

ПРОБЛЕМЫ

ЭНДОКРИНОЛОГИИ

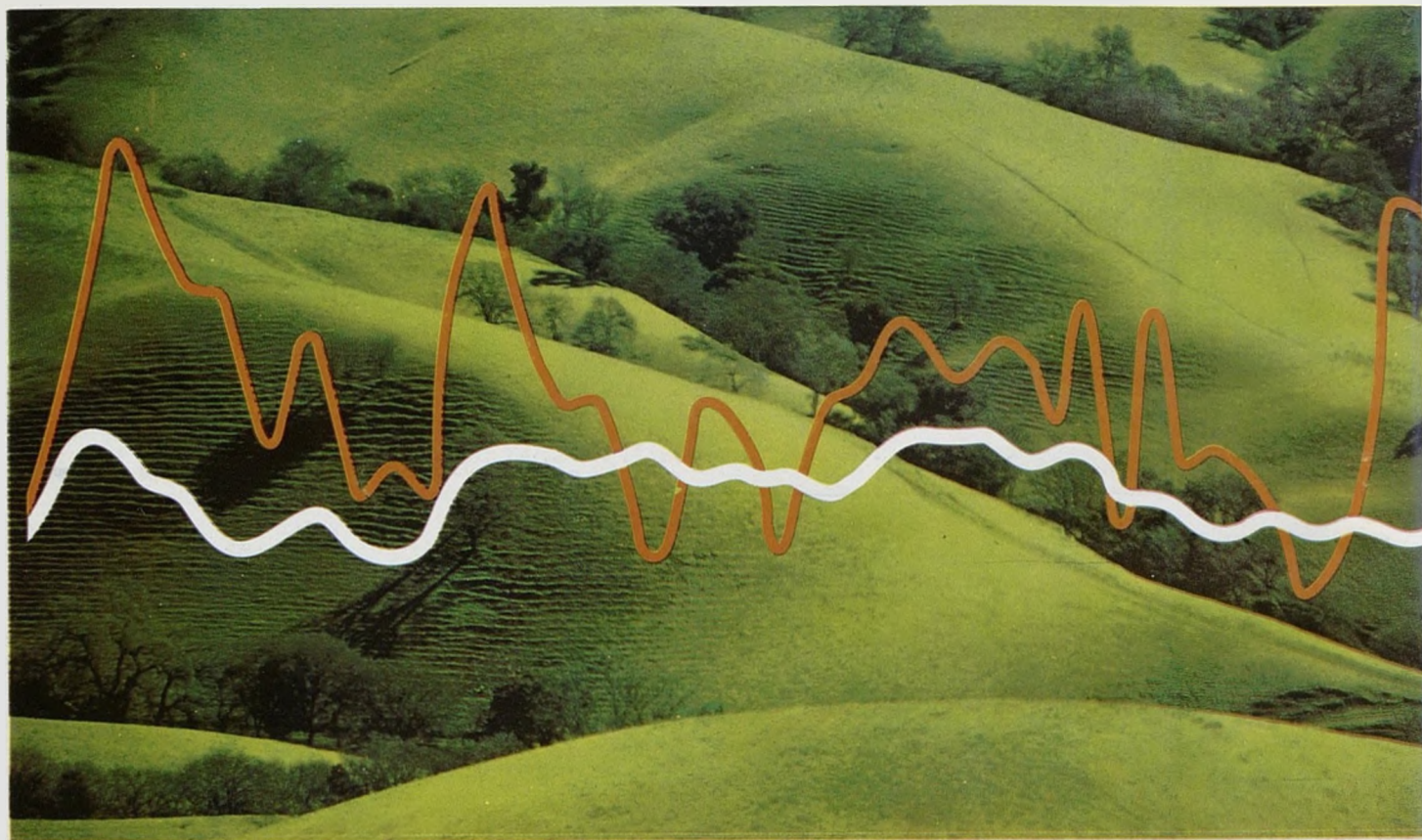
3
1748838

2

**Том 41·1995
МОСКВА
МЕДИЦИНА**

Противодиабетическое средство

Ингибитор альфа-глюкозидазы
Действующее вещество: акарбоза



Новый принцип действия в лечении диабета

Важнейшие краткие сведения о препарате

Глюкобай представляет собой новое противодиабетическое средство для приема внутрь, разработанное в научно-исследовательских лабораториях фирмы "Байер АГ". Активной субстанцией глюкобая является акарбоза — псевдотетрасахарид, полученный синтетическим путем.

Глюкобай может быть использован как у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (IDDM), так и у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (NIDDM).

Глюкобай действует в кишечнике, угнетая интестинальные альфа-глюкозидазы — ферменты, которые локализованы в ограничивающем просвет эпителия мембраны щелочной каймы.

Глюкобай абсорбируется в активной форме менее чем на 2% и быстро выделяется через почки.

Глюкобай замедляет усвоение углеводов и тем самым поглощение глюкозы из ди-, олиго- и полисахаридов.

Глюкобай, оказывая влияние на всасывание глюкозы, поддерживает и усиливает эффекты оптимальной диабетической диеты.

Глюкобай замедляет и уменьшает постпрандиальный рост содержания глюкозы в крови и ведет к сглаживанию суточного профиля концентрации сахара в крови.

Глюкобай уменьшает и предупреждает выведение глюкозы с мочой.

При длительном лечении глюкобай ведет к снижению уровня концентрации глюкозы в крови натощак.

При достаточной длительности лечения глюкобай вызывает снижение чрезмерно повышенных концентраций гликолизированного гемоглобина.

За исключением появляющихся, в особенности в начальный период, сопутствующих явлений, примерно у половины больных (аналогично тому, как и при употреблении в пищу стручковых) глюкобай хорошо переносится.

Формы выпуска:

Упаковка, содержащая 30 таблеток по 50 мг акарбозы.

Упаковка, содержащая 30 таблеток по 100 мг акарбозы.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство фирмы "Байер" в Москве:

123376, Москва, Б. Трехгорный пер., дом 1, стр. 20

Телефоны: 252-58-93, 252-10-97, 252-50-75

Телефакс: 252-40-08

Телекс: 413479 baymo SU

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Том 41

март—апрель

№ 2

Двухмесячный научно-практический журнал. Основан в 1955 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
БАБИЧЕВ В. Н.
БЕЛКИН А. И.
БУЛАГОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПОТЕМКИН В. В.
СТАРКОВА Н. Т.

◆

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ З. I. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
ЗЕЛИНСКИЙ Б. А. (Винница)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ЛЕВИТ И. Д. (Челябинск)
НАТАРОВ В. В. (Харьков)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Жук Е. А., Галенок В. А. Прекурсорные Т-лимфоциты у больных сахарным диабетом 4
- Жуплатов С. Б., Трусов В. В. Особенности кардиогемодинамики при сахарном диабете 6
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Бердыкlicheva А. А. Фертильность женщин с инсулинзависимым сахарным диабетом 8
- Балаболкин М. И., Недосугова Л. В. Применение сульфонилмочевинных препаратов второй генерации и место глюренорма в терапии инсулиннезависимого сахарного диабета 11
- Шарафетдинов Х. Х., Мецерекова В. А., Плотникова О. А., Черняк О. И. Влияние различных источников белка на уровень постелищевой гликемии у больных сахарным диабетом II типа 14
- Пурижанский И. И., Огнева Т. В., Кадыров К. У., Аль-Сахли Х. Ю., Алешкин А. П. Клиническая оценка показателей радионуклидных исследований в диагностике злокачественных опухолей щитовидной железы 17
- Гончаров Н. П., Каця Г. В. Гормональная функция половых и надпочечных желез человека в различные возрастные периоды 19
- Бобров А. Е., Мельниченко Г. А., Пятницкий Н. Ю., Бондаренко М. Г. Особенности психического состояния больных с первичной гиперпролактинемией 22

Заметки из практики

- Ветшев П. С., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С., Романцова Т. И., Ройк О. В. Случай синдрома Сиппла 26
- Мураховская Е. В., Кацова И. Б. Сочетание кистозно измененной щитовидной железы с кистозными изменениями других органов 27

Экспериментальная эндокринология

- Саатов Т. С., Гулямова Ф. Я., Усманова Г. У. Участие ганглиозидов в связывании тироксина плазматическими мембранами 28
- Науменко Е. В., Жукова А. В., Серова Л. И. Участие гамма-аминомасляной кислоты в механизмах обратной отрицательной связи гипоталамо-гипофизарно-семенникового комплекса 30
- Гончаров Н. П., Каця Г. В., Бутнев В. Ю., Хагундокова Л. Б. Модификация радиоиммунологического метода определения альдостерона 33

Обзоры

- Орлов Е. Н., Николаев Н. Н., Антипов Е. М., Чмож Л. А., Макаров О. В. Диагностическое значение стероидных профилей мочи 35
- Серпуховитин С. Ю., Корниенко В. Н., Гончаров Н. П., Трунин Ю. К., Бухман А. И., Марова Е. И. Современные методы топической диагностики микроаденом гипофиза 39

CONTENTS

Clinical endocrinology

- Zhuk, Ye. A., Galenok, V. A. T lymphocyte precursors in diabetes 4
- Zhuplatov, S. B., Trusov, V. V. Cardiodynamics in diabetes mellitus 6
- Dedov, I. I., Melnichenko, G. A., Berdyklycheva, A. A. Fertility of women with insulin-dependent diabetes mellitus 8
- Balabolkin, M. I., Nedosugova, L. V. The use of second generation sulfonylurea agents and the role of glurenorm in the therapy of non-insulin-dependent diabetes mellitus 11
- Sharafetdinov, Kh. Kh., Mescheryakova, V. A., Plotnikova, O. A., Chernyak, O. I. Effects of different sources of protein on the level of postalimentary glycemia in patients with Type II diabetes mellitus 14
- Purizhansky, I. I., Ogneva, T. V., Kadyrov, K. U., Al-Sakhli, Kh. Yu., Ahyoshkin, A. P. Clinical assessment of the data of radionuclide studies in the diagnosis of malignant tumors of the thyroid 17
- Goncharov, N. P., Katsiya, G. V. The hormonal function of human gonads and adrenals at various age 19
- Bobrov, A. Ye., Melnichenko, G. A., Pyatnitsky, N. Yu., Bondarenko, M. G. Specific features of the mental status of patients with primary hyperprolactinemia 22

Clinical notes

- Vetshev, P. S., Melnichenko, G. A., Kuznetsov, N. S., Romantsova, T. I., Roik, O. V. A case of Sipple's syndrome 26
- Murakhovskaya, Ye. V., Katsova, I. B. Combination of the cystically altered thyroid with cystic changes in other viscera 27

Experimental endocrinology

- Saatov, T. S., Gulyamova, F. Ya., Usmanova, G. U. Contribution of gangliosides to thyroxine binding with plasma membranes 28
- Naumenko, Ye. V., Zhukova, A. V., Serova, L. I. Contribution of γ -aminobutyric acid to the mechanism of the negative feedback of the hypothalamo-hypophyseal-gonadal complex 30
- Goncharov, N. P., Katsiya, G. V., Butnev, V. Yu., Khagundokova, L. B. A modified radioimmunoassay of aldosterone 33

Reviews

- Orlov, Ye. N., Nikolayev, N. N., Antipov, Ye. M., Chmogh, L. A., Makarov, O. V. Diagnostic value of urinary steroidal profiles 35
- Serpukhovitin, S. Yu., Korniyenko, V. N., Goncharov, N. P., Trunin, Yu. K., Bukhman, A. I., Marova, Ye. I. Current methods of topical diagnosis of pituitary microadenomas 39

Госуд. Центр. мед. химическая
библиотека
Химическая библиотечная БСР

П48838

© Издательство «Медицина», 1995

РЕЦЕНЗИЯ

- Кандрор В. И., И. Г. Акмаев, Л. Б. Калимуллина. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. 44

ХРОНИКА

- Недосугова Л. В. Глюкобай в терапии сахарного диабета (по материалам международного симпозиума) 45

ЮБИЛЕИ

- Михаил Иванович Балаболкин (К 60-летию со дня рождения) 46
Николай Петрович Гончаров (К 60-летию со дня рождения) 47

НЕКРОЛОГ

- Памяти профессора В. М. Дильмана 48

BOOK REVIEW

- Kandror, V. I.: I. G. Akmayev, L. B. Kalimullina. The cerebral amygdaloid body: Functional morphology and neuroendocrinology

CURRENT EVENTS

- Nedosugova, L. V. Glucobay in the therapy of diabetes mellitus (by the International Symposium Proceedings)

ANNIVERSARIES

- Mikhail Ivanovich Balabolkin (To his 60th birthday)
Nikolai Petrovich Goncharov (To his 60th birthday)

OBITUARY

- In memory of Professor V. M. Dilman

Спонсоры:

**Boehringer
Ingelheim**



**БЕРИНГЕР
ИНГЕЛЬХАЙМ**

ELY Lilly ЭЛИ ЛИЛЛИ (США)

Адрес редакции журнала:

117819, Москва, ГСП-7
Научный проезд, 6
Издательство «Медицина»
Тел. 120-40-33
Зав. редакцией Т. А. Кравченко

Редактор Л. П. Поленова
Технический редактор Л. В. Зюкина

Художественный редактор Н. И. Корюнова
Корректор А. Д. Абрамова

Оператор компьютерной
верстки В. Е. Халикова

Сдано в набор 18.01.95. Подписано в печать 27.02.95. Формат 60×88 $\frac{1}{8}$. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 5,88. Усл. кр. отт. 8,09. Уч. изд. л. 7,14. Тираж 1748. Заказ 197.

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство «Медицина», Москва, 101000, Петроверигский пер, 6/8
Оригинал-макет изготовлен в компании ЭлектронИнформ, тел. 120-80-82
Отпечатано в Подольском филиале Чеховского полиграфического комбината
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 25

© Е. А. ЖУК, В. А. ГАЛЕНКО, 1995

УДК 616.379-008.64]-07:616.155.32

Е. А. Жук, В. А. Галенок

ПРЕКУРСОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра внутренних болезней (зав. — проф. В. А. Галенок) педиатрического факультета Новосибирского медицинского института

В современной литературе широко представлены работы, посвященные оценке иммунологических нарушений при сахарном диабете (СД) [1, 2, 5]. При этом проводимые исследования количества и функциональных свойств клеток касаются зрелых лимфоцитов, образование которых происходит из прекурсорных лимфоцитов. В условиях патологии компенсация иммунологических нарушений может быть достигнута за счет прекурсорных клеток, обладающих в большей или меньшей степени функциональной плюрипотентностью [10]. Существует точка зрения, согласно которой изменения клеточного иммунитета при СД имеют большее значение, чем нарушения гуморального иммунитета [11]. Показано, что при СД I типа (инсулинзависимый) снижено общее количество Т-лимфоцитов [4], снижена активность Т-супрессоров [9, 12], увеличено содержание активированных Т-лимфоцитов [8] и Т-хелперов [6], нарушена продукция Т-лимфоцитами интерлейкина-2 [13]. Следует отметить, что выявляемые изменения зависят от фазы компенсации СД, длительности его течения, возраста возникновения заболевания и других факторов [15]. Установлено, что аутологичная смешанная реакция лимфоцитов характеризует процессы дифференцировки Т-лимфоцитов, а у больных с впервые выявленным СД I типа эта реакция значительно нарушена [14]. Изменения клеточного иммунитета при СД II типа (инсулиннезависимый) или отсутствуют или незначительны [1].

С учетом выявляемых при СД изменений клеточного звена иммунной системы становится актуальной проблема особенностей дифференцировки Т-лимфоцитов. Для ее решения проведена количественная оценка Т-прекурсорных клеток при разных формах СД в сравнении со здоровыми людьми с использованием методики Е-розеткообразования в присутствии активатора дифференцировки Т-лимфоцитов Т-активина [3].

Материалы и методы

Использована периферическая кровь 35 больных СД I типа в возрасте 17-36 лет с давностью заболевания от 3 до 15 лет без сопутствующих заболеваний, получающих инъекции инсулинов короткого и пролонгированного действия; 17 больных СД II типа в возрасте 54-60 лет с давностью заболевания от 8 до 26 лет с сопутствующими СД гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, хроническим холециститом, из которых 10 человек принимают сахаропонижающие препараты из группы сульфаниламидов, а 7 человек в течение последних 7-10 лет получают инъекции инсулина; 6 больных в возрасте 58-64 лет с панкреатогенным СД и 20 доноров в возрасте от 22 до 45 лет. Больные поступали в клинику в свя-

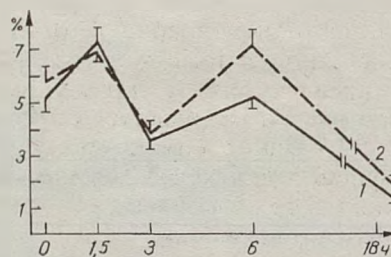
зи с декомпенсацией СД. Кровь на исследование брали натощак при поступлении и у части больных перед выпиской. С целью уточнения диагноза и фазы компенсации СД изучали суточный гликемический профиль, биохимические показатели, проводили анализ мочи на сахар и ацетон, запись ЭКГ, реовазографию, абдоминальное ультразвуковое исследование, оценку функции почек (общий анализ мочи, анализы по Нечипоренко и Зимницкому, проба Реберга), осмотр окулистом и невропатологом. Разделение больных СД на группы проводили на основе классификации, предложенной Комитетом экспертов ВОЗ по СД (1981).

У всех больных СД и у доноров определяли количество разных предшественников Т-лимфоцитов: ауторозеткообразующих клеток (ауто-РОК), преауто-РОК, пре-Т-лимфоцитов. Ауто-РОК характеризуют посттимические прекурсорные Т-лимфоциты, образующие розетки с собственными эритроцитами, преауто-РОК сосредоточены среди Т-клеток и в присутствии Т-активина способны через 1,5 ч экспрессировать рецепторы к аутоэритроцитам. Пре-Т-клетки содержатся среди нулевых лимфоцитов, их дифференцировка в ауто-РОК происходит в результате контакта с Т-клетками и под влиянием Т-активина в течение более продолжительного срока (6 ч) [3]. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли центрифугированием гепаринизированной венозной периферической крови в градиенте плотности фиколла-верографина. Определение ауто-РОК проводили стандартным методом [3]. Количество преауто-РОК определяли по приросту ауто-РОК за 1,5 ч инкубации МНК с Т-активином (1 мкг/мл, предприятие "Биомед"). Прирост ауто-РОК рассчитывали как разность между процентным содержанием ауто-РОК в 1,5-часовых и свежeweделенных культурах. Количество пре-Т-лимфоцитов определяли как разность между количеством ауто-РОК в 6-часовых и свежeweделенных культурах МНК.

Статистическую обработку проводили, используя методы вариационной статистики. Сравнение вариационных рядов осуществляли с помощью непараметрического Т-парного критерия Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

Кривые динамики процентного содержания ауто-РОК в процессе инкубации МНК больных СД и доноров в присутствии Т-активина представлены на рисунке. Как видно, инкубация



Кривые процентного содержания ауто-РОК у больных СД I и II типов (1) и доноров (2).

По оси ординат — количество ауто-РОК (%); по оси абсцисс — продолжительность культивирования МНК с Т-активином (в ч).

Количество Т-прекурсоров у больных СД и доноров

Источник клеток крови	Количество Т-прекурсоров, %		
	ауто-РОК	преауто-РОК	пре-Т-клетки
Доноры ($n = 20$)	$5,87 \pm 0,56$	$3,75 \pm 0,47$	$1,85 \pm 0,20$
Больные СД I типа ($n = 36$)	$6,55 \pm 0,43$	$3,87 \pm 0,39$	$0,58 \pm 0,14^*$
Больные СД II типа ($n = 10$)	$5,94 \pm 0,71$	$3,50 \pm 0,43$	$1,54 \pm 0,27$
Больные инсулино-потребным СД II типа ($n = 7$)	$6,42 \pm 0,47$	$3,47 \pm 0,14$	$1,52 \pm 0,17$
Больные панкреато-генным СД ($n = 6$)	$6,04 \pm 0,42$	$3,61 \pm 0,12$	$1,94 \pm 0,16$

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочкой отмечены показатели, достоверно ($p < 0,01$) отличающиеся от показателей у доноров.

Таблица 2

Количество пре-Т-клеток у больных СД I типа в разные фазы компенсации

Источник клеток крови	Количество пре-Т-клеток, %
Доноры ($n = 20$)	$1,85 \pm 0,20$
Больные СД I типа: в фазе декомпенсации ($n = 10$)	$0,46 \pm 0,18^*$
в фазе компенсации ($n = 10$)	$1,09 \pm 0,35^*$

МНК с Т-активином сопровождается у больных СД и у доноров двумя выраженными подъемами количества ауто-РОК через 1,5 и 6 ч культивирования. При этом количество ауто-РОК, определяемых у больных СД и у доноров через разное время, за исключением 6 ч инкубации с Т-активином, не имеет различий. Иными словами, посттимическая дифференцировка Т-лимфоцитов у больных СД отличается от дифференцировки у доноров только на этапе пре-Т-лимфоцитов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наибольшее значение в развитии нарушений клеточного звена иммунной системы при СД имеют пре-Т-лимфоциты.

Далее было проанализировано количество Т-прекурсорных лимфоцитов у больных с разными клиническими формами СД. Необходимость этого обусловлена различием иммунологических нарушений, описанных в литературе у больных СД I и II типов [1]. Результаты представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, количество ауто-РОК и преауто-РОК при разных формах СД не отличается от показателей у доноров, а количество пре-Т-лимфоцитов достоверно снижено только у больных СД I типа. Следует отметить, что в литературе только СД I типа рассматривается как аутоиммунное заболевание [1, 5], в патогенезе которого большое место принадлежит иммунологическим нарушениям, преимущественно системы Т-лимфоцитов и моноцитов. Иммунологические нарушения при СД II типа рассматриваются как второстепенные [1]. Нами показано, что независимо от генеза и особенностей течения СД II типа (неинсулинопотребный, инсулинопотребный, панкреатогенный) количество пре-Т-лимфоцитов не отличается от такового у здоровых людей.

Известно, что изменения иммунологических показателей более выражены у больных в состоянии кетоацидоза [7].

Возможно, причиной этого является нарушение дифференцировки Т-лимфоцитов. В наших экспериментах установлено, что количество пре-Т-лимфоцитов наиболее снижено у больных в состоянии кетоацидоза (табл. 2).

На фоне традиционного лечения кетоацидоза (диетотерапия, щелочное питье, дробное введение инсулина короткого действия, инфузионная терапия) количество пре-Т-лимфоцитов увеличивается, но не достигает значений у здоровых людей. Это может являться одним из обоснований необходимости дополнения терапии больных СД в состоянии кетоацидоза иммуномодулирующими препаратами. Поскольку выявленные иммунологические нарушения наблюдаются и у больных СД I типа в фазе компенсации, вероятно, иммуномодулирующая терапия показана для лечения СД не только в фазе декомпенсации, но и в фазе компенсации.

На настоящем этапе исследования в связи с малочисленностью групп больных СД затруднительно оценить полученные изменения в иммунном статусе в зависимости от длительности СД, особенностей клинической картины, частоты кетоацидоза в анамнезе, особенностей традицион-

ной сахаропонижающей терапии и некоторых других факторов. Актуальным является и вопрос прогнозирования развития заболевания. В настоящее время идентифицированы различные ауто-антитела, значительно чаще встречающиеся при наследственной предрасположенности к СД I типа и позволяющие предсказать возникновение заболевания. Наиболее информативными считают антитела к цитоплазме островковых клеток, а также белку с мол. м. 64 килодальтона (глутаматдекарбоксилазе). Иммунологические нарушения при СД I типа возникают задолго до клинических проявлений, и не исключено, что прекурсорные Т-лимфоциты подвергаются изменениям раньше, чем зрелые лимфоциты. Разработка этих положений, как и перспектив иммуномодулирующего лечения, является задачей дальнейших исследований.

Выводы

1. Нарушения клеточного звена иммунного ответа при СД I типа сопровождаются истощением прекурсорных Т-лимфоцитов (пре-Т-лимфоцитов).
2. Эти изменения наиболее выражены у больных СД I типа в фазе декомпенсации (состояние кетоацидоза).
3. В ходе традиционной терапии кетоацидоза количество пре-Т-лимфоцитов значительно увеличивается, но не достигает уровня у здоровых людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е. В., Сура В. В., Смирнова О. И. // Тер. арх. — 1986. — № 11. — С. 145-150.
2. Кураева Т. Л. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 1. — С. 63-67.

3. Леплина О. Ю., Некипелова В. И., Черных Е. Р. и др. // Оценка и коррекция состояния иммунной системы в клинике и эксперименте. — Новосибирск, 1987. — С. 37-45.
4. Халилова И. С., Гельфгат Е. Б., Джохаридзе Т. З., Джавадов С. А. // Иммунология. — 1993. — № 1. — С. 46-48.
5. Шишко П. И. // Тер. арх. — 1991. — № 6. — С. 146-151.
6. Al-Kassab A. S., Raziuddin S. // Clin. exp. Immunol. — 1990. — Vol. 81, N 2. — P. 267-271.
7. Blasetti A., Verrotti A., Chiarelli F., Morgese G. // Minerva paediat. — 1992. — Vol. 44, N 5. — P. 181-184.
8. Horvath M., Varsanyi M., Jovanovich N. et al. // Exp. clin. Endocr. — 1987. — Vol. 89, N 3. — P. 354-362.
9. Lohmann D., Lampeter E., Krug J. et al. // Ibid. — P. 340-344.
10. Lolach D. F., Hensley L. L., Ho W., Haynes B. F. // J. Immunol. — 1985. — Vol. 135, N 3. — P. 1752-1759.
11. Michael L. M. // Diabetes. — 1988. — Vol. 27, N 6. — P. 1311-1315.
12. Secchi A., Grosti F., Bonissolli L. et al. // Acta diabetol. lat. — 1989. — Vol. 26, N 3. — P. 257-263.
13. Testa I., Cavarape A., Bottaccio A. et al. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33. — Suppl. — P. 25.

14. Itze K., Knospe S., Kohler E., Rjasanowski I. / Exp. clin. Endocr. — 1990. — Vol 95, N 1. — P. 148-156.

15. Zivic S., Dimitrijevic II., Vojinovic J., Kamenov B. // Acta. med. medianae. — 1991. — Vol. 30, N 5. — P. 15-20.

Поступила 22.11.93

Ye. A. Zhuk and V. A. Galenok — T LYMPHOCYTE PRECURSORS IN DIABETICS

Summary. Patients with types I, II, and pancreatogenic diabetes mellitus were examined for the counts of T precursor cells using autorosette formation test in the presence of tactivin, an activator of T lymphocyte differentiation. The counts of T lymphocyte precursors in patients with type II and pancreatogenic diabetes were virtually the same as in normal subjects. Disorders of cellular immunity in type I diabetes mellitus were found to be associated with depletion of pre-T-lymphocytes. These changes were the most manifest in the decompensation phase (ketoacidosis state). The results may be useful in development of immunomodulating therapy for type I diabetes and in prediction of the disease development in subjects predisposed to it.

© С. Б. ЖУПЛАТОВ, В. В. ТРУСОВ, 1995

УДК 616.379-008.64-07:616.1-008.1

С. Б. Жуплатов, В. В. Трусов

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Кафедра терапии № 1 (зав. — проф. В. В. Трусов) Ижевского медицинского института

В доступной литературе большое внимание уделяется состоянию сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Работы некоторых авторов посвящены изучению нарушения диастолической функции у больных сахарным диабетом [6, 8, 12].

Как вероятные причины диастолической дисфункции указываются следующие: нарушенный метаболизм пластических процессов, уменьшение количества Са-зависимой АТФазы, миозина, актомиозина, приводящие к замедлению процесса расслабления сердечной мышцы в эксперименте [9, 11]. В настоящее время не определены достаточно полно критерии диастолической дисфункции и способы диагностики повышенной "жесткости миокарда" [4]. Остается открытым вопрос о соотношении признаков коронарной дисфункции и диабетической кардиопатии у больных с инсулиннезависимым типом сахарного диабета в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. При этом нет достаточной информации о состоянии легочного кровотока, кислородного обеспечения эндокарда, величине коронарной перфузии у данной категории больных. Это определило цели и задачи настоящего исследования.

Материалы и методы

Обследовано 96 больных сахарным диабетом, в том числе 82 мужчины и 14 женщины. 37 больных имели сахарный диабет I типа (инсулинзависимый) в стадии субкомпенсации без сочетания с ИБС. Эти больные составили 1-ю клиническую группу. Средний возраст больных в группе составлял $45,2 \pm 1,7$ года, продолжительность заболевания сахарным

диабетом — $4,3 \pm 0,7$ года, среднесуточная гликемия — $7,6 \pm 1,2$ ммоль/л, содержание HbA_{1c} — $6,1 \pm 0,6\%$. Больные получали комбинированную инсулинотерапию. Остальные 59 больных вошли во 2-ю группу, при этом 8 из них имели сахарный диабет I типа (инсулинзависимый) и 51- сахарный диабет II типа (инсулиннезависимый). Средний возраст больных составлял $46,7 \pm 1,2$ года, средняя продолжительность заболевания — $4,8 \pm 1,2$ года, среднесуточная гликемия — $7,1 \pm 1,0$ ммоль/л, содержание HbA_{1c} — $6,8 \pm 0,5\%$. Больные с I типом диабета находились на комбинированной терапии инсулином, пациенты со II типом диабета получали предиагн в средних терапевтических дозировках. Все больные 2-й группы находились на лечении в специализированном кардиологическом отделении по поводу нестабильной стенокардии (ВОЗ, 1979), при этом у 12 из них имелась впервые возникшая стенокардия напряжения, остальные пациенты имели прогрессирующую форму стенокардии напряжения (ВОЗ, 1979; ВКНЦ, 1982). У всех больных имелись признаки гиперхолестеринемии, при этом уровень общего холестерина составлял $325,6 \pm 8,7$ мг%, липопротеидов низкой плотности — $266,8 \pm 6,3$ мг%, триглицеридов — $143,5 \pm 3,6$ мг%.

У всех обследованных обеих групп при поступлении в стационар регистрировалась вторая степень недостаточности кровообращения периода А (по классификации Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко). Артериальная гипертензия имелась у 18 больных. Из диабетических осложнений диагностировалась простая диабетическая ретинопатия у 19 больных, признаки диабетической нефропатии имели 17 больных.

Исследование сердечно-сосудистой системы проводили с помощью ультразвукового сканера "AlokaSSD-650" (Япония). Кроме рутинных показателей эхокардиографии: ударный объем (УО, мл), минутный объем кровообращения (МОК, мл/мин), фракция выброса (ФВ, %), степень процентного укорочения поперечного размера левого желудочка — ЛЖ (dS%) — определяли скорость расслабления (V_p , см/с) задней стенки ЛЖ, скорость сокращения (V_c , см/с) задней стенки ЛЖ, индекс жизнеспособности эндокарда (EVR; J. Hoffman и соавт., 1975), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) [10], коронарное перфузионное давление (СРР; S. Sarnoff, 1958). С помощью двухиндикаторной пультосцинтиграфии [5, 7] на гамма-камере ГКС-1 (Россия) определяли величину внесосу-

дистой жидкости легких (ВЖЛ). Все результаты статистически обработаны по критериям Стьюдента с использованием оригинального пакета программ цифровой обработки сонограмм в реальном времени ЕСНО для IBM PC/AT.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования удалось отметить различную активность в периферическом кровоснабжении у больных 1-й и 2-й групп. У 25 больных 1-й группы определялись признаки гемодинамики гиперкинетического типа с высоким значением УО (до $91,0 \pm 12,2$ мл) и МОК (до $6,7 \pm 1,1$ л/мин). У больных 2-й группы преобладал гипокинетический тип гемодинамики (у 36 больных), при этом УО был равен $56,5 \pm 1,3$ мл, а МОК — $4,1 \pm 0,9$ л/мин. При сравнении величин dS% в обеих группах не найдено достоверной разницы в показателях инотропной функции (см. таблицу). Во 2-й группе регистрировалось увеличение на 67% конечного диастолического объема и снижение на 19,3% величины ФВ по сравнению с аналогичными показателями в 1-й группе. Во 2-й группе превалировало также значительное замедление сокращения задней стенки (на 64,7%), при этом гипокинетическому типу гемодинамики соответствовало увеличение (на 115%) удельного периферического сопротивления (УПС). На фоне снижения эффективности систолы и периферического вазоспазма регистрировались признаки гипертензии по малому кругу кровообращения; так, ДЗЛА было повышено у 62,7% больных 2-й группы (в 1-й группе — у 19,4% больных), что соответствовало показателям количества ВЖЛ (см. таблицу).

