

Summary. Clinical-karyotypical correlations have been analyzed in 36 patients with mixed gonadal dysgenesis. The minimal diagnostic signs have been determined: rudimentary uterus, uterine

tube, split scrotum, perineal hypospadias, left streak gonad, testicular hypoplasia and scrotal localization of the testicle, and the most incident concomitant abnormalities. A comparative analysis of the distribution of signs in groups with different karyotype disorders has been carried out. The authors discuss the clinical variability of this abnormality on the basis of genetic approaches to the study of mixed gonadal dysgenesis.

© Г. И. КОЗЛОВ, Б. Ю. СЛОНИМСКИЙ, 1996

УДК 615.357.03:616.681-008.64-085

Г. И. Козлов, Б. Ю. Слонимский

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНДРИОЛА И ПРЕПАРАТА ТЕСТОСТЕРОНА (СУСТАНОНА-250) ПРИ АНДРОГЕНДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Одним из разделов эндокринологической практики является патология половой сферы, характеризующаяся нарушением полового и физического развития в сочетании с недостатком или полным отсутствием половых гормонов. Сюда относятся врожденные формы (синдром неполной маскулинизации, анорхизм, синдром Клайнфелтера) и приобретенные формы при травматическом, лучевом, инфекционно-вирусном и аутоиммунном поражении тестикулов.

Коррекция данных нарушений заключается в заместительной терапии, приводящей к нормальному развитию половых органов и становлению сексуальной функции. Особенностью половых дисфункций, вызванных эндокринными причинами, является необходимость в проведении длительной заместительной терапии. При этом применение андрогенов занимает прочное место в терапии эндокринных нарушений полового развития и сексуальных дисфункций у мужчин [1—5, 11, 19—21].

Показанием к проведению андрогенотерапии являются соответствующая клиническая картина, сопровождающая андрогендефицитное заболевание, и низкий уровень тестостерона (Т) в плазме крови.

Следует отметить, что проведение заместительной андрогенотерапии не только оказывает влияние на состояние половых органов, вторичных половых признаков и сексуальность, но дает и значительные системные эффекты, влияющие на состояние костной ткани, ЦНС, мышечной системы и др. [2, 3, 11, 16].

В связи с тем что во многих случаях заместительная андрогенотерапия проводится длительно, особую актуальность приобретают препараты, дающие минимальный побочный эффект.

Традиционные пероральные препараты, содержащие метилтестостерон, как показали многочисленные исследования [2, 7, 16, 19, 21], обладают потенциальным гепатотоксическим свойством (повышение активности трансаминаз, холестаза, снижение синтеза печенью факторов свертывания крови, первичная гепатома), что ограничивает их применение.

При наличии печеночной патологии у мужчин (цирроз печени) использование 17- α -алкилированных производных Т (типа метилтестостерона) также неблагоприятно, так как андрогены с кето-конфигурацией ароматизируются в эстрогены,

вызывая развитие синдрома Сильвестрини — Корды с гинекомастией и атрофией тестикул [8].

С другой стороны, применение инъекционных препаратов Т с пролонгированным эффектом (сустанон-250) создает супрафизиологические концентрации Т в плазме крови в начале своего действия, угнетая выработку гонадотропинов и сперматогенез, вызывая дегенерацию канальцевого эпителия и клеток Лейдига [6, 12, 16].

Новый терапевтический подход к решению проблемы безопасности проведения андрогенотерапии стал возможен благодаря синтезу фирмой "Н. В. Органон" современного перорального препарата Т — андриола.

Действующим веществом андриола является жирорастворимый эфир естественного Т — Т андеканоат. При пероральном применении за счет своих липофильных свойств андриол равномерно распределяется по лимфатической системе, сохраняя свою активность и не подвергаясь, таким образом, первичному печеночному метаболизму [10, 14]. Использование андриола повышает в плазме уровень не только Т, но и его активных метаболитов: 5- α дигидротестостерона и эстрадиола, которые, связываясь с соответствующими рецепторами периферических тканей и мозга, обуславливают полный спектр андрогенной активности андриола [10, 15, 17, 18]. По данным специалистов [13], при регулярном обследовании в течение 10 лет при использовании андриола не выявлено никаких патологических изменений со стороны функциональной активности печени и не наблюдалось развития гинекомастии.

