

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.12-03:615.256.52-092.91-07(048.8)

А. Н. Караченцев, П. В. Сергеев, А. И. Матюшин

ГЕСТАГЕНЫ И СЕРДЦЕ

Кафедра молекулярной фармакологии с курсом радиобиологии (зав. — акад. РАМН П. В. Сергеев) медико-биологического факультета Российского государственного медицинского университета

Концепция кардиотропности гестагенов. Использование гестагенных гормонов (гестагенов, прогестагенов, прогестинов) в современной медицине основано главным образом на их влиянии на репродуктивную сферу женского организма, включая нарушение менструальной функции (лютеиновой фазы цикла), контрацепцию, поддержание беременности, коррекцию гормонального гомеостаза в период климактерия, антиопухолевую активность при некоторых гормонозависимых онкологических заболеваниях. Следует выделить наличие антиандрогенных свойств у ряда гестагенов (C_{21} -производных), которые нашли применение в качестве средств антигормональной терапии при некоторых эндокринных заболеваниях у женщин (гирсутизм) и при злокачественных новообразованиях мужских половых органов.

Многообразие влияний, оказываемых природными гестагенными гормонами и их синтетическими аналогами на человеческий организм, охватывает и изменение под их воздействием сердечно-сосудистой деятельности. Более того, по мнению ряда авторов, сердце и крупные сосуды являются мишенью действия гестагенов [28, 29, 53].

Предполагается, что смена гормональных характеристик женского организма в течение нормального менструального цикла не вызывает существенных изменений реактивности сердечно-сосудистой системы [37, 63]. Однако колебания кардиоактивных и вазоактивных параметров можно наблюдать уже при физиологических перепадах уровня эндогенных гестагенов и эстрогенов (менструальный цикл, беременность, климактерический период) [3, 25, 53]. Наибольшая выраженность дезадаптационных явлений в сердечной деятельности (по данным математического анализа кардиоинтервалограмм) выявлена именно при пиковых концентрациях женских половых гормонов в рамках эстрального цикла — в фазах проэструса и метэструса [4]. В менопаузу и постменопаузу, когда в значительной степени уменьшается кардиопротекторное влияние эндогенных эстрогенов и гестагенов, можно обнаружить нарушение кардиальной и вазомоторной активности, часто требующей проведения заместительной гормональной терапии эстроген-гестагенными препаратами [2, 14, 19, 42, 52, 53].

Концепция кардиотропности, а тем более кардиопротекторной активности гестагенных гормонов, разработана в меньшей степени, чем таковая для эстрогенных гормонов. Включение прогестагенов в гормональную заместительную терапию в рамках климактерия основано главным образом на их способности при циклическом применении уменьшать негативное проопухолевое влияние эстрогенов на эндометрий [2, 55, 64–66]. Вместе с тем доказана клиническая эффективность монотерапии прогестагенными препаратами в отношении регрессии негативных постменопаузальных кардиальных и вазомоторных симптомов в случаях, когда использование эстрогенов невозможно или недопустимо (гиперплазия эндометрия, остеопороз) [64, 67].

Важное значение в кардиоактивных эффектах гестагенов отводится возникающим под их воздействием изменениям липидного спектра и холестерина крови, а также состоянию систем гемостаза и фибринолиза. Более того, эти эффекты, по мнению ряда исследователей, определяют кардиотропную активность эндогенных прогестагенов и прогестагенных лекарственных препаратов [14, 19, 53] и зависят главным образом от химической структуры гормона. Так, прогестерон и его производные вызывают минимальные изменения величины липопротеинов и холестерина крови [14, 23, 37, 54] и в физиологических концентрациях не влияют на тромбоцитарную агрегацию, активность факторов коагуляции и систему фибринолиза [14, 15, 19, 54], хотя при длительном применении могут значительно снижать уровень антитромбина III с повышением концентрации гемостатического фактора VIII [15, 19]. Следует подчеркнуть, что норстероиды (производные 19-нортестостерона: левоноргестрел, норэтистерона ацетат) ухудшают липидный спектр крови в "атерогенном" направлении (сни-

жая уровень липопротеинов высокой плотности, повышая содержание липопротеинов низкой плотности и холестерина) [20, 23, 27], а также могут негативно изменять равновесие систем коагуляции и антикоагуляции крови в сторону перевеса активности первой [14, 18]. В то же время имеется клиническое доказательство отсутствия выраженных гемостатических изменений при длительном назначении 17 β — эстрадиола в сочетании с норэтистерона ацетатом женщинам, находящимся в постменопаузе [56]. Новое поколение C_{19} -гестагенов (дезогестрел, гестоден, норгестимат), оказывающих более избирательное гестагенное действие, не влияет отрицательно на систему гемостаза, липидный и углеводный обмен, снижая этим вероятность нарушения сердечной деятельности и формирования коронаросклероза [2, 7].