В обеих группах ряд показателей имел сходную тенденцию в изменении относительно значений, соответствующих возрастной норме. Это касалось прежде всего V_p , в 1-й группе она была на 60%, а во 2-й группе — на 52,5% ниже нормальных значений. У всех пациентов определялись признаки эндокардиальной ишемии, EVR снижался от уровня нормы на 32 и 58,6% в 1-й и 2-й группах соответственно.

На основании приведенных данных можно предположить наличие значимых различий в состоянии периферической и центральной гемодинамики у обследованных 1-й и 2-й групп. У больных с нестабильными формами стенокардии в сочетании с сахарным диабетом отмечалось выраженное сочетанное нарушение систолической и диастолической функций на фоне викарного перерастяжения стенки ЛЖ. При перечисленных нарушениях имелись признаки гиперволемии и гипертензии по малому кругу кровообращения, при этом, естественно, регистрировалось снижение EVR. Умеренное снижение коронарно-перфузионного давления у данной категории больных требует специального изучения этого вопроса, причем можно предположить снижение перфузионного градиента миокарда на уровне не магистральных коронарных сосудов, а мелких и концевых микроциркуляторных отделов реологического тракта. При этом необходимо отметить относительно раннее начало ИБС у больных 2-й

Состояние центральной и периферической гемодинамики у больных 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	Возрастная норма
УО, мл	$91,0 \pm 12,2$	$56,5 \pm 1,3$	$90,1 \pm 5,3$
МОК, л/мин	$6,7 \pm 1,1$	$4,1 \pm 0,9$	$5,5 \pm 1,1$
ФВ, %	$53,2 \pm 1,7$	$42,9 \pm 1,5$	$56,1 \pm 1,1$
dS%	$26,3 \pm 1,2$	$23,6 \pm 1,3$	$29,2 \pm 1,1$
V_p , см/с	$3,2 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,2$	$8,0 \pm 0,2$
V_e , см/с	$3,4 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,01$	$4,0 \pm 0,3$
УПС, ед.	$27,3 \pm 7,2$	$58,7 \pm 4,2$	$35,3 \pm 6,2$
ДЗЛА, мм рт. ст.	$19,3 \pm 1,2$	$24,3 \pm 2,1$	$12,1 \pm 6,1$
EVR, ед.	$0,51 \pm 0,09$	$0,31 \pm 0,06$	$0,75 \pm 0,02$
СРР, мм рт. ст.	$72,3 \pm 0,6$	$66,3 \pm 1,2$	$70,1 \pm 10,0$
ВЖЛ, мл/м ²	$100,3 \pm 8,5$	$208,3 \pm 10,2$	$70,3 \pm 8,6$

группы и относительно молодой возраст обследованных.

У больных 1-й группы, без сопутствующей ИБС, нарушения состояния сердечно-сосудистой системы имели другой характер. Необходимо выделить гиперкинетический тип гемодинамики вследствие, возможно, высокой потребности тканей в рециркуляции крови на фоне метаболического ацидоза и накопления недоокисленных продуктов утилизации жирных кислот. Признаки гипертензии и гиперволемии по малому кругу кровообращения у больных 1-й группы развивались на фоне удовлетворительных показателей систолической и нарушенной диастолической функций миокарда. Обращает на себя внимание факт значительного (на 32%) снижения значений EVR без клинических признаков ИБС.

Наличие в обеих группах сниженной скорости диастолического расслабления стенки ЛЖ позволяет предполагать у всех больных симптом повышенной "жесткости миокарда".

Выводы

1. Больные сахарным диабетом при наличии и отсутствии сопутствующей ИБС имеют признаки недостаточности кровообращения по малому кругу кровообращения на фоне ухудшения диастолической функции миокарда.

2. У больных сахарным диабетом вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей ИБС имеются признаки эндокардиальной ишемии.

ЛИТЕРАТУРА

- Боднар П. Н., Дон Р. Н., Приступок А. М. // Тер. арх. — 1984. — № 10. — С. 88-92.
- Лецинский Л. А., Харитонова В. В., Лосаберидзе Б. Б. // Сахарный диабет: (Новое в патогенезе, диагностике, лечении) / Под ред. В. В. Трусова. — Горький, 1987. — С. 88-94.
- Метрели Д. С., Магреладзе Н. Н., Орджоникидзе С. Н., Спиришвили М. И. // Тер. арх. — 1982. — № 10. — С. 18-21.
- Фатенков В. П., Кузнецов А. П., Семенов В. А. // Хроническая сердечная недостаточность: (Лечение и профилактика). — Оренбург, 1988. — С. 57-58.
- Френкель В. Е., Моргунов П. Б., Каменкер С. М., Филатова Н. П. // Мед. радио. — 1982. — № 5. — С. 11-15.
- Airaksinen J., Ikaheimo M. et al. // Acta med. scand. — 1984. — Vol. 216, N 5. — P. 11-15.
- Chinard F. P. et al. // J. appl. Physiol. — 1962. — Vol. 17. — P. 179.
- Dillman W. G. // Diabetes. — 1980. — Vol. 29. — P. 579-582.

9. *Fein F. S., Kornstein L. B., Strobel J. E.* // *Circulat. Res.* — 1980. — Vol. 47. — P. 922-933.
10. *Nador F., De Martini M., Binda A. et al.* // *Amer. Heart J.* — 1984. — Vol. 108. — N 1. — P. 38-43.
11. *Penpargkul S., Schaike T., Liptinsoi T., Scheuer J.* // *Circulat. Res.* — 1980. — Vol. 47. — P. 911-921.
12. *Regan T. J., Lyons M. M., Ahmed S. S. et al.* // *J. clin. Invest.* — 1977. — Vol. 60. — P. 885-899.

Поступила 06.10.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1995

УДК 616.379-008.64-055.2-06:618.179-07

И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, А. А. Бердыкльчева

ФЕРТИЛЬНОСТЬ ЖЕНЩИН С ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова

В мировой литературе отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа беременных, больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД).

В доинсулиновый период беременность была возможна лишь у 5% больных сахарным диабетом (СД) и представляла реальную угрозу для жизни женщины [1]. Смертность среди матерей достигала 30% [4, 11], уровень перинатальной смертности составлял 40-60% [4].

Достижения диабетологии последних лет позволяют поддерживать уровень гликемии и другие ключевые метаболические маркеры СД в оптимальных пределах, что способствует повышению возможности зачатия у женщин, обеспечению благоприятных условий для внутриутробного развития плода, равно как и резкому снижению риска развития врожденных уродств.

Показательно, что риск повторного возникновения ИЗСД в потомстве значительно ниже, чем предполагалось ранее. При наличии ИЗСД у одного из родителей он составляет 7-10% [1], причем риск является большим в случае болезни ИЗСД отца, а не матери ($10,26 \pm 1,76$ и $5,28 \pm 1,49\%$ соответственно) [15].

Материнская смертность в нынешних условиях стала крайне редкой, но снижение перинатальной смертности идет не столь быстрыми темпами. Полагают, что принципиально можно снизить до 2-3% ее показатели, которые будут включать несовместимые с жизнью пороки развития и случаи антенатальной гибели по невыясненным причинам [1]. Число аномалий плода зависит от степени декомпенсации СД в период зачатия и на ранних стадиях беременности, а также от степени тяжести ангиопатий у матери, достигая в целом 6-8% [9]. Преобладающими являются пороки развития сердечно-сосудистой, центральной нервной и костной систем [9].

Целью работы явились оценка фертильности женщин, больных ИЗСД, и статистическая характеристика исходов беременности у них. Поставленные вопросы изучались на основании анализа историй болезни женщин, наблюдавшихся в

S. B. Zhuplatov and V. V. Trusov — CARDIODYNAMICS IN DIABETES MELLITUS

Summary. Ninety-six patients with diabetes mellitus were examined, 37 of these were included in group 1, the rest ones in whom diabetes was combined with coronary disease were included in group 2. Echocardiography revealed appreciable deceleration of the relaxation of the posterior wall of the myocardium in both groups. All patients presented with a reduced index of myocardial viability — by 32 and 58.6%, respectively. Besides disturbed diastolic function, group 2 patients developed deterioration of the systolic function of the myocardium.

Эндокринологическом научном центре РАМН с 1978 по 1991 г.

Материалы и методы

Проанализированы данные анамнеза 279 женщин в возрасте 25-54 лет. Нижней возрастной границей стал 25-летний возраст, поскольку очевидно, что в среднем по популяции после 25 лет женщины, как правило, ведут регулярную половую жизнь и у нее появляются возможность и желание иметь детей. Если у обследуемых женщин были беременности и до 25 лет, их исходы также учитывались при общем анализе исходов беременностей. Средний возраст женщин составил $33,6 \pm 6,9$ года.

Длительность СД ко времени наблюдения в среднем равнялась $12,0 \pm 7,7$ года, минимальная — 1 год, максимальная — 34 года. Женщины в среднем имели нормальное соотношение роста и массы тела, индекс Брока составил 0,9-1,1%.

Диабетическая ретинопатия ко времени наблюдения была отмечена у 56,6% больных, нефропатия — у 20,4%.

В соответствии с задачами исследования рассматривалась как вся группа женщин, так и в сравнении женщины с различными нарушениями менструального цикла и без таковых в анамнезе, далее женщины с дебютом СД до менархе и дебютом СД после менархе.

Тактика инсулинотерапии у этих больных соответствовала представлениям 80-х годов об адекватности заместительной терапии при ИЗСД.

Других форм эндокринопатий (поражение коры надпочечников, заболевания гипоталамо-гипофизарного происхождения, гипотиреоз), вызывающих бесплодие, в группе выбранных женщин не отмечено. Сопутствующие СД гинекологические заболевания были диагностированы у 24 (8,6%) женщин. Чаще всего это был хронический сальпингоофорит — у 68% женщин с гинекологическими заболеваниями.

Результаты и их обсуждение

Понятие «фертильность» у женщин включает в себя возможность оплодотворения и возможность выносить беременность.

В первой части работы анализировалась потенциальная возможность оплодотворения у женщин с ИЗСД.

Самостоятельно, без какого-либо терапевтического воздействия, беременность наступила у 181 (64,8%) женщины из 279. На фоне лечения по поводу бесплодия беременности отмечены у 3 (1,1%) женщин.

Исходы беременности у женщин с ИЗСД и в популяции (в % к сумме всех беременностей)

Исход беременности	Женщины с ИЗСД	В популяции*
Самопроизвольный аборт	11,86	10-20
Искусственный аборт	49,88	30-70
Живые новорожденные	28,08	60-80
Мертворожденные	9,2	0,25-1,5

* По данным авторов [2, 5, 7, 8, 12]

Таблица 2

Показатели фертильности у женщин с ИЗСД в зависимости от возраста, в котором проявилось заболевание

Возраст начала ИЗСД, годы	Количество женщин, имевших беременности, %	Частота, %	
		самопроизвольных абортов*	мртворождений*
1-10	26,1	18	9,8
11-19	31,65	9,8	8,3
20-30	59,3	13	4,9
31-40	42,8	14	0

* Показатели по отношению к сумме всех беременностей, бывших у женщин каждой группы: $p < 0,001$.

Различные виды контрацепции использовали 9,3% женщин. Среди женщин, ведущих половую жизнь и не пользующихся контрацепцией, 12,9% не имели беременностей. Из этого числа 7 женщин страдали гинекологическими заболеваниями, в том числе 4 — хроническим сальпингоофоритом, 3 — синдромом поликистозных яичников. Без учета этих 7 случаев не имели беременностей всего 9,8% женщин, больных ИЗСД. В историях болезней 7% женщин, не имевших беременности, не было сведений о наличии половой жизни или использовании каких-либо методов контрацепции.

Среди женщин, не имевших беременностей, у 41,3% не было каких-либо нарушений менструального цикла в анамнезе, а у 58,7% женщин были нарушения: опсоменорея (ОП) — менструальный цикл длительностью более 36 дней, вторичная аменорея (АМ2) — отсутствие менструаций в течение 6 мес и более, иногда дисфункция по типу сочетания ОП с короткими (менее 24 дней) циклами. Наиболее частым типом нарушений была ОП. Первичной аменореи у женщин старше 25 лет не наблюдалось.

Среди женщин, имевших в анамнезе АМ2, самостоятельно беременность наступала лишь у 10,7%, у данных женщин менструальный цикл перед беременностью нормализовался либо менструации появлялись как таковые, но сохранялись нарушения по типу ОП. Среди женщин с нарушениями менструального цикла в анамнезе по типу ОП беременность наступала значительно чаще — у 35,2%, у половины из них до беременности наблюдалась нормализация менструального цикла. 64,8% женщин беременностей не имели, из них у 47,8% были указания на использование различных методов контрацепции.

Таким образом, в условиях отсутствия контрацепции 33,7% женщин с нарушением цикла по типу ОП и 89,3% женщин с нарушением цикла по типу АМ2 в анамнезе не беременели. Очевидно, что эти показатели значительно и достоверно выше, чем в целом по группе ($p < 0,001$).

Для оценки влияния времени возникновения СД на возможность зачатия женщины были разделены на 2 группы: с дебютом СД до менархе (72 женщины) и с дебютом СД после менархе (207 женщин).

В 1-й группе не имевшие беременностей женщины без сопутствующих СД гинекологических заболеваний, ведущие половую жизнь и не пользующиеся контрацепцией, составили 14,2%, а во 2-й группе — 7%. Различие статистически достоверно ($p < 0,05$). Таким образом, можно констатировать более высокий процент infertility женщин 1-й группы, т.е. группы с ранним началом СД.

Далее в работе анализируется 2-й фактор фертильности, т.е. возможность выносить беременность.

В табл. 1 представлено соотношение различных исходов беременностей у женщин с ИЗСД и в популяции.

Поскольку в историях болезни нередко отсутствует четкая хронология появления осложнений, не представлялось возможным анализиро-

вать влияние степени выраженности осложнений на течение беременности и родов.

Наиболее частым исходом беременности у женщин с СД был искусственный аборт, сделанный как по желанию женщины, так и по медицинским показаниям с учетом, вероятнее всего, имеющихся осложнений СД и наличия СД как такового.

Значительно в сравнении с общепопуляционным количеством мертворождений, однако частота рождения жизнеспособных детей у женщин с СД в 3 раза превышает случаи мертворождения.

У женщин с нарушениями менструального цикла в анамнезе чаще отмечались такие неблагоприятные исходы беременностей, как выкидыши, перинатальная смертность детей, однако данные различия в группах с нарушениями менструального цикла и в группе без патологии не были достоверны. Таким образом, фертильность у женщин с нарушениями менструального цикла в анамнезе можно считать сниженной в основном за счет снижения возможности оплодотворения.

Выявлялась закономерность увеличения числа женщин, имевших беременности, с увеличением возраста клинической манифестации СД. Наименьшее число женщин, имевших беременности, было в случаях дебюта СД до 10-летнего возраста. У этих же женщин чаще отмечались рождение мертвых плодов и самопроизвольные аборты (табл. 2).

По методике Н. С. Соколовой для определения показателей по отношению ко всему населению [7] проанализированы следующие параметры. Соотношение между благоприятными и неблагоприятными исходами беременностей:

роды, закончившиеся рождением живого плода: роды, закончившиеся мертворождением, + случаи патологического протекания беременности

(внематочная, неразвивающаяся беременность) + самопроизвольные и искусственные аборты.

Данное соотношение оказалось равным 1 : 2,6.

Соотношение, которое может приближенно охарактеризовать долю желанных беременностей:

(роды, закончившиеся рождением живого плода, + роды, закончившиеся мертворождением, + случаи патологического протекания беременности + случаи самопроизвольных абортов) : (беременности, закончившиеся искусственным абортом).

Данное соотношение оказалось равным 1,03 : 1.

В случаях наличия достоверных сведений о сроках абортов обращало внимание значительное преобладание (72%) поздних сроков самопроизвольных абортов — после 10 нед беременности либо в переходные сроки — на 9-10-й неделе и зачастую столь же поздние сроки искусственных абортов, что может быть связано с усугублением клинических проявлений СД именно в эти сроки беременности.

Самопроизвольных абортов отмечалось больше всего в возрасте до 21 года, возможно, причиной является позднее становление половой функции у женщин с ИЗСД. Количество родов, закончившихся рождением живых плодов, было наибольшим у женщин 21-25 лет.

Представлялось интересным выяснить, как влияло на исходы беременностей при СД, на соотношение доли желанных и нежеланных беременностей наличие у женщин детей до возникновения СД. Данный вопрос изучался во 2-й группе женщин с дебютом СД после менархе, о которых было известно, что они ведут половую жизнь.

В группе женщин, не имевших детей до развития у них СД, соотношение доли желанных и нежеланных беременностей, вычисленное по вышеназванному принципу, оказалось равным 3:1, а в группе женщин, уже имевших детей к началу клинической манифестации СД, оно составляло 1 : 3,5. Наибольшее количество беременностей в 1-й группе закончилось родами (64%), а во 2-й группе — искусственными абортами (76%).

Таким образом, вероятно, опасаясь за здоровье будущего ребенка и собственное самочувствие, женщина чаще прерывает беременность абортом, если у нее уже есть дети. Причем тяжесть состояния не оказывала заметного влияния на исход при таком разделении на группы, поскольку в случаях беременностей, закончившихся абортами, у женщин 2-й группы среднетяжелое течение СД встречалось в 2 раза чаще, а в случаях беременностей, закончившихся родами, у женщин 1-й группы частота среднетяжелого течения СД почти не превышала частоту тяжелого течения заболевания.

По данным разных авторов, частота бесплодных браков в стране колеблется от 8 до 18%, в среднем составляя 10% [5]. Некоторые авторы приводят более низкие либо, наоборот, более высокие цифры по отдельным регионам страны [3, 10]. Отмечается приблизительно равная доля чисто мужского и женского бесплодия [6]. Ряд авторов указывают, что частота женского беспло-

дия в 2-3 раза превышает частоту мужского бесплодия [5].

Учитывая показатели фертильности женщин с ИЗСД, приводимые в прошлые годы, можно отметить тенденцию к их увеличению. В большей степени на данный момент фертильность женщин с ИЗСД увеличивается за счет возрастания возможности оплодотворения. Исходы возникающих у женщин с ИЗСД беременностей оставляют желать лучшего, хотя, конечно, и в этом плане есть тенденция к увеличению числа благоприятных исходов.

Обращает внимание очень незначительное число женщин, лечившихся по поводу бесплодия и забеременевших на фоне этого лечения. В свете данных о доли желанных беременностей у женщин, не имевших детей до появления СД, и об отсутствии заметного влияния на этот показатель тяжести заболевания, думается, что в большей степени это связано с ориентацией больных на распространенное в прошлые годы мнение врачей о нежелательности беременности для женщин с СД в любых случаях.

Можно ожидать, что по мере увеличения числа больных, находящихся на современной интенсифицированной инсулинотерапии, обученных самоконтролю, будут возрастать как частота благоприятных исходов беременности у женщин с ИЗСД, так и число женщин, обращающихся за медицинской помощью по поводу нарушений менструального цикла и бесплодия.

Как такового поколения больных, получающих интенсифицированную заместительную терапию и обученных самоконтролю и самолечению с начала репродуктивного возраста либо в течение продолжительного периода этого возраста, еще нет, и глобально сравнивать описываемую группу с подобными больными пока рано, но в литературе появляются сообщения с выводами о значительно лучших и даже сравнимых с общепопуляционными исходах беременности у подобных больных, сделанными на основании непосредственных наблюдений за беременными женщинами с хорошо контролируемым СД [11]. Сообщалось о снижении частоты самопроизвольных абортов при постоянной адекватной коррекции нарушений углеводного обмена в период, предшествующий беременности и в ее первые недели [13], об отсутствии различий в риске возникновения выкидышей у здоровых женщин и у женщин с компенсированным ИЗСД [14].

Трудной проблемой до сих пор остается предупреждение врожденных аномалий и макросомии плода.

Выводы

1. Фертильность женщин с ИЗСД сравнима с таковой в общей популяции.

2. У женщин с ранним началом ИЗСД, до пубертатного возраста, достоверно ниже частота возникновения беременности и, таким образом, возможность зачатия достоверно ниже, чем у женщин, у которых ИЗСД возник после менархе и становления половой функции организма.

3. Наименьшая фертильность выявлена у женщин с началом СД в возрасте до 10 лет за счет возможности как оплодотворения, так и выносить беременность и родить жизнеспособного ребенка.

4. Частота самопроизвольных аборт у женщин с ИЗСД не имеет значительных отличий от таковой в общей популяции. В сравнении с общепопуляционной повышена частота мертворождений.

5. Доля желанных беременностей у женщин с ИЗСД выше, чем нежеланных, особенно при отсутствии у женщин детей до начала заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алипов В. И., Потин В. В., Купцов Г. Д. // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 5. — С. 43.
2. Данилов И. А. // Здравоохран. Рос. Федерации. — 1972. — № 6. — С. 26.
3. Омаров С., Магомедов Ю. И. // Современные вопросы репродуктологии. — Тбилиси, 1988. — С. 25.
4. Педерсен Е. Диабет у беременной и ее новорожденный. — М., 1979.
5. Попов А. А. // Здравоохран. Рос. Федерации. — 1983. — № 12. — С. 18.
6. Руководство по андрологии / Под ред. О. Л. Тиктинского. — Л., 1990.
7. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности. — М., 1986.
8. Соколова Н. С. // Здравоохран. Рос. Федерации. — 1970. — № 3. — С. 38.

9. Шехтман М. М. Экстрагенитальная патология и беременность. — Л., 1987.
10. Хаулова В. В., Бауштейн Л. Я. // Современные вопросы репродуктологии. — Тбилиси, 1988. — С. 31.
11. Barss V. A. // *Mend. Clin. N. Amer.* — 1989. — Vol. 73, N 3. — P. 685.
12. Burkart W. et al. // *Geburtsh. u. Frauenheilk.* — 1989. — Bd 49, N 2. — S. 149.
13. Dicker D., Feldberg D., Samuel N. et al. // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1988. — Vol. 158, N 5. — P. 1161.
14. Mills J. L., Simpson J. L., Driscoll Sh. G. // *New Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 319, N 25. — P. 1617.
15. Rjasanowski I., Heinke P., Michaelis D., Kuza-Jewa T. L. // *Exp. clin. Endocr.* — 1990. — Vol. 95, N 1. — P. 91.

Поступила 06.06.94

I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, and A. A. Berdyklycheva — FERTILITY OF WOMEN WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. Fertility of women suffering from insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and outcomes of pregnancy in them were analyzed on the basis of case histories of 279 women aged over 25 administered traditional nonintensified insulin therapy. No appreciable differences in the fertility of these women in comparison with that in the general population were revealed. The possibility of conception is increased if IDDM manifests after menarche and maturation of the sexual function. Fertility was the lowest in diabetic women in whom the disease manifested before the age of 10 years. Induced abortions were the most frequent outcomes of pregnancy in diabetic women. The incidence of spontaneous abortions in diabetic women was virtually the same as in the population at large. The incidence of stillbirths is evidently increased in comparison with that in the general population.

© М. И. БАЛАБОЛКИН, Л. В. НЕДОСУГОВА, 1995

УДК 616.379-008.64-085.31:547.495.2

М. И. Балаболкин, Л. В. Недосугова

ПРИМЕНЕНИЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОЙ ГЕНЕРАЦИИ И МЕСТО ГЛЮРЕНОРМА В ТЕРАПИИ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кафедра эндокринологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова

История открытия сахаропонижающего действия сульфаниламидов связана с именем М. Loubatieres, который в 1941 г. описал гипогликемизирующее действие сульфаниламидов при лечении больных, страдающих пневмонией. В последующие годы (1942-1946) в этой лаборатории было подробно изучено сахаропонижающее действие сульфаниламида глипротиазола, или препарата 2254 RP (*p*-aminobentenesulfamido-isopropyl-thiodiazole).

Было установлено, что гипогликемизирующее действие гликопротиазола проявляется лишь у животных с интактной поджелудочной железой. Такой эффект отсутствовал у депанкреатэктомизированных животных. Это и позволило авторам считать, что указанный препарат оказывает специфическое "бета-цитотропное" влияние. Однако, несмотря на это, сульфаниламиды из-за выраженного бактериостатического эффекта для лечения больных сахарным диабетом не применялись.

В 1956 г. были опубликованы клинические и экспериментальные данные о сахаропонижа-

ющем эффекте производного сульфаниламидного препарата толбутамида (1-butyl-3-paratolyl-sulfonilurea), относящегося к группе сульфонилмочевинных препаратов. Почти одновременно были опубликованы данные о сахаропонижающем эффекте и других препаратов сульфонилмочевины.

Можно без преувеличения сказать, что 1956-1957 гг. являются "эрой пероральной сахаропонижающей терапии" для больных сахарным диабетом II типа (инсулиннезависимый диабет). Ее можно сравнить с "эрой (1921-1922) инсулинотерапии" для больных сахарным диабетом I типа.

В 1969-1972 гг. обстоятельно описаны сахаропонижающие препараты, которые эффективны в дозах, в 20-100 раз меньших по сравнению с толбутамидом, и которые в дальнейшем получили название сульфонилмочевинных препаратов второй генерации [2] (табл. 1).

Сульфонилмочевинные препараты оказывают центральное и периферическое действие. Центральное действие препаратов проявляется стимуляцией секреции и высвобождением инсулина

Характеристика сульфонилмочевинных сахаропонижающих препаратов

Препарат, год внедрения в практику	Синоним	Суточная доза	Период полураспада (биологический), ч	Длительность гипогликемического действия, ч	Экскреция с мочой, %
<i>Препараты первой генерации (в г)</i>					
Бутамид, 1956	Толбутамид Д-860	0,5-2,0	4-5	6-12	100
Букарбан, 1957	Карбутамид ВЗ-55	0,5-1,5	4-5	6-12	100
Хлорпропамид, 1957	Диабинез	0,125-0,75	36	до 60	90-100
Толазамид, 1962	Толиназ	0,1-1,0	7	12-14	85
Ацетогексамид, 1962	Димелор	0,25-1,5	6-8	12-14	60
Глимидин, 1964	Гликодиазин	0,5-2,0	4	6-10	65
<i>Препараты второй генерации (в мг)</i>					
Глибенкламид, 1969	Манилит Даонил Эуглюкон Глибурид	1,25-20	3-5	10 (до 24)	50-55
Глипизид, 1971	Минидиаз	1,25-40	2-4	12-14 (до 24)	68
Гликвидон, 1970	Глюренорм	30-120	4-6	5-7 (до 12)	5
Гликазид, 1972	Диабетон Диамикрон Предиан	80-240	4-6	8-12	60-72
Глиборнурид, 1970	Глутрил	12-75	8	18-12 (до 14)	65-75
Глизоксепид, 1971	-	2-16	2-4	8-14 (до 24)	60-70

из β -клеток островков поджелудочной железы. Механизмы стимулирующего влияния глюкозы и сульфонилмочевинных препаратов на секрецию инсулина близки, если не идентичны. Первоначально сульфонилмочевинные препараты связываются с рецепторами β -клеток, и такое взаимодействие стимулирует K^+ -активизирующую АТФазу, под влиянием которой происходит закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов. Это приводит к изменению уровня внутриклеточного калия с последующей деполяризацией мембраны. Деполяризация мембраны в свою очередь вызывает открытие вольтажзависимых Ca^{2+} -каналов и увеличение вхождения ионов кальция с повышением уровня цитозольного кальция. Последний и является триггером высвобождения инсулина из β -клетки.

Показано, что сульфонилмочевинные препараты стимулируют 1-ю фазу секреции инсулина, активизируют аденилатциклазу, ингибируют фосфодиэстеразу или вызывают длительную деполяризацию мембраны β -клетки.

Периферический эффект сахаропонижающего действия препаратов сульфонилмочевины опосредуется через влияние на рецепторы к инсулину [2]. Четко показано, что сульфонилмочевинные препараты приводят к увеличению количества рецепторов на клетках-мишенях (гепатоциты, мышечная и жировая ткань, лимфоциты и другие клетки). Известно, что у больных сахарным диабетом II типа выявляется снижение как количества рецепторов, так и их аффинности. Увеличение количества рецепторов на мембране клеток-мишеней при этом происходит не за счет их синтеза de novo, а за счет улучшения возврата рецептора на мембрану из цитозоля, куда они транслоцируются в виде инсулин-рецепторного комплекса после взаимодействия инсулина с соответствующим рецептором.

Одним из сульфонилмочевинных препаратов второй генерации является гликвидон (глюренорм) [3]. Указанный препарат имеет одно пре-

имущество, отличающее его от других сульфонилмочевинных препаратов. Около 95% препарата выводится из организма с желчью через желудочно-кишечный тракт и лишь 5% экскретируется почками. Поэтому он является препаратом выбора в лечении больных сахарным диабетом с нефропатией с учетом того, что препарат метаболизируется в печени и элиминирован через желчные протоки в кишечник. Возникает, естественно, вопрос о возможности его влияния на функцию печени больных, длительно получающих лечение глюренормом.

Материалы и методы

Целью настоящего исследования было изучение влияния глюренорма на функциональное состояние печени у больных сахарным диабетом, страдающих заболеваниями печени и желче-выводящих путей. Под нашим наблюдением находилось 20 больных сахарным диабетом II типа (4 мужчины и 16 женщин), которые в течение года получали в качестве сахаропонижающей терапии глюренорм. В исследование включали больных с верифицированным нарушением функционального состояния печени и желче-выводящих путей. До начала исследования и ежеквартально больным проводилось биохимическое исследование с определением основных показателей функционального состояния печени, включая определение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ -глутаминотранспептидазы, содержания билирубина, общего холестерина, триглицеридов, протромбинового индекса. Показатели углеводного обмена, гемодинамики, колебания массы тела контролировались ежемесячно. Общеклинические исследования, включавшие анализ крови мочи, определение содержания креатинина и мочевины, гликированного гемоглобина HbA_{1c} и иммунореактивного инсулина (ИРИ), проводились ежеквартально.

Средний возраст наблюдавшихся больных составил $67 \pm 2,5$ года (от 38 лет до 71 года), средняя масса тела — $78,8 \pm 4,45$ кг (от 55 до 121 кг). Длительность сахарного диабета до назначения глюренорма составила $46,37 \pm 13,76$ мес (от 2 до 186 мес). Больные поступали в клинику в состоянии декомпенсации либо субкомпенсации сахарного диабета. После верификации сопутствующей терапии больные переводились на лечение глюренормом. В течение 1-го месяца терапии проводился подбор дозы препарата на основании клинической симптоматики (динамика массы тела, жажда, полиурия) и показателей углеводного обмена (гликемия базальная и постпрандиальная), контролировавшихся еженедельно. Отмечено

повышение дозы препарата от 60 до 180 мг/сут в течение этого периода (среднесуточная доза 120 мг).

Из 20 обследованных больных 2 женщины страдали хроническим гепатитом, 3 больных (2 мужчин, 1 женщина) — портальным циррозом печени (в 2 случаях — алкогольным), 6 больных (2 мужчин, 4 женщины) перенесли холецистэктомию по поводу желчнокаменной болезни. 4 женщины страдали желчнокаменной болезнью (диагноз верифицирован при ультразвуковом исследовании либо при холецистографии). 5 женщин — хроническим холециститом с дискинезией желчных путей. Явления жирового гепатоза отмечались практически у всех больных (верифицировано при сцинтиграфии). Все больные получали стандартную диетотерапию калорийностью 1800 ккал/сут.

Результаты и их обсуждение

На фоне проводимого лечения у 4 больных достигнуть компенсации углеводного обмена не удалось, несмотря на максимальные дозы препарата. У этих больных развились симптомы декомпенсации сахарного диабета, сопровождающиеся жаждой, полиурией, кетонурией, потерей массы тела, в связи с чем прием глюренорма был прекращен и больные были переведены на лечение другими сульфонилмочевинными препаратами второго поколения — глипизидом или глибенкламидом. Одна больная вследствие развития метаболического ацидоза была переведена на инсулинотерапию. До назначения глюренорма 2 больных не получали никакой сахаропонижающей терапии (длительность диабета 2-3 мес), 1 больная получала инсулинотерапию с явлениями ее хронической передозировки, 3 больных в течение полугода принимали акарбозу, остальные 14 — препараты сульфонилмочевины первой (3 больных) и второй (11 больных) генерации.

Для оценки гипогликемизирующего эффекта глюренорма использовали критерии: отлично — при базальной гликемии до 7,4 ммоль/л, аглюкозурии и содержании $HbA_{1c} < 8\%$, хорошо — при базальной гликемии до 8,3 ммоль/л, глюкозурии менее 10 г/л и содержании $HbA_{1c} < 8,6\%$, плохо — при базальной гликемии более 8,3 ммоль/л, глюкозурии более 10 г/л и содержании $HbA_{1c} > 8,6\%$.

