЛГ-РИА	4,96±0,75	8,50±1,38	+3,54±1,19*	9,71±1,64	+4,83±1,11*
ФСГ-РИА	3,96±0,56	6,06±0,92	+2,10±0,81*	6,74±0,97	+2,59±0,71*
ЛГ-РТГА	19,65±1,91	42,00±5,75	+22,35±5,62*	51,84±6,43	+31,16±5,29*
ГГ1					
ЛГ-РИА	9,37±2,32	13,59±2,44	+4,22±1,58*	14,26±2,69	+6,56±1,73*
ФСГ-РИА	15,67±5,18	22,96±6,46	+7,29±3,84	16,37±5,07	-0,62±3,50
ЛГ-РТГА	41,81±5,41	75,99±11,45	+27,23±10,84*	77,78±8,82	+28,05±9,01*
ГГII					
ЛГ-РИА	0,64±0,11	0,72±0,15	+0,08±0,12	0,86±0,19	+0,22±0,12
ФСГ-РИА	0,51±0,12	0,65±0,15	+0,14±0,11	0,75±0,18	+0,24±0,12
ЛГ-РТГА	2,74±0,83	2,25±0,63	-0,49±0,54	2,31±0,72	-0,43±0,54
ГГНГ					
ЛГ-РИА	3,07±0,60	4,36±1,50	+1,3±2,20	3,85±1,40	+0,8±3,80
ФСГ-РИА	3,82±0,81	4,97±2,05	+1,16±1,21	3,47±1,81	-0,36±0,71
ЛГ-РТГА	11,20±3,04	17,89±5,60	+6,69±6,28	16,78±6,90	+5,58±5,80

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочкой отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия в сравнении с базальным уровнем.

Через 30 мин после введения релакта наблюдалось незначительное повышение концентрации ЛГ и ФСГ в крови по сравнению с исходным уровнем. Через 2 ч после инъекции ЛГ-РГ уровень гонадотропинов соответствовал их базальному содержанию.

При клинически диагностированном ГГII базальный уровень ЛГ и ФСГ в плазме крови очень варьировал, а в целом по группе не отличался достоверно от нормы. Прием НФ или введение релакта не сопровождался каким-либо заметным изменением средних величин содержания гормонов в крови во все исследованные сроки тестирования. С учетом базального содержания гонадотропинов в крови больные с ГГII были разделены на 2 подгруппы — со сниженным по сравнению со здоровыми лицами исходным уровнем гонадотропинов и нормальным или умеренно повышенным их содержанием. В обеих подгруппах достоверной гонадотроп-

ной реакции гипофиза в ответ на прием НФ или введение релакта отмечено не было.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с ГГII резервы гонадотропной функции гипофиза истощены. В качестве причины повышенного уровня иммунореактивного ЛГ и ФСГ можно допустить, что у этих больных замедлен метаболизм гонадотропных гормонов (увеличивается время нахождения в крови) или, что более вероятно, изменена структура их молекулы, что ведет к уменьшению биологической активности.

У лиц с ГГНГ базальный уровень гормонов в крови был неоднородным. В среднем по группе содержание ЛГ соответствовало таковому у больных с ГГI, а содержание ФСГ — у больных с ГГII. Реакция ЛГ и ФСГ на НФ и релакт отсутствовала.

Таким образом, сравнительное изучение гонадотропных резервов при помощи проб с

Таблица 2

Содержание гонадотропинов (в МЕ/л) в крови здоровых лиц и больных с различными формами гипогонадизма при проведении проб с НФ и релактом

Гормон	НФ		Релакт		
	день тестирования		время тестирования, мин		
	0	5-й	0	30	120
Здоровые					
ЛГ	8,7±1,72	8,4±1,53	9,3±1,67	18,4±2,11*	9,9±0,96
ФСГ	2,8±0,58	2,6±0,63	2,4±0,55	3,5±0,85	3,6±0,88
ГГI					
ЛГ	28,1±9,90	24,5±8,18	33,0±8,70	44,7±12,30	34,1±7,20
ФСГ	11,8±4,35	13,6±4,03	14,0±5,71	23,8±8,86	18,0±7,96
ГГII					
ЛГ	17,8±5,67	17,8±6,00	13,5±4,16	14,9±2,54	9,1±1,70
ФСГ	5,3±1,32	5,2±1,89	4,2±0,78	5,2±1,04	4,1±0,58
ГГНГ					
ЛГ	27,9±20,80	24,3±21,10	17,6±14,70	13,1±3,20	10,5±1,67
ФСГ	6,7±5,90	7,8±5,48	4,0±2,18	4,9±1,50	3,9±1,00