Доказано, что увеличение дозы прогестагенного компонента в оральных контрацептивах и повышение концентрации гестагенов в крови увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической (коронарной) болезни сердца, включая стенокардию и инфаркт миокарда [22, 36, 41, 47, 62]; атеросклероза [6, 16, 22, 36, 47]; повышения артериального давления [7, 47, 66]; тромбозов и тромбоэмболических осложнений [7, 18]; они также могут нарушать углеводный обмен, функцию печени и др. [7, 18, 21]. У мужчин, страдающих нейроциркуляторной дистонией и стенокардией, выявлено повышение уровня эндогенного прогестерона при параллельной дислипидемии, а именно при увеличении концентрации общего холестерина и липопротеинов низкой плотности [10].

Таким образом, можно прийти к заключению, что эндогенные гестагены и гестагенные препараты могут оказывать модулирующее действие на сердечную деятельность в норме и при патологии, а изменение степени прогестагением является сопутствующим компонентом патогенеза некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. К сожалению, следует отметить недостаток сведений, раскрывающих многосторонние аспекты кардиотропности гестагенных гормонов, что, безусловно, затрудняет обоснование возможности практического использования кардиоактивных свойств гестагенов.

Кардиотропные эффекты гестагенов. Исследованиями *in vitro* и *in vivo* установлен широкий диапазон изменений функционально-метаболических характеристик сердечной деятельности под влиянием гестагенов, причем их выраженность и направленность зависят от химического строения гормона, его дозы, а также от исходного гормонального фона (пола), в меньшей степени — от выбранного методического подхода.

После однократного парентерального введения 100 мг прогестерона здоровым женщинам детородного возраста наблюдались изменения сердечной деятельности, аналогичные таковым на 21-й день менструального цикла: достоверно уменьшались электромеханическая систола и период предызгания [25]. Однако производное 19-нортестостерона (гестагены с андрогенными свойствами) норэтистерон, также назначавшийся здоровым женщинам в течение 5 дней (1,5 мг/сут) на последней неделе менструального цикла, увеличивал систолическое давление в положении как стоя, так и лежа [66].

Прогестерон оказывает только отрицательное инотропное действие [40]; нами (не публиковавшиеся ранее данные) установлен факт угнетения инотропной функции сердца с уменьшением систолического выброса и снижением системного внутрисосудистого давления в ответ на парентеральное введение прогестерона (10^{-5} моль/л) наркотизированным кошкам обоего пола с экспериментальной острой ишемией миокарда, вызванной пережатием передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Повышение сократимости миокарда и сердечного выброса во время беременности можно в определенной степени объяснить возрастанием уровня эндогенного прогестерона [3]. Прегнаны (производные прогестерона) в зависимости от химического строения наряду с кардиодепрессивным оказывают и кардиостимулирующее действие [40]. Другие производные прогестерона, например хлормадинона ацетат

или мегестрола ацетат, в микромолярных концентрациях не изменяют силу сокращения миокардиальных препаратов из левых предсердий морских свинок, стимулированных электрическим током [38, 57]. Они ингибировали положительное инотропное действие лиганда Na^+ , K^+ -АТФазы оубаина или не влияли на него [38, 39, 57].

На изолированном по Лангендорфу сердце кроликов 17α -гидроксипрогестерон в микромолярных концентрациях давал отрицательный инотропный эффект, снимаемый кальцием или изопротеренолом [51]. Активация миокардиального сократительного аппарата специфическим агонистом потенциалзависимых кальциевых каналов Bay K 8644 уменьшалась под действием 17α -гидроксипрогестерона, что позволило предположить связь кардиотропного эффекта этого гормона с действием, напоминающим угнетение поступления ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты [51].

Стероидные антиандрогены прогестинового ряда — медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, хлормадина ацетат — в концентрации 10^{-5} — 10^{-7} М давали зависящий от концентрации отрицательный инотропный эффект на препаратах левого предсердия крыс, стимулируемых электрическим током [58]. Отрицательное инотропное действие ципротерона ацетата усиливалось введением атропина или дилтиазема и подавлялось введением йохимбина или резерпина [58].