Материалы и методы

Мы наблюдали 10 больных с первичным гипогонадизмом, которые в связи с основным заболеванием находились на парентеральной заместительной андрогенотерапии с использованием пролонгированного препарата Т (сустанон-250). Продолжительность лечения составляла от 1 года до 10 лет. Сустанон-250 — препарат, содержащий 4 различных эфира естественного мужского полового гормона Т: в 1 мл масляного раствора содержится: тестостерона пропионата 0,03 г, тестостерона фенолпропионата 0,06 г, тестостерона изокапроната 0,06 г, тестостерона андеканоата 0,1 г. Присутствие жирорастворимых липофильных тестостерона изокапроната и тестостерона андеканоата обуславливает пролонгированный эффект [6, 20].

Контроль за концентрацией Т в плазме крови после одномоментного введения 250 мг сустанона-250 осуществлялся с использованием схемы гормонального мониторинга, который заключался в определении содержания Т в плазме крови с заранее установленными интервалами (в нашем исследовании — 0-й день, 1-й день, затем через каждые 3 дня в течение 1 мес). Это позволяло объективно оценивать скорость биотрансформации Т и способствовало проведению андрогенотерапии в оптимальном режиме. Для определения уровня гормонов в плазме крови применяли радиоиммунологический метод в соответствии со стандартами и с использованием наборов ВОЗ (гормональная лаборатория ЭНЦ РАМН).

До начала лечения андриолом у всех пациентов на 2 мес отменяли терапию сустанона-250.

Отбор больных проводили по следующим критериям:

- возраст больных от 19 до 46 лет;
- снижение интенсивности либидо;
- ослабление спонтанных и адекватных эрекции и уменьшение частоты коитуса.

Средний возраст больных с первичным гипогонадизмом в среднем составил $34,5 \pm 1,3$ года.

В первые 3 нед от начала лечения андриолом больные получали препарат по 120 мг/сут перорально, в дальнейшем — по 80 мг/сут.

Длительность наблюдения составила 6 мес.

Для оценки степени андрогенного эффекта использовали тест-опросник (квантифицированная шкала СФМ по методике Г. С. Васильченко [8]) и клиническое наблюдение в динамике. Проводили общий и биохимический анализ крови.

До начала лечения андриолом и в процессе андрогенотерапии контроль за концентрацией ЛГ, ФСГ, Т осуществляли с использованием схемы гормонального мониторинга. Для определения уровня гормонов в плазме крови применяли радиоиммунологический метод (гормональная лаборатория ЭНЦ РАМН).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ "Статграф".

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице.

Как показывают данные обследования (см. таблицу), нормализуется уровень ЛГ, который находится в отрицательной обратной связи по отношению к концентрации Т в плазме крови.

Применение андриола обеспечивает поддержание стабильной концентрации Т в плазме крови ($12,6 \pm 0,9$ нмоль/л), что приближается к нижней границе нормы у здоровых мужчин (13 нмоль/л).

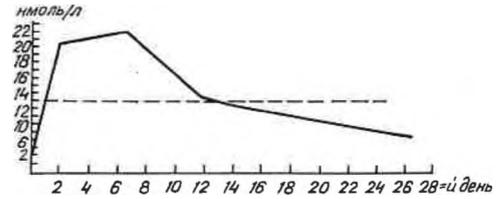
Содержание ФСГ в плазме крови остается повышенным из-за необратимого первичного повреждения герменативного эпителия.

Для проведения сравнительного анализа применения андриола и пролонгированного препарата Т (сустанона-250) мы проводили клиническое наблюдение и использовали схему гормонального мониторинга у 10 пациентов после одномоментного введения 250 мг сустанона-250 (0-й день, 1-й день, затем через каждые 3 дня в течение 1 мес).

При опросе пациентов, получавших лечение сустанона-250 по 1 мл (250 мг) в месяц, установлено, что действие препарата больные ощущали на следующий день или через 1-2 дня после инъекции.

Средние показатели концентрации гормонов в плазме крови у больных с первичным гипогонадизмом до лечения и в процессе андрогенотерапии с использованием андриола

| Показатель | До лечения | Во время лечения | Норма |
|------------|----------------|------------------|-----------|
| ЛГ, ЕД/л | $30,5 \pm 9,4$ | $9,5 \pm 1,2$ | 2,5—10,0 |
| ФСГ, ЕД/л | $26,7 \pm 8,9$ | $26,9 \pm 8,7$ | 1,2—5,0 |
| Т, нмоль/л | $1,3 \pm 0,7$ | $12,6 \pm 0,9$ | 13,0—33,0 |



Изменение уровня Т в плазме после инъекции сустанона-250. Пунктир — нижняя граница нормы.