Как видно из табл. 2, отличная компенсация была достигнута у 30% больных, которые до перевода на глюренорм получали акарбозу либо находились на диетотерапии. Среднесуточная доза глюренорма составила у них 60 мг/сут (от 45 до 120 мг). Хорошая компенсация была достигнута у 45% больных, страдавших сахарным диабетом средней степени тяжести. Среднесуточная доза глюренорма составила у них 90 мг (от 60 до 180 мг/сут). При этом в 3 случаях глюренорм комбинировался с бигуанидами (группа буформина) в суточной дозе 0,25-0,75 г. Одна больная с активным циррозом печени в течение года находилась на комбинированной терапии: глюренорм + фоновая инсулинотерапия в суточной дозе 22 ЕД (менее

Таблица 2

Оценка эффективности глюренорма (по Х. Шамбах и соавт. [1])

Оценка	Число больных	HbA_{1c} , % ($M \pm m$)
Отлично	6	$7,59 \pm 0,32$
Хорошо	9	$8,17 \pm 0,24$
Плохо	5	$11,96 \pm 1,85$

0,5 ЕД на 1 кг массы в сутки). Без комбинации с инсулином эффективной компенсации углеводного обмена достичь не удавалось, и у больной развивалось состояние метаболического ацидоза. Плохой была компенсация у 25% больных. При этом у 4 больных было прервано лечение глюренормом, больная в течение года продолжала прием глюренорма в суточной дозе 150 мг в комбинации с 0,75 г/сут буформина. Показатели углеводного обмена, HbA_{1c} , ИРИ в сыворотке крови на фоне лечения глюренормом приведены в табл. 3.

Таким образом, сравнивая сахаропонижающий эффект глюренорма с другими препаратами сульфонилмочевины, следует отметить его меньшую эффективность в сравнении с другими препаратами второго поколения, такими, как глипизид и глибенкламид, поскольку для достижения компенсации сахарного диабета требуются большие дозы препарата. Отличный эффект был получен только у больных, не принимавших ранее других препаратов сульфонилмочевины.

Оценка функционального состояния печени, проводившаяся ежеквартально в течение года наблюдения, не выявила отрицательной динамики ни со стороны клинической симптоматики, ни со стороны биохимических показателей (табл. 4).

У 1 больного с активным циррозом печени на фоне проводимой терапии выявлена положительная динамика биохимических показателей (снижение активности трансаминаз плазмы, содержания билирубина, щелочной фосфатазы). У 2 больных с алкогольным циррозом не отмечено положительной динамики со стороны биохимических показателей, что может быть обусловлено продолжавшимся злоупотреблением алкоголя.

Только у 1 больного зафиксированы нечеткие гипогликемические состояния (потливость, дрожь, салivation, тахикардия), возникающие между приемами пищи. Гликемического контроля в эти моменты не проводилось, однако больной отмечал улучшение состояния после приема пищи. Четких указаний на причинную связь с приемом глюренорма не было.

Аллергическая реакция на прием глюренорма, проявлявшаяся кратковременно в интервале между приемом препарата и завтраком в виде легкой гиперемии и зуда кожи лица, отмечена лишь у 1 больного. Дополнительного назначения антигистаминной терапии не требовалось.

Таблица 3

Показатели углеводного обмена, HbA_{1c} , ИРИ в сыворотке крови на фоне лечения глюренормом

Время обследования	Гликемия, ммоль/л		ИРИ, мкЕД/мл		HbA_{1c} , %
	базальная	постприандиальная	базальный	постприандиальный	
До лечения	$8,05 \pm 0,33$	$10,24 \pm 0,048$	$86,5 \pm 17,1$	$148,8 \pm 27,8$	$11,01 \pm 0,59$
Через 12 мес лечения	$6,54 \pm 0,32$	$7,49 \pm 0,37$	$70,5 \pm 15,2$	$86,0 \pm 16,7$	$8,06 \pm 0,1$

Таблица 4

Влияние терапии глюренормом на функциональное состояние печени

Биохимические показатели	До терапии	Через 12 мес терапии
Общий холестерин, ммоль/л	6,14 ± 0,15	6,46 ± 0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,51 ± 0,15	1,45 ± 0,12
АЛТ, ед.	41,94 ± 10,61	41,58 ± 13,71
АСТ, ед.	48,44 ± 13,71	35,86 ± 6,57
γ-ГТФ, ммоль/л	61,93 ± 14,51	72,68 ± 15,08
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	247,15 ± 16,19	242,55 ± 17,35
Билирубин, ммоль/л	27,62 ± 10,34	20,79 ± 4,66
Протромбиновый индекс, %	87,25 ± 1,92	86,56 ± 2,07

Примечание. $p > 0,05$ для всех показателей.

Таким образом, препарат сульфонилмочевины второй генерации глюренорм может быть использован как сахаропонижающее средство у больных сахарным диабетом II типа, страдающих заболеваниями печени и желчевыводящих путей, поскольку повреждающего влияния на функциональное состояние этих органов не выявлено. Невысокий гипогликемизирующий эффект препарата компенсируется возможностью увеличения дозы препарата до 120-180 мг/сут (4-6 таблеток) без каких-либо побочных явлений со стороны функционального состояния печени.

В течение 1 года и более при приеме глюренорма не отмечалось ни клинических, ни лабораторных признаков ухудшения функции печени у обследованных, а у некоторых имелось даже умеренное улучшение показателей функции печени.

Выводы

1. Длительное применение глюренорма в лечении больных сахарным диабетом II типа в сочетании с заболеваниями печени и желчевыводящих путей не сопровождалось ухудшением показателей функционального состояния печени.

2. Глюренорм может быть использован в качестве сахаропонижающего средства для лечения больных, страдающих инсулиннезависимым сахарным диабетом в сочетании с заболеваниями печени и желчевыводящих путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбах и др. — М., 1988. — С. 196-198.
2. Alberti K. G. M. M., Gries F. A. // Diabet. Med. — 1988. — Vol. 5. — P. 275-281.
3. Uglesic A., Ljahnicky N. // Diabet. Groat. — 1987. — Vol. 18. N 3.- Suppl. — P. 23-24.

Поступила 16.12.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1995

УДК 616.379-008.64-085.874.2-07

Х. Х. Шарафетдинов, В. А. Мещерякова, О. А. Плотникова, О. И. Черняк

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ БЕЛКА НА УРОВЕНЬ ПОСЛЕПИЩЕВОЙ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Институт питания (дир. — акад. РАМН М. Н. Волгарев) РАМН, Москва

Основной целью диетотерапии больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД II типа) являются уменьшение и контроль послепищевой гипергликемии, что достигается различными диетологическими приемами. Одним из них может быть целенаправленное использование белка заданного качественного состава в оптимальных количественных пропорциях с усвояемыми углеводами. Известно, что повышенное потребление белка оказывает замедляющее влияние на процессы всасывания глюкозы [6]. Причиной этого могут быть как снижение амилазной активности тонкой кишки под влиянием качественно различного белка [1] и замедление гидролиза полисахаридов, так и конкурентные взаимоотношения мономеров (глюкоза, аминокислоты) в процессе их всасывания [3, 4]. Известно также, что некоторые аминокислоты (лейцин, аргинин) стимулируют секрецию инсулина [5, 8, 12] и таким образом могут влиять на уровень послепищевой гликемии. Однако до настоящего времени данные, касающиеся количества и качественного состава белка, необходимых для достаточно выраженного снижения уровня пос-

лепищевой гликемии у больных СД, остаются противоречивыми [7, 10]. Целью настоящей работы было изучение влияния различных источников растительного и животного белка на уровень послепищевой гликемии у больных СД II типа при стандартных углеводных нагрузках.

Материалы и методы

Обследовано 92 больных СД II типа в возрасте от 35 до 56 лет (в среднем $44,2 \pm 5,0$ года) с длительностью заболевания от 3 до 10 лет (в среднем $5,2 \pm 0,4$ года). Масса тела составила $88,6 \pm 7,1$ кг. Все больные на момент обследования принимали препараты сульфонилмочевины I и II генерации и находились в состоянии метаболической компенсации или субкомпенсации СД. Режим питания и схема сахароснижающей терапии в течение недели до проведения исследования оставались стабильными.

Исследовались 6 смешанных завтраков с включением различных источников белка. Характеристика пробных пищевых нагрузок представлена в табл. 1.

В каждом отдельном завтраке содержание усвояемых углеводов составляло 50 г; количество белка колебалось от 8 до 40 г. В качестве источника растительного белка были использованы концентрат глютен и изолят соевого белка, в качестве источника животного белка — молочный (казеит) и рыбный белок (в виде котлет из кальмаров). Во время исследования

большие не принимали сахароснижающих препаратов и находились в состоянии покоя.

Уровень гликемии определялся глюкозооксидазным методом натощак после 14-часового голодания и через 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 180 мин после каждого исследуемого завтрака. Рассчитывалась площадь под гликемической кривой. Определялся гликемический индекс (ГИ) каждого завтрака: соотношение площадей после исследуемого завтрака и употребления пшеничного хлеба в качестве стандарта, умноженное на 100 [11].

Обработка полученных результатов проводилась с использованием статистической и графической системы STAT-GRAPHICS с применением критерия Стьюдента (версия 2.1).

Результаты и их обсуждение

В табл. 2 представлена динамика уровня послепищевой гликемии у больных СД II типа под влиянием пробных завтраков с включением различных источников белка. Из табл. 2 следует, что включение белка в пищевые углеводные нагрузки независимо от его источника способствовало снижению уровня посталиментарной гликемии. Степень изменения послепищевой гликемии в разные интервалы времени имела различную статистическую значимость и зависела от качества используемого белка. Так, при добавлении к стандартному количеству углеводов рыбного белка, соевого белка и глютена уровень послепищевой гликемии был достоверно ниже через 30, 60 и 180 мин соответственно по сравнению с таковым для контрольного завтрака. В то же время при сравнительном анализе послепищевой гликемии отмечены более низкие ее значения после приема 40 г соевого белка, чем при включении в состав исследуемого завтрака 12 г соевого белка, а также при исследовании других источников белка. Тенденция к уменьшению постпрандиальной гликемии была более выражена через 30, 45 и 90 мин после еды при добавлении 40 г соевого белка и через 15 мин — при исследовании 40 г казеита.

Сравнительный анализ изменения площадей под гликемическими кривыми у больных СД II типа под влиянием смешанных завтраков показал, что наименьшая площадь прироста гликемии наблюдалась при добавлении к стандартному коли-

Таблица 1

Характеристика пробных пищевых нагрузок

Вид завтрака	Содержание усвояемых углеводов, г	Количество белка, г
Пшеничный хлеб выпечки вчерашнего дня + 200 мл слабо заваренного чая (контроль — ПХ)	50	8
Пшеничный хлеб с включением соевого белка + 200 мл слабо заваренного чая (ПХ + СБ)	50	20
Пшеничный хлеб с включением глютена + 200 мл слабо заваренного чая (ПХ + Г)	50	30
Пшеничный хлеб + котлеты из кальмаров + 200 мл слабо заваренного чая (ПХ + К)	50	40
200 мл смеси глюкозы и соевого белка (Г + СБ)	50	40
200 мл смеси глюкозы и казеита (Г + Кт)	50	40

честву усвояемых углеводов соевого белка; площадь прироста гликемии при этом была достоверно ниже при повышении содержания соевого белка в исследуемом завтраке до 40 г (см. рисунок). При сравнении площадей под гликемическими кривыми под влиянием пищевых нагрузок с включением соевого белка и контрольного завтрака оказалось, что ГИ смеси глюкозы и 40 г соевого белка составил 58,6%, ГИ пшеничного хлеба с включением 12 г соевого белка — 65%.

Несколько большая площадь прироста гликемии отмечена при добавлении к эквивалентному количеству углеводов молочного и рыбного белка. Уменьшение гликемических эффектов данных пищевых нагрузок по сравнению с контролем также обусловило их меньший ГИ: ГИ смеси глюкозы и казеита был равен 67,2%, ГИ завтрака с включением котлет из кальмара — 70%.

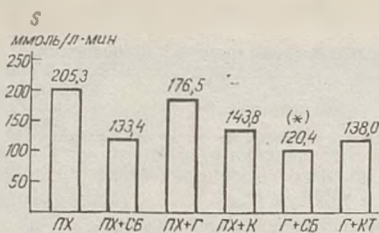
При исследовании углеводной нагрузки, в состав которой был введен растительный белок глютен, ее гликемический эффект был выше, чем при исследовании смешанных завтраков с включением соевого, молочного или рыбного белка. ГИ в этом случае составил 86%.

Таблица 2

Динамика уровня послепищевой гликемии (в ммоль/л) у больных СД II типа под влиянием смешанных завтраков ($M \pm m$)

Время исследования	Вид завтрака					
	ПХ	ПХ + СБ	ПХ + Г	ПХ + К	Г + СБ	Г + Кт
Натощак	7,4 ± 0,6	7,1 ± 0,74	6,02 ± 0,4	6,57 ± 0,55	7,25 ± 0,63	7,6 ± 0,4
После завтрака						
15 мин	9,9 ± 0,8 (+33,8)	8,2 ± 0,86 (+15,5)	7,9 ± 0,6 (+31,2)	7,85 ± 0,63 (+19,5)	8,58 ± 0,8 (+18,3)	8,4 ± 0,46 (+110,5)
30 мин	10,7 ± 0,67 (+45,6)	9,3 ± 0,89 (+31,0)	8,65 ± 0,58 (+43,7)	8,56 ± 0,56 (+30,3*)	8,45 ± 0,75 (+23,4)	9,8 ± 0,54 (+28,9)
45 мин	11,0 ± 0,66 (+48,6)	10,0 ± 1,07 (+40,8)	9,4 ± 0,56 (+56,1)	9,8 ± 0,71 (+49,2)	9,9 ± 0,87 (+36,6)	10,8 ± 0,7 (+42,1)
60 мин	11,6 ± 0,8 (+56,8)	9,7 ± 0,9 (+36,6)	9,75 ± 0,59 (+62,0)	9,9 ± 0,92 (+50,7)	9,2 ± 0,8 (+26,9*)	10,8 ± 0,7 (+42,1)
90 мин	10,9 ± 0,9 (+47,3)	9,76 ± 0,95 (+37,5)	8,4 ± 0,65 (+39,5)	9,5 ± 0,96 (+44,6)	8,65 ± 0,8 (+19,3)	10,3 ± 0,8 (+35,5)
120 мин	9,5 ± 0,87 (+28,4)	8,6 ± 0,93 (+21,1)	7,0 ± 0,58 (+16,3)	8,3 ± 0,85 (+26,3)	7,9 ± 0,74 (+9,0)	9,0 ± 0,8 (+18,4)
180 мин	7,9 ± 0,7 (+6,8)	7,8 ± 0,9 (+9,9)	5,55 ± 0,65 (-7,8*)	6,85 ± 0,79 (+4,3)	7,4 ± 0,7 (+2,1)	7,3 ± 0,65 (-3,9)

Примечание. В скобках — % от исходного уровня. Здесь и на рисунке: звездочка — $p < 0,05$ — изменение показателя по сравнению с уровнем гликемии для ПХ соответствующего временного интервала.



Изменение площади (S) гликемической кривой у больных СД II типа под влиянием смешанных завтраков.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что включение в исследуемые углеводные завтраки белка как животного, так и растительного происхождения способствовало снижению уровня послепищевой гликемии, степень уменьшения которой зависела от источника используемого белка. Минимальный гипергликемический эффект у наблюдавшихся больных отмечен при использовании завтрака, включающего соевый белок. Меньшее влияние на высоту посталиментарной гликемии также оказывало добавление в углеводные нагрузки молочного и рыбного белка, а также глютена. Сравнительный анализ ГИ исследуемых завтраков позволяет заключить, что соевый белок может рассматриваться в качестве продукта, снижающего ГИ углеводистой пищи.

Полученные результаты подтверждают данные о необходимости сочетания углеводов с белком при каждом приеме пищи с целью уменьшения послепищевой гликемии, степень снижения которой в определенной мере зависит от количества исследуемого белка. Так, D. Jenkins и соавт. [7] не отметили существенного различия в уровне глюкозы крови после употребления хлеба из непросеянной муки (12,1 г белка, 50 г углеводов) и того же хлеба, но с добавлением домашнего сыра (22,2 г белка, 50 г углеводов). Однако при увеличении количества белка в смешанной углеводной нагрузке до 33,6 и 49,9 г, как было показано, уменьшение нарастания послепищевой гликемии имело место [10]. В настоящей работе выявлена тенденция к снижению постпрандиальной гликемии при исследовании пробного завтрака, содержащего 20 и 40 г белка, по сравнению с контрольным завтраком (8 г белка). Вместе с тем при увеличении дозы белка до 30 г за счет использования глютена уровень послепищевой глюкозы крови был достоверно ниже только через 180 мин после еды, и четкой тенденции к снижению послепищевой гликемии при использовании в качестве источника белка глютена не отмечено. По-видимому, этот факт разного характера уменьшения посталиментарной гипергликемии под влиянием различных источников белка объясняется различием их аминокислотного состава.

Как известно, некоторые аминокислоты играют важную роль в регуляции секреторной активности островковых клеток поджелудочной железы [2]. В настоящее время установлено, что такие аминокислоты, как лейцин, являющийся

единственной аминокислотой, которая не участвует в глюконсогенезе, и аргинин, дающий глюкогенный эффект, являются мощными стимуляторами секреции инсулина [5, 8, 12]. Ряд авторов полагают, что снижение отношения инсулин/глюкагон при изокалорийном включении соевого белка и противоположно направленный эффект при добавлении в диету казеина, вероятно, связаны с повышенным содержанием в белках сои по сравнению с молочным белком аминокислот аргинина и глицина [9]. Хотя механизм сдерживающего влияния на высоту послепищевой глюкозы крови до конца не расшифрован, можно предположить, что уменьшение посталиментарного гликемического эффекта под воздействием белковой пищи и некоторых аминокислот опосредуется не только повышением секреции инсулина, но и изменением секреции гастроинтестинальных гормонов, оказывающих генерирующее влияние на активность как островковых клеток поджелудочной железы, так и кишечного эпителия [2]. В частности, стимуляция секреции соматостатина всеми известными активаторами секреции инсулина может приводить к снижению всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте и, вероятно, уменьшать уровень послепищевой гликемии.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют заключить, что наиболее выраженное влияние на уровень послепищевой гликемии оказывает включение в дозированную углеводную нагрузку соевого белка. Уменьшение ГИ завтрака с добавлением соевого белка свидетельствует о его определенном преимуществе по сравнению с другими источниками белка в качестве пищевого компонента, снижающего ГИ углеводистой пищи. Это позволяет считать целесообразным разработку специализированных диетических продуктов с включением соевого белка для больных СД II типа.

Выводы

1. Включение в стандартную углеводную нагрузку белка животного и растительного происхождения способствует снижению послепищевой гликемии у больных СД II типа, при этом наиболее выраженный эффект дает соевый белок.
2. Минимальный гликемический эффект пищевой нагрузки с добавлением соевого белка свидетельствует о необходимости разработки специальных диетических продуктов с включением соевого белка для больных СД II типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кушак Р. И. Пищеварительно-транспортная система энтероцитов. — Рига, 1983.
2. Теннерман Дж., Теннерман Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: Пер. с англ. — М., 1989.
3. Alvarado F. // Amer. J. clin. Nutr. — 1970. — Vol. 23. — P. 824-828.
4. Bolufer J., Larrelde J., Ponz F. // Experientia. — 1975. — Vol. 31. — P. 1171-1173.
5. Floyd J. C., Fajans S. S., Pek S. et al. // Diabetes. — 1970. — Vol. 19. — P. 109-115.
6. Gracey M., Levin B. // Experientia. 1973. — Vol. 29. — P. 150-151.

7. Jenkins D. J. A., Wolever T. M. S., Jenkins A. L. et al. // *Diabetologia*. — 1983. — Vol. 24. — P. 257-264.
8. Palmer J. P., Benson J. W., Walter R. M., Ensick J. W. // *J. clin. Invest.* — 1976. — Vol. 58. — P. 567-570.
9. Sanchez A., Hubbard R. W. // *Med. Hypothes.* — 1991. — Vol. 36. — P. 27-32.
10. Spiller G. A., Jensen C. D., Pattison T. S. et al. // *Amer. J. clin. Nutr.* — 1987. — Vol. 46. — P. 474-480.
11. Wolever T. M. S., Jenkins D. J. A. // *Ibid.* — 1986. — Vol. 43. — P. 167-172.
12. Wylie-Rosett J. // *Diabet. Care.* — 1988. — Vol. 11. — P. 143-148.

Поступила 14.06.94

Kh. Kh. Sharafetdinov, V. A. Mescheryakova, O. A. Plotnikova, and O. I. Chernyak — EFFECTS OF DIFFERENT SOURCES OF

PROTEIN ON THE LEVEL OF POSTALIMENTARY GLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS

Summary. Effects of different sources of protein on the level of postprandial glycemia in type II diabetes mellitus were studied in 92 patients aged 35 to 56 (mean age 44.2 ± 5.0) with disease duration of 3 to 10 years (mean duration 5.2 ± 0.4 years). Six mixed breakfasts including various sources of plant and animal fat were tested. Each of these breakfasts contained 50 g of easily available carbohydrates; protein content varied from 8 to 40 g. The sources of plant protein were glutene concentrate and soybean protein isolate, milk (caseinate) and fish (squid chops) were sources of animal protein. Addition of animal and plant proteins to standard carbohydrate loading was conducive to reduction of postprandial glycemia in patients with type II diabetes, soybean protein being the most effective in this respect. The minimal glycemic effect of food loading with soybean protein indicates that special dietetic dishes including this protein should be developed for patients with type II diabetes.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-006.04-073.916

И. И. Пурижанский, Т. Б. Огнева, К. У. Кадыров, Х. Ю. Аль-Сахли, А. П. Алешкин

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАДИОНУКЛИДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

В последнее десятилетие в диагностике первичного рака щитовидной железы, выявлении ранних рецидивов и метастазов широко используются радионуклидные *in vivo* и *in vitro* методы исследования [1-3, 5, 7, 10]. Однако до настоящего времени информативность полученных отдельных показателей не всеми авторами оценивается однозначно.

В этой связи нами был проведен анализ результатов обследования больных, находившихся в радиологической клинике Российской медицинской академии последипломного образования по поводу объемных поражений щитовидной железы, в том числе с первичными опухолями, а также с рецидивами и метастазами рака.

Материалы и методы

Обследовано 386 больных, в том числе 37 — с узловым болезнью (у 21 — макрофолликулярного строения, у 5 — микрофолликулярного, у 11 — макромикрофолликулярного), 56 — с компенсированной аденомой (преимущественно фолликулярного строения), 21 — с лимфоцитарным тиреоидитом, 64 — с первичным раком (у 25 — папиллярного строения, у 19 — фолликулярного, у 1 — папиллярно-фолликулярного, у 3 — медулярного, у 6 — анапластического), 31 — с рецидивом рака (у 10 — папиллярного строения, у 7 — фолликулярного, у 9 — папиллярно-фолликулярного, у 3 — анапластического, у 2 — медулярного), 177 — с метастазами рака после ранее проведенных операций (у 78 — фолликулярного строения, у 54 — папиллярного, у 36 — папиллярно-фолликулярного, у 4 — медулярного (С-клеточный), у 3 — Гюртля (В-клеточный), у 2 — анапластического). Распределение больных было произведено в соответствии с гистогенетической классификацией, разработанной в Онкологическом научном центре Минздрава [8].

Среди обследованных мужчин было 77 (19,8%), женщин — 309 (80,2%). Возраст колебался от 4 до 85 лет (средний возраст 44,5 года). По клиническим стадиям первичного рака обследуемые распределялись следующим образом: T₁₋₃N₀M₀ — у 41 (63,9%), T₁₋₃N₁₋₃M₀ — у 17 (25%), T₁₋₃N₁M₁ — у 6 (10,1%).

Отдаленные метастазы локализовались в легкие (у 36,9%), кости (у 17,5%), легкие и лимфоузлы средостения (у 22,7%),

в легкие и кости (12,9%), печени (у 1,7%), головной мозг (у 3%), почки (у 2,3%), плевры (у 3%).

При анапластическом раке чаще имелись множественные метастазы в различных органах.

Радионуклидные исследования *in vivo* проводились с ^{99m}Tc-пертехнетатом, йодидом натрия (¹³¹I, ¹²³I) и таллием-хлоридом ²⁰¹Tl-хлорид).

На первом этапе визуализации щитовидной железы, как скрининг-тест, использовался ^{99m}Tc-пертехнетат. Исследование проводилось спустя 30 мин после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП) активностью 74 МБк.

Визуализация метастазов рака щитовидной железы проводилась преимущественно с ¹³¹I. С этой целью больным перорально вводился препарат активностью 111-185 МБк. Исследование проводилось через 74-96 ч.

В тех случаях, когда метастазы рака щитовидной железы оказывались функционально неактивными — при исследовании с ¹³¹I РФП не поглощали, — исследование проводили с помощью ²⁰¹Tl-хлорида.

Регистрацию излучения проводили на гамма-камерах: "ФО-Гамма 3" ("Нуклеар", Чикаго), "Сигма 410" ("Огайо Нуклеар"), БСА-90В ("Тошиба"), "Эльсцинт" ("Нуклеотрон"), а также на многоцветном сканере "Сцинтикарт М" (Венгрия).

Функциональное состояние щитовидной железы оценивали методом радиоиммунологического анализа (РИА) с использованием стандартных тест-наборов: определяли в сыворотке крови содержание тироксина (Т₄), трийодтиронина (Т₃), тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоглобулина (ТГ) и антител к тиреоглобулину (АТГ). Радиометрию проб осуществляли на гамма-счетчиках "Тракор" и "Комматрак" (США).

Результаты РИА сопоставляли с соответствующими показателями контрольной группы, которую составляли 66 здоровых пациентов в возрасте от 20 до 50 лет.

При подозрении на медулярный рак дополнительно проводили определение в сыворотке крови пациентов паратгормона и кальцитонина. На заключительном этапе обследования выполняли тонкоигльное цитологическое исследование.

Результаты и их обсуждение

Оценивая результаты радионуклидной скинтиграфии, мы обращали внимание на размеры, форму, местоположение щитовидной железы, четкость контуров, распределение РФП и нали-

чие очагов гипер- или гипотиреоза. В большинстве случаев при узловом зобом, аденоме и раке на сцинтиграммах отмечалось снижение или отсутствие накопления РФП в очаге поражения. При этом “холодные” очаги регистрировались соответственно в 83,8, 82,1 и 85,4% случаев. В 15,7% случаев имели место “теплые” или “горячие” очаги, из них в 7,6% случаев были диагностированы злокачественные опухоли (в том числе и на фоне гипертиреоза). Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [4-6, 8].

При лимфоидном тиреоидите (струма Хашимото) сцинтиграфическая картина характеризовалась в 31,6% случаев диффузным снижением накопления РФП в обеих долях, в 52,4% — отсутствием накопления (“холодный очаг”) и в 10,5% — умеренным очаговым накоплением (“теплый очаг”).

У 3,5% больных сцинтиграфически щитовидная железа была не изменена, но в то же время у этих больных определялись гистологически подтвержденные метастазы в лимфоузлах шеи.

У 32 пациентов было проведено сочетанное радионуклидное исследование с использованием ^{99m}Tc -пертехнетата и ^{201}Tl -хлорида. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc выявила у обследуемых “холодные” очаги в области поражения. Последующее исследование с ^{201}Tl -хлоридом выявило у 19 больных четкое накопление РФП в очаге поражения, у 5 — сомнительное и у 8 — отсутствие накопления РФП. При гистологическом исследовании у 12 больных, у которых имело место четкое накопление ^{201}Tl -хлорида, выявилась картина рака (в том числе папиллярного строения — у 5, фолликулярного — у 3, папиллярно-фолликулярного строения — у 2, анаплазированного — у 2), что подтверждается исследованиями других авторов [2, 9-11].

Из 5 больных с сомнительным накоплением ^{201}Tl -хлорида у 2 больных выявлен папиллярный рак, у 2 — аденома и у 1 пациента — узловой макрофолликулярный зоб.

Из 8 больных, у которых накопление ^{201}Tl -хлорида отсутствовало, у 3 выявилась фолликулярная аденома, у 4 — узловой макрофолликулярный зоб и у 1 пациента — лимфоцитарный тиреоидит.

Проведенный РИА у больных с объемными заболеваниями щитовидной железы показал, что содержание T_3 достоверно не отличалось от значений в контроле ($1,58 \pm 0,5$ нмоль/л), за исключением некоторого снижения его у ряда больных с лимфоцитарным тиреоидитом ($1,44 \pm 0,11$ нмоль/л) и с рецидивом рака ($1,42 \pm 0,07$ нмоль/л).

Содержание T_4 было достоверно снижено у больных с лимфоидным тиреоидитом ($65,7$ нмоль/л) и рецидивом рака ($78,6 \pm 4,9$ нмоль/л) (норма $95,6 \pm 3,2$ нмоль/л). Содержание T_4 у пациентов с узловым зобом, аденомой и первичным раком не отличалось статистически достоверно от нормы. У части больных в зависимости от функциональной активности узла отмечалось повышение содержания T_3 и T_4 . Сцинтиграфически у них визуализировались “горячие” очаги. Данное обстоятельство подтверждает мнение о том, что в

ряде случаев опухолевые узлы способны синтезировать тиреоидные гормоны [4, 8, 13].

Содержание ТТГ в сыворотке крови больных с узловым зобом, аденомой и первичным раком достоверно не различалось или было несколько снижено по сравнению с контрольной группой (соответственно $3,10 \pm 0,026$, $3,01 \pm 0,26$, $3,22 \pm 0,21$ мЕД/л, при норме $3,98 \pm 0,13$ мЕД/л). При лимфоидном тиреоидите у 61% больных и рецидиве рака у 53,6% больных отмечалось статистически достоверное увеличение содержания ТТГ ($6,76 \pm 1,43$ и $5,25 \pm 0,72$ мЕД/л соответственно).

В последнее десятилетие все большее значение приобрело определение содержания ТГ у пациентов с патологией щитовидной железы [1, 8, 12]. В проведенных нами исследованиях выявилась четкая зависимость содержания ТГ от вида опухоли, гистоструктуры, наличия регионарных и отдаленных метастазов. По сравнению с контрольной группой ($46,3 \pm 2,1$ нг/мл) повышенный уровень ТГ отмечался у больных с фолликулярным и папиллярным раком (соответственно $109 \pm 13,6$ и $57,6 \pm 14,2$ нг/мл). При медулярном раке и раке Гюртля уровень содержания ТГ был ниже контрольного и составил $13,3 \pm 4,6$ нг/мл.

При наличии отдаленных метастазов А-клеточного рака уровень ТГ был выше нормы при всех гистологических формах рака. При этом наиболее высокое содержание отмечалось при костных и легочных метастазах фолликулярного рака (соответственно $438 \pm 8,0$ и $333,2 \pm 26,8$ нг/мл) и менее высокое при папиллярном раке с метастазами в легкие, лимфоузлы шеи и средостение ($197,6 \pm 21,6$ нг/мл). После успешной йодтерапии метастазов рака уровень ТГ снижался до $120-90,4$ нг/мл. В случае развития новых метастазов, подтвержденных рентгенологически, содержание ТГ повышалось до $314,6 \pm 50$ г/мл. У больных с доброкачественными образованиями также статистически достоверно отмечалось повышение содержания ТГ ($201,9 \pm 4,0$ нг/мл при среднем значении его в контрольной группе $46,6 \pm 2,1$ нг/мл). Однако среди них более высокие показатели были у больных с лимфоцитарным тиреоидитом и компенсированной фолликулярной аденомой по сравнению с больными с узловым зобом (соответственно в 2,3 и 1,6 раза).

Концентрация АТГ была несколько повышена у всех больных с объемными поражениями. По сравнению с контрольной группой ($1,5 \pm 0,2$ мкг/л) она составляла при узловом зобе $1,8 \pm 0,2$ мкг/л, аденоме $2,2$ мкг/л, лимфоидном тиреоидите $3,9 \pm 1,1$ мкг/л, раке $3,0 \pm 0,6$, раке с метастазами в регионарные лимфоузлы $6,0 \pm 1,2$ мкг/л.

Таким образом, наиболее выраженное повышение уровня АТГ отмечалось у больных с лимфоидным тиреоидитом и раком с метастазами в регионарные лимфоузлы. Так, если у больных с раком без метастазов в лимфоузлах уровень АТГ был в среднем повышен в 2 раза по сравнению с контролем, то у больных с метастазами он был достоверно выше более чем в 4 раза. Определение содержания АТГ взаимосвязанно с точностью определения ТГ, так как при наличии от-

дельных метастазов уровень ТГ остается высоким.