17α -Гидроксипрогестерон (10^{-5} — 10^{-6} моль/л) на изолированном по Лангендорфу сердце кроликов обоего пола вызывал снижение давления в левом желудочке. Этот эффект не был связан ни с адренергическим, ни с холинергическим, ни с гистаминергическим механизмом и не зависел от выбранной анестезии [50]. Кроме этого, прогестаген незначительно повышал базальное сопротивление коронарных артерий [50, 51], хотя уменьшал независимо от пола величину вазопрессинного [50, 51] или эргоновинового [51] коронароспазма и снижал активность сократительного аппарата коронармиоцитов, стимулируемого агонистом кальциевых каналов Bay K 8644 [51].

В экспериментах на изолированных сегментах коронарных артерий кроликов (обоего пола), предварительно сокращенных калием, простагландином $\text{F}_{2\alpha}$ или Bay K 8644 в сочетании с калием, прогестерон (1, 3, 10 или 30 мкМ) оказывал эндотелийнезависимое коронародилататорное действие, которое не изменялось после введения ингибитора простагландинсинтазы индометацина, ингибитора гуанилатциклазы метиленового синего, а также глибенкламида или BaCl_2 [33].

Во многих экспериментальных и клинико-биохимических исследованиях показан факт блокирующего воздействия женских половых гормонов на динамику развития и прогрессирования кардиосклероза и коронаросклероза, причем в этом процессе более важен гиперэстрогенный статус, нежели увеличение уровня прогестагенов в крови [12, 26, 47, 53]. Длительное назначение овариэктомированным самкам обезьян, находящимся на атерогенной высокохолестеринной диете, эстрогенов (17β -эстрадиол, этинилэстрадиол) и циклического прогестерона в физиологических концентрациях или ряда его производных приводило к снижению степени развития коронаросклероза по сравнению с контрольной группой животных, не получавших гормоны [11, 13, 59—61]. Подобный эффект эстроген-гестагенных гормонов может быть связан либо с прямым влиянием на артериальную стенку (интиму), либо с уменьшением уровня липопротеинов низкой плотности и холестерина [60]. Можно сделать вывод, что сочетание прогестагенов и эстрогенов не увеличивает риск атеросклероза и ишемической (коронарной) болезни сердца [13, 31, 37]. Однако норстероиды в отличие от производных гидроксипрогестерона могут устранять положительное влияние эстрогенов на липидный спектр крови, угнетая их антиатерогенное действие и повышая этим вероятность коронаросклероза [11, 23, 27, 32, 46, 47].

Характеристика участков "узнавания" гестагенов в сердце. На сегодняшний день разнообразными чисто автордиографическими и радиолигандными методами исследования идентифицированы специфические участки связывания гестагенов (гестагенные рецепторы) в сердце и крупных сосудах у людей и ряда экспериментальных животных [24, 29, 45]. Присутствие гестагенных рецепторов в сердце позволило высказать предположение о том, что кардиотропная активность как эндогенных гестагенных гормонов, так и гестагенных препаратов прежде всего реализуется через взаимодействие с соответствующими рецепторными структурами [28, 44, 53].

С помощью иммуноцитохимического анализа с использованием высокоспецифичных моноклональных антител к прогестероновым рецепторам приматов было показано присутствие у женщин и мужчин рецепторов к прогестерону в ядрах миокар-

диальных волокон левого предсердия, эндотелиальных клеток интимы коронарных артерий, сосудистых гладкомышечных клеток меди и интимы, а также по периферии атеросклеротических бляшек [29].

Радиолигандные методы позволили установить наличие прогестинных рецепторов в стенке коронарных артерий собак, причем, по мнению авторов, через рецепторы медины стероиды могут оказывать модулирующее влияние на тонус гладкой мускулатуры, а также на процессы, происходящие в адвентиции и интиме, в частности воздействовать на развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса [28].

Миокардиальные цитоплазматические рецепторы к прогестерону мигрировали как макромолекулы с коэффициентом седimentации 8—9S [44]. На самках овариэктомированных бабуинов, которым вводили физиологические концентрации 17β -эстрадиола, продемонстрировано повышение цитоплазматической фракции миокардиальных прогестероновых рецепторов с $233,0 \pm 9,7$ до $300,2 \pm 58,5$ фемоль/мг ДНК [45], что может свидетельствовать об определенном эстрогензависимом контроле кардиотропной активности прогестерона.