У большинства больных эффект от вводимого препарата продолжался 3—3,5 нед, после чего происходило постепенное снижение его действия, особенно ощутимое после 4 нед со дня инъекции. Происходило угасание либидо, ослабление эрекции.

При исследовании динамики биотрансформации Т после одномоментного введения 250 мг сустанона-250 установлено, что снижение Т в плазме крови ниже 7 нмоль/л совпадало с жалобами больных на ухудшение копулятивной функции. После 4 нед с момента введения 250 мг (1 мл) сустанона-250 уровень Т в плазме крови снижался почти до исходного. Динамика скорости биотрансформации Т после парентерального введения 1 мл (250 мг) препарата пролонгированного Т представлена на рисунке. В ходе проведения андрогенотерапии с использованием андриола, при проведении биохимического анализа крови не отмечено отклонений в показателях свободного и связанного билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы.

При проведении специализированного анкетирования с использованием стандартного тест-опросника отмечен положительный эффект при приеме препарата андриола: больные с первичным гипогонадизмом отмечали усиление интенсивности либидо, восстановление регулярных эротических сновидений, увеличение полноты спонтанных и адекватных эрекции, стабилизацию частоты коитуса.

Кроме того, при опросе выявлено восстановление скорости роста волос на лице (пациенты бриться ежедневно).

Выводы

1. Лечение андриолом нормализует содержание в крови Т и ЛГ у больных с первичным гипогонадизмом.

2. При андрогенотерапии пероральным препаратом Т андриолом в отличие от сустанона-250 в плазме крови создается стабильная концентрация Т, которая соответствует нижней границе нормы у здорового мужчины.

3. Лечение андриолом свидетельствует об эффективности его применения у больных с выраженной андрогенной недостаточностью, что проявляется в усилении либидо, спонтанных и адекватных эрекции, стабилизации частоты коитуса.

4. При использовании андриола в дозах 80—120 мг/сут отмечается хорошая его переносимость, без отклонений в показателях-маркерах, характеризующих функцию печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1995.
2. Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбаха, Г. Кнаппе, В. Карола. — М., 1988.
3. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
4. Козлов Г. И. Реабилитация мужчин с нарушениями половых функций при различной эндокринной патологии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989.
5. Нарушение полового развития / Под ред. М. А. Жуковского. — М., 1989.
6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М., 1995.
7. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Под ред. Дж. Теппермен, Х. Теппермен. Пер. с англ. — М., 1989.
8. Частная сексопатология: Руководство для врачей / Под ред. Г. С. Васильченко. Т. 1-2. — М., 1983.
9. Carani C. et al. // Arch. Sex. Behav. — 1990. — Vol. 19. — P. 223—234.
10. Coert A. et al. // Acta endocrinol. — 1975. — Vol. 79. — P. 789—800.
11. Endocrinology / Ed. J. De Groot. — Vol. 1-3. — London, 1989.
12. Ewing L. L., Zirkin B. E. // Recent Prog. Horm. Res. — 1983. — Vol. 39. — P. 599.
13. Gooren L. J. G. // J. Androl. — 1994. — Vol. 3, N 15. — P. 212—215.
14. Horst H. J. et al. // Klin. Wochenschr. — 1976. — Bd 54. — S. 875—879.
15. Isidory A. et al. // Fisiopatol. Rip. — 1988. — Vol. 1. — P. 7—11.
16. Mainwaring W. I. P. // Monogr. Endocrinol. — 1976. — Vol. 10. — P. 1.
17. Nieschlag E. et al. // Acta endocrinol. — 1975. — Vol. 79. — P. 336—374.
18. Romanelli R. et al. // Giornate endocrinologiche Pisane. Sotto gli auspici della Sostiene Staliana di Endocrinologia. — Pisa, 1977. — Vol. 2.
19. Schambach H., Nitschke U., Krohne H. // Ber. Ges. Inn. Med. — 1982. — Bd 13. — S. 242.
20. Snyder P. J. // Ann. Rev. Med. — 1984. — Vol. 35. — P. 207.
21. Wilson J. D., Griffin J. E. // Metabolism. — 1980. — Vol. 29. — P. 1278.