Выводы

1. Проведенное нами исследование дает основание считать, что в дифференциальной диагностике объемных поражений щитовидной железы наиболее оптимальным радионуклидом в выявлении признаков злокачественного роста является ^{201}Tl -хлорид. Сцинтиграфия с данным радионуклидом может быть применена в визуализации метастазов рака в случаях, когда последний не выявляется с помощью ^{131}I .

2. Из радионуклидных *in vitro* тестов наиболее информативным в диагностике рака является показатель содержания ТГ. При этом его содержание зависит от гистоструктуры первичной опухоли, от наличия регионарных и отдаленных метастазов.

3. Динамическое определение содержания ТГ после операции и радиойодтерапии является надежным критерием в суждении об эффективности лечения, а также выявлении ранних признаков рецидивов и метастазов.

4. Содержание ТГ в сыворотке крови зависит от урона АТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С., Воронцовский И. Б., Ольшанский В. О. и др. // Мед. радиол. — 1990. — № 2. — С. 11-14.
2. Влахов Н., Мирчев В., Генов Г. // Вopr. онкол. — 1987. — № 7. — С. 99-101.
3. Воронцовский И. Б. // Мед. радиол. — 1990. — № 1. — С. 53-57.
4. Демидов В. П., Агранат В. З., Ольшанский О. В. и др. // Сов. мед. — 1984. — № 2. — С. 95-97.
5. Мартышова Н. А. Клиническое значение радионуклидных методов исследования доброкачественных и злокаче-

ственных образований щитовидной железы в эндемической зоне европейского Севера: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 1990.

6. Пачес А. И., Протт Р. М. Рак щитовидной железы. — М., 1984.
7. Пурижанский И. И., Огнева Т. В., Митков В. В., Кадиров К. И. // Медицинская физика-93: Тезисы докладов конф. — М., 1993. — С. 21-23.
8. Райхлин И. Т., Заридзе Д. Т., Омеркова Е. А., Протт Р. М. Диагностика опухолей щитовидной железы с помощью морфологических и гистохимических методов: (Метод. рекомендации). — М., 1976.
9. Charkes N. D., Vitti R. A., Brooks K. // J. nucl. Med. — 1990. — Vol. 31, N 2. — P. 147-153.
10. Hermans J., Schmits A., Therasse G., Gkhoudt L. E. // Acte oto-rhino-laryng. belg. — 1984. — Vol. 41, N 5. P. 23-34.
11. Krubsack A. J. // Clin. nucl. Med. — 1987. — Vol. 31, N 7. — P. 539-542.
12. Muller-Gormer H. W., Bozec H. T., Rehpenning W. // Cancer (Philad.). — 1991. — Vol. 67. — P. 1903-1911.
13. Strodel E., Thompson N. W., Eckhauser F. E., Knol J. A. // J. surg. Oncol. — 1988. — Vol. 37, N 1. — P. 10-12.

Поступила 03.10.94

I. I. Purizhansky, T. V. Ogneva, K. U. Kadyrov, Kh. Yu. Al-Sakhli, A. P. Alyoshkin — CLINICAL ASSESSMENT OF THE DATA OF RADIONUCLIDE STUDIES IN THE DIAGNOSIS OF MALIGNANT TUMORS OF THE THYROID

Summary. A total of 386 patients with nodular goitre, compensated adenoma, lymphocytic thyroiditis, relapses of thyroid cancer, and metastases of thyroid cancer to regional lymph nodes were examined in order to assess the informative value of *in vivo* and *in vitro* radionuclide studies. *In vivo* studies were carried out using different systems of visual information processing γ -chamber, SPECT, etc.) with ^{99m}Tc — pertechnetate, sodium iodide (^{131}I , ^{123}I , and ^{201}Tl chloride. Standard radioimmunoassay kits were used for measurements of blood serum levels of thyroxine, triiodothyronine, hypophyseal thyroid hormone, thyroglobulin and antibodies to it, parathyroid hormone, and calcitonin. ^{201}Tl chloride was found to be the optimal radionuclide for the differential diagnosis of tumors of the thyroid; as for the most informative *in vitro* test, thyroglobulin measurements should be preferred.

Н. П. ГОНЧАРОВ, Г. В. КАЦИЯ. 1995

УДК 616.45-008.6-053-07

Н. П. Гончаров, Г. В. Кация

ГОРМОНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЛОВЫХ И НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ЧЕЛОВЕКА В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Лаборатория биохимической эндокринологии и гормонального анализа (зав. — проф. Н. П. Гончаров) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва; Приматологический центр, Сухуми

Системное изучение характера возрастных изменений стероидогенеза представляет значительный интерес, так как позволяет проследить особенности гормональной функции надпочечных и половых желез, занимающих важное положение в процессах адаптации организма, роста, развития и репродукции. Данная проблема неоднократно обсуждалась в литературе [4, 13, 16], однако до сих пор остается дискуссионным вопрос о характере интимных изменений как в надпочечниках, так и в гонадах. Например, до сих пор не решен окончательно вопрос об уровне секреции тестостерона в зависимости от возраста, хотя в ряде работ последних лет показано снижение его уровня в крови у лиц пожилого возраста [17].

В значительной степени неоднозначность результатов объясняется различиями в применяемых методах исследования, неоднородностью обследуемых групп в возрастном аспекте, состоянием здоровья обследуемых и широкими индивидуальными колебаниями в содержании гормонов.

В настоящей работе представлены результаты анализа динамики основного спектра половых и надпочечниковых стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов в периферической крови мужчин в возрасте от 22 до 112 лет. Включение в исследование группы мужчин старше 90 лет важно потому, что позволяет проследить предел адаптационных и компенсаторных воз-

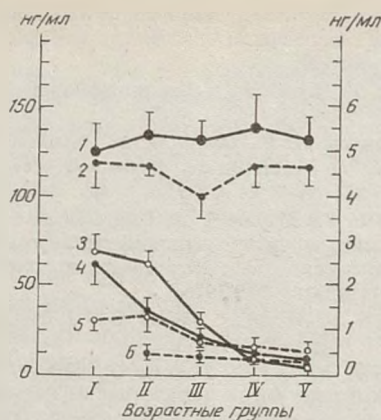


Рис. 1. Содержание ($M \pm m$) слева — F (1), справа — 11-дезоксикортизола (2), 17-Δ³P (3), 17-Δ⁵P (4), 17-Δ⁴P (5) и Δ⁴P (6) в периферической крови мужчин различных возрастных групп.

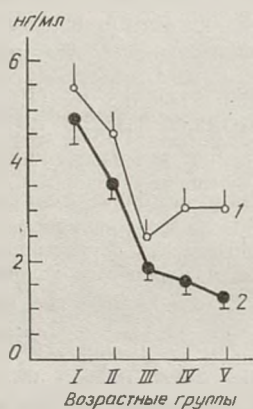


Рис. 2. Содержание ($M \pm m$) Δ⁴P (1) и ДЭА (2) в периферической крови мужчин различных возрастных групп.

возможностей организма на границе его видовой продолжительности жизни.

Материалы и методы

Обследовали 93 мужчин в возрасте от 22 до 112 лет. Мужчины до 50 лет были клинически здоровы. У лиц более старшего возраста исключались патология эндокринных желез, серьезные нарушения функции печени, почек, острые периоды хронических заболеваний, прием лекарственных препаратов. Обследуемые находились в естественной для них жизненной обстановке. Для оценки возрастных особенностей гормональной функции стероидпродуцирующих желез обследуемые лица были разделены на группы согласно периодизации жизни, принятой симпозиумом по возрастной физиологии в 1965 г.: 1-ю группу составили 11 человек в возрасте от 22 до 35 лет — I период зрелого возраста; 2-ю — 43 человека 36-60 лет — II период зрелого возраста; 3-ю — 27 человек 61-74 лет — пожилой возраст; 4-ю — 12 человек 75-90 лет — старческий возраст; 5-ю — 22 человека в возрасте 91-112 лет — долгожители.

Гормональную функцию стероидпродуцирующих желез оценивали по содержанию в плазме периферической крови гормонов, секретируемых надпочечными и половыми железами, ряда их предшественников и метаболитов. Кровь для исследования брали в 10-11 ч из локтевой вены с использованием гепарина в качестве антикоагулянта. Для получения плазмы кровь центрифугировали. До проведения анализа плазму хранили при -20°C.

Стероиды определяли радиоиммунологическим методом с предварительным хроматографическим выделением их на ко-

лонках с целитом [1]. Определяли содержание прегненолона (Δ³P), 17-оксипрегненолона (17-Δ³P), прогестерона (Δ⁴P), 17-оксипрогестерона (17-Δ⁴P), дегидроэпандростерона (ДЭА), андростендиона (Δ⁴A), тестостерона (Т), 5α-дигидротестостерона (5α-ДГТ). Этап хроматографического выделения стероидов обеспечивал высокую надежность в выявлении названных стероидов, а использование внутреннего стандарта позволяло определять процент открытия того или иного гормона в каждой пробе. Уровень кортизола (F) определяли методом конкурентного связывания [11]. Статистическую обработку данных проводили на ЭВМ по методу Стьюдента с использованием корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования уровня кортикостероидов в крови мужчин разных возрастных групп представлены на рис. 1 и 2. Как видно на рис. 1, в процессе старения отсутствуют существенные изменения в уровне F и его непосредственного предшественника 11-дезоксикортизола. В то же время содержание более ранних предшественников кортизола — Δ³P, 17-Δ³P, 17-Δ⁴P с возрастом постепенно снижалось, достигая минимальных значений в группе мужчин старческого возраста и долгожителей. При этом наиболее значительно с возрастом снижался уровень Δ⁵-стероидов и в меньшей степени Δ⁴P и 17-Δ⁴P, что, очевидно, объясняется тем обстоятельством, что Δ⁴P и 17-Δ⁴P периферической крови, в отличие от Δ⁴P и 17-Δ⁵P, в значительной степени семенникового происхождения.

Как и содержание названных предшественников, уровень основного аденолового андрогена ДЭА (см. рис. 2) в процессе старения прогрессивно снижался. Уже во II периоде зрелого возраста концентрация ДЭА снижалась на 30%, в пожилом возрасте — более чем в 2,5 раза и минимальных значений достигала в группе лиц в возрасте 91-112 лет ($1,23 \pm 0,08$ нг/мл против $4,8 \pm 0,49$ нг/мл у лиц I возрастной группы). Выявлена линейная корреляционная зависимость уровня ДЭА от возраста обследуемых лиц (рис. 3).

Уровень Δ⁴A также существенно снижался в процессе старения (см. рис. 2). Например, у лиц в возрасте 61-74 лет и старше его содержание снижалось почти в 2 раза. Представленные результаты указывают на возникновение существенных изменений в характере кортикостероидогенеза в процессе старения.

Возрастное снижение уровня Δ⁵P и Δ⁴P в периферической крови, возможно, отражает напряжение в надпочечном стероидогенезе и может быть вызвано более интенсивным их использованием для биосинтеза F и в связи с этим меньшей секрецией их в кровяное русло. По-видимому, в надпочечниках стареющего организма создается дефицит предшественников гормонального биосинтеза, связанного, возможно, с возрастным снижением активности ряда ферментных систем, в частности десмолазы, обеспечивающей в молодом организме высокий уровень синтеза Δ⁵P и, как следствие этого, других предшественников в цепи биосинтеза F. Действительно, в ряде исследований показано снижение ферментативной функции митохондрий в надпочечниках стареющих мужчин [5]. По мере старения интенсифицируются процессы биосинтеза F за счет более

полного использования предшественников и ослабление образования других классов кортикостероидов, в частности ДЭА и Δ^4 А. Таким образом, происходит переключение общих для F и C_{19} -стероидов (ДЭА, Δ^4 А) "сырьевых и энергетических ресурсов" на синтез жизненно важного F.

С другой стороны, снижение уровня ДЭА может непосредственно стимулировать ферментные системы, участвующие в синтезе F, поскольку отмечено ингибирующее действие ДЭА на 11β -гидроксилазу [9], а также ферменты пентозофосфатного цикла — источника восстановленной формы НАДФ·Н — кофактора гидроксилазы.

Сходные данные о динамике уровня F и ДЭА получены другими авторами [12, 13, 15, 16].

На различный характер изменений глюкокортикоидной и андрогенной функций надпочечников в процессе старения указывают и результаты функциональных проб. Так, тест с АКТГ показал снижение величины прироста концентрации ДЭА у старых людей, тогда как прирост уровня F был такой же, как у молодых [12, 16]. Аналогичная реакция со стороны надпочечникового стероида отмечалась и при введении кортиколиберина [13].

Характер изменений уровня половых стероидных гормонов представлен на рис. 4. Содержание Т не претерпевало существенных изменений в процессе старения. Однако прослеживалась тенденция к снижению его концентрации с возрастом.

Наряду с отсутствием достоверных изменений в уровне Т содержание 5α -ДГТ было снижено почти вдвое у лиц старше 60 лет, что указывает на возрастное ослабление 5α -редуктазной активности и соответствующее замедление процессов трансформации Т. Ослабление инактивации Т неизбежно приводит к повышению уровня Т. Однако поскольку уровень плазменного Т практически не изменялся в процессе старения, можно говорить о снижении секреции Т с возрастом.

В последнее время распространилось мнение об отсутствии изменений в гормональной функции семенников в процессе старения, которое основывалось на результатах исследования функции семенников по содержанию Т в плазме периферической крови, определенному современными высокочувствительными методами [6, 7, 14], в противовес сформулированным в 50-е годы взглядам о резком снижении секреции Т. Последние базировались на результатах исследования гормональной функции семенников по величинам экскреции с мочой суммарных 17-кетостероидов. Результаты исследования изменений в процессе старения уровня не только Т, но и его метаболита 5α -ДГТ свидетельствуют все же об ослаблении гормональной функции семенников с возрастом, однако не столь значительном, как предполагалось ранее.

Наши данные подтверждаются результатами прямого определения Т в плазме семенной вены у лиц разного возраста [7]. Снижение 5α -редуктазной активности носит, возможно, адаптивный характер, направленный на поддержание в стареющем организме оптимального уровня Т, необходимого для нормального функционирования ряда тканей, например мышечной, в кото-

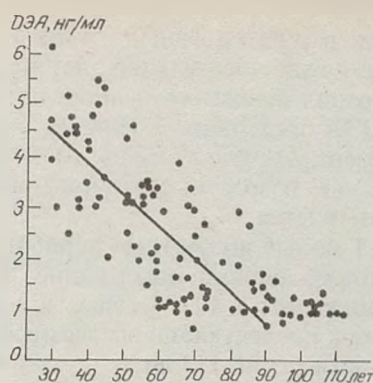


Рис. 3. Корреляционная зависимость уровня ДЭА от возраста обследуемых мужчин.

$$r = -0,75, y = -0,064x + 6,4.$$

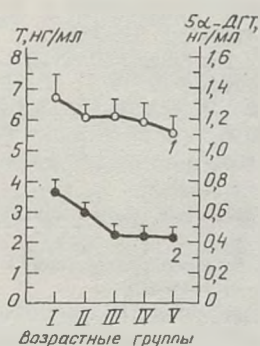


Рис. 4. Характер изменения периферического уровня ($M \pm m$) Т (1) и 5α -ДГТ (2) в различные возрастные периоды.

рой Т, не трансформируясь в 5α -ДГТ, непосредственно взаимодействует с цитоплазматическими рецепторами и дает биологический эффект [2] или же превращается в 5α -восстановленные метаболиты — стимуляторы эритропоэза [3]. Снижение продукции Т с возрастом связано, по-видимому, как с уменьшением чувствительности семенников к гонадотропинам, так и с ослаблением чувствительности аденогипофиза к люлиберину [8, 10].

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о возникновении в процессе старения сложных изменений в стероидогенезе в надпочечниках и семенниках. Наряду с ослаблением андрогенной активности надпочечных и половых желез в стареющем организме возникают эффективные приспособительные механизмы, достаточные для поддержания концентрации адаптивных гормонов на оптимальном уровне.

Выводы

1. Содержание основного адаптивного гормона F и его непосредственного предшественника — 11 -дезоксикортизола в плазме крови не зависит от возраста.

2. Уровень других предшественников в системе синтеза стероидов — Δ^5 P, 17 - Δ^4 P, 17 - Δ^5 P прогрессивно снижается с увеличением возраста, тогда

как содержание раннего предшественника — Δ^4 P — претерпевает существенных изменений.

3. Концентрация основного надпочечникового андрогена — ДЭА постепенно уменьшается с возрастом, а уровень Δ^4 A снижается к 61-74 годам, но в последующие возрастные периоды он практически не изменяется.

4. Уровень Т во все возрастные периоды остается постоянным, однако содержание 5α -ДГТ достоверно снижается к 61-74 годам и остается на этом уровне в последующие возрастные периоды, включая возраст 91-112 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Кацян Г. В., Бутнев В. Ю. // *Вопр. мед. химии.* — 1988. — № 1. — С. 130-133.
2. Розен В. Б. Основы эндокринологии. — М., 1980. — С. 44.
3. Теттермен Д., Теттермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — М., 1989. — С. 193.
4. Baker H. W., Burger H. G., de Kretser D. M. et al. // *Clin. Endocr.* — 1976. — Vol. 5. — P. 349-354.
5. Bichert-Toft M. // *The Adrenal Glands in Old Age. Geriatric Endocrinology.* — New York, 1978. — P. 81.
6. Deslypere J. P., Vermeulen N. S. // *J. clin. Endocr.* — 1984. — Vol. 59. — P. 955-960.
7. Fiorelli G., Borelli D., Forti G. et al. // *J. Steroid Biochem.* — 1976. — Vol. 7. — P. 113-117.
8. Harman S. M., Tsitouras P. D. // *J. clin. Endocr.* — 1980. — Vol. 51. — P. 35-40.
9. Leventhal M. L., Scommegna A. // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1963. — Vol. 87. — P. 445-449.
10. Murolo E. P., Nankin E. R., Lin T., Osterman J. // *Acta endocr. (Kbh.).* — 1982. — Vol. 100. — P. 455-461.

11. Nugent G. A., Mayes D. M. // *J. clin. Endocr.* — 1966. — Vol. 26. — P. 1116-1121.
12. Parker I. N., Odell W. D. // *Endocr. Rev.* — 1980. — Vol. 1. — P. 392-410.
13. Pavlow E. P., Harman S. M., Chrousos G. P. et al. // *J. clin. Endocr.* — 1986. — Vol. 62. — P. 767-772.
14. Pazzagli M., Borelli D., Forti G. et al. // *Acta endocr. (Kbh.).* — 1974. — Vol. 76. — P. 388-393.
15. Pirke K. M., Doerr P. et al. // *Ibid.* — 1977. — Vol. 86. — P. 415-429.
16. Sherman B., Wysham C., Pfohl B. // *J. clin. Endocr.* — 1985. — Vol. 61. — P. 439-443.
17. Stearns E. L., Mac Donnell J. A., Kaufman B. J. et al. // *Amer. J. Med.* — 1974. — Vol. 57. — P. 761-764.

Поступила 21.06.94

N. P. Goncharov and G. V. Katsiya — THE HORMONAL FUNCTION OF HUMAN GONADS AND ADRENALS AT VARIOUS AGE

Summary. Results of radioimmunoassay of the adrenal and sex hormones and their precursors in the peripheral blood of men of different age groups are presented. The measurements were carried out in men of mature age of the two periods (22 to 35 years of age, 1 period, and 36 to 60, II period), elderly subjects aged 61 to 74, senile ones aged 75 to 90, and in long-livers aged 91 to 112. The content of the principal adaptive hormone, hydrocortisone, and its immediate precursor 11-deoxyhydrocortisone was found to be virtually the same in all age groups. At the same time, the levels of other precursors — pregnanediol, 17-hydroxypregnanediol, and 17-hydroxyprogesterone progressively reduce with age. An inverse correlation can be traced between the level of the principal adrenal androgen, dehydroepiandrosterone, and the age of the examined men. In contrast to testosterone, the content of 5α -dehydrotestosterone is reliably reduced in elderly age and remains at this level in the subsequent years.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-021.3-06:616.89-07

А. Е. Бобров, Г. А. Мельниченко, Н. Ю. Пятницкий, М. Г. Бондаренко

ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова, Научный центр психического здоровья (дир. — член-корр. РАМН А. С. Тиганов) РАМН, Москва

Первичная гиперпролактинемия (ПГП) является одной из основных причин женского бесплодия. Происхождение обусловленного повышения уровня пролактина синдрома персистирующей галактореи-аменореи связано в большинстве случаев с пролактинпродуцирующими опухолями гипофиза (микро- или макроаденомами), а также с различного рода гипоталамическими расстройствами, вызывающими так называемую идиопатическую гиперпролактинемию [3, 14].

В ряде исследований отмечается связь между ПГП и психопатологическими расстройствами (шизофренией, депрессиями, эпилепсией и др.). Прослеживается также ее зависимость от психического стресса, в частности обусловленного неправильным воспитанием в детстве. Предполагается, что связи такого рода обусловлены зависимостью секреции пролактина от патологических изменений в функционировании центральных надгипофизарных систем, в первую очередь дофаминергической и, отчасти, серотонинергической [10, 12, 16, 18].

Гиперпролактинемические состояния характеризуются комплексом не только физиологических, но и поведенческих сдвигов, во многом отражающих функциональное значение пролактина. В частности, известно, что наряду с индукцией лактации и подавлением менструального цикла гиперпродукция пролактина может быть также сопряжена с изменением поведения женских особей млекопитающих в период вскармливания [17, 18].

С учетом сказанного цель настоящего исследования состояла в изучении психобиологических соотношений при ПГП, выделении характерных для этих больных с ПГП особенностей поведения, а также их сопоставлении при патогенетически различных вариантах ПГП.

Материалы и методы

Обследованы 53 женщины в возрасте от 18 до 64 лет (в среднем $33,8 \pm 10,5$ года), которые наблюдались в клинике эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова по поводу персистирующей галактореи, сочетающейся с опсоменореей или

Результаты общего психопатологического обследования больных с ПГП

Вид психических расстройств	Число больных с			Всего	
	ИГП	МИП	МАП	абс.	%
Без психических расстройств	5	5	3	13	30,2
С психическими расстройствами	14	11	5	30	69,8
В том числе:					
аффективные	2	3	3	8	18,6
тревожные и фобические	1	3	2	6	14,0
соматоформные	7	4	0	11	25,6
другие	4	1	0	5	11,6
Итого...	19	16	8	43	

амениореей, а также гиперпролактинемией. При этом в исследование включали только тех больных, у которых уровень пролактина в плазме превышал 670 мЕД/мл при двукратном определении с помощью стандартных наборов фирмы "Amersalate". Все обследованные женщины были разделены на 3 группы. В 1-ю были включены больные с идиопатической гиперпролактинемией (ИГП; $n = 23$), во 2-ю — с микропролактиномами (МИП) гипофиза ($n = 17$), а в 3-ю — с макропролактиномами (МАП; $n = 13$).

Диагнозы ИГП, МИП и МАП гипофиза устанавливались на основании общепринятых критериев, описанных в предыдущих публикациях [3].

Исследование включало общее психопатологическое обследование состояния больных, проведение структурированного психиатрического интервью по схеме оценки личности (СОЛ), а также предъявление психометрической методики многостороннего исследования личности (ММИЛ).

Общее психопатологическое обследование проводилось клиническим методом на основе критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [2].

СОЛ представляет собой структурированное психиатрическое интервью для систематизированной многомерной оценки особенностей личности [19]. Методика включает 24 номинативные подшкалы, описывающие первичный личностный профиль (пессимизм, снижение самооценки, оптимизм, лабильность, тревожность и др.). Эти данные по соответствующим алгоритмам могут быть сведены к ограниченному количеству совокупных личностных характеристик (вторичный профиль). ММИЛ — модифицированная (377 пунктов) и стандартизированная русифицированная версия широко используемого психометрического теста ММР1 [1].

Статистические процедуры и надежность

Общее психопатологическое обследование и проведение СОЛ осуществлялось двумя психиатрами независимо друг от друга. При этом был получен хороший уровень согласованности диагностических оценок. Так, коэффициент каппа [5] по результатам общего психопатологического обследования составил 0,688 ($p < 0,0001$), а коэффициент ранговой корреляции Спирмена [4] по СОЛ был равен 0,693 ($p < 0,0001$).

Оценка различий между группами больных производилась при помощи однофакторного дисперсионного анализа по компьютерной программе EP15 [9].

Кроме того, данные, полученные на основе СОЛ, обрабатывались на ЭВМ по алгоритмам разведочного факторного анализа с выделением главных компонент, с вычислением собственных значений, определением на этой основе количества значимых факторов и последующим вращением [6].

Результаты и их обсуждение

Общее психопатологическое обследование

Общее психопатологическое обследование проведено 43 пациентам. Психические нарушения были выявлены у 30 (69,8%) из них. При этом с наибольшим постоянством (у 11) обнаруживались соматоформные расстройства. У 8 больных речь шла о депрессивных состояниях (биполярное и рекуррентное аффективные расстройства, дистимия). У 6 больных были квалифицированы тревожные и фобические расстройства. Кроме того, было диагностировано по одному случаю шизотипического расстройства, посттравматического стрессорного расстройства, неврастения и нервной булимии.

Сопоставление психиатрических диагнозов по группам больных (табл. 1) не позволяет судить о каких-либо достоверных различиях, обусловленных природой ПГП.

Тест ММИЛ

Достоверные результаты по ММИЛ были получены у 31 пациентки из 40 обследованных. При этом у 22 (71%) женщин выявлены патологические отклонения по различным шкалам методики. С наибольшим постоянством отмечалось превышение нормального уровня по шкале 7 (фиксация тревоги и ограничительное поведение) — у 49,4% женщин, по шкале 1 (соматизация тревоги) — у 41,9% и по шкале 8 (аутизация) — у 39,7%.

Следует также обратить внимание на достаточно высокий средний уровень профиля по шкалам 5 (внутренняя детерминированность поведения) и 9 (гипоманиакальные тенденции).

Однофакторный дисперсионный анализ свидетельствует о наличии достоверных различий между группами больных только по одной шкале — 0 (социальная включенность) — $p < 0,05$, главным образом за счет повышения профиля в группе больных с ИГП.

Сопоставление объединенных данных по группам больных с опухолевыми (МИП и МАП) и неопухолевыми (ИГП) формами пролактинемии свидетельствует о повышении профиля по шкале 8 при аденомах, причем различия практически достигают статистической значимости ($p \leq 0,052$).

Клиническое интервью СОЛ

При помощи методики СОЛ было обследовано 38 больных. Анализ усредненных данных по первичным шкалам СОЛ (табл. 2) указывает на повышенную в сравнении с нормой чувствительность, ригидность и ранимость этих больных, а также присущую им повышенную совестливость и тревожность. Достоверные различия ($p < 0,05$) между группами, согласно результатам одномерного дисперсионного анализа, при этом определяются по склонности к интроспекции, совестливости и ипохондричности.

Усреднение данных по вторичным шкалам СОЛ выявило доминирование в структуре личности больных с ПГП вне зависимости от ее природы двух радикалов — параноидного и ананкастного, показатели по которым превышают нормативный уровень ($2,3 \pm 1,0$ и $2,2 \pm 0,6$ балла соответственно).

Таблица 2

Усредненные результаты оценки состояния больных с ПГП по
первичным шкалам СОЛ

Шкала	Все больные ($M \pm SD$)	Больные с		
		ИГП	МИП	МАП
1. Пессимистичность	1,2 ± 1,4	1,4	1,5	0,5
2. Попикенная самооценка	1,2 ± 1,5	1,1	1,5	0,8
3. Оптимистичность	1,3 ± 1,0	1,1	1,2	1,7
4. Лабильность	1,9 ± 1,6	1,8	2,5	1,3
5. Тревожность	2,4 ± 1,5	2,2	2,7	2,1
6. Подозрительность	1,9 ± 1,2	1,8	2,2	1,6
7. Интроспективность	2,2 ± 1,1	2,7	1,8	2,1
8. Стеснительность	1,5 ± 1,3	1,7	1,4	1,6
9. Замкнутость	1,3 ± 1,2	1,4	1,4	0,8
10. Сенситивность	2,6 ± 1,2	2,7	2,7	2,4
11. Ранимость	2,4 ± 1,3	2,7	2,4	1,7
12. Раздражительность	2,0 ± 1,3	2,0	2,2	1,6
13. Импульсивность	1,4 ± 1,3	1,5	1,4	1,4
14. Агрессивность	1,5 ± 1,2	1,6	1,5	1,3
15. Холодность	0,4 ± 0,7	0,3	0,6	0,3
16. Безответственность	0,5 ± 1,0	0,6	0,6	0,3
17. Инфантильность	1,6 ± 1,3	1,7	1,4	1,6
18. Несамостоятельность	0,9 ± 1,4	1,0	0,7	1,2
19. Зависимость	1,8 ± 1,3	1,8	1,6	2,1
20. Подчиняемость	1,4 ± 1,3	1,4	1,2	1,8
21. Совестьливость	2,5 ± 1,1	2,8	2,6	1,8
22. Ригидность	2,2 ± 1,1	2,6	1,9	2,1
23. Эксцентричность	1,4 ± 1,3	1,8	1,3	0,8
24. Ипохондричность	1,6 ± 1,5	1,8	1,9	0,6

Таблица 3

Факторные нагрузки по первичным шкалам СОЛ

Факторы и переменные	Факторные нагрузки
Фактор I. Уровень порога фрустрации	
Тревожность	0,79698
Сенситивность	0,76221
Лабильность	0,68937
Ранимость	0,64929
Фактор II. Пассивность	
Зависимость	0,84472
Несамостоятельность	0,83722
Стеснительность	0,66990
Подчиняемость	0,62184
Фактор III. Своеобразие суждений и поведения	
Эксцентричность	0,83303
Совестьливость	0,61221
Фактор IV. Подконтрольность поведения	
Инфантильность	0,83451
Импульсивность	0,69820
Фактор V. Агрессивность	
Агрессивность	0,87810
Раздражительность	0,72435
Фактор VI. Оптимистичность	
	-0,88234

Анализ представленности различных личностных вариантов при ПГП, по данным СОЛ, показал, что большинство обследованных больных принадлежали к параноидному (28,9%), ананкастному (18,4%) и сенситивно-агрессивному (15,79%) типам.

Что же касается выраженности соответствующих личностных особенностей, то у 4 (10,5%) больных можно было говорить о глубоких личностных расстройствах, у 17 (44,7%) — о личност-

ных расстройствах средней степени, у 8 (21,1%) — о личностных затруднениях (легкая степень расстройств) и только у 9 (23,7%) — об отсутствии нарушений.

С целью выделения показателей, определяющих особенности личности больных с ПГП, был осуществлен факторный анализ данных по первичным шкалам СОЛ. В обработку были включены протоколы всех 38 обследованных пациентов.

В результате расчета собственных значений главных компонент и варимакс-вращения было получено 6-факторное решение. Интерпретация факторов производилась по переменным, факторные нагрузки которых превышали 0,6. Все выделенные факторы — однополюсные. Их перечень, включая нагрузки по значимым переменным, приведен в табл. 3. Фактор I характеризует уровень порога фрустрации, II — пассивность, III — своеобразие суждений и поведения, IV — подконтрольность поведения, V — агрессивность, VI — оптимистичность.

Полученные данные свидетельствуют о том, что частота выявления психопатологических нарушений у больных с ПГП при использовании клинических и психодиагностических методов исследования достигает 70%. Это существенно превышает соответствующий показатель для контингентов больных общесоматической практики, который по различным оценкам составляет 30-40% [11]. Вместе с тем для клинической картины указанных состояний характерно преобладание тревожно-депрессивных и соматоформных расстройств, которые не являются специфичными для ПГП ввиду их нередкого возникновения и при других заболеваниях мозга [7]. Отсутствие существенных различий в клинике психических нарушений в зависимости от природы ПГП также говорит о том, что их возникновение имеет вторичный характер, связанный с влиянием предрасполагающих факторов.

В этой связи важно обратить внимание на данные, касающиеся личностных особенностей больных с ПГП, которые свидетельствуют об отчетливом своеобразии их психического склада и поведения. В частности, на основании результатов СОЛ и ММИЛ можно говорить о повышенной восприимчивости этих больных к ситуационным влияниям, их стремлении избегать изменений и сопряженной с этим тревожности, что в свою очередь обусловлено потребностью в устойчивых симбиотических межперсональных отношениях.

Результаты исследования личности больных с ПГП примечательны также ввиду выявляемого разными методами характерного заострения ананкастных, гипопараноидных и сенситивно-агрессивных черт.