Предполагается, что в организме имеет место и некий базальный уровень участков связывания гестагенов в сердце, который не регулируется эстрогенами. Было установлено присутствие прогестероновых рецепторов в миокарде овариэктомированных животных [44, 45]. Более того, в экспериментах на кастрированных морских свинках (самках) обнаружено отсутствие угнетающего воздействия эстрадиола, тестостерона, кортизола на поглощение ^3H -прогестерона сердцем, хотя этот процесс активно блокировался самим прогестероном [24].

Можно сделать заключение, что связывание прогестерона (возможно, и других гестагенов) с компетентными участками сердца специфично, носит селективный характер и не лимитируется до определенного уровня другими стероидными гормонами.

Радиолигандными методами показана способность прогестинов, включая синтетические производные прогестерона, связываться либо конкурентно ингибировать связывание селективных лигандов с расположенными в сердце рецепторами к другим физиологически активным веществам [34, 35, 39].

Представляет определенный практический интерес способность гестагенов взаимодействовать с сердечной Na^+ , K^+ -АТФазой. Так, прегнаны, связываясь с рецепторами к сердечным гликозидам, способны снижать активность Na^+ , K^+ -АТФазы, повышая этим концентрацию ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах, что ведет к усилению инотропной функции сердца [40]. Более того, высказывается предположение, что эндогенные прогестины могут рассматриваться в качестве физиологических лигандов дигиталисных рецепторов [34]. Некоторые синтетические прегнаны (например, 5β , 14β -прегнана-рамнозид) превосходят по активности сердечные гликозиды и обладают меньшей токсичностью благодаря наличию у них сочетания стимулирующего и угнетающего действия на миокард; последнее, по-видимому, связано с подавлением внутриклеточного дыхания митохондрий [40].

Прогестерон и его 17α -ацетокси-производные (хлормадина ацетат, мегестрола ацетат, ципротерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат, 17α -прогестерона ацетат) ингибировали специфическое (АТФ-зависимое) связывание ^3H -оубаина с Na^+ , K^+ -АТФазой из сердец экспериментальных животных [17, 34, 38, 57]. Этот эффект частично блокировался ионами K^+ , хотя прогестагены не влияли на чувствительное к оубаину поглощение $^{42}\text{K}^+$ электрически стимулированными миокардиальными препаратами из левых предсердий крыс [57].

Следует подчеркнуть, что состояние вопроса о рецепторной зависимости в трактовке кардиотропности гестагенов нельзя признать удовлетворительным; наличие гестагенсвязывающих участков в сердце в настоящее время не позволяет категорично назвать их "классическими" рецепторными структурами только для гестагенов. До сих пор не идентифицированы детерминированные генетическим аппаратом (М- и/или S-ядерными акцепторами) механизмы, лежащие в основе влияния гестагенных гормонов на миокард и коронарные сосуды. Концепция рецепторной зависимости гестагенов, безусловно, требует выяснения характера взаимодействия гестагенов с рецепторами плазматических мембран кардиомиоцитов и коронармиоцитов, так как именно на уровне плазматических мембран клеток-мишеней стероидные гормоны подвергаются "узнаванию" с последующей транслокацией внутрь клетки для преобразования путем биохимических реакций гормонального сигнала в изменение функциональной активности органа-мишени, в данном случае сердца [8, 9].

Молекулярные механизмы действия гестагенов на сердце. Рассматривая механизмы кардиотропных эффектов гестагенов, прежде всего следует отметить способность этих стероидных гормонов вызывать быстрые (клинически значимые) изменения сократительной активности миокарда и тонуса коронарных артерий путем прямого влияния на трансмембранную ионную проницаемость.

В экспериментах *in vitro* получены убедительные доказательства реализации отрицательного инотропного и коронародилататорного эффектов гестагенов (прогестерона, 17 α -гидроксипрогестерона) путем угнетения кальциевого входа в кардиомиоциты и коронармиоциты [33, 51]. В дезидетализованных изолированных коронарных артериях кроликов обоего пола прогестерон вызывал сдвиг вправо кривой зависимости сократительных эффектов Ca²⁺ от концентрации, максимальный эффект Ca²⁺ также уменьшался [33]. Однако положительное инотропное действие ряда прогестагенов (прегнаны), которые могут выступать лигандами Na⁺, K⁺-АТФазы, угнетая ее активность, считается опосредованным через усиление Ca²⁺-тока в кардиомиоциты [40].