Поступила 19.03.96

G. I. Kozlov, B. Yu. Slonimsky — ANDRIOL AND SUSTANON-250, A TESTOSTERONE PREPARATION, IN THERAPY OF ANDROGEN DEFICIENCIES

Summary. Oral andriol is compared with long-acting testosterone drug sustanon-250. Testosterone and LH values normalized in patients with primary hypogonadism in the course of therapy. Andriol was effective in the patients with pronounced androgen deficiency, which manifested by increased libido, spontaneous and adequate erections, and stabilization of the frequency of coitus. Andriol in doses of 80 to 120 mg/day creates stable concentrations of testosterone in the blood plasma, this level corresponding to the lower threshold in health.

◆ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ САМОКОНТРОЛЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.43-008.64

Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова, В. А. Черноголов, М. Г. Павлова

В ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ С ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ (ШКОЛА БОЛЬНОГО)

В предыдущем номере мы рассказывали о строении и функциях гипоталамо-гипофизарной системы, а также о необходимости создания школ в помощь больным с гипоталамо-гипофизарными расстройствами. Сегодня мы хотим остановиться на проявлениях недостаточности гипофизарных гормонов и основных принципах лечения этой патологии.

Недостаток гормонов гипофиза

Если гипофиз не вырабатывает те или иные гормоны или вырабатывает их в незначительных количествах, то такое состояние называется гипопитуитаризмом. Чаще всего это состояние возникает из-за наличия доброкачественной (т. е. не-раковой) опухоли самого гипофиза или гипоталамуса. Если у человека имеется опухоль гипофиза, она может приводить к снижению его функций путем непосредственного давления опухолевой массы на здоровую часть гипофиза или в результате оперативного лечения либо облучения опухоли. Реже гипопитуитаризм вызывается инфекционными заболеваниями головного мозга (такими, как менингит), значительной кровопотерей (например, во время родов), травмами головы, а также редкими заболеваниями (саркоидоз и др.).

I. Недостаток АКТГ

1. **Каковы симптомы недостатка выработки АКТГ?** Самый частый симптом — это усталость, чувство общей слабости, иногда — головокружение. У некоторых больных бывают тошнота и понос.

2. **Как выявляется недостаток АКТГ?** Для диагностики недостатка АКТГ определяют уровень этого гормона в крови, однако иногда бывает необходимо провести "функциональные" пробы. Это означает, что у человека берут кровь до начала пробы и несколько раз после введения различных медицинских препаратов для стимуляции секреции этого гормона. В

большинстве клиник используется синтетический (т. е. полученный искусственным путем) гормон, стимулирующий секрецию АКТГ. По результатам этой пробы выясняют, насколько повреждена способность гипофиза вырабатывать АКТГ.

3. **Лечение недостаточности АКТГ** сводится к введению больным препарата АКТГ, однако этот метод достаточно дорог и требует проведения систематических внутримышечных инъекций этого препарата. Поскольку в основе клинических проявлений заболевания лежит дефицит гормонов коры надпочечников, чаще лечение проводят аналогами этих гормонов — кортизоном или преднизолоном. Эти препараты принимают в основном в виде таблеток 1 или 2 раза в день, обычно в первой половине дня. Такой режим приема имитирует естественный (биологический) ритм выработки гормонов надпочечников. При этом необходимо помнить, что время от времени нужно показываться врачу-эндокринологу, который сможет оценить, насколько правильно ведется прием препарата. Это можно установить с помощью исследования гормонов крови, а также путем определения уровня артериального давления и другими методами. Также необходимо периодически проверять состояние слизистой оболочки желудка с помощью гастроскопии или рентгенологического исследования желудка. Препараты — аналоги гормонов надпочечников принимают строго после еды!

II. Недостаток гонадотропных

1. **При недостатке ЛГ и ФСГ у женщин** обычно наблюдаются нарушения менструального цикла вплоть до полного прекращения менструаций. Кроме того, может наступить потеря интереса к половой жизни. У мужчин в таком случае развиваются импотенция и снижение полового влечения вплоть до полной потери его. Как у мужчин, так и у женщин могут отмечаться бесплодие и снижение общего тонуса.