Психологическая интерпретация этих результатов указывает на присущую больным изучаемой группы блокаду гетероагрессивных импульсов или их трансформированное проявление в виде обсессивного самоконтроля, смещенно-проективных и защитно-агрессивных типов поведения. С этим сочетаются нередко обнаружи-

ваемые при клиническом собеседовании гипертрофированные альтруистические тенденции.

Еще одной характеристикой больных с ПГП является их отчетливая склонность к самодостаточности и аутизации, о чем говорит повышение профиля по 8-й шкале ММИЛ и выделение при факторном анализе СОЛ фактора своеобразия суждений и поведения. Описываемые субклинические шизотипические проявления у пациенток этой группы органически дополняются гипопараноидальностью.

Наконец, следует также отметить клинически очевидную стеничность обследованных больных, которая до известной степени контрастирует с их общим тревожно-гипотимным фоном настроения. По результатам ММИЛ это подтверждается высокой активностью и тенденцией к внутренней детерминированности поведения, а по данным СОЛ — стремлением к самостоятельности.

Иначе говоря, у больных с ПГП вне зависимости от ее клинической формы отмечается проявление сходных личностных особенностей, выражающихся сочетанием альтруистически-симбиотических установок с самодостаточностью и стеничным, ригидно-консервативным стилем поведения. Описанная констелляция личностных черт обладает потенциальной противоречивостью, что облегчает возникновение психических декомпенсаций. Вместе с тем подобное сочетание личностных черт может приобретать и несомненное адаптивное значение в контексте родительского поведения, особенно в период вскармливания.

Это позволяет предположить, что выделенные особенности психического склада у больных с ПГП отражают конституциональные психобиологические аномалии в системах мозга, связанных с формированием материнского поведения в период лактации. Причем описанная констелляция личностных особенностей, согласно существующим на сегодняшний день представлениям о психобиологических соотношениях [8], определяется снижением тонуса дофаминергических систем мозга на фоне относительного повышения активности серотонинергических структур.

Что касается различий между больными с ПГП по исследованным личностным характеристикам, то они исчерпываются главным образом степенью социальной включенности и особенностями внутриличностной организации, которые существенным образом не сказываются на поведении. Тем не менее эти различия могут косвенно указывать на большую чувствительность больных с ИГП к психическому стрессу ввиду более выраженных коммуникативных затруднений.

Выводы

1. У больных с ПГП отмечается повышенная частота психических нарушений (70%), среди которых преобладают аффективные и соматоформные расстройства.

2. Исследование личностных особенностей больных с ПГП обнаруживает характерное сочетание усиленных симбиотических тенденций с

консерватизмом, самодостаточностью и стеничностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березин Ф. Б., Мирошников М. П. // Проблемы психоневрологии. — М., 1969. — С. 337.
2. ВОЗ. Международная классификация болезней. — 10-й пересмотр: Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. — СПб., 1994.
3. Дедов И. Н., Мельниченко Г. А. Перенстирующая галакторея-амеоррея. — М., 1985.
4. Ликеш Н., Ляга Н. Основные таблицы математической статистики. — М., 1985.
5. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций. — М., 1989.
6. Харман Г. Современный факторный анализ. — М., 1972.
7. Barsky A. J., Wyshak G., Klerman G. L. // Arch. gen. Psychiat. — 1992. Vol. 49. — P. 101-108.
8. Cloninger C. R. // Ibid. — 1987. — Vol. 44. — P. 573-688.
9. Dean A. G., Dean J. A., Burton A. H., Dicker R. C. EPI Info. Version 5: A Word Processing, Database, and Statistics Program for Epidemiology on Microcomputers. — Stone Mountain, Georgia, 1990.
10. De La Fuente A., Rosenbaum A. H. // Amer. J. Psychiat. — 1981. — Vol. 138. — P. 1154 — 1160.
11. Fava G. A. // Psychother. Psychosom. (Basel). — 1992. — Vol. 58. — P. 1-12.
12. Gangbar R., Swinson R. P. // Amer. J. Psychiat. — 1983. — Vol. 140. — P. 790-791.
13. Goldberg D. P. The Detection of Psychiatric Illness by Questionnaire: A Technique for the Identification and Assessment for Non-psychotic Psychiatric Illness. — London, 1972.
14. Katz E., Adashi E. Y. // Clin. Obstet. Gynec. — 1990. — Vol. 33. — P. 622-639.
15. Sobrinho L. G., Nunes M. C. P., Calhaz-Jorge C. et al. // Obstet. and Gynec. — 1984. — Vol. 64. — P. 465-468.
16. Sobrinho L. G. // Ballieres clin. Endocr. Metab. — 1991. — Vol. 5. — P. 119-141.
17. Sobrinho L. G., Almeida-Gosta J. M. // Psychother. Psychosom. (Basel). — 1992. — Vol. 57. — P. 128-132.
18. Sobrinho L. G. // Acta endocr. (Kbh.). — 1993. — Vol. 129. — Suppl. 1. — P. 38-40.
19. Tyrer P., Alexander J., Ferguson B. // Personality Disorders: Diagnosis, Management and Course. — London, 1988. — P. 140-167.

Поступила 26.09.94

A. Ye. Bobrov, G. A. Melnichenko, N. Yu. Pyatnitsky and M. G. Bondarenko — SPECIFIC FEATURES IN THE MENTAL STATUS OF PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPROLACTINEMIA

Summary. Primary hyperprolactinemia (PHP) is one of the principal causes of female sterility. Fifty-three women with pathologic hyperprolactinemia of various origins were examined. A high incidence of combination of PHP with mental disorders — up to 70% — was revealed. Despite comparative polymorphism and the nonspecific type of psychopathologic disturbances proper in different variants of primary hyperprolactinemia, women with the primary hyperprolactinemia syndrome develop similar personality characteristics, e.g. constellations of such features as conservatism, altruism, self-sufficiency, autism. The said constellation appears to reflect the pathological shifts in the brain systems of patients with PHP, which are related to the development of the adaptive forms of maternal behavior in the period of breastfeeding.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.43/.45-007.17-008.6-084.3

П. С. Ветшев, Г. А. Мельниченко, Н. С. Кузнецов, Т. И. Романцова, О. В. Ройк

СЛУЧАЙ СИНДРОМА СИПЛА

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. Н. М. Кузин), кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение множественных эндокринных неоплазий (МЭН) — неопластических синдромов с поражением двух эндокринных желез и более. В различных сочетаниях наиболее часто встречаются новообразования паращитовидных, щитовидной и поджелудочной желез, гипофиза, надпочечников. Источником опухолей являются ткани с эмбриологически общим нейроэктодермальным происхождением, относящиеся к АПУД-системе. К настоящему времени существует три хорошо очерченных типа МЭН: МЭН I, наиболее важными компонентами которого являются опухоли паращитовидных желез (в 80% случаев), гипофиза (75%) и поджелудочной железы (65%); МЭН IIА — медулярная карцинома щитовидной железы (97%), гиперпаратиреоз (50%) и феохромоцитом (30%); МЭН IIБ — множественные невриномы слизистых оболочек (100%), медулярная карцинома щитовидной железы (90%), марфаноидная внешность (65%) и феохромоцитом (45%) [4].

Описания наблюдений синдрома Сиппла — сочетание хромфинномы и медулярного рака щитовидной железы — встречаются достаточно часто как в отечественной, так и в зарубежной литературе [1-6]. Неоднократно подчеркивалось, что синдром обусловлен наличием аутосомного доминантного гена с высокой пенетрантностью [1, 3, 6]. Однако, на наш взгляд, сбору семейного анамнеза и необходимости обследования родственников пациентов не всегда уделяется должное внимание.

Приводим клиническое наблюдение МЭН IIА (синдром Сиппла).

Больная Д., 40 лет, поступила в клинику 03.02.94 с жалобами на общую слабость, приступы головной боли, сопровождающиеся повышением артериального давления до 240/120 мм рт.ст., сердцебиением, дрожанием тела, потливостью. Из семейного анамнеза: отец пациентки умер в 45 лет предположительно от инфаркта миокарда, мать и две сестры здоровы. Один из братьев умер в раннем детском возрасте (причина смерти неизвестна), второму брату 35 лет, страдает артериальной гипертензией неясного генеза. Из анамнеза заболевания: в 1985 г. больная впервые стала отмечать появление слабости, потливости, приступов учащенного сердцебиения. При обследовании выявлено узловое образование щитовидной железы, по поводу которого была произведена субтотальная тиреоидэктомия. Гистологическое заключение: медулярная карцинома. После операции проведена лучевая терапия на область щитовидной железы. В течение длительного времени больная за медицинской помощью не обращалась. С 1989 г. самочувствие резко ухудшилось, стали беспокоить вышеуказанные приступы, прием гипотензивных препаратов существенного эффекта не давал.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Обращал на себя внимание марфаноидный хабитус — астенический тип телосложения, масса 65 кг при росте 162 см, кифоз, длинные худые конечности, а также пальцы рук и ног; сниженный тонус скелетной мускулатуры. По остальным органам патологических изменений не выявлено. Артериальное давление вне приступа 150/100 мм. рт. ст., пульс 98 в минуту. Общий и биохимический анализы крови без откло-

нений. На ЭКГ ритм синусовый, 100 в минуту, горизонтальная электрическая ось сердца, гипертрофия левого желудочка.

Суточная экскреция катехоламинов: адреналин 876,3 нмоль/сут (норма 2,7 — 188,4 нмоль/сут), норадреналин 3492,8 нмоль/сут (норма 0-481,1 нмоль/сут), ванillyлминдальная кислота 50,3 мкмоль/сут (норма 2,7-37,7 мкмоль/сут), дофамин 2385,4 нмоль/сут (норма 121,4-2425,2 нмоль/сут), ДОФА 959,2 нмоль/сут (норма 7,4 — 804,4 нмоль/сут), гомованилиновая кислота 57,0 мкмоль/сут (норма 1,52-26,3 мкмоль/сут).

Ультразвуковое исследование: в области верхнего полюса правой почки выявляются три гиперэхогенных образования диаметром 48, 26, 28 мм; в проекции левого надпочечника два гипоэхогенных образования с четкими контурами диаметром 40 и 15 мм. Заключение: двусторонние объемные образования надпочечников. Данные ультразвукового исследования были полностью подтверждены результатами магнитно-резонансной и компьютерной томографии надпочечников. Сканирование тела радиоактивным ¹³¹I — данных, свидетельствующих о метастатическом поражении органов, не получено.

24.03.94 больной выполнена операция: двусторонняя адреналэктомия, удаление гормонально-активных опухолей надпочечников. Доступ — срединная лапаротомия. Гистологическое заключение: феохромобластома. Послеоперационное течение без осложнений.

После операции корригирована заместительная терапия. На фоне приема преднизолона 10 мг/сут, кортисефа 0,05 мг/сут артериальное давление стабильно в пределах 120-115/80 мм рт.ст. В беседе с больной даны строгие рекомендации о необходимости обследования родственников по линии отца.

При анализе большого количества наблюдений МЭН II установлено, что феохромоцитому диагностируют первично только у 10% больных, у 50% — при обследовании по поводу медулярного рака и у 40% — на поздних стадиях неоплазий [5]. Целью нашей работы является привлечение внимания практических врачей к необходимости уточнения состояния других эндокринных органов при выявлении медулярной карциномы щитовидной железы, тщательного диспансерного наблюдения больных, а также активного обследования родственников пробандов для наиболее ранней диагностики заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А., Некрасова Л. В., Казеев К. Н., Керман В. И. // Пробл. эндокринол. — 1975. — № 4. — С. 40-42.
2. Пачес И. Я., Пронн Р. М. Рак щитовидной железы. — М., 1984. — С. 67-68.
3. Conwin M. D. // Surg. Gynec. Obstet. — 1974. — Vol. 38. — P. 453.
4. Defos L. J., Gatherwood B. D. Basic and Clinical Endocrinology. — 3-d Ed. // Ed. F. S. Greenspan. — Norwalk. 1991. — P. 725-740.
5. Grubner R., Rothmund M. // Dtsch. med. Wschr. — 1987 — Bd 112. — S. 934-937.
6. Keiser H. R., Beaven M. A., Doppa J. // Ann. intern. Med. — 1973. — Vol. 78. — P. 561.

Поступила 06.10.94

Е. В. Мураховская, И. Б. Кацова

СОЧЕТАНИЕ КИСТОЗНО ИЗМЕНЕННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С КИСТОЗНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ДРУГИХ ОРГАНОВ

Кафедра факультетской терапии (зав. — акад. РАМН Е. И. Соколов) с курсом эндокринологии Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко

Сочетание кистозных изменений щитовидной железы с нарушением ее функции с кистозными изменениями других органов встречается редко и представляет собой практический интерес. Нарушение функции щитовидной железы может быть связано с различными причинами. В литературе имеется небольшое число наблюдений сочетания кистозных изменений ряда органов, включающих и щитовидную железу.

Мы встретили сообщение о сочетании врожденных кист легких, почек, щитовидной железы у ребенка 11 мес, у которого были выявлены поликистоз левой почки и множественные тонкостенные полости в нижнем легочном поле. Произведена левосторонняя нефрэктомия. В 3 года — левосторонняя гемиструмаэктомия по поводу макрофолликулярной аденомы щитовидной железы. В динамике у больной отмечалось увеличение размеров кист в легких без клинических проявлений [1]. У взрослых такие изменения не описаны.

Мы представляем случай кистозных изменений щитовидной железы с явлениями гипертиреоза в сочетании с кистозными изменениями печени и почек.

Больная О., 70 лет, поступила с жалобами на боли в сердце давящего характера, с иррадиацией в лопатку, перебои, одышку, потерю в массе, плаксивость. Впервые увеличение щитовидной железы выявлено в 1983 г. У эндокринолога в течение этого времени не наблюдалась. За неделю до поступления в стационар появились боли давящего характера в области сердца, с иррадиацией в лопатку. В течение недели принимала кардиальную терапию (коринфар, нитросорбид) без должного эффекта. На момент поступления в клинику при осмотре: бледные кожные покровы повышенной влажности, тургор кожи снижен, пониженного питания. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушенные, пульс 80 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. Язык влажный, розовой окраски. Живот увеличен в объеме, мягкий, при пальпации отмечается болезненность в эпигастриальной области. Размеры печени по Курлову 11×10×9 см. При пальпации край печени закруглен, мягкоэластической консистенции. Щитовидная железа диффузно увеличена, II степени, плотная, безболезненная при пальпации. Симптомы Грефе, Мебиуса, Штельвага положительны. Отмечается крупный тремор вытянутых рук.

Лабораторные исследования: общий анализ крови — Нв 120 г/л, эр. $4.9 \cdot 10^{12}/л$, цв. пок. 1.0, л. $4.6 \cdot 10^9/л$, п. 1%, с. 59%, э. 6%, б. 2%, лимф. 31%, мон. 1%; СОЭ 2 мм/ч. Анализ мочи общий: цвет — соломенно-желтый, прозрачность — полная, относительная плотность — 1018, реакция — кислая, глюкоза — отсутствует, белок — отсутствует, лейкоциты — 2 в поле зрения, эпителий плоский — умеренно. Биохимический анализ крови: общий белок — 72 г/л, креатинин — 75 мкмоль/л, холестерин — 5,5 ммоль/л, билирубин — 16 ммоль/л, АСТ — 0,11 мкмоль/л, АЛТ — 0,28 мкмоль/л, Са — 2,6 ммоль/л, глюкоза — 4,2 ммоль/л, протромбиновый индекс — 79%. Анализ крови на гормоны: пролактин — 182,87 мкЕД/мл (130–540 мкЕД/л), тригидротиронин — 2,5 ммоль/л (1,2–2,2 ммоль/л), тироксин — 123,13 ммоль/л (62–141 ммоль/л), тиреотропный гормон — 2,49 мкЕД/мл (0,2–4,5 мкЕД/мл).

ЭКГ-ритм синусовый, пульс 76 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Единичные экстрасистолы.

Эхокардиограмма: стенки аорты, створки аортального клапана, фиброзного кольца митрального клапана изменены. Размеры камер сердца в пределах нормы. Миокард левого желудочка умеренно гипертрофирован (задняя стенка левого желудочка — межжелудочковой перегородке — 14 мм). Лоцированных нарушений сократимости миокарда не выявлено.

Органы брюшной полости: печень нормальных размеров, умеренно повышенной эхогенности, структура ее нарушена множественными разнокалиберными кистами (в том числе двухкамерными). Визуализируются плотные включения в одной из них. Размер их до 4 см. Желчный пузырь деформирован, стенки его неоднородны. Поджелудочная железа структурно не изменена. Обе почки нормальных размеров и эхогенности. Киста справа 2,5 см. Лоханка правой почки расширена до 3 см, чашечки до 17 мм, слева чашечно-лоханочная система не расширена.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы: доли щитовидной железы неправильной округлой формы, асимметрично увеличены (до 6×4 см левая и 5,5×3,5 см правая). Эхогенность их неоднородна, структура обеих долей нарушена множественными кистами (до 2,7 см). Ранее у больной не выявлялись подобные образования.

На основании жалоб больной на боли в сердце, одышку, потерю в массе, плаксивость, перебои, выявленные при осмотре бледные, влажные кожные покровы, тремор вытянутых рук, положительные симптомы Грефе, Мебиуса, Штельвага, равномерное увеличение щитовидной железы II степени, а также данных дополнительных методов исследования (асимметричное увеличение долей щитовидной железы) был поставлен диагноз: диффузный токсический зоб II степени с кистозными изменениями щитовидной железы. Кистозные изменения печени. Киста правой почки без нарушения их функции.

Назначено лечение: мерказолил, Z-тироксин, анаприлин.

На фоне проведенного лечения отмечена положительная динамика: перестали беспокоить боли в сердце, пульс 68 в минуту, исчезли одышка, перебои, прибавила в массе. На ЭКГ ритм синусовый, правильный. Экстрасистолы не регистрируются. Кожные покровы нормальной окраски и влажности, уменьшился тремор вытянутых рук, симптомы Грефе, Мебиуса, Штельвага отрицательны.

Мы не можем утверждать, что кистозные изменения щитовидной железы являются главной причиной возникновения тиреотоксикоза. Возможно, что имеется сочетание диффузного токсического зоба с кистозным перерождением щитовидной железы. Однако это сочетание представляет особый интерес в плане генеза развития тиреотоксикоза.

Мы считаем целесообразным проводить ультразвуковое исследование щитовидной железы при выявлении кистозных изменений в других органах с целью обнаружения кистозных изменений щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атаманов Ю. А. // Педиатрия. — 1985. — № 1. — С. 53.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1995

УДК 616-018.1-02:577.175.444]-07

Т. С. Саатов, Ф. Я. Гулямова, Г. У. Усманова

УЧАСТИЕ ГАНГЛИОЗИДОВ В СВЯЗЫВАНИИ ТИРОКСИНА ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ МЕМБРАНАМИ

Институт биохимии (дир. — член-корр. АН Республики Узбекистан Т. С. Саатов)
АН Республики Узбекистан, Ташкент

Необходимым условием реализации эффекта гормона является наличие рецептора в реагирующих клетках. Известно, что рецепторы гормонов щитовидной железы локализованы преимущественно внутриклеточно — в ядерном хроматине, митохондриях, цитозоле [1]. Однако тиреоидные гормоны — тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), представляющие собой гидрофобные соединения, обладающие высокой мембранотропностью и способны оказывать значительное влияние на функцию мембран клеток. К настоящему времени обнаружены специфические участки связывания для T_4 и T_3 на плазматических мембранах ПМ некоторых видов клеток. Показана зависимость гормонального связывания от состава фосфолипидов и жирных кислот ПМ [5, 7].

Ключевым моментом в эффекте тиреоидных гормонов на уровне мембран, безусловно, является модификация, которой подвергаются мембранные липиды. Преимущественная локализация ганглиозидов на наружной поверхности ПМ, а также такие уникальные свойства их молекул, как большое структурное разнообразие углеводных цепей, предполагают, как нам кажется, их участие в связывании тиреоидных гормонов ПМ. Кроме того, было показано, что T_4 необходим для нормального метаболизма моносиалоганглиозидов при созревании клеток [10].

Материалы и методы

В экспериментах использовали половозрелых крыс-самцов линии Вистар массой тела 150–250 г.

Выделение высокоочищенных препаратов ПМ печени и мозга крыс проводили модифицированными нами методами В. Л. Воейкова [2] и К. Krishnan и Р. Balagam [9]. Чистоту препаратов мембран определяли по увеличению активности маркерных ферментов Na^+ , K^+ -АТФазы, Mg^{2+} -АТФазы, 5'-нуклеотидазы и аденилатциклазы в сравнении с гомогенатом. Подробное описание метода выделения очищенных ПМ из тканей печени и мозга и результаты определения чистоты полученных препаратов представлены в статье Я. Х. Туракулова и соавт. [5].

Анализ связывания меченого гормона с препаратами мембран проводили по методу J. Gharbi-Chini и I. Torresani [7]. Константы ассоциации (K_a) и максимальную связывающую емкость (MCE) рецепторов рассчитывали по кривой Скетчарда [5].

Изучение связывания T_4 с различными фракциями ганглиозидов, в опытах *in vitro* проводили путем инкубации фракций, выделенных тонкослойной хроматографией (ТСХ), в среде, содержащей 10 мкл ^{14}C - T_4 (0,0001 мкКи), в течение 1 ч, после чего их отделяли от несвязавшегося гормона. Ганглиозиды, связанные с меткой, использовали для подсчета радиоактивности. В опытах *in vivo* крысам вводили ^{14}C - T_4 из

расчета 0,05 мкКи на 100 г массы тела, животных забивали через 4 ч.

Ганглиозиды из тканей экстрагировали по методу P. Folch и соавт. [6] с собственными модификациями. Очистку выделенных ганглиозидов производили хроматографией на сефадексе G-25 и на ДЭАЭ-целлюлозе, затем подвергали диализу и лиофилизировали. О количестве выделенных ганглиозидов судили по содержанию в них сиаловой кислоты, которое определяли перйодат-резорциновым методом. Разделение ганглиозидов на фракции осуществляли методом ТСХ по Э. В. Дятловицкой [3]. Идентификацию выделенных фракций ганглиозидов проводили сравнением значений их R_f с этим показателем фракций ганглиозидов мозга быка ("Serva", Германия), а также коммерческих фракций ганглиозидов ("Sigma", США).

Все полученные результаты обрабатывали, используя критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Связывание меченого T_4 высокоочищенными препаратами ПМ клеток печени и мозга крыс было насыщаемым и специфическим [5]. Анализ в координатах Скетчарда (рис. 1) выявил по 2 сайта связывания гормона в мембранах как печени, так и мозга крыс. Первый центр связывания имел высокое сродство к T_4 и низкую емкость, а второй — низкую аффинность и более высокую емкость. Показано, что K_a высокоаффинного сайта в мембранах печени выше, чем в мембранах мозга (соответственно $1,8 \pm 0,03$ и $1,3 \pm 0,02$). Полученные данные коррелируют с параметрами связывания T_3 ядерными сайтами клеток анало-

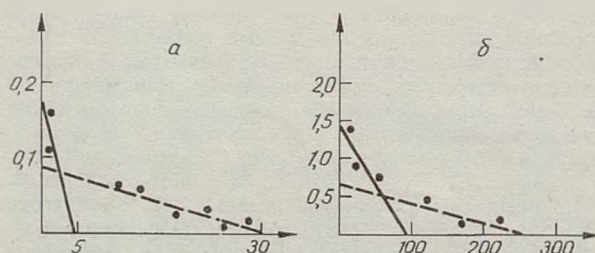


Рис. 1. Графики Скетчарда по связыванию ^{125}I - T_4 с очищенными ПМ печени (а) и мозга (б) крыс, инкубированными в стандартных условиях с меченым T_4 и возрастающими концентрациями стабильного T_4 .

K_1 (сплошная линия) — K_a высокоаффинного сайта; K_2 (пунктирная линия) — K_a низкоаффинного сайта; MCE₁ и MCE₂ — максимальная связывающая емкость соответствующих сайтов: а: $K_1 = 1,8 \pm 0,03 \times 10^9$ M⁻¹, MCE₁ = $5,0 \pm 0,7$ пмоль на 1 мг белка, $K_2 = 0,12 \pm 0,01 \times 10^9$ M⁻¹, MCE₂ = $38,6 \pm 7,3$ пмоль на 1 мг белка; б: $K_1 = 1,3 \pm 0,02 \times 10^9$ M⁻¹, MCE₁ = $2,5 \pm 0,7$ пмоль на 1 мг белка, $K_2 = 0,2 \pm 0,02 \times 10^9$ M⁻¹, MCE₂ = $28,0 \pm 8,1$ пмоль на 1 мг белка.

По оси ординат — отношение связанного ^{125}I - T_4 с ПМ к свободному; по оси абсцисс — концентрация T_4 (в пг на 100 мкг белка ПМ).

гичных тканей. По-видимому, мембранное связывание обеспечивает транспорт, накопление и обмен тиреоидных гормонов.

Мембранные рецепторы T_4 могут также иметь важное значение в процессе узнавания клетки гормоном. В этом плане представляло интерес изучение связывания меченого гормона с ганглиозидами ПМ.

Полученные данные, представленные в виде диаграмм на рис. 2, указывают на тканеспецифичность в поглощении меченого гормона. Так, ганглиозиды мембран печени связывали метку активнее, чем ганглиозиды мембран мозга крыс, за исключением дисиалоганглиозидов G_{D1b} и G_{D3} . Следует отметить, что во всех экспериментах наблюдалось максимальное связывание гормона с ганглиозидом G_{M3} , причем оно было наиболее значительным в опытах с ПМ печени. По-видимому, это различие связано с более высоким процентным содержанием фракции G_{M3} в мембранах печени.

С целью уточнения полученных результатов были проведены эксперименты по изучению включения ^{14}C - T_4 во фракции ганглиозидов *in vivo* (рис. 3).

Наибольшее включение метки для печени наблюдалось во фракциях G_{D1a} , G_{M1} , G_{M3} . При исследовании связывания гормона с ганглиозидами мембран печени показано, что общее включение метки приблизительно на порядок выше по сравнению со связыванием в мембранах мозга. Распределение же меченого гормона по фракциям ганглиозидов также показало максимальное связывание ^{14}C - T_4 с ганглиозидом G_{M3} . Включение метки во фракции моносиалоганглиозидов, а также во фракцию G_{D1a} в клетках печени аналогично результатам опытов *in vitro* значительно превышало ее включение в ганглиозиды мембран мозга.

При сравнении полученных в опытах *in vivo* и *in vitro* данных с количественным определением состава ганглиозидов печени и мозга крыс (см. таблицу) отмечается определенная корреляция между содержанием ганглиозида и связыванием им меченого гормона.

Однако, что касается ганглиозида G_{M3} , процентное содержание которого относительно невелико, а связывающая способность значительно превышает таковую для других фракций, то, видимо, он играет немаловажную роль в мембранной рецепции T_4 .

Возможная роль ганглиозида G_{M3} заключается либо в связывании T_4 с последующей передачей гормона на рецептор, либо в том, что он, связываясь с T_4 , конформационно преобразует фосфолипидное микроокружение рецептора, приводящее к его активации. Не исключено, что этот ганглиозид является составляющей частью рецепторного комплекса, как в случае тиреотропного гормона [4].

С. Nakomori [8] показал, что ганглиозиды, внедряясь керамидным остатком в белки, могут регулировать их рецепторную функцию. При этом углеводные цепочки молекул ганглиозида, как антенны, направлены к поверхности клеточной мембраны и, по-видимому, первыми вза-

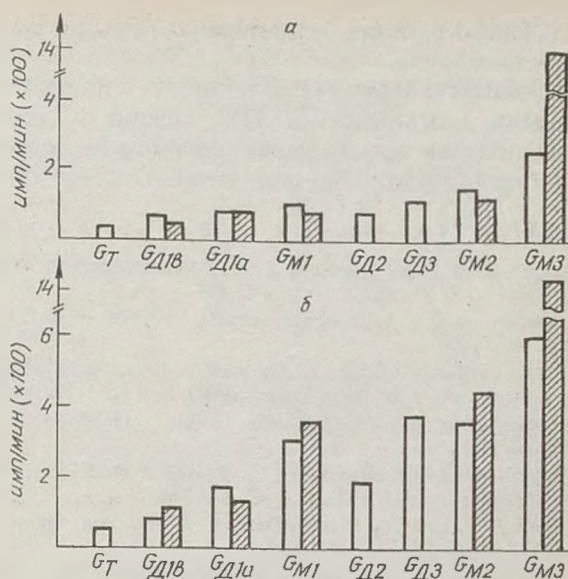


Рис. 2. Включение меченого T_4 во фракции ганглиозидов ПМ печени (заштрихованные столбики) и мозга (светлые столбики) *in vitro*.

$a - ^{125}I$ - T_4 ; $b - ^{14}C$ - T_4 .

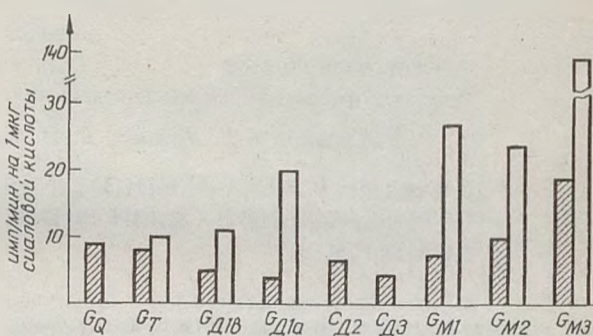


Рис. 3. Связывание ^{14}C - T_4 отдельными фракциями ганглиозидов ПМ печени (светлые столбики) и мозга (заштрихованные столбики) *in vivo*.

имодействуют с лигандом. Таким образом, можно с определенной долей вероятности предположить, что ганглиозид G_{M3} , расположенный на поверхности ПМ вблизи рецепторного белка или, возможно, будучи связанным с ним, образует "ловушку" для T_4 и обеспечивает взаимодействие гормона с мембранным рецептором.

Выводы

1. Выявлены два сайта связывания T_4 очищенными ПМ печени и мозга крыс, причем K_a высо-

Содержание индивидуальных ганглиозидов в печени и мозге крыс (в мкг сиаловых кислот на 1 г нативной ткани; $n = 8$)

Фракция ганглиозидов	Печень	Мозг
G_Q	Следы	375.2 ± 29.5
G_{T1}	50.5 ± 6.1	355.6 ± 25.6
G_{D1b}	14.2 ± 1.3	156.8 ± 11.4
G_{D1a}	71.7 ± 6.2	823.2 ± 67.7
G_{D2}	-	163.4 ± 15.4
G_{D3}	-	114.8 ± 12.1
G_{M1}	93.4 ± 9.3	229.6 ± 20.3
G_{M2}	67.6 ± 6.5	249.2 ± 19.4
G_{M3}	202.3 ± 21.2	341.6 ± 24.2

коаффинного сайта в мембранах печени была несколько выше.

2. Анализ связывания меченого T_4 с индивидуальными ганглиозидами ПМ печени и мозга крыс показал максимальное связывание гормона с ганглиозидом G_{M3} в опытах *in vivo* и *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верецагина Т. В., Трапкова А. А. // Успехи соврем. биол. — 1984. — Т. 97, вып. 3. — С. 447-457.
2. Воейков В. Л. // Биоорг. химия. — 1976. — Т. 2. — С. 1672-1679.
3. Препаративная биохимия липидов / Бергельсон Л. Д., Дятловицкая Э. В., Молотковский Ю. Г. и др. — М., 1981.
4. Проказова Н. В. // Успехи биол. химии. — 1982. — Т. 23. — С. 40-60.
5. Туракулов Я. Х., Саатов Т. С., Гулямова Ф. Я. и др. // Биохимия. — 1991. — Т. 56. — С. 839-845.
6. Folch P. J., Lees M., Sloane-Stanley C. H. // J. biol. Chem. — 1957. — Vol. 226. — P. 497-509.
7. Gharbi-Chili J., Torresani I. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1979. — Vol. 88. — P. 170-177.
8. Hakomori S.-I. // Ann. Rev. Biochem. — 1981. — Vol. 50. — P. 733-764.
9. Krishnan K. S., Balaram P. // Exp. Cell Res. — 1976. — Vol. 101. — P. 299.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.831.41+616.432+616.681-008.6-02:547.466.3

Е. В. Науменко, А. В. Жукова, Л. И. Серова

УЧАСТИЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В МЕХАНИЗМАХ ОБРАТНОЙ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ СВЯЗИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-СЕМЕННИКОВОГО КОМПЛЕКСА¹

Лаборатория генетических основ нейроэндокринной регуляции (зав. — проф. Е. В. Науменко) Института цитологии и генетики (дир. — акад. РАН В. К. Шумный) Сибирского отделения РАН, Новосибирск

Известно, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) участвует в регуляции секреции многих аденогипофизарных гормонов [2, 9]. Кроме того, ГАМКергические механизмы могут вовлекаться в регуляцию тестостеронзависимого агрессивного [5] и полового [8] поведения. Значительное число работ свидетельствует, что ГАМК и ее рецепторы способны принимать участие в регуляции секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ). Однако ее роль в этом процессе не вполне ясна, так как, по данным разных авторов, ГАМК оказывает на выделение ЛГ как ингибирующие, так и активирующие влияния [3, 12].