Таким образом, правомочен вывод о том, что изменение трансмембранного кальциевого обмена и как следствие Ca²⁺-зависимых процессов в сердце (кардиомиоцитах, коронармиоцитах) под действием гестагенов является значимым компонентом механизма их кардиотропности.

Интересным является обнаруженный факт изменения активности Na⁺-насоса в мембранах кардиомиоцитов под воздействием некоторых производных прогестерона. Так, хлормадина ацетат (0,5—5 $\cdot 10^{-5}$ М) повышал внутриклеточное содержание ионов Na⁺ как в находившихся в покое, так и в электрически стимулированных препаратах левых предсердий морских свинок, при этом аналогично менялся и транспорт глюкозы в клетки миокарда [57].

Важное место в реализации кардиотропной активности гестагенов занимают изменения ими функционирования нейромедиаторных систем сердца [5, 6].

Подавление внутрисинаптического выделения норадреналина лежит в основе отрицательного инотропного действия стероидных антиандрогенов прогестинового ряда [58]. Прогестерон (наряду с другими стероидами: эстрогенами, андрогенами, глюкокортикоидами) вызывал дозозависимое ингибирование поглощения ³H-норадреналина в изолированных сердцах крыс [30].

На модели изолированного по Лангендорфу сердца от предварительно кастрированных крыс выявлено повышение чувствительности адренорецепторов гладких мышц коронарных сосудов к адреномиметикам на фоне избытка прогестерона: норадреналин усиливал по сравнению с интактными животными способность снижать перфузионное давление [1]; избыток прогестерона повышал (хотя и в меньшей степени, чем избыток эстрадиола) перфузионное давление на ацетилхолин, причем здесь играли роль и изменения синтеза простагландинов [1].

С помощью радиолигандного анализа *in vitro* было установлено, что прогестерон и ряд прогестагенов (16 α -метилпрогестерон, норэтиндрон, норэтинодрел, D (-)норгестрел) в отличие от эстрогенов уменьшают сродство сердечных мускариновых рецепторов к [³H] (-)хиноклидинила бензилату [35]. Совместное 4-дневное парентеральное назначение прогестерона и эстрадиола бензоата овариэктомизированным самкам крыс повышало плотность мускариновых рецепторов в сердце без значительных изменений сродства к ним, тогда как индуцированное этими гормонами повышение плотности сердечных β -адренорецепторов сопровождалось снижением аффинитета к ним [35]. Таким образом, правомочен вывод о синергизме действия прогестагенов и эстрогенов на динамику роста плотности М-холинергических и β -адренергических рецепторов сердца *in vivo*, что имеет и чисто практическое значение — необходимость учета и в какой-то мере прогнозирования изменения кардиотропной активности при длительном назначении препаратов женских половых гормонов, например с целью гормональной контрацепции.

Однако следует отметить, что существует и точка зрения, отрицающая участие адренергических и холинергических механизмов в кардиотропных эффектах прогестагенов (17 α -гидроксипрогестерон) [50].

Определенное значение в изменении сердечной деятельности под действием прогестагенов может иметь их модулирующее влияние на кардиотропные свойства ряда биологически активных веществ и гормонов [1, 3, 5, 6, 53]. В частности, обсуждается участие ренин-ангиотензин-альдостероно-

вой системы в кардиоактивном влиянии C₂₁ — и C₁₉ — производных гестагенов [7, 43, 48, 49].

Помимо прямого влияния на миокард и коронарные сосуды, гестагенные гормоны, вероятно, могут регулировать сердечную деятельность опосредованно — через структуры центральной нервной системы и через изменение активности других (не относящихся к половым) эндокринных желез, однако эти аспекты механизмов кардиотропности гестагенов должны быть изучены дополнительно.

Перспективы изучения кардиотропности гестагенов: теоретические и прикладные аспекты. Анализ приводимых в литературе экспериментальных и клинко-биохимических сведений свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения многосторонних аспектов влияния гестагенов на сердце, так как несомненны "темные пятна", имеющиеся в трактовке взаимодействия этих стероидов с компетентными структурами миокарда и коронарных сосудов. Настоятельная необходимость проведения исследований в данном направлении прежде всего вытекает из широкого использования гестагенов в современной медицине с целью сохранения здоровья женщин [3, 7, 14, 19, 53].