НФ и релефактом позволило установить особенности гонадотропной функции в норме и при различных формах гипогонадизма. Воздействие НФ в течение 5 дней заметно не изменяло уровень ЛГ и ФСГ в крови. Имевшие место сдвиги в их содержании у отдельных обследованных лиц существенного значения для диагностики не имеют. В этой связи заслуживают внимания результаты определения содержания гонадотропинов в суточной моче при 3- или 5-дневном варианте применения НФ. У здоровых лиц суточная экскреция ЛГ и ФСГ возрастает в 1,5—2 раза. У больных с ГГ I она увеличивается в 1,4—1,7 раза, а у больных с ГГ II не изменяется. При ГГ I при помощи проб с НФ удается выявить скрытые гонадотропные резервы и тем самым уточнить форму патологии. Изменения экскреции гонадотропинов под влиянием НФ в норме и при гипогонадизме соответствуют характеру изменения гонадотропинов в крови при введении релефакта, что свидетельствует о равной информативности обеих проб для дифференциальной диагностики различных форм гипогонадизма. При этом в первом случае наиболее показательным является определение содержания гонадотропинов в суточной моче, во втором — в крови. Для определения гонадотропинов в ацетоновых экстрактах суточной мочи пригоден как РИА, так и иммунологический с использованием реакции торможения пассивной гемагглютинации. Предпочтение следует отдать РИА вследствие простоты его постановки.

В связи с неинвазивностью и большей доступностью проба с НФ рекомендуется как альтернативная пробе с введением ЛГ-РГ.

Выводы

1. У здоровых лиц мужского пола и больных с ГГ I введение релефакта сопровождается через 30 мин увеличением содержания гонадотропинов в плазме крови в 1,7 раза и более. У больных с ГГ II реакция на релефакт отсутствует.

2. У здоровых и больных с ГГ I на 3-й и 5-й дни теста с введением НФ наблюдается увеличение суточной экскреции ЛГ с мочой в 1,5 раза и более на фоне соответственно нормального или повышенного ее уровня. При ГГ II базальный уровень экскреции ЛГ снижен и после приема НФ не изменяется.

3. Для оценки результатов пробы с НФ по суточной экскреции ЛГ с мочой в равной мере пригодны РИА и метод торможения реакции агглютинации эритроцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беникова Е. А., Резников А. Г., Златник А. А., Демченко В. Н. Способ дифференциальной диагностики вторичного гипогонадизма и задержанного полового развития. А. с. 124946 СССР // Открытия.— 1986.— № 29.
2. Беникова Е. А., Резников А. Г., Златник А. А., Демченко В. Н. Функциональная проба с хорионическим гонадотропином в дифференциальной диагностике задержанного полового развития и гипогонадизма у лиц мужского пола: Информ. письмо.— Киев, 1987.— Вып. 1.
3. Резников А. Г., Демченко В. Н., Ягупольский Л. М. и др. А. с. 552962 СССР // Открытия.— 1977.— № 13.— С. 15.
4. Резников А. Г., Беникова Е. А., Демченко В. Н. // Радиол. журн.— 1978.— № 5.— С. 687—691.
5. Резников А. Г., Варга С. В., Беникова Е. А. и др. // Пробл. эндокринологии.— 1985.— № 2.— С. 15—18.
6. Резников А. Г., Варга С. В., Боярская О. Я. и др. // Там же.— № 3.— С. 26—29.
7. Скородок Л. М., Савченко О. И. Нарушение полового развития у мальчиков.— М., 1984.
8. Amendt P. // Pädiat. u. Grenzgeb.— 1988 — Bd 27, N 3.— S. 185—195.
9. Freischem C. W., Melms R., Niechlag E. // Acta endocr. (Kbh.).— 1985.— Vol. 99, Suppl. 246.— P. 9—12.
10. Gossage A., Punnan S. // Postgrad. med. J.— 1985.— Vol. 61, N 7.— P. 195—200.
11. Patrish C. J., Hermanussen M., Sipple W. // J. clin. Endocr.— 1985.— Vol. 60, N 6.— P. 1196—1203.
12. Wide L., Gemrell C. // Acta endocr. (Kbh.).— 1961.— Vol. 37.— P. 445—449.

Поступила 27.05.92

A. G. Reznikov, S. V. Varga, V. N. Demchenko, O. Ya. Boyarskaya — EVALUATION OF GnRF AND NIFTOLIDE TESTS USED IN THE DIAGNOSIS OF MALE HYPOGONADISM

Comparative analysis with an antiandrogen niftolide and synthetic GnRF was carried out in 22 normal subjects, 14 patients with primary and 20 ones with secondary hypogonadism, and in 5 patients with clinical signs of gonadal insufficiency and obscure diagnosis in order to elucidate the pituitary gonadotropin reserves. Blood plasma and daily urine gonadotropin levels were measured. Changed gonadotropin excretion under the effect of niftolide in health and hypogonadism was in line with changed gonadotropin level in the blood after RF administration, this indicating a similar informative value of both tests for the differential diagnosis of various hypogonadism forms. In the first case measurements of blood gonadotropin were more informative, in the second daily urine analysis. Niftolide test, noninvasive and readily available, is recommended as an alternative test with RF administration.