Еще меньше известно о роли ГАМК и ее рецепторов в регуляции секреции ЛГ механизмом обратной отрицательной связи, изучение которого проводится на двусторонне кастрированных крысах [3]. Однако такая модель дает возможность исследовать лишь отдельное звено этого механизма, регулирующего гипоталамо-гипофизарно-семенниковый комплекс (ГГСК). Что же касается изучения нейрохимической регуляции целостной системы обратной отрицательной свя-

10. Noguchi T., Tetsuro S. // J. Neurochem. — 1986. — Vol. 47 — P. 1785-1792.

Поступила 25.08.94

T. S. Saatov, F. Ya. Gulyamova and G. U. Usmanova — CONTRIBUTION OF GANGLIOSIDES TO THYROXIN BINDING WITH PLASMA MEMBRANES

Summary. Besides intracellular receptors of thyroid hormones, specific binding sites for T_4 and T_3 were detected on plasma membranes (PM) of some cells and a relationship between membrane reception and lipid composition of membranes shown. The parameters of ^{125}I - T_4 binding to highly purified PM of hepatic and cerebral cells of rats were studied. The hepatic and cerebral cellular membranes were found to contain two sites of hormone binding each, one of these sites being characterized by a high affinity and low capacity, and the other by low affinity and a higher binding capacity. The association constant of highly affine site of hepatocyte membranes was found to be higher than that of brain cell membranes. T_4 membranous receptors may be significant in the process of cell "recognition" by the hormone. *In vivo* and *in vitro* experiments with ^{125}I and ^{14}C -labeled thyroxin in ganglioside fractions showed appreciable binding of the hormone to G_{M3} fraction, this evidently pointing to participation of this ganglioside in T_4 interaction with membrane receptor. It is possible that gangliosides situated on membranous surface are components of, or function as receptors.

зи, то для этой цели более адекватным является использование односторонне кастрированных крыс. У таких животных компенсация недостаточности андрогенов обусловлена стимуляцией обратной отрицательной связи, а не введением экзогенных стероидов. Кроме того, уровень тестостерона в периферической крови более адекватно отражает состояние данного механизма, чем уровень гонадотропинов [7]. Однако роль ГАМК и ее рецепторов в регуляции целостного механизма обратной отрицательной связи ГГСК, насколько нам известно, совершенно не изучалась. Это и явилось целью настоящей работы.

Материалы и методы

В опытах использовали ложнооперированных и односторонне кастрированных 3-месячных самцов крыс линии Вистар массой тела 200-220 г. Животные выращены в виварии Института цитологии и генетики СО РАН при естественном освещении, пищу и воду получали без ограничений.

Крыс оперировали под нембуталовым наркозом (35 мг на 1 кг массы тела), удаляя левый семенник, и декапитуировали через различное время после введения препаратов или соответствующего количества физиологического раствора. Ложнооперированным животным делали только надрез (длиной 1 см) мошонки и накладывали шов.

Для повышения в организме уровня ГАМК применяли ингибитор α -кетоглутарат-ГАМК-трансаминазы — аминок-

¹Исследования, описанные в настоящей работе, частично были проведены благодаря гранту № RAJ 000, полученному от Международного научного фонда.

Таблица 1

Влияние изменения в организме содержания ГАМК на компенсаторное повышение уровня тестостерона в крови после односторонней кастрации

Препарат, доза	Время после кастрации, ч	Уровень тестостерона, нг/мл ($M \pm m$)	Число животных	p
Контроль	0	$1,25 \pm 0,28$	7	
Контроль	24	$0,34 \pm 0,02$	7	< 0,01*
Контроль	48	$1,33 \pm 0,29$	7	
АОУК, 20 мг/кг	48	$0,59 \pm 0,12$	7	< 0,05**
ТСК, 5 мг/кг	48	$3,18 \pm 0,32$	5	< 0,001**
Контроль	0	$1,36 \pm 0,18$	18	
Контроль	12	$0,80 \pm 0,17$	7	< 0,05*
Контроль	24	$1,12 \pm 0,17$	7	
ТСК, 5 мг/кг	24	$2,27 \pm 0,50$	8	< 0,05**

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: одна звездочка — по сравнению с 0 ч, две — по сравнению с контролем в то же время.

Таблица 2

Влияние стимуляции ГАМКергических рецепторов на компенсаторное повышение уровня тестостерона в крови после односторонней кастрации

Препарат, доза	Время после кастрации, ч	Уровень тестостерона, нг/мл ($M \pm m$)	Число животных	p
Контроль	0	$1,04 \pm 0,28$	6	
Контроль	24	$0,38 \pm 0,08$	10	< 0,05*
Контроль	48	$1,27 \pm 0,28$	6	
Мусцимол, 7 мг/кг	48	$0,63 \pm 0,09$	8	< 0,05**
Контроль	0	$1,25 \pm 0,29$	7	
Контроль	24	$0,34 \pm 0,02$	7	< 0,01**
Контроль	48	$1,33 \pm 0,29$	7	
Баклофен, 5 мг/кг	48	$2,49 \pm 0,37$	6	< 0,05**

Таблица 3

Влияние блокады ГАМК_A-рецепторов на компенсаторное повышение уровня тестостерона в крови после односторонней кастрации в зимний (А) и летний (Б) сезоны года

Препарат, доза	Время после кастрации, ч	Уровень тестостерона, нг/мл ($M \pm m$)	Число животных	p
А. Контроль	0	$0,63 \pm 0,11$	5	
Контроль	24	$0,29 \pm 0,07$	5	< 0,05*
Контроль	48	$0,48 \pm 0,06$	12	
Бикукуллин, 1,8 мг/кг	48	$0,87 \pm 0,16$	8	< 0,05**
Б. Контроль	0	$0,95 \pm 0,22$	5	
Контроль	6	$0,26 \pm 0,07$	5	< 0,02*
Контроль	12	$1,01 \pm 0,11$	5	
Бикукуллин, 1,8 мг/кг	12	$1,58 \pm 0,20$	4	< 0,05**

Таким образом, ГАМК оказывает отчетливое ингибирующее влияние на механизм обратной отрицательной связи, регулирующий функцию ГГСК. Возникнул вопрос о роли в этом процессе ГАМКергических рецепторов. Для его выяснения гемикастрированным крысам вводили препараты, активирующие рецепторы к ГАМК.

Введение мусцимола, возбуждающего ГАМК_A-рецепторы, сопровождалось задержкой компенсаторного повышения уровня тестостерона в крови по сравнению с контрольными животными, причем такой эффект уже наблюдался после введения ничтожно малой (7 мг/кг) дозы этого препарата (табл. 2).

спускусную кислоту (АОУК, фирма "Sigma") в дозе 20 мг на 1 кг массы тела животного. Для понижения уровня ГАМК вводили ингибитор глутаматдекарбоксилазы — тиосемикарбазит (ТСК, фирма "Sigma") в дозе 5 мг/кг. Возбуждение ГАМК_A-рецепторов осуществляли с помощью мусцимола (фирма "Sigma") в дозе 7 мг/кг, а ГАМК_B рецепторов — с помощью баклофена (фирма "Sigma") в дозе 5 мг/кг. ГАМК_A-рецепторы блокировали метионидом бикукуллина (фирма "Sigma") в дозе 1,8 мг/кг. Дозы используемых препаратов, оказывающих какое-либо влияние на компенсаторное повышение в крови уровня тестостерона после гемикастрации и не влияющих на состояние и поведение животных, подбирали в предварительных опытах. Препараты растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривенно во время наибольшего снижения уровня тестостерона в периферической крови, вызванного удалением семенника. Контрольным животным в тех же условиях вводили аналогичные объемы физиологического раствора.

Тестостерон в плазме периферической крови определяли радиоиммунологическим методом, применяя высокоспецифическую антитыловоротку и ³H-тестостерон (фирма "Amersham"). Статистическую обработку результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента с учетом неоднородности дисперсий в исследуемых группах.

Результаты и их обсуждение

Изучение участия ГАМК и ее рецепторов в механизмах обратной отрицательной связи ГГСК представляет известные трудности. Они обусловлены тем, что сезонные факторы и сезонные ритмы оказывают влияние не только на исходный уровень тестостерона в крови интактных животных, но и на его динамику после односторонней кастрации [1]. Летом, когда проводились основные исследования, содержание тестостерона в крови значительно выше, чем зимой, а компенсация пониженного в результате удаления семенника уровня тестостерона в крови происходит значительно быстрее. Однако даже в течение одного сезона можно наблюдать различия в скорости снижения уровня тестостерона в крови после гемикастрации, что приводит к необходимости проведения дополнительных контрольных экспериментов.

В наших опытах, проведенных в июле, уровень тестостерона, снизившийся более чем в 3 раза через 24 ч после односторонней кастрации, достоверно повышался до исходного через 48 ч после операции. Повышение в организме уровня ГАМК в результате введения АОУК на пике снижения в крови содержания мужского полового гормона отчетливо ингибировало компенсаторное его повышение (табл. 1).

Противоположные результаты были получены на фоне пониженного в организме содержания ГАМК. Оказалось, что снижение ее концентрации после введения ТСК сопровождается достоверным усилением компенсаторного повышения уровня тестостерона в крови, который через 48 ч после гемикастрации превысил более чем в 2 раза исходный уровень. Повторные эксперименты в августе дали сходные результаты: снижение уровня ГАМК на фоне уменьшения в крови содержания мужского полового гормона через 12 ч после операции сопровождалось через 24 ч усилением компенсаторного подъема уровня тестостерона в периферической крови по сравнению с его уровнем у контрольных животных (см. табл. 1).

Противоположный эффект был обнаружен после введения специфического блокатора ГАМК_A-рецепторов бикукуллина. Повышение уровня тестостерона после его снижения в крови, вызванного односторонней кастрацией, значительно усиливалось. Такие результаты были получены как в зимний, так и в летний сезоны (табл. 3).

В отличие от возбуждения ГАМК_A-рецепторов активация Б-типа рецепторов баклофеном сопровождалась усилением компенсаторного повышения уровня тестостерона в крови в 2 раза (см. табл. 2).

Таким образом, рецепторы к ГАМК влияют на механизм обратной отрицательной связи, регулирующий функцию ГГСК, однако характер действия разных типов рецепторов противоположный: в то время как возбуждение ГАМК_A-рецепторов сопровождается угнетением, возбуждение ГАМК_B-рецепторов приводит к усилению компенсаторного повышения уровня тестостерона в периферической крови после его снижения, вызванного односторонней кастрацией.

Поскольку в настоящей работе препараты вводили внутривенно, а все они хорошо проходят гематоэнцефалический барьер, нельзя сделать определенного заключения о локализации ГАМКергических рецепторов, связанных с регуляцией ГГСК. Помимо того, что ГАМК рассматривается как тормозный медиатор в центральной нервной системе, показано, что ГАМК играет роль нейротрансмиттера и в периферической нервной системе [6]. Кроме того, нельзя исключить прямого действия ГАМК на гонады, поскольку ГАМК обнаружена в половых железах, а большая плотность ее рецепторов — на мембранах клеток половых желез [4, 11]. Более того, относительно недавно выявлено, что ГАМК способна регулировать продукцию андрогенов в семенниках у крыс [10]. Поэтому только специальные эксперименты, в которых будет дифференцировано влияние возбуждения ГАМКергических механизмов головного мозга и периферии, помогут выяснить относительную роль рецепторов к ГАМК, расположенных в центральной и периферической нервной системе, в регуляции функции ГГСК механизмом обратной отрицательной связи.

Выводы

1. Увеличение содержания ГАМК в организме сопровождается угнетением, а ее снижение — усилением компенсаторного повышения уровня тестостерона в периферической крови после односторонней кастрации.

2. Возбуждение ГАМК_A-рецепторов приводит к угнетению, а возбуждение ГАМК_B-рецепторов — к усилению компенсаторного повышения уровня тестостерона в периферической крови после его снижения, вызванного гемикастрацией.

3. ГАМКергические механизмы способны принимать участие в регуляции функции ГГСК механизмом обратной отрицательной связи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Науменко Е. В., Осадчук А. В., Серова Л. И., Шишкина Г. Т. Генетико-физиологические механизмы регуляции функций семенников. — Новосибирск, 1983.
2. Anderson R. A., Mitchell R. // J. Endocr. — 1986. — Vol. 108. — P. 1-8.
3. Donoso A. O. // Neuroendocrinology. — 1988. — Vol. 48. — P. 130-137.
4. Erdő S. L., Laslo A. // J. Neurochem. — 1984. — Vol. 42. — P. 1464-1467.
5. Hang M., Simler S., Ciesielski L. et al. // Physiol. and Behav. — 1984. — Vol. 32. — P. 767-770.
6. Janssen K. R., Mirsky R., Dennison M. E., Burstock G. // Nature. — 1979. — Vol. 281. — P. 71-74.
7. Naumenko E. V., Shishkina G. T. // Neuroendocrinology. — 1978. — Vol. 26. — P. 359-366.
8. Naumenko E. V., Serova L. I. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1991. — Vol. 4. — P. 287-290.
9. Racagni G., Apud J. A., Cocchi D. et al. // Life Sci. — 1982. — Vol. 31. — P. 823-838.
10. Ritta M. N., Campos M. B., Calandra R. S. // Ibid. — 1987. — Vol. 40. — P. 791-798.
11. Tanaka Ch. // Ibid. — 1985. — Vol. 37. — P. 2221-2235.
12. Wilson C. A., James M. D., Leigh A. J. // Neuroendocrinology. — 1990. — Vol. 52. — P. 354-360.

Поступила 28.07.94

Ye. V. Naumenko A. V. Zhukova and L. I. Serova — CONTRIBUTION OF γ -AMINOBUTYRIC ACID TO THE MECHANISM OF THE NEGATIVE FEEDBACK OF THE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIO-GONADAL COMPLEX

Summary. The role of γ -aminobutyric acid (GABA) and its receptors in the regulation of negative feedback mechanisms of the integral hypothalamo-hypophyseo-gonadal complex was studied in sham-operated and unilaterally castrated Wistar rats. An increase of GABA content in the body by aminoacetic acid, an inhibitor of GABA-transaminase, was associated with a suppression of the compensatory rise of testosterone level in the peripheral blood after its two- or threefold drop caused by castration, whereas a reduction of GABA content with thiosemicarbaside, an inhibitor of glutamate decarboxylase, was paralleled by a more intensive compensatory increase of testosterone level. All GABA receptors participate in its action. Stimulation of GABA receptors with muscimol suppressed, and their blocking with bicucullin intensified the compensatory increase of testosterone level following hemicastration. At the same time, stimulation of GABAB receptors with baclophene was paralleled by a more intensive compensatory rise of blood testosterone level. The authors come to a conclusion that GABAergic systems contribute to regulation of the function of the hypothalamo-hypophyseo-gonadal complex as a negative feedback mechanism.

Н. П. Гончаров, Г. В. Каця, В. Ю. Бутнев, Л. Б. Хагундокова

МОДИФИКАЦИЯ РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЬДОСТЕРОНА

Лаборатория биохимической эндокринологии и гормонального анализа (зав. — проф. Н. П. Гончаров), Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов), Москва; Приматологический центр, Сухуми

Как известно, одним из основных регуляторов водно-солевого обмена является альдостерон, синтезируемый клубочковой зоной коры надпочечников. Определение содержания этого гормона приобретает важное значение в клинике внутренних болезней, в эндокринологической практике, особенно при проведении дифференциальной диагностики артериальных гипертензий, заболевании почек и различных форм гиперальдостеронизма.

Кроме того, необходимость определения альдостерона возникает и в эксперименте при разработке и тестировании ряда фармакологических препаратов, изучении различных аспектов водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия организма.

Однако у нас в стране до настоящего времени отсутствовали надежные методы определения альдостерона, а закупка высокочувствительных радиоиммунологических наборов за рубежом для определения альдостерона требует значительных валютных ассигнований.

В настоящей работе описан простой высокоспецифичный метод определения альдостерона, доступность которого открывает широкие возможности как в клинических, так и экспериментальных исследованиях.

Материалы и методы

Использовали альдостерон (фирма "Sigma", США), меченный ^3H -альдостерон (2840 ТБк/моль, Государственный институт прикладной химии МХП РФ), антисыворотку к альдостерону (Институт экспериментальной патологии и терапии), сцинтилляционную смесь (0,5 г 1,4-(ди-5-фенилоксозолилбензола) + 5 г 2,5-дифенилоксозола в 1 л толуола), фосфатную буферную систему (0,1 М, pH 7,4), содержащую 0,1% желатина, 0,1% азида натрия и 0,4% хлорида натрия.

^3H -альдостерон с целью освобождения от продуктов радиолиза перед использованием для радиоиммунологического анализа подвергали хроматографической очистке на колонке с сефадексом LH-20 в системе растворителей толуол — метанол 85:15. Скорость счета рабочего раствора ^3H -альдостерона составляла 4000–5000 имп/мин/0,1 мл.

Синтез альдостерона-3-(О-карбоксиметил)оксида, а также его конъюгацию с бычьим сывороточным альбумином осуществляли описанным методом [2] в отделе химии стероидных соединений Центрального института микробиологии и экспериментальной терапии АН Германии (Йена). Конъюгат альдостерона с БСА по данным спектрофотометрического анализа содержал 32 молекулы стероида на 1 молекулу белка.

В НИИ экспериментальной патологии и терапии (Сухуми) для получения антисыворотки кроликов породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг иммунизировали конъюгатом альдостерона с БСА. На каждое животное брали по 2 мг антигена на 1 иммунизацию. Взвесь антигена в полном адъюванте Фрейнда вводили в область лимфоузлов передних и задних конечностей. Иммунизировали трехкратно с интервалом 1 мес. Через 2 нед после последней иммунизации брали кровь из ушной вены с последующим получением антисыворотки.

Специфичность антисывороток определяли по методу G. Abraham [1] с 32 родственными стероидами: сродство антител к соответствующим стероидам (константа ассоциации) — по графику Скотчарда.

Для оценки воспроизводимости результатов радиоиммунологического анализа был изготовлен пул плазмы крови, чтобы в каждом эксперименте, наряду с исследованием среднего биологического материала, в пуле плазмы проводить определение содержания соответствующего стероида и сравнивать с таковым, полученным ранее. Коэффициент вариации значений концентрации альдостерона в пуле плазмы в различных сериях определений не превышал 15%, а в пределах одного эксперимента в параллельных пробах пула плазмы был ниже 12%.

Для экстракции альдостерона 50–200 мкл исследуемой плазмы интенсивно встряхивали с 2 мл свежеперегнанного метилхлорида на вихревом смесителе в течение 2 мин. Эффективность экстракции стероида из плазмы крови в указанных условиях составляла 85–87%.

Для контроля величин неспецифического фона (бланка), характеризующего качество воды, реактивов, чистоту лабораторной посуды, проводили экстракцию фосфатной буферной системой метилхлоридом в том же соотношении, как и при экстракции исследуемой плазмы.

Отсутствие достоверных различий в величинах активности проб максимального связывания (B_0) и проб "бланка" исключало влияние факторов неспецифического фона на результаты радиоиммунологических определений.

Метилхлоридный экстракт отделяли от экстрагированной плазмы замораживанием водной фазы при температуре от -30 до -40°C с последующим деkantированием. Метилхлорид упаривали в токе азота при 30°C и к сухому остатку добавляли по 300 мкл фосфатной буферной системы.

Диапазон концентрации альдостерона в калибровочной кривой составлял от 12,5 до 400 пг/0,1 мл.

Растворы калибровочных проб, ^3H -альдостерона и антисыворотки готовили в фосфатной буферной системе. Затем раствор антисыворотки и ^3H -альдостерона предварительно смешивали в равных объемах и добавляли во все пробы в виде смеси по 200 мкл.

Далее содержимое пробирок интенсивно встряхивали на вихревом смесителе, инкубировали на водяной бане 30 мин при 37°C , после чего переносили в ледяную баню с температурой воды $2-4^\circ\text{C}$ на 2 ч.

Для разделения свободной и связанной с антисывороткой фракций стероидов в каждую пробу добавляли 0,5 мл 1% суспензии активированного угля в фосфатной буферной системе. После инкубации в течение 10 мин на ледяной бане и центрифугирования при 2000 г в течение 10 мин надосалочную жидкость сливали во флаконы для счета радиоактивности, содержащие 10 мл сцинтилляционной смеси. Содержимое флаконов инкубировали на водяной бане при 60°C в течение 5 мин, встряхивали 5 с, охлаждали и через 1,5 ч измеряли уровень радиоактивности.

Расчет содержания альдостеронов в пробах исследуемой плазмы проводили по графику зависимости относительного процента связывания проб калибровочной кривой от концентрации калибровочных проб в системе $\log_{10}$ — $\log$ координат.

Результаты и их обсуждение

В результате иммунизации животных была получена антисыворотка с конечным титром 1:15000. Константа ассоциации, характеризующая сродство антител к альдостерону, составила $3,8 \times 10^9$ л/моль.

Величины перекрестных реакций антисыворотки к альдостерону приведены в табл. 1. Как видно, максимальные значения (0,7%) перекрестных реакций антисыворотки к альдостерону были зарегистрированы для дезоксикортикостерона и прогестерона. Однако учитывая невысокие концентрации указанных стероидов в крови

Таблица 1

Специфичность антисыворотки к альдостерону

Соединение	Величина перекрестной реакции, %
Альдостерон	100
Дезоксикортикостерон	0,07
Прогестерон	0,07
Кортикостерон	0,02
11-Дезоксикортизол	< 0,001
Кортизол	< 0,001
Прегненолон	< 0,001
17-Оксипрогестерон	< 0,001
Остальные соединения	< 0,0001

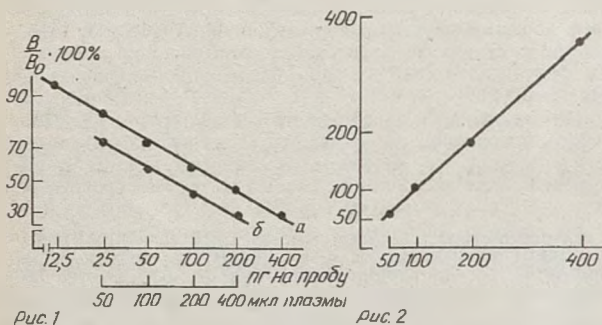


Рис. 1

Рис. 1. Калибровочная кривая радиоиммунологического определения альдостерона (а) и кривая теста на параллелизм (б), построенные в системе logit-log координат.

$$y = 23,24x - 0,16, r = -0,931.$$

По оси ординат — отношение радиоактивной фракции, полученной в присутствии гормона (В), к активности фракции, связанной в отсутствие конкурента (В₀); по оси абсцисс — возрастающие концентрации стандарта (пг) или плазмы крови (мкл).

Рис. 2

Рис. 2. Зависимость определяемого количества альдостерона от количества гормона, добавленного в бесстероидную плазму. $y = 13,04x + 36, r = 0,998$.

По оси ординат — количество открытого альдостерона (в пг); по оси абсцисс — количество добавленного альдостерона (в пг).

лельных проб каждой дозы калибровочной кривой колебался от 2,5 до 8,0%.

Линейность кривой теста на параллелизм, проведенного с использованием плазмы крови обезьян и путем сравнения с калибровочной кривой, демонстрирует независимость конечного результата концентрации альдостерона в тестируемой плазме от объема биологического материала, взятого на исследование.

При оценке открываемости для установления точности метода получена кривая зависимости определяемого количества альдостерона от добавленного в пробу (рис. 2). Эффективность открытия для всех добавленных доз составляла $100,5 \pm 4,6\%$.

В табл. 2 приведена сравнительная характеристика описанного в настоящей статье метода и набора фирмы "Sorin" (Франция). По всем основным параметрам предложенный набор не уступает зарубежному аналогу, обеспечивая воспроизводимые значения концентрации альдостерона в крови человека и обезьян.

Изложенные результаты показали, что разработанный метод радиоиммунологического определения альдостерона обладает высокой чувствительностью и специфичностью, прост в выполнении, что обеспечивает широкие возможности его применения в эндокринологической клинике и при проведении экспериментов на приматах.

В последние 3 года метод используется в Эндокринологическом научном центре РАМН как в диагностической практике, так и для выполнения научно-исследовательских проектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham G. E. // Acta endocr. (Kbh.). — 1974. — Vol. 75. — Suppl. 183. — P. 7-42.
2. Erlanger B. F., Borek F., Beiser S. M., Lieberman S. // J. biol. Chem. — 19. — Vol. 228. — P. 713-727.

Поступили 14.06.94

N. P. Goncharov, G. V. Katsiya, V. Yu. Burnev, and L. B. Khagundokova — A MODIFIED RADIOIMMUNOASSAY OF ALDOSTERONE

Summary. A method of radioimmunoassay of aldosterone in the blood of humans and monkeys has been developed. Antiserum was prepared on rabbits against aldosterone-3-(0-carboxymethyl)oxime conjugate with bovine serum albumin. The specificity of antiserum was tested in cross-reactions with 32 related steroids. High specificity of the antiserum in this method helped measure aldosterone levels without preliminary chromatographic isolation and purification of this compound. The sensitivity of the new method is 12.5 pg per 0.1 ml. Reproducibility of the method between different series of measurements was no more than 15% within the same series below 12%. The method was used to assess the mineralocorticoid function of the adrenal cortex of man and monkeys.

Таблица 2

Сравнительная характеристика метода, разработанного в НИИЭПНГ, и коммерческого набора фирмы "Sorin" (Франция)

Используемый метод	Тотальный счет Т, имп/мин	Неспецифическое связывание (В ₀), %	Максимальное связывание (В ₀), %	Оценка открываемости добавленного альдостерона, пг		Концентрация альдостерона у человека и обезьян, пг/мл		
				добавлено		плазма (по 250 мкл)		
				25 пг	100 пг	женщин	мужчин	обезьян
"Sorin", Франция	3727	2,6	39	Открыто				
				25,3 (5)	110 (5)	179 (7)	85 (7)	731 (6)
НИИЭПНГ	4276	0,9	37	Открыто				
				26,0 (5)	88,1 (5)	176 (8)	96 (6)	891 (6)

Примечание. В скобках — число определений.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.634-577.175.62]-07

Е. Н. Орлов, Н. Н. Николаев, Е. М. Антипов, Л. А. Чмож, О. В. Макаров

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТЕРОИДНЫХ ПРОФИЛЕЙ МОЧИ¹

Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева (дир. — акад. РАН Н. А. Платэ) РАН, Российский государственный университет, Москва

Стероидные профили (СП) мочи, являющиеся наиболее ценными диагностическими тестами заболеваний, связанных с нарушениями синтеза и метаболизма стероидных гормонов, обладают рядом преимуществ перед другими видами анализов. Так, в профилном анализе возможность использования абсолютной величины как простой переменной и сравнения ее с нормой частично значима и не главная, на первое же место выходит соотношение одних величин с другими. Следующая важная особенность заключается в том, что определяются родственные соединения, взаимосвязанные своим происхождением в организме, и эта связь между компонентами является количественной, что дает уникальную информацию для понимания происхождения каждого компонента в отдельности. Третье достоинство — для диагностики наряду с известными типами стероидов можно использовать информацию о неизвестных веществах [26]. Распространенные сейчас иммунологические методы анализа, позволяющие быстро определять гормоны в крови, не могут превзойти СП по качеству и количеству получаемой информации, а при определении андрогенов в клинике вполне могут конкурировать с ними [61]. Кроме того, иммунологические методы ограничены имеющимся набором реагентов (антител).

Цель настоящего обзора — продемонстрировать большие диагностические возможности определения эндокринных нарушений по анализу СП мочи, полученных традиционным методом капиллярной газовой хроматографии. Впервые термин "профиль" был введен в 1971 г. Е. Norring [33] и применен к результатам анализа сложной смеси стероидов, представленных в форме графической кривой, полученной именно этим методом. Нарушение активности ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов, лежит в основе многих эндокринных заболеваний и приводит к изменению соотношений индивидуальных стероидов между собой, что находит свое отражение в СП мочи. В качестве примера на рис. 1 представлены полученные нами типичные СП здоровой женщины и больной гиперандрогенией. Для пояснения происхождения стероидов на рис. 2 дана схема основных путей биосинтеза и метаболизма стероидных гормонов, а также ферментов, принимающих в этом участие; схема выполнена по материалам [17].

С Shackleton и соавт., первыми применившими этот вид анализа, был составлен и прокомментирован атлас типичных СП здоровых и больных людей [57]. С целью диагностики необходимо сравнивать полученные кривые с имеющимися в атласе. Для постановки большинства диагнозов вполне достаточно измерить соотношения индивидуальных стероидов между собой, эти соотношения различаются у здоровых людей и больных с эндокринными заболеваниями [59].

Для определения СП используют мочу, плазму крови [77], внутриглазную жидкость [72], амниотическую жидкость [59], фолликулярную жидкость из яичников [70], семенники [39] и другие стероидогенные ткани и биологические жидкости. Исследование мочи имеет преимущество перед исследованием других биологических объектов, так как позволяет учесть всю сумму синтезируемых организмом веществ за определенный промежуток времени (как правило, за сутки) и тем самым не зависит от циркадных ритмов и эпизодических колебаний уровня гормонов в крови.

Абсолютные нормы величин экскреции стероидов у здоровых людей, по данным разных авторов, различаются между собой в зависимости от использованных методик [54, 55]. С целью ко-

личественной интерпретации СП при сравнении данных, полученных в 24 лабораториях Нидерландов и Бельгии, эти нормы были установлены для многих стероидов (An, Et, Pd, THF и др. — см. "Примечание" в конце статьи) здоровых людей в возрастных групп, а также были определены нормальные соотношения Et/An, THF/allo-THF, THE/THF (например, для женщин 17-50 лет они составляют 0,7-1,9, 0,7-3,9, 1,2-2,8 соответственно). Дана и дискриминанта Ван де Кальсейде, показывающая вероятность наличия поликистоза яичников, вычисляемая по формуле $0,09 \cdot (An + Et + 11-OH-An + An/Et)$, в норме она должна быть менее 3 [73]. В другой работе, кроме установленных нормальных границ экскреции стероидов у детей, было продемонстрировано, что в процессе их развития экскреция метаболитов кортизола коррелирует с изменениями массы тела, а величина экскреции андрогенов резко возрастает и в конце пубертатного периода достигает уровня, характерного для взрослых [32]. Представлены уровни экскреции фракций 17-KC (An, Et, DHEA, 11-keto-An, 11-OH-An, 11-OH-Et) у женщин в постменопаузальном периоде. Кроме того, показано, что у лиц, употребляющих табак, их экскреция повышена от 2 до 44% по сравнению с некурящими [38]. Также изучен уровень кортизола и его метаболитов в моче до и после введения АКТГ [29].

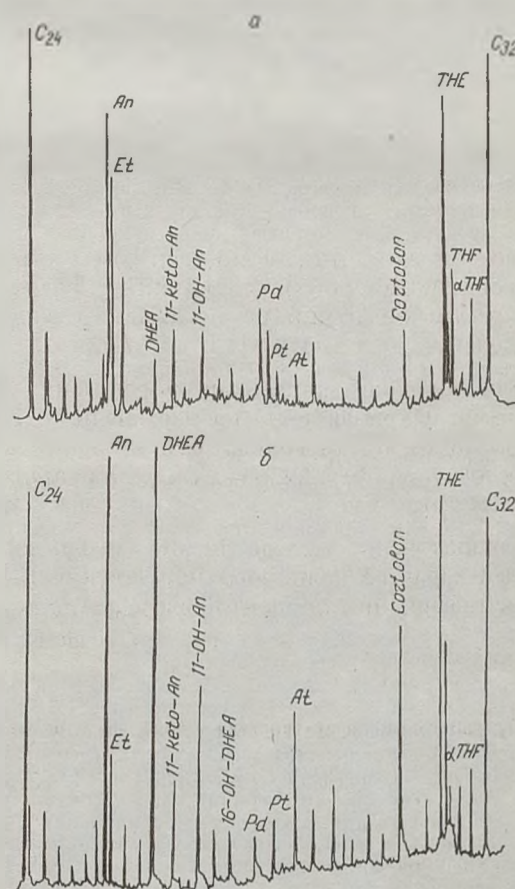


Рис. 1. СП здоровой женщины в возрасте 32 года (а) и больной с гиперандрогенией надпочечникового происхождения (б).

¹ Выражаем глубокую признательность проф. В. Г. Березкину за ценные замечания при написании статьи и главному врачу больницы № 8 Москвы Т. А. Семеновой за оказанную помощь в получении СП.

та, можно обнаружить по СП. Впрочем, и другие заболевания печени также могут сопровождаться его недостатком [66].

Кортизонредуктазный дефицит выражается в превращении всего F в E, причиной чего является дефект в 11-кеторедуктазе. Высокая продукция надпочечниковых андрогенов вызывает гирсутизм. Для СП характерен очень высокий уровень экскреции ТНЕ и низкий уровень ТНФ, 5 α -ТНФ и кортиолов. Это заболевание описано у трех женщин, из них две сестры, страдающие нарушением менструального цикла и гирсутизмом [53].

5 α -Редуктаза определяет андрогенный эффект в тканях-мишенях, обусловленный превращением Т в 5 α -ДНТ. Последнее время ей уделяется большое внимание. Повышенная активность этого фермента в коже проявляется гирсутизмом [7] и уменьшением соотношения Т/5 α -ДНТ [56], а в печени она может быть измерена по соотношению α - и β -метаболитов [50]. Вероятно, что увеличение активности 5 α -редуктазы — основной дефект при поликистозе яичников. Особенно важно, что повышение активности 5 α -редуктазы при этом заболевании наблюдается одновременно и в печени и выражается в высоком отношении 5 α -метаболитов к 5 β -метаболитам F, а также A Δ к Et [1, 63]. Эти особенности целесообразно использовать для дифференциальной диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и выбора правильной тактики лечения, так как СП является превосходным методом для изучения соотношения α - и β -метаболитов в моче и, кроме того, позволяет выявить и другую причину гиперандрогении — дефицит 21-гидроксилазы и 3 β -HSD.

Обнаружение повышенной 5 α -редуктазной активности предполагает возможность применения для лечения СПКЯ лекарственных препаратов — ее ингибиторов. Так, финастерид [67], принадлежащий к классу азастероидов, непосредственно воздействует на этот фермент, причем не обладая средством к андрогенным рецепторам, вызывает у мужчин биохимические и клинические явления, сходные с псевдогермафродитизмом с наследственной недостаточностью 5 α -редуктазы. При этом подавляется активность фермента как в коже, так и в печени. Соотношение в моче Et/A Δ , 11 β -ОН-Et/11 β -ОН-A Δ , ТНФ/allo-ТНФ повышено по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об ингибировании 5 α -метаболитов C $_{19}$ - и C $_{21}$ -стероидов, причем изменение происходит и в печени, и на периферии [37]. Неконкурентным ингибитором 5 α -редуктазы является 17 β -эстрадиол [49], мощными конкурентными же свойствами по отношению к тестостерону обладают 3-нитростероиды [27]. Патентуются и другие ингибиторы этого фермента, принадлежащие к различным классам химических соединений [5, 25]. Отношение 5 α -метаболитов C $_{19}$ - и C $_{21}$ -стероидов к 5 β -метаболитам является наиболее надежным для диагностики [52] псевдогермафродитизма, по его величине у мужчин с этим заболеванием можно выявить дефицит 5 α -редуктазы [9, 35]. У детей трудно точно измерить соотношение андрогенов Et/A Δ ввиду их малой экскреции, поэтому диагноз рекомендуют ставить по величине соотношения ТНФ/allo-ТНФ [36].

С помощью определения СП можно установить происхождение гиперандрогении по отношению пиков ДНЕА к A Δ и Et. Так, при надпочечниковой гиперандрогении уровень ДНЕА резко увеличен и при сравнении соизмерим с уровнем A Δ и Et или даже его превосходит, если же гиперандрогения яичникового генеза — относительная величина ДНЕА незначительна [15].

СП синдрома Иценко-Кушинга весьма специфичен и характеризуется высоким уровнем экскреции C $_{19}$ - и C $_{21}$ -метаболитов кортизола. Отмечается повышение печеночной 5 α -редуктазой и 11 β -ОН-дегидрогеназной активности, следствием чего является доминирование 5 β - и 11 β -ОН метаболитов стероидов [52]. Типичным является увеличение соотношений ТНФ к ТНЕ и ТНФ к 5 α -ТНФ [59]. При этом заболевании СП рекомендуется в качестве скринингового исследования для выявления ранней стадии патологии надпочечников. Для диагностики имеет значение содержание в моче 6 β -ОН-F, 20 α -ОН-F, F и соотношение их метаболитов, что важно для дифференцирования гипоталамо-гипофизарных нарушений от заболеваний опухолевого генеза [28, 30].

Синдром Конна связан со снижением активности фермента, превращающего В в альдостерон. Специфическим маркером при этом заболевании является повышение уровня 18-гидроксид-Ф и 18-оксид-Ф, что позволяет дифференцировать его от псевдогипоальдостеронизма, при котором повышена экскреция только тетрагидроальдостерона [10, 21, 69]. СП больного в возрасте 2,5 лет, страдающего врожденным гипоальдостеронизмом, показывает увеличение количества ТНВ, allo-ТНВ, 18-ОН-ТНА и 18-ОН-ТНВ [62].

Фракции глюкуроноидов и сульфатов стероидов важны для диагностики в случае их раздельного определения. Анализ сульфатов ДНЕА и A Δ во фракциях 17-КС мочи имеет значе-

ние для определения не только заболеваний коры надпочечников, но и неэндокринных заболеваний [46]. Соотношение сульфаты/глюкуроноиды уменьшается с возрастом и не зависит от пола. У больных гипертензией, гипотензией, ожирением, гиперлипидемией и сахарным диабетом это отношение достоверно ниже, чем у группы контроля, что в основном обусловлено снижением экскреции сульфатов кетостероидов. Величину отношения сульфаты/глюкуроноиды можно рассчитывать как параметр, характеризующий функцию коры надпочечников [47]. После разделения фракций стероидов на моноглюкуроноиды, моносulfаты и двойные конъюгаты было продемонстрировано воздействие на СП антибиотика оксатетрациклина, который преимущественно влиял на глюкуроноиды [24].

Беременность. Имеется всего несколько работ, посвященных изучению СП при беременности. Так, при разработке количественного метода анализа стероидов приведен СП мочи беременной, который очень характерен. В нем идентифицировано 35 стероидов, причем некоторые из них не были описаны в моче беременных ранее [23]. 2 α -Гидроксипрогестерониды (2 α -гидроксид-4-претнан-3,20-дион и др.) обнаружены в моче женщин на 39-й неделе беременности. Местом их образования, вероятно, является печень плода [8]. Изучено влияние медроксипрогестерона ацетата на СП, при этом не выявлено количественных и качественных различий по сравнению с контролем. Это объясняется тем, что препарат не влияет на метаболизм прогестерона, эстрогенов и других фетоплацентарных стероидов [79]. Сульфатную фракцию стероидов беременных целесообразно применять для диагностики плацентарно-сульфатного дефицита (PSD), препятствующего гидролизу и ароматизации 3 β -гидроксид-5- α -сульфатов стероидов и как следствие образованию из них эстрогенов [59]. При этом заболевании измерение уровня ДНЕА и суммы 17-КС неинформативно вследствие их значительных вариаций, однако СП характеризуется повышенным количеством 5 α -редуцированных стероидов, а также 16 α -ОН-ДНЕА, АТ и низкой экскрецией эстриола [31]. Следует отметить, что профили моносulfатной фракции в случае PSD очень похожи на нормальные профили у детей в неонатальном периоде, за исключением отношения 16 β ,18-дигидроксид-ДНЕА к 16 α -ОН-ДНЕА [68]. Определение СП можно использовать для диагностики и суждения об эффективности лечения больных с выраженным гестозом — полиморфным синдромом, часто осложняющим течение беременности, который может явиться причиной материнской смертности. При данной патологии наблюдается резкое снижение уровня экскретируемых Pd, эстриола, 11-ОН-A Δ , 11-ОН-Et и 16-ОН-ДНЕА, связанное с генерализованными метаболическими нарушениями. При успешном лечении концентрация указанных стероидов нормализуется [44].

Эстрогенные СП имеют потенциально большие, но неиспользуемые возможности в диагностике [18, 19]. У мужчин и у женщин, беременных и небеременных, в моче были выявлены 50 метаболитов эстрогенов, из них 19 неизвестных ранее. При этом рассматриваются возможности применения профилей эстрогенов для диагностики различных заболеваний [20]. Показано влияние вегетарианской и обычной пищи на экскрецию эстрогенов у молодых женщин, из чего делается вывод, что волокнистая пища оказывает значительное действие на метаболизм эстрогенов [3].

Рак. СП как скрининг-метод применяли для диагностики рака надпочечников [42]. Значительное увеличение уровня 16 α -ОН-ДНЕА отмечено у девочки в возрасте 13 мес, страдающей вирилизующей адренокортикоидной карциномой; после хирургического удаления опухоли СП нормализуется [62]. Измерение отношения Et/Ch рекомендовано для скрининговой диагностики рака эндометрия, снижение его свидетельствует о предрасположенности к этому виду рака [48].

Другие области применения СП. Довольно большие работы проведены с целью выявления анаболических допингов в моче спортсменов, изучены продукты их конверсии в организме и влияние на СП. Это проливает свет на свойства и активность ферментных систем, участвующих в катализе реакций стероидов, в связи с чем такие исследования важны для понимания механизмов протекания метаболических процессов ряда заболеваний. Измерение свободных и конъюгированных кортикостероидов в моче атлетов при физической нагрузке проведено в работе [78]. СП после приема анаболических веществ — метандиенона, болденона, станозолола и нортестостерона также установлены некоторыми авторами [13, 40]. Изучен метаболизм анаболических стероидов аллометата [22], формebolона [41] и 17 α -метилгестостерона у мужчин в возрастных группах от 26 до 53 лет [14].

Таким образом, СП являются незаменимыми диагностическими тестами как эндокринных, так и ряда неэндокринных

заболеваний. К сожалению, в нашей стране, судя по опубликованной литературе, диагностика с использованием СП почти не проводится. Хочется надеяться, что большая диагностическая ценность привлечет к ним должное внимание. Детальному анализу некоторых аспектов методических вопросов, связанных с их получением, посвящена работа, опубликованная нами ранее [2].

Примечание. Андростерон (An), андростендиол (At), вещество Рейхштейна (S), гидрокси (OH), дегидроэпиандростерон (DNA), 5 α -дигидротестостерон (DHT), кортизол (F), кортизон (E), кортикостерон (B), прегнадиол (Pd), прегнаполон (Pn), прегнантриол (Pt), прегнантриолон (Pt'one), тестостерон (T), тетрагидро (TH), холестерин (Ch), этиохоланолон (Et).

ЛИТЕРАТУРА

- Орлов Е. Н., Николаев Н. Н. // Клини. лаб. диагн. — 1993. — № 2. — С. 20-22.
- Орлов Е. Н., Антипов Е. М., Николаев Н. Н. // Вопр. мед. химии. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 7-10.
- Adlercreutz H., Fortis T., Bannwart C. et al. // J. Steroid Biochem. — 1986. — Vol. 24, N 1. — P. 289-296.
- Blau N., Zachmann M., Kempken B. et al. // Biomed. environm. Mass Spectrom. — 1987. — Vol. 14, N 11. — P. 633-637.
- Borris R. P., Burg R. W., Hensens O. D. et al. Заявка 0366838 ЕПВ // РЖ 19. Химия. — 1991. — N 8. — С. 36-37, N 8 0114П.
- Brem A. S., Matheson K. L., Conca T., Morris D. J. // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257, N 4. — P. F700-F704.
- Brochu M., Belanger A., Tremblay R. R. // Fertil. and Steril. — 1987. — Vol. 48, N 6. — P. 948-953.
- Colombier M., Guchancard-Bouya J.-L., Begue R.-J., Prost M. // J. Steroid Biochem. — 1992. — Vol. 41, N 2. — P. 191-196.
- Corrall R. J. M., Wakelin K., O'Hare J. P. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1984. — Vol. 107, N 4. — P. 538-543.
- Corrie J. E. T., Edwards C. R. W., Budd P. S. // Clin. Chem. — 1985. — Vol. 31, N 6. — P. 849-852.
- Dean H. J., Shackleton C. H. L., Winter J. S. D. // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 59, N 3. — P. 513-520.
- dePeretti E., Pradon M., Forest M. G. // J. Steroid Biochem. — 1984. — Vol. 20, N 1. — P. 455-458.
- Dobo R., Zalka A., Hollosi I., Pucsek J. // Advances in Steroid Analysis '87: (Proceedings of the 3-d Symposium on Analysis Steroids Sopron). — Budapest, 1988. — P. 293-298.
- Durbeck H. W., Buker J. // Advances in Steroid Analysis '90: (Proceedings of the Symposium on Analysis Steroids). — Budapest, 1991. — P. 347-354.
- Egger H.-J., Reiner J., Spiteller G. // J. Chromatogr. Biomed. Appl. — 1978. — Vol. 145, N 3. — P. 359-369.
- Egusa Genshi, Mori Hiroshi, Yamane Kiminori et al. // Hiroshima J. med. Sci. — 1990. — Vol. 39, N 4. — P. 145-147.
- Endocrinology /Ed. J. Leslie, J. De Groot. — Philadelphia, 1989. — Vol. 1. — P. 3.
- Fotsis T. // J. Steroid Biochem. — 1987. — Vol. 28, N 2. — P. 215-226.
- Fotsis T., Adlercreutz H. // Ibid. — P. 203-213.
- Gerhardt K., Ludwig-Kohn H., Henning H. V. et al. // Biomed. environm. Mass Spectrom. — 1989. — Vol. 18, N 2. — P. 87-95.
- Gomez-Sanchez C. E., Montgomery M., Ganguly A. et al. // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 59, N 5. — P. 1022-1024.
- Goudreau D., Masse R. // J. Steroid Biochem. — 1991. — Vol. 38, N 5. — P. 639-655.
- Hahnel E., Wilkinson S. P., Hahnel R. // Clin. chim. Acta. — 1985. — Vol. 151, N 3. — P. 259-271.
- Hamalainen E., Fotsis T., Adlercreutz H. // Ibid. — 1991. — Vol. 199, N 2. — P. 205-220.
- Holt D. A., Levy M. A., Metcalf B. W. Пат. 4882319 США // РЖ 19. Химия. — 1991. — N 4. — С. 29-30, N 4 089П.
- Holland J. F., Leary J. J., Sweetley C. C. // J. Chromatogr. Biomed. Appl. — 1986. — Vol. 379. — P. 3-26.
- Holt D. A., Levy M. A., Yen H.-K. et al. // Bioorg. med. Chem. Lett. — 1991. — Vol. 1, N 1. — P. 27-32.
- Homoki J., Holl R., Teller W. M. // Klin. Wschr. — 1987. — Bd 65, N 15. — S. 719-726.
- Homoki J., Rodens K., Teller W. M. // Advances in Steroid Analysis '87: (Proceedings of the 3-d Symposium on Analysis Steroids Sopron). — Budapest, 1988. — P. 473-478.
- Honour J. W., Price D. A., Taylor N. F. et al. // Europ. J. Pediat. — 1984. — Vol. 142, N 3. — P. 165-169.
- Honour J. W., Goolamali S. K., Taylor N. F. // Brit. J. Derm. — 1985. — Vol. 112, N 4. — P. 423-430.
- Honour J. W., Kelnar C. J. H., Brook C. G. D. // Acta endocr. (Kbh.). — 1991. — Vol. 124, N 2. — P. 219-224.
- Horning E. C., Horning M. G. // Clin. Chem. — 1971. — Vol. 17, N 8. — P. 802-809.
- Hughes I. A., Arisaka O., Perry L. A., Honour J. W. // Acta endocr. (Kbh.). — 1986. — Vol. 111, N 3. — P. 349-354.
- Imperato-McGinley J., Peterson R. E., Gautier T. et al. // J. clin. Endocr. — 1985. — Vol. 60, N 3. — P. 553-558.
- Imperato-McGinley J., Gautier T., Pichardo M., Shackleton C. H. L. // Ibid. — 1986. — Vol. 63, N 6. — P. 1313-1318.
- Imperato-McGinley J., Shackleton C., Orlic S., Stoner E. // Ibid. — 1990. — Vol. 70, N 3. — P. 777-782.
- Key T. J. A., Pike M. C., Baron J. A. et al. // J. Steroid Biochem. — 1991. — Vol. 39, N 4a. — P. 529-534.
- Kwan T. K., Kraevskaya M. A., Trafford D. J. H. et al. // Biochem Soc. Trans. — 1992. — Vol. 20, N 4. — P. 368S.
- Masse R., Ayotte C., Dugal R. // J. chromatogr. Biomed. Appl. — 1989. — Vol. 489, N 1. — P. 23-50.
- Masse R., Bi H., Du P. // Analyt. chim. Acta. — 1991. — Vol. 247, N 2. — P. 211-221.
- Minowada S., Kinoshita K., Hara M. et al. // Endocr. jap. — 1985. — Vol. 32, N 1. — P. 29-37.
- Monder C., Shackleton C. H. L., Bradlow H. L. et al. // J. clin. Endocr. — 1986. — Vol. 63, N 3. — P. 550-557.
- Monder C., Stewart P. M., Lakshmi V., Valentino R. et al. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 125, N 2. — P. 1046-1053.
- Montoneri C., Pedalino F., Chillemi R., Sciuto S. // Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. — 1986. — Vol. 21, N 3. — P. 151-157.
- Nishikaze Osamu, Furuya Etsuko // Jap. J. clin. Chem. — 1987. — Vol. 16, N 2. — P. 85-95.
- Nishikaze Osamu, Furuya Etsuko // Ibid. — 1988. — Vol. 17, N 2. — P. 55-63.
- Orlov E. N., Loginova K. B., Antipov E. M. et al. // Europ. J. Cancer. — 1993. — Vol. 29A. — Suppl. 6. — P. S128.
- Payne D. W., Packman Y. N., Adashi E. Y. // J. biol. Chem. — 1992. — Vol. 267, N 19. — P. 13348-13355.
- Peterson R. E., Imperato-McGinley J., Gautier T., Shackleton C. // Clin. Endocr. (Oxf.). — 1985. — Vol. 23, N 1. — P. 43-53.
- Peterson R. E., Imperato-McGinley J., Gautier T., Shackleton C. // New Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313, N 19. — P. 1182-1191.
- Phillipou G. // Clin. Endocr. (Oxf.). — 1982. — Vol. 16, N 5. — P. 433-439.
- Phillipou G., Higgins B. A. // J. Steroid Biochem. — 1985. — Vol. 22, N 3. — P. 435-436.
- Pike A. W., Moynihan C., Kibler S. et al. // J. Chromatogr. Biomed. Appl. — 1984. — Vol. 306. — P. 39-50.
- Schmidt N. A., Borburgh H. J., Penders T. J., Weykamp C. W. // Clin. Chem. — 1985. — Vol. 31, N 4. — P. 637-639.
- Serafini P., Lobo R. A. // Fertil. and Steril. — 1985. — Vol. 43, N 1. — P. 74-78.
- Shackleton C. H. L., Taylor N. F., Honour J. W. An Atlas of Gas Chromatographic Profiles of Neutral Urinary Steroids in Health and Disease. — Illinois, 1980.
- Shackleton C. H. L., Rodriguez J., Arteaga E. et al. // Clin. Endocr. — 1985. — Vol. 22, N 6. — P. 701-712.
- Shackleton C. H. L. // J. Chromatogr. Biomed. Appl. — 1986. — Vol. 379. — P. 91-156.
- Shackleton C. H. L., Irias J., McDonold C., Imperato-McGinley J. // Steroids. — 1986. — Vol. 48, N 3-4. — P. 239-250.
- Shackleton C. H. L. // Advances in Steroid Analysis '90: (Proceedings of the Symposium on Analysis Steroids). — Budapest, 1991. — P. 177-194.
- Solyom J., Homoki J., Teller W. M. // Advances in Steroid Analysis '87: (Proceedings of the 3-d Symposium on Analysis Steroids Sopron). — Budapest, 1988. — P. 239-245.
- Stewart P. M., Shackleton C. H. L., Beastall G. H., Edwards C. R. W. // Lancet. — 1990. — Vol. 335, N 8687. — P. 431-433.
- Stewart P. M., Wallace A. M., Atherden S. M. et al. // Clin. Sci. — 1990. — Vol. 78, N 1. — P. 49-54.
- Stewart P. M., Edwards C. R. // J. Steroid Biochem. — 1991. — Vol. 40, N 4-6. — P. 501-509.
- Stewart P. M., Burra P., Shackleton C. H. L. et al. // J. clin. Endocr. — 1993. — Vol. 76, N 3. — P. 748-751.
- Stoner E. // J. Steroid Biochem. — 1990. — Vol. 37, N 3. — P. 375-378.
- Taylor N. F., Shackleton C. H. L. // J. clin. Endocr. — 1979. — Vol. 49, N 1. — P. 78-86.
- Ulick S., Blumenfeld J. D., Atlas S. A. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 76, N 4. — P. 873-878.
- Vanluchene E., Hinting A., Dhont M. et al. // J. Steroid Biochem. — 1990. — Vol. 35, N 1. — P. 83-89.
- Vierhapper H., Nowotny P., Waldhausl W., Frisch H. // Ibid. — 1985. — Vol. 22, N 3. — P. 363-369.
- Watson D. G., Midgley J. M., McGhee C. N. J. // Advances in Steroid Analysis '90: (Proceedings of the Symposium on Analysis Steroids). — Budapest, 1991. — P. 225-233.
- Weykamp C. W., Penders T. J., Schmidt N. A. et al. // Clin. Chem. — 1989. — Vol. 35, N 12. — P. 2281-2284.
- Winter J. S. D., Couch R. M., Muller J. et al. // J. clin. Endocr. — 1989. — Vol. 68, N 2. — P. 309-316.
- Wolthers B. G., Volmer M., van Seters A. P. // Clin. chim. Acta. — 1985. — Vol. 145, N 3. — P. 319-323.

76. Wolthers B. G., de Vries I. J., Volmer M., Nagel G. T. // Ibid. — 1987. — Vol. 169, N 1. — P. 109-116.

77. Wudy S. A., Homoki J., Teller W. M., Shackleton C. H. L. // Advances in Steroid Analysis '90: (Proceedings of the Symposium on Analysis Steroids). — Budapest, 1991. — P. 235-239.

78. Yap B. K., Johnston G. A. R., Kazlauskas R. // J. Chromatogr. — 1992. — Vol. 573, N 2. — P. 183-190.

79. Yovich J. L., Willcox D. L., Wilkinson S. P. et al. // J. Endocr. — 1985. — Vol. 104, N 3. — P. 453-459.

Поступила 27.06.94

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.432-006.55-07

С. Ю. Серпуховитин, В. Н. Корниенко, Н. П. Гончаров, Ю. К. Трунин, А. И. Бухман, Е. И. Марова

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКРОАДЕНОМ ГИПОФИЗА

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

Лечение гормонально-активных аденом гипофиза должно быть направлено на коррекцию метаболических нарушений без последующего развития дефицита гормонов гипофиза. Таким требованиям, как правило, адекватна селективная аденэктомия. Однако интраоперационное обследование гипофиза далеко не всегда оказывается успешным даже с применением операционного микроскопа. Поэтому дооперационное обнаружение места расположения аденомы гипофиза должно быть абсолютно точным, что позволяет значительно улучшить результаты хирургического лечения.

Применяемые до 1990 г. рентгенологические методы обследования турецкого седла позволяли лишь с небольшой долей вероятности предположить наличие микроаденомы гипофиза [36, 39].

Появление в 70-х годах компьютерной томографии (КТ) позволило значительно улучшить топическую диагностику микроаденом и поднять процент их выявляемости до 60-70 [2, 3, 10, 11, 40, 47].

Следующим существенным шагом вперед в этом направлении явилось использование с начала 80-х годов магнитно-резонансной томографии (МРТ) с процентом выявления микроаденом, достигающим до 87 [1, 9, 15, 32, 35].

Тем не менее у 10-15% больных, имеющих клинические и лабораторные проявления эндокринопатий, микроаденомы выявить не удается. Это заставляет искать более совершенные методы диагностики, к которым можно отнести биакулярную катетеризацию кавернозных синусов (БКС) с последующим измерением уровня гормонов в крови, оттекающей от гипофиза.

Данный метод топической диагностики был предложен в середине 70-х годов [17, 26, 31]. Анатомическое изучение расположения вен гипофиза позволило выявить собственный венозный сброс каждой половины аденогипофиза в соответствующий кавернозный синус [5, 33].

Таким образом, для больных, имеющих настолько малые размеры микроаденом, что они не выявляются ни при КТ и МРТ, появилась возможность определить хотя бы сторону поражения гипофиза, так как расположение микроаденом в подавляющем большинстве случаев латеральное — правое или левое [6, 8, 20].

Еще более впечатляющие результаты в выявлении месторасположения микроаденом гипофиза достигнуты с внедрением в практику в начале 90-х годов позитронно-эмиссионной томографии [23, 27].

Поэтому сегодня у специалистов имеется внушительный арсенал методов топической диагностики для выявления аденом гипофиза на очень ранних стадиях развития. Это позволяет в корне изменить подходы к выбору метода лечения в пользу радикального воздействия на микроаденому. Кроме того, современные методы гормонального анализа позволяют обнаружить даже незначительные изменения уровня гормонов в организме, поэтому 90% аденом гипофиза исследователи относят к гормонально-активным [38, 47]. Из них наиболее часто встречаемыми являются пролактиномы, соматотропиномы и кортикотропиномы.

Однако не следует забывать и о том, что довольно значителен процент опухолей гипофиза, случайно обнаруженных

при рентгенологических исследованиях, без каких-либо клинических проявлений.

Нами с 1991 г. проводилось сравнительное изучение основных методов топической диагностики микроаденом гипофиза. Для этого были использованы следующие методы.

1. Рентгенография черепа — прицельно-боковая проекция — производилась при следующих физико-технических условиях: 57-56 кВ, 150 мА, экспозиция 1,65 с, кожно-фокусное расстояние 1 м. Боковые рентгенограммы проводили в положении головы больного как на левой, так и на правой стороне, что позволяло выявлять малейшие неровности и асимметричные деструкции стенок турецкого седла, обусловленные неравномерным ростом аденомы. Томографию также выполняли в правой и левой боковых проекциях с шагом 3 мм при угле качания трубки 70°. При анализе рентгенограмм определяли размеры турецкого седла, его форму, обращали внимание на структуру стенок. При этом мы исходили из представления о том, что турецкое седло у больных с микроаденомами гипофиза может иметь нормальные размеры, при небольших аденомах его величина находится на верхней границе нормы или несколько превышает ее. Наш опыт свидетельствует о том, что такие общеизвестные симптомы опухолей гипофиза, как двухконтурность дна, расширение входа в седло, наблюдаются не часто. Поэтому мы придавали значение таким симптомам, как локальный остеопороз стенок турецкого седла, тотальный остеопороз стенок без изменения структуры костей свода черепа, локальное или тотальное истончение стенок, неровность, взбухание участка внутреннего контура стенки, частичное или тотальное истончение передних или задних клиновидных отростков. На томограммах аналогичными признаками являются локальное истончение кортикального слоя стенки или дна турецкого седла, локальный остеопороз стенок, небольшое взбухание дна. Указанные симптомы могут наблюдаться самостоятельно или в сочетании.

2. КТ — выполнялась на рентгеновских компьютерных томографах CE-12000 фирмы CQR (Франция) и LX фирмы "Philips" (Нидерланды) с шагом 1-2 мм, матрицей 512×512 в аксиальной и фронтальной проекциях.

3. МРТ — проводилась на аппаратах фирмы "Instrumentarium" (Финляндия) — 0,004Т и "Siemens" (Германия) — 1,0Т.

4. Катетеризация кавернозных синусов — осуществлялась через внутренние яремные вены по Селдингеру: кровь брали на разных уровнях до кавернозных синусов с последующим ангиографическим исследованием последних. До или после этого выполняли прямую или катетеризационную ангиографию на стороне преимущественного роста опухоли с предварительным взятием крови перед введением контрастного вещества.

Пролактиномы

За последние два десятилетия отмечается явное увеличение количества больных с пролактиномами. Некоторые авторы [7, 13, 29, 45, 49] даже высказывают предположение о пандемии, но пока бездоказательно.

Сравнительная характеристика некоторых методов топической диагностики пролактином

Особенности аденом	Метод диагностики																			
	рентгенография				КТ				МРТ				БККС				операция			
	м.		ж.		м.		ж.		м.		ж.		м.		ж.		м.		ж.	
Аденома	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Микроаденома солитарная	0	1	1	57	0	0	42	13	1	1	56	1	1	0	6	1	1	1	57	0
Микроаденома множественная	0	4	1	3	1	0	4	3	2	0	4	2	0	0	0	0	2	1	4	1
Макроаденома	7	0	10	0	3	0	6	0	4	0	4	0	0	0	0	0	7	0	10	0

Пролактиномы составляют примерно 40% от всех опухолей гипофиза. Подавляющее большинство этих опухолей представлено микроаденомами, солитарными или множественными. Клинически пролактиномы проявляются чаще всего аменореей и галактореей. Повышенный уровень пролактина в сыворотке крови при отсутствии беременности, заболеваний почек, гипотиреоза или применения медицинских препаратов заставляет предположить наличие пролактиномы и исследовать гипофиз. У больных с пролактиномой размеры опухоли зачастую соответствуют уровню пролактина в крови. Незначительно повышенный уровень пролактина (менее 800 МЕ/л) в сочетании с микроаденомой с экстраселлярным ростом обычно не характерен для пролактиномы. В этих случаях повышение уровня пролактина связано с компрессионной ножки гипофиза, кроме того, может определяться повышенный уровень других тропных гормонов [22].

Под нашим наблюдением находилось 84 больных с пролактиномами (76 женщин, 8 мужчин) в возрасте от 20 до 56 лет. Результаты топической диагностики представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что при обзорной рентгенографии черепа выявлено только 16% опухолей. Причем определялись только косвенные признаки опухоли, такие, как увеличение размеров турецкого седла, расширение входа, двухконтурность дна и др. (рис. 1). Выявляются этим методом в основном макроаденомы, воздействующие на стенки турецкого седла. У двух больных с микроаденомами размеры их равнялись 1 см.

Разрешающая способность КТ соответствовала 67%. Микропролактиномы выявлены у 47 больных, причем у 5 больных множественные, две и даже три, что было подтверждено на операции (рис. 2). КТ была выполнена 9 больным с макропролактиномой, и у всех диагнозы были подтверждены. По плотности пролактиномы разделились следующим образом: гиперденсивные — у 12, изоденсивные — у 14 и гиподенсивные — у 30. КТ-исследование позволило нам выявить микропролактиномы минимальным диаметром 2 мм, аденомы меньшего размера, как правило, не визуализировались.

Проведение МРТ позволило диагностировать пролактиномы в 83% случаев. Обычно опухоли выявлялись в Т-1 изображении. Разрешающая способность МРТ достигла, по нашим данным, 0,8 мм.

В небольшой группе, состоящей из 8 больных, была проведена БККС с последующим измерением уровня пролактина. Радионуклинологический анализ позволил выявить разность в концентрации пролактина в правом и левом кавернозных синусах у 7 больных. Одновременно определяли уровень пролактина в периферической крови (рис. 3, а). Одной больной исследование провести не удалось. Интраоперационные находки опухоли соответствовали наивысшему уровню пролактина, и только у 1 больной микроаденома не была обнаружена.

Соматотропиномы

Соматотропиномы встречаются примерно в 30% случаев аденом гипофиза. Диагноз обычно устанавливается на основании характерной клинической картины акромегалии и определения базального уровня гормона роста в сыворотке крови. Кроме того, гиперсекреция гормона роста подтверждается проведением теста нагрузки с глюкозой и повышенным уровнем в плазме инсулиноподобного ростового фактора I [14, 28].

После гормонального подтверждения акромегалии мы проводили исследование гипофиза. При этом не следует забывать о возможной эктопической продукции гормона роста [4, 34, 42].

Нами обследовано 76 больных с соматотропиномами (64 женщины, 12 мужчин) в возрасте от 18 до 64 лет. Результаты топической диагностики представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что разрешающая способность обзорной рентгенографии черепа при соматотропиномах невелика и составляет 23%. Также выявились косвенные признаки наличия опухоли при аденомах размером 1 см и более.



Рис. 1. Боковая рентгенограмма черепа у больной Б., 38 лет.

КТ позволила выявить поражения гипофиза у 64% больных, причем микросоматотропиномы — у 41 больного, из них у 3 множественные. КТ произведена 8 больным с макроаденомами, у всех получены положительные результаты. Гиперденсивные аденомы выявлены у 24 больных, изоденсивные — у 15, гиподенсивные — у 10. Минимальный диаметр микроаденом при КТ-исследовании составил 2,5 мм.

С помощью МРТ аденомы диагностированы у 82% больных (микроаденомы — у 50 больных, макроаденомы — у 6). Минимальный размер опухоли при МРТ-исследовании составил 2 мм.

БККС выполнена 5 больным с последующим измерением уровня соматотропного гормона (СТГ). Нужно заметить, что особой разницы между уровнем СТГ в правом и левом кавернозных синусах отмечено не было. Размеры аденом гипофиза составляли от 5 мм и более (рис. 3, в).

У всех этих больных на операции были обнаружены аденомы, занимающие большую часть полости турецкого седла.

Кортикотропиномы

Кортикотропиномы встречаются приблизительно у 10% больных с опухолями гипофиза и более чем у 90% больных с болезнью Кушинга [12, 21].

Диагностика болезни Кушинга основывается на характерной клинической картине гиперкортицизма, изучении ритма секреции кортизола, проведении дексаметазонового теста. У больных с болезнью Кушинга проведение малого дексаметазонового теста (0,5 мг каждые 6 ч в течение 2 дней), как правило, не вызывает понижения уровня кортизола в моче в отличие от здоровых людей. Поэтому им необходимо проводить большую дексаметазоновую пробу (2 мг каждые 6 ч в течение 2 дней), которая вызывает подавление экскреции кортизола с мочой примерно на 50%. Кроме того, широко используется проба с дозой дексаметазона 8 мг для подавления концентрации кортизола в плазме на 50% от основного уровня, что удается получить у 92% больных с болезнью Кушинга. И напротив, подавления не происходит у больных с опухолью надпочечника или эктопической АКТГ-продуцирующей опухолью [24, 43]. Необходимо помнить тем не менее, что примерно у 20% больных с болезнью Кушинга проба может быть как ложноположительной, так и ложноотрицательной [19]. Поэтому в 1981 г. был предложен тест с кортикотропин-рилизинг-гормоном [44], а в 1986 г. подтверждена эффективность проведения обоих тестов [30], позволяющих установить диагноз у 98% больных.

Под нашим наблюдением находилось 44 больных с болезнью Кушинга (38 женщин, 8 мужчин) в возрасте от 17 до 48 лет. После установления клинического диагноза проводи-



Рис. 2. Множественные микропролактиномы в полости турецкого седла у больной Р., 29 лет. КТ-исследование.

лась топическая диагностика с целью выявления опухоли гипофиза.

Необходимо сказать, что кортикотропиномы более чем в 70% случаев имеют диаметр менее 10 мм, что затрудняет их поиск даже при КТ- и МРТ-исследовании [18, 25, 37, 41]. Результаты наших исследований представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что методом обзорной рентгенографии черепа аденомы выявлены у 12 больных, в том числе у 11 макроаденомы и только у 1 больного была заподозрена микроаденома на основании косвенных признаков, а именно двухконтурности дна турецкого седла. Диаметр этой микроаденомы был равен 0,8 мм.

КТ-исследование позволило выявить аденомы гипофиза у 24 больных, из них у 6 — макроаденомы. Микроаденомы диаметром от 2 до 10 мм выявлены у 18 больных, причем у 1 больной — 2 микроаденомы, одна в левой части аденогипофиза и другая в центре. Диаметр обеих составлял 2 мм, что подтверждено во время операции. Гиподенсивными аденомы были у 10 больных, изоденсивными — у 7, гиперденсивной — у 1 больной.

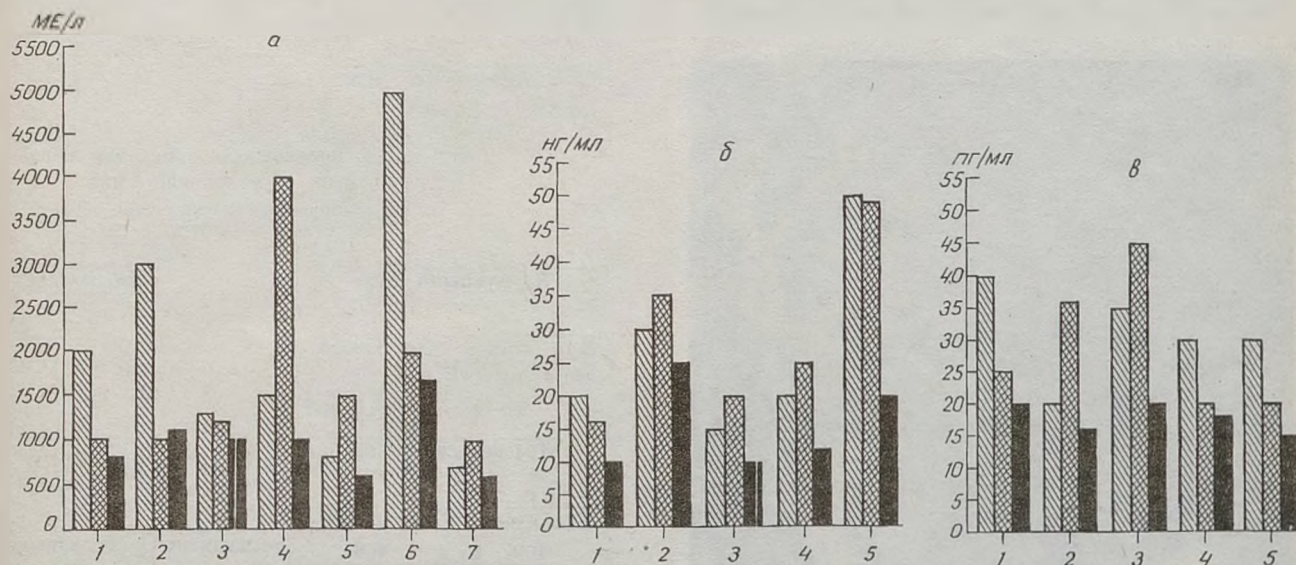


Рис. 3. Результаты исследования уровня пролактина (а), СТГ (б), АКТГ (в) в крови при БККС.

Столбики с косой штриховкой — правый кавернозный синус, столбики со штриховкой в клетку — левый кавернозный синус, столбики с темной штриховкой — периферическая кровь. Арабские цифры на оси абсцисс — порядковый номер больного.

Сравнительная характеристика некоторых методов топической диагностики соматотропином

Особенности аденом	Метод диагностики											
	рентгенография		КТ		МРТ		БККС		операция			
	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.
Аденома	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Микроаденома солитарная	2	2	2	50	4	2	34	16	6	2	39	9
Микроаденома множественная	0	2	0	4	1	1	2	2	0	2	3	1
Макроаденома	6	0	8	0	4	0	4	0	2	0	6	0

Таблица 3

Сравнительная характеристика некоторых методов диагностики кортикотропином

Особенности аденом	Метод диагностики											
	рентгенография		КТ		МРТ		БККС		операция			
	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.
Аденома	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Микроаденома солитарная	0	6	1	23	2	4	15	11	3	3	18	6
Микроаденома множественная	0	0	0	3	0	0	1	2	0	0	0	0
Макроаденома	2	0	9	0	2	0	4	0	0	0	2	0

МРТ-исследование позволило выявить аденомы у 28 больных: у 5 — макроаденомы, у 23 больных — микроаденомы (рис. 4), из них множественные — у 2 больных, солитарные — у 21 больного. Все опухоли верифицированы во время операции.

БККС была выполнена только 5 больным (4 женщины и 1 мужчина). Этот метод позволил определить разницу уровня АКГГ в кавернозных синусах. По данным литературы, это специфический метод, позволяющий точно установить сторону поражения гипофиза в тех случаях, когда другие методы оказались неинформативными. Кроме того, этот метод позволяет дифференцировать истинную болезнь Кушинга от эктопического синдрома [16, 31]. Результаты наших данных представлены на рис. 3, в.

У всех этих больных на операции обнаружены микроаденомы, соответственно на стороне большего выброса АКГГ.

Таким образом, сегодня у эндокринологов и нейрохирургов имеется обширный арсенал инструментальных и биохимических методов, позволяющих диагностировать опухоли гипофиза на стадии микроаденомы.

В случаях, когда при КТ- и МРТ-исследовании микроаденома не определяется, мы считаем целесообразным проведе-

ние БККС с последующим измерением уровня гормонов в кавернозных синусах для определения стороны поражения гипофиза.

Предлагаем следующий алгоритм диагностических исследований для выявления микроаденом гипофиза.

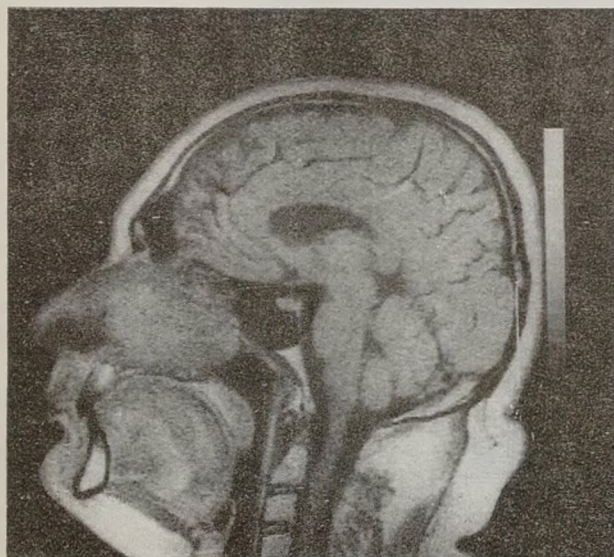
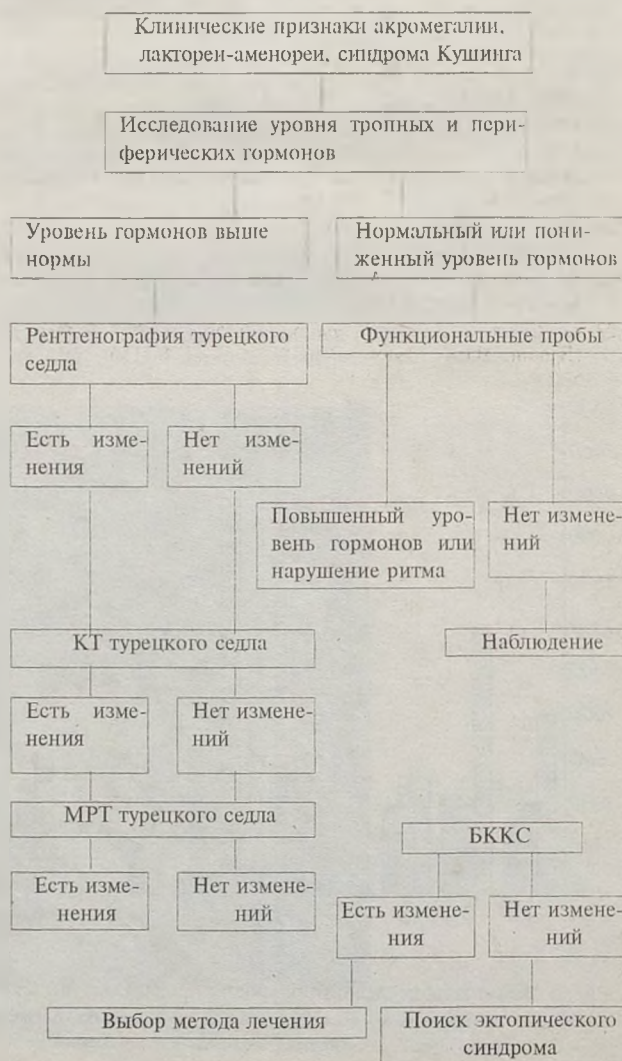


Рис. 4. Микрокортикотропинома у больной А., 34 лет. МРТ-исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенкова Т. С., Федина И. Д., Мельниченко Г. А. и др. // Вестн. рентгенол. — 1992. — № 4. — С. 29-32.
2. Корниенко В. Н., Туркин А. М. // Всесоюзный симпозиум по вычислительной томографии, 4-й. — Ташкент, 1989. — Ч. 2. — С. 202-203.
3. Марова Е. Н., Бухман А. Н., Кирпатовская Л. Е. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1986. — Т. 32, № 6. — С. 66-71.
4. Asa S. I., Scheithauer B. W., Bilbao J. M. et al. // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 58. — P. 796-803.
5. Bergland R. M., Page R. B. // Endocrinology. — 1978. — Vol. 102. — P. 1325-1329.
6. Black P. M., Dora W. H., Klibanski A. et al. // J. Neurosurg. — 1987. — Vol. 66, N 2. — P. 244-250.
7. Blackwell R. E. // Endocr. Metab. Clin. N. Amer. — 1992. — Vol. 21, N 1. — P. 244-250.
8. Boggan J. E., Tyrrell J. B., Wylson C. B. // J. Neurosurg. — 1983. — Vol. 59. — P. 195-199.
9. Bradley W. G., Waluch V., Lai K. S. et al. // Amer. J. Roentgenol. — 1984. — Vol. 143. — P. 1167-1173.
10. Brown S. B., Irwin K. M., Enzman D. R. // Neuroradiology. — 1983. — Vol. 24. — P. 259-263.
11. Burrow G. N., Wortzman G., Rewcastle N. B. et al. // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 304. — P. 156-164.
12. Carpenter P. C. // Mayo Clin. Proc. — 1986. — Vol. 61. — P. 49-58.
13. Chang Y. C., Lin H. M., Huang K. M. et al. // Taiwan J. Hsueh. Hui. Tsa. Chih. — 1991. — Vol. 90, N 2. — P. 146-152.
14. Clemmons D. R., Van Wyk J. J., Ridgway E. C. et al. // New Engl. J. Med. — 1979. — Vol. 301. — P. 1138-1142.
15. Davis P. S., Hoffman J. C., Spencer T. et al. // A. J. N. R. — 1987. — Vol. 8. — P. 107-112.
16. Doppman I. L., Oldfield E. H., Krudy A. G. et al. // Radiology. — 1984. — Vol. 150. — P. 99-111.
17. Doppman I. L., Krudy A. G., Gorton M. E. et al. // Ibid. — 1985. — Vol. 155. — P. 375-381.
18. Doppman I. L., Frank I. A., Dwyer A. J. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1988. — Vol. 12. — P. 728-735.
19. Grossman A. B., Howlet T. A., Perry L. et al. // Clin. Endocr. (Oxf.). — 1988. — Vol. 29. — P. 167-178.
20. Hardy J. // Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors. — New York, 1973. — P. 179-186.
21. Kaye T. B., Crapo L. // Ann. intern. Med. — 1990. — Vol. 112. — P. 434-444.
22. Klibanski A., Zervas N. T. // New Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 822-831.
23. La Civita K. A., McDonald S., Jacobson J. // Sth med. J. (Bgham, Ala.). — 1989. — Vol. 82. — P. 1174-1176.
24. Liddle G. W. // J. clin. Endocr. — 1960. — Vol. 20. — P. 1539-1560.
25. Mampalam T. J., Tyrrell J. B., Wilson C. B. // Ann. Intern. Med. — 1988. — Vol. 109. — P. 487-493.
26. Manni A., Latshaw R. F., Page R. et al. // J. clin. Endocr. — 1983. — Vol. 57. — P. 1070-1073.
27. McCutcheon J. E., Weintraub B. D., Oldfield E. H. // J. Neurosurg. — 1990. — Vol. 73. — P. 674-683.
28. Melmed S. // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 966-977.
29. Muller O. A., von Werder K. // Z. arztl. Fortbild. — 1991. — Bd 85, N 3-4. S. 125-130.
30. Nieman L. K., Chrousos G. P., Oldfield E. H. et al. // Ann. Intern. Med. — 1986. — Vol. 105. — P. 862-866.
31. Oldfield E. H., Chrousos G. P., Schult H. B. et al. // New Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 310. — P. 100-103.
32. Oot R., New P. Fj., Buonanno F. S. et al. // Amer. J. nucl. Radiol. — 1984. — Vol. 5. — P. 131-134.
33. Page R. B. // Endocrinology. — 1983. — Vol. 112. — P. 157-161.
34. Podgorski J. K., Rudniki S. Z., Twarkowski P. et al. // Neurol. Neurochir. Pol. — 1991. — Vol. 25, N 5. — P. 597-603.
35. Pajunas K. W., Daniels D. L., Williams A. L. et al. // Amer. J. nucl. Radiol. — 1986. — Vol. 7. — P. 209-214.
36. Raji M. R., Kishor P. R. S., Becker D. P. // Radiology. — 1981. — Vol. 139. — P. 95-99.
37. Reincke M., Allolio B., Saeger W. et al. // J. A. M. A. — 1990. — Vol. 263, N 20. — P. 2772-2776.
38. Rilliet B., Mohr G., Robert F. et al. // Surg. Neurol. — 1981. — Vol. 15, N 4. — P. 249-256.
39. Robertson W. D., Newton T. H. // Amer. J. Roentgenol. — 1978. — Vol. 131. — P. 489-492.
40. Sakoda K., Mukada K., Yontzawa M. et al. // Neuroradiology. — 1981. — Vol. 20. — P. 249-254.
41. Saris S. K., Patronas N. J., Doppman J. L. et al. // Radiology. — 1987. — Vol. 162. — P. 775-777.
42. Thorner M. O., Perryman R. L., Cronin M. J. et al. // J. clin. Invest. — 1982. — Vol. 70. — P. 965-977.
43. Tyrrell J. B., Brooks R. M., Fitzgerald P. A. et al. // New Engl. J. Med. — 1978. — Vol. 298. — P. 753-758.
44. Vale W., Spiess J., Rivier C. et al. // Science. — 1981. — Vol. 213. — P. 1394-1397.
45. Watanob H., Kudo K., Okushima T. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1991. — Vol. 125, N 6. — P. 700-704.
46. Webb S. M., Rusalleda J., Schwarstein D. et al. // Clin. Endocr. (Oxf.). — 1992. — Vol. 36, N 5. — P. 459-465.
47. Wolpert S. M. // Endocr. Metab. Clin. — 1987. — Vol. 16, N 3. — P. 553-585.

Поступила 06.05.94

© В. И. КАНДРОР. 1995

УДК 612.432/.433.018.08 (049.32)

И. Г. Акмаев, Л. Б. Калимуллина. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. — М.: Наука, 1993. — 272 с.

В связи с тем, что эндокринные функции свойственны практически всем областям мозга, гипоталамус перестает быть исключительным объектом исследований нейроэндокринологов. Все большее число областей мозга вовлекается в орбиту нейроэндокринологических исследований. Среди них наибольшее внимание привлекает лимбическая область мозга, важным звеном которой, участвующим в регуляции репродуктивной функции, является миндалевидный комплекс (МК). Фундаментальный анализ последнего, включающий структурный, гистофизиологический и нейроэндокринологический подходы, представлен в рецензируемой книге. Нельзя не признать, что выход этой книги является своевременным.

Привлекая многолетний опыт собственных исследований и обширную литературу, авторы детально анализируют особенности структурной организации данной области мозга и механизмы ее взаимодействия с центрами мозга, контролирующими репродуктивную функцию. Книга состоит из краткого введения, трех основных глав и заключения. Помимо большой сводки цитируемой литературы, обращает на себя внимание богатый и весьма наглядный иллюстративный материал. Последний включает объемную реконструкцию всего МК мозга и отдельных его компонентов, реконструкцию МК на серии гистологических срезов, каждый из которых дополнительно воспроизводится в виде схематического рисунка, и, наконец, серию наиболее информативных срезов МК, отражающих на фронтальных сечениях основные структуры данной области мозга. Ввиду своей уникальности иллюстративный материал может быть использован в качестве атласа структурной организации МК, в связи с чем он представляет самостоятельную ценность.

Структурная организация МК рассматривается в первой главе книги. Она предваряется сведениями, относящимися к фило- и онтогенезу составных частей МК и различным подходам к их классификации. При рассмотрении основных компонентов МК анализируются их структурные особенности, нейромедиаторный и нейропептидный профиль, а также афферентные и эфферентные нервные связи. При таком исчерпывающем анализе бросается в глаза сложность и гетерогенность каждой из составных частей МК. Впечатление о гетерогенности последних усугубляется современной тенденцией выделения почти в каждом ядре или структурном подразделении мозга самостоятельных клеточных популяций, или субъядер, различающихся нейромедиаторным профилем и характером нервных связей. Завершает первую главу аналитический раздел, заключающий в себе концептуальную основу оригинальных взглядов авторов на особенности структурной организации МК. Суть последних заключается в том, что МК в отличие от других областей мозга включает в себя элементы, характерные для организации как базальных ядер

мозга, так и коры, представленной ее древними отделами. Поэтому авторы считают неправомерным относить МК только к базальным ядрам мозга, что следует из утвердившегося в нейронауке взгляда. Они предлагают рассматривать его как своеобразно организованный участок лимбической системы мозга, воспроизводящий в миниатюре корково-подкорковые взаимодействия, сформировавшиеся на ранней стадии их развития.

Вторая глава посвящена анализу МК как лимбического центра, вовлеченного в нейроэндокринную регуляцию репродуктивной функции. Она в наибольшей мере подытоживает вклад авторов в исследование данной проблемы. Принимая во внимание способность нейронов МК реагировать на изменения уровня циркулирующих гормонов изменениями клеточной активности, авторы изучали локализацию нейронов МК, реагирующих на дефицит половых гормонов. Оказалось, что локализация таких нейронов различается у гонадэктомированных самцов и самок. Более того, она различается у самок в различные фазы эстрального цикла. Наиболее реактивные нейроны были выявлены на ростральном и каудальном полюсах МК. При исследовании связывания меченого эстрадиола в этих участках МК обнаруживалась наибольшая концентрация рецепторов к половым стероидам. Результаты этих исследований позволили авторам развить концепцию о существовании ростокаудального градиента в экспрессии нейрональных ответов на изменения уровня циркулирующих половых гормонов.

Третья глава книги посвящена проблеме половой дифференциации мозга и ее экспрессии в МК. В ней подытожены основные сведения по данной проблеме, известные из литературы, а также результаты собственных исследований авторов. Анализ обширного экспериментального материала позволил им выявить основные зоны полового диморфизма на ростокаудальной протяженности МК. Результаты этих исследований, полученные с помощью морфометрических методов, коррелировали с данными биохимических исследований авторов, в процессе которых изучались в реагирующих нейронах МК активность ароматазы и 5 α -редуктазы, т.е. ключевых ферментов, маркирующих сексзависимые нейроны мозга.

Рецензируемая книга оставляет самое благоприятное впечатление. Помимо того, что это капитальный труд, который вносит существенный вклад в концептуальную основу современных знаний о структурной организации МК мозга и его вовлеченности в центральные нервные механизмы, контролирующие репродуктивную функцию, книга представляет ценность также в качестве методического пособия. В ней дается ряд полезных рекомендаций, относящихся к технике извлечения МК из нативного мозга крыс, что может быть использовано в нейрофизиологических и нейрохимических исследованиях. Для морфологов будут полезны рекомендации, относящиеся к технике приготовления гистологических срезов МК, наиболее оптимальных по своей информативной ценности. Уверен, что книга найдет широкую читательскую аудиторию среди нейробиологов различного профиля и нейроэндокринологов.

В. И. Кандроп (Москва)

© Л. В. НЕДОСУТОВА, 1995

УДК 616.379-008.64-085

ГЛЮКОБАЙ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА (по материалам международного симпозиума)

Прошедший 21 октября 1994 г. в конгресс-зале отеля "Космос" (Москва) международный симпозиум, организованный Минздравмедпромом РФ, Российской Академией медицинских наук и немецкой фармацевтической фирмой "Bayer", под председательством акад. РАМН проф. И. И. Дедова был посвящен проблемам лечения сахарного диабета и результатам использования с этой целью нового противодиабетического препарата "Глюкобай" (акарбоза).

В выступлениях российских и немецких ученых-диabetологов были освещены современные представления о патогенезе инсулинонезависимого типа сахарного диабета (ИНЗСД) и обозначены основные принципы его лечения.

Проф. А. С. Аметов (РМАПО), выделяя три основных звена патогенеза ИНЗСД: нарушение нормального ритма секреции инсулина, развитие резистентности периферических тканей к действию инсулина и активизация печеночной продукции глюкозы, охарактеризовал программу ведения больных ИНЗСД как комплекс лечебных мероприятий, включающий диетотерапию, физические упражнения, изменение поведения и терапию пероральными сахаропонижающими препаратами. Подробно остановившись на всех группах сахаропонижающих препаратов и механизме их действия в зависимости от патогенеза основных нарушений, он указал на необходимость снижения постпрандиальной гипергликемии и дал характеристику основных препаратов этой группы, отметив среди них глюкобай.

По мнению проф. Р. Миза (Кельн), применение ингибитора фермента α -глюкозидазы—акарбозы можно рассматривать как способ терапии сахарного диабета, дополняющий общепринятые методы лечения диетой, бигуанидами, препаратами сульфонилмочевины и инсулином. Механизм действия этого псевдотетрасахарида, обладающего высоким сродством к кишечным глюкозидазам, заключается в конкурентном ингибировании расщепления олигосахаридов α -глюкозидазами проксимального отдела тонкой кишки. Тем самым достигается продвижение сахаров в дистальные отделы тонкой кишки, где они подвергаются замедленному расщеплению и всасыванию. Поступающие в толстую кишку олигосахариды перевариваются кишечными микроорганизмами с образованием жирных кислот, углекислого газа и метана. Благодаря замедлению всасывания углеводов под действием акарбозы происходит снижение постпрандиальной гликемии, а следовательно, и инсулинемии. Проф. Р. Миз подробно остановился на всех клинических аспектах применения глюкобая (акарбозы) в лечении сахарного диабета. Препарат, по данным Росак, наиболее эффективен при приеме его во время еды с первой порцией пищи. При длительном применении препарата в постепенно возрастающих дозировках — от 50 мг дважды в день до 100 мг трижды в день — достигается стабильная компенсация углеводного обмена и сводятся к минимуму побочные реакции в виде метеоризма, диареи и флатуленции. Д-р Р. Миз отметил целесообразность комбинации глюкобая с другими сахаропонижающими препаратами, особенно группы сульфонилмочевины (по результатам мультицентрового исследования, проведенного в Канаде).

Опыту применения акарбозы в пяти крупнейших эндокринологических клиниках России был посвящен сводный доклад, представленный доц. А. М. Мкртумяном (ММА им. И. С. Сеченова). При двойном слепом методе исследования, проведенном у 180 больных ИНЗСД и 120 больных ИЗСД, было обнаружено достоверное снижение постпрандиальной гликемии и уровня гликозилированного гемоглобина (Hb/A_{1c}) у больных ИНЗСД, получавших акарбозу, по сравнению с больными, получавшими плацебо. В группе больных ИЗСД, однако, достоверной разницы между больными, получавшими акарбозу и плацебо, выявлено не было. По данным российских ученых, 24-недельное применение акарбозы до-

стоверно не влияло на уровень гликемии натощак по сравнению с применением плацебо, хотя в обеих группах обследуемых больных (на фоне приема как акарбозы, так и плацебо) базальная гликемия достоверно снижалась по сравнению с исходным уровнем. Аналогичные изменения отмечались при сравнении исходных показателей уровня HbA_{1c} , триглицеридов, холестерина, динамики массы тела с результатами 12-недельного наблюдения за больными ИЗСД. По мнению А. М. Мкртумяна, акарбоза представляет достаточно эффективное средство для лечения больных ИНЗСД, плохо контролируемым диетотерапией, способствующее нормализации массы тела и уровня инсулинемии. Именно поэтому, считает А. М. Мкртумян, предпочтительнее начинать использовать акарбозу при неэффективности диетотерапии по сравнению с другими пероральными сахаропонижающими средствами.

Препарат акарбозы глюкобай, выпускаемый фирмой "Bayer", по мнению д-ра медицины Х. Хаше (Бад Киссинген), способствует тренировке больных ИНЗСД в соблюдении нового для них образа жизни, включающего разумное питание и мышечную активность, идущего вразрез с укоренившимися у них любимыми жизненными привычками. Однако, подчеркнул д-р Х. Хаше, несмотря на влияние препарата на уровень постпрандиальной гликемии, нельзя считать его чудотворным средством, способным заменить разумное контролирование обмена веществ с помощью питания и физической активности. Его следует применять лишь в качестве дополнения к основным принципам лечения, если усилия больного в этом направлении не увенчались успехом. Побочные реакции в виде метеоризма и диареи обусловлены самим механизмом действия препарата, поскольку попадание неизмененных олигосахаридов в дистальные отделы кишечника индуцирует бактериальную активность кишечной микрофлоры. Естественно, что при переизбытке углеводов эти побочные явления только усилятся. Вот почему наряду с постепенным увеличением суточной дозировки глюкобая следует строго контролировать диету. Вместе с тем нецелесообразно принимать препарат без употребления в пищу углеводов, так как действие глюкобая обусловлено конкурентной его с углеводами за связывание с α -глюкозидазой кишечника. При комбинации акарбозы с другими сахаропонижающими препаратами их эффект усиливается, однако необходимо помнить о том, что при использовании блокаторов α -глюкозидазы в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или инсулина возможны сложности в устранении гипогликемии, поскольку всасывание дисахаридов блокируется акарбозой. В связи с этим необходимо использовать только глюкозу в случае гипогликемии и очень осторожно подходить к назначению глюкобая больным ИЗСД. По данным докладчика, глюкобай предотвращает развитие сахарного диабета при нарушении толерантности к углеводам, а также благодаря его "экстракорпоральному" действию наиболее предпочтителен в лечении пожилых больных, так как сводит к минимуму опасность гипогликемических состояний.

Доклад проф. И. М. Кахновского (ММА им. И. М. Сеченова) был посвящен проблемам лечения синдрома Х, характеризующегося гипергликемией, гиперлипидемией, артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Большинство больных, страдающих ИНЗСД, имеют этот "смертельный квартет", и поэтому так важен поиск средств, эффективно действующих на все составляющие клинических признаков синдрома Х. По данным проф. И. М. Кахновского, глюкобай оказался именно таким препаратом, при применении которого у больных отмечено достоверное снижение уровня гипергликемии, HbA_{1c} , гиперлипидемии, артериальной гипертензии и массы тела.

Выступление проф. М. И. Балаболкина (ЭНЦ) было посвящено перспективам лечения ИНЗСД. Определив основ-

ные принципы подхода к терапии ИНЗСД, докладчик подробно остановился на характеристике механизма действия новых антидиабетических средств. Это — препараты, стимулирующие образование или секрецию инсулина (НВ699, пироглирид, линоглирид, инкретины); препараты, миметики действия глюкозы на секрецию инсулина (242,4-диамино-5-циано-6-бромопиридин и его 6-йодоаналоги, желудочный ингибиторный полипептид, α_2 -адренергические блокаторы); препараты, миметики действия инсулина в периферических тканях (дихлорацетат, гидразонопропионовые кислоты и их производные); препараты, ингибирующие печеночную продукцию глюкозы (метилпальмоксират, инсулин+ проинсулин, никотиновая кислота гидразина); препараты, ингибирующие высвобождение контринсулиновых гормонов (соматостатин и его аналоги, глюкагон и его аналоги); препараты ванадия, влияющие на фруктозо-1,6-бисфосфат, фермент, контролирующий сопряжение углеводного и жирового обмена; препараты, снижающие постпрандиальную гипергликемию (ингибиторы α -глюкозидазы: акарбоза, эмиглитад, миг-

литол; глюкотард, гуарем, диета с низким гликемическим индексом, сахарозаменители: аспартам и др.).

В докладе госпожи А. Штраке (Лeverкузен, Германия) были представлены данные маркетинга глюкобая. Препарат зарегистрирован в 44 странах мира и доступен на 32 фармацевтических рынках.

На симпозиуме присутствовало 650 специалистов-диабетологов из всех регионов России. В дискуссии симпозиума были рассмотрены вопросы коррекции побочных явлений применения глюкобая, обсуждались возможные механизмы влияния препарата на уровень базальной гликемии, гиперлипидемии и артериальной гипертензии. В заключительном слове председатель симпозиума акад. И. И. Дедов, подытожив результаты клинического изучения глюкобая, высказал уверенность в скором появлении препарата в распоряжении диабетологов России, что поможет эффективнее лечить больных, страдающих сахарным диабетом, и будет способствовать более тщательному контролю углеводного обмена, а следовательно, меньшему прогрессированию диабетических сосудистых осложнений.

Л. В. Недосугова (Москва)

◆ ЮБИЛЕИ

УДК 616.43:92 Балаболкин

Михаил Иванович Балаболкин (К 60-летию со дня рождения)



Исполнилось 60 лет со дня рождения известного ученого эндокринолога, директора НИИ диабета Эндокринологического научного центра