Практическое значение имеет и необходимость установления роли эндогенных прогестагенов в регуляции сердечной деятельности в мужском организме, а также значения изменений прогестагемии при сердечно-сосудистых заболеваниях у мужчин.

Мы считаем, что количественные и качественные различия кардиоактивных эффектов разных гестагенных гормонов должны найти свое объяснение при раскрытии молекулярных механизмов их действия на мембранорецепторном уровне. Это в свою очередь послужит теоретической базой для обоснования возможности и перспектив рационального использования кардиотропности прогестагенов в практической медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов В. П. // Фармакол. и токсикол. — 1986. — № 1. — С. 50—52.
2. Грацианский Н. А. // Клин. фармакол. и тер. — 1994. — № 3. — С. 30—39.
3. Елисеев О. М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных. — 2-е изд. — М., 1994.
4. Колодийчук Е. В., Макушкина Е. Н., Арушанян Э. Б. // Физиол. журн. СССР. — 1991. — Т. 77, № 11. — С. 60—63.
5. Лазарева Д. Н. Действие лекарственных средств при патологических состояниях. — 2-е изд. — М., 1990.
6. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — М., 1989.
7. Прилепская В. Н. // Клин. фармакол. и тер. — 1994. — № 3. — С. 70—74.
8. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ. — М., 1987.
9. Сергеев П. В. Системы "узнавания" лекарственных веществ: Актовая речь. — М., 1993.
10. Синяченко О. В., Бурцева Л. А., Пулипенко В. В. и др. // Кардиология. — 1994. — № 5. — С. 60.
11. Adams M. R., Clarkson T. B., Koritnik D. R., Nash H. A. // Fertil. Steril. — 1987. — Vol. 47, N 6. — P. 1010—1018.
12. Adams M. R., Kaplan J. R., Koritnik D. R., Clarkson T. B. // Arteriosclerosis. — 1987. — Vol. 7, N 4. — P. 378—384.
13. Adams M. R., Kaplan J. R., Manuck S. B. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 10, N 6. — P. 1051—1057.
14. A New Approach in the Treatment of Climacteric Disorders / Eds H. P. G. Schneider, A. R. Genazzani. — Berlin, 1992.
15. Boschetti C., Cortellaro M., Nencioni T. et al. // Thromb. Res. — 1991. — Vol. 62, N 1—2. — P. 1—8.
16. Clarkson T. B., Shively C. A., Morgan T. M. et al. // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 75, N 2. — P. 217—222.
17. Chow E., Kim R.-S. S., LaBella F. S., Queen G. // Brit. J. Pharmacol. — 1979. — Vol. 67, N 3. — P. 345—352.
18. Consensus Development Meeting: Metabolic aspects of oral contraceptives of relevance for cardiovascular disease // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 162, N 6. — P. 1335—1337.
19. *Controversies in Hormone Replacement Therapy. Some Questions Answered* // Ed. M. I. Whitehead. — Carnforth, 1991.
20. Crona N., Enk L., Mattison L. A. et al. // Maturitas. — 1986. — Vol. 8. — P. 91—176.
21. Crook D., Godsdall I. F., Wynn V. // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1988. — Vol. 158, N 6. — Pt 2. — P. 1612—1620.
22. Engel H. J., Engel E., Lichtlen P. R. // Eur. Heart J. — 1983. — Vol. 4. — P. 1—8.
23. Fahraeus L., Larsson-Cohn U., Wallentin L. // Eur. J. clin. Invest. — 1983. — Vol. 13, N 6. — P. 447—453.

24. Falk R. J., Bardin C. W. // Endocrinology. — 1970. — Vol. 86, N 5. — P. 1059–1063.
25. Gemelli A., Re M., De Ruvo S. et al. // Panminerva Med. — 1990. — Vol. 32, N 2. — P. 65–66.
26. Haarbo J., Leth-Expensen P., Stender S., Christiansen C. // J. clin. Invest. — 1991. — Vol. 87, N 4. — P. 1274–1279.
27. Hirvonen E., Malkonen M., Manninen V. // N. Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 304, N 10. — P. 560–563.
28. Horwitz K. B., Horwitz L. D. // J. clin. Invest. — 1982. — Vol. 69, N 4. — P. 750–758.
29. Ingegno M. D., Money S. R., Thelmo W. et al. // Lab. Invest. — 1988. — Vol. 59, N 3. — P. 353–356.
30. Iversen L., Salt P. // Brit. J. Pharmacol. — 1970. — Vol. 40, N 3. — P. 528–530.
31. Jensen J., Nilas L., Christiansen C. // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1986. — Vol. 93, N 6. — P. 613–618.
32. Jensen J., Riis B. J., Strom V., Christiansen C. // Maturitas. — 1989. — Vol. 11, N 2. — P. 117–128.
33. Jiang C., Sarrel P. M., Lindsay D. C. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 211, N 2. — P. 162–167.
34. Kim R.-S. S., Labella F. S., Zunza H. et al. // Mol. Pharmacol. — 1980. — Vol. 18, N 3. — P. 402–405.
35. Klangkalya B., Chan A. // Life Sci. — 1988. — Vol. 42, N 23. — P. 2307–2314.
36. Knopp R. H. // J. Reprod. Med. — 1986. — Vol. 31, N 9. — Suppl. — P. 913–921.
37. Knopp R. H. // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1988. — Vol. 158, N 6. — Pt 2. — P. 1630–1643.
38. LaBella F. S., Bihler I., Kim R. S. // Nature. — 1979. — Vol. 278, N 5704. — P. 571–573.
39. Labella F. S., Bihler I., Kim R. S. // Pharmacologist. — 1981. — Vol. 23. — P. 219.
40. LaBella F. S., Templeton J. E., Sashi Kumar V. P., Bose D. // Trends Pharmacol. Sci. — 1989. — Vol. 10, N 1. — P. 11–14.
41. La Rosa J. C. // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1988. — Vol. 158, N 6. — Pt 2. — P. 1621–1629.
42. Lauritzen C. // Maturitas. — 1990. — Vol. 12, N 3. — P. 199–214.
43. L'Hermite M. // Acta cardiol. — 1991. — Vol. 46, N 3. — P. 357–372.
44. Lin A. L., Mc Gill H. C., Jr., Shain S. A. // Circ. Res. — 1982. — Vol. 50, N 5. — P. 610–616.
45. Lin A. L., Gonzalez R. Jr., Carey K. D., Shain S. A. // Arteriosclerosis. — 1986. — Vol. 6, N 5. — P. 295–504.
46. Lobo R. A. // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 75, N 4. — Suppl. — P. 18S–25S.
47. Meade T. W. // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1988. — Vol. 158, N 6. — Pt 2. — P. 1646–1652.
48. Novak K., Kaufman S. // Amer. J. Physiol. — 1991. — Vol. 261, N 5. — Pt 2. — P. R275–R283.
49. Oelkers W., Schoneshofer M., Blumel A. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1974. — Vol. 39, N 5. — P. 882–890.
50. Raddino R., Ferrari A., Pela G. et al. // Cardiologia. — 1987. — Vol. 32, N 3. — P. 287–291.
51. Raddino R., Poli E., Pela G., Manca C. // Pharmacology. — 1989. — Vol. 38, N 3. — P. 185–190.
52. Sarrel P. M. // Maturitas. — 1990. — Vol. 12. — P. 287–298.
53. Sex Steroids and the Cardiovascular System / Eds P. Ramwell, G. Rubanyi, E. Schilinger, — Berlin, 1992.
54. Sitruk-Ware R., Bricaire C., De Lignieres B. et al. // Contraception. — 1987. — Vol. 36, N 4. — P. 373–402.
55. Sitruk-Ware R. // Durgs. — 1990. — Vol. 39, N 2. — P. 203–217.
56. Sporrang T., Mattsson L.-A., Samsioe G. et al. // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1990. — Vol. 97, N 10. — P. 939–944.
57. Temma K., Ng Y.-Ch., Brody Th. M., Akera T. // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1983. — Vol. 41, N 1. — P. 51–63.
58. Valencia V. G., Sanchez M., Gutierrez M. et al. // Gen. Pharmacol. — 1991. — Vol. 22, N 6. — P. 1081–1086.
59. Wagner J. D., Clarkson T. B., Adams M. R., Schwenke D. C. // Circulation. — 1991. — Vol. 84, Suppl. 11. — P. 11–602.
60. Wagner J. D., Clarkson T. B., Clair R. W. St. et al. // J. clin. Invest. — 1991. — Vol. 88, N 6. — P. 1995–2002.
61. Wagner J. D., Clair R. W. St., Schwenke D. C. et al. // Arteriosclerosis Thromb. — 1992. — Vol. 12, N 6. — P. 717–726.
62. Wahl P., Walden C., Knopp R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 308, N 15. — P. 862–867.
63. Weidner G., Helmig L. // Women and Health. — 1990. — Vol. 16, N 3–4. — P. 5–21.
64. Whitehead M. I., Lobo R. A. // Lancet. — 1988. — Vol. 2, N 8622. — P. 1243–1244.
65. Whitehead M. I., Hillard T. C., Crook D. // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 75, N 4. — Suppl. — P. 59S–76S.
66. Whitworth J. A., Scoggins B. A., Andrews J. et al. // Clin. exp. Hypertens. — 1992. — Vol. 14, N 5. — P. 905–922.
67. Young R. L., Kumar N. S., Goldzieher J. W. // Drugs. — 1990. — Vol. 40, N 2. — P. 220–230.

Поступила 13.06.95

◆ РЕЦЕНЗИИ

© В. С. ЛУКЪЯНЧИКОВ, 1996

УДК 616-089.5-03:616.43(049.32)

М. И. Неймарк, А. П. Калинин. **Анестезия и интенсивная терапия в эндокринной хирургии.** — Барнаул, 1995. — 174 с.

Наркоз и хирургическое вмешательство при эндокринных заболеваниях часто служат причиной эндокринно-метаболических кризов и ком. Поэтому эндокринной хирургии особенно близки цели и методы анестезиологии и интенсивной терапии. Этим же определяется актуальность данной монографии, ключевая идея которой в том, что при хирургическом лечении болезней желез внутренней секреции интенсивное наблюдение и лечение — не эпизод, а постоянный режим, осуществляемый до операции, в процессе и после нее, а нередко пожизненно.

Об оригинальности и высоком уровне монографии свидетельствует уже 1-я глава. Хирургия гипофиза — сфера компетенции нейрохирургов и нейроанестезиологов. К чести авторов, при рассмотрении этих вопросов они почти не повторяют классическую монографию А. З. Маневича и В. И. Салалыкина и даже дополняют ее с эндокринологических позиций.

Конечно, тиреоидная хирургия остается в центре эндокринной хирургии, но авторы преувеличивают, считая хирургический метод основным в тиреоидологии. Противореча себе, они не только приводят многие рутинные методы консервативного лечения заболеваний щитовидной железы, но и подробно излагают такие условно хирургические методы, как иглорефлексотерапия, плазмаферез, УФО- и лазертерапия.

Уникален раздел, посвященный подготовке к операции, премедикации, наркозу и послеоперационному периоду у де-

тей, беременных и лиц пожилого возраста. Ценно и то, что анализируются не только анестезиологические и хирургические осложнения, но и специфические осложнения операций на щитовидной железе — тиреотоксический криз, тетания, гипотиреоидная кома. Недостатком главы является то, что здесь рекомендуют нечеткое, отчасти некорректное лечение сахарного диабета у больных тиреотоксикозом, а также гипотиреоза, микседематозной комы. Опасно начинать лечение гипотиреоза тироксином в дозе 0,15–0,2 мг/сут, тем более у "больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями". Еще опаснее начинать лечение с приема трийодтиронина. Нельзя согласиться, что лечение гипотиреоидной комы начинают с введения глюкокортикоидов, затем тироксина. При этой коме ведущий фактор танатогенеза — гипоксия, поэтому первоочередной мерой является искусственная вентиляция легких, затем инфузионная терапия и только потом гормоны.

В последние годы гиперпаратиреозу (ГПТ) посвящены ряд учебных пособий и монография. На этом фоне небольшая глава о хирургии околощитовидных желез разочаровывает. Скуден раздел об анестезиологическом обеспечении, в других разделах много спорных и ошибочных положений. По мнению самих авторов, при первичном ГПТ "профилактическое" назначение витамина D опасно (значит недопустимо. — В. Л.), но главное, это исключает возможность после операции судить о ее успехе или радикальности. Нельзя удалять околощитовидные железы при вторичном ГПТ, так как их гиперплазия компенсирует присущую ХПН гипокальциемию. Если же у больного с ХПН возникает гиперкальциемия, то это третичный, а не вторичный ГПТ. При гиперкальциемии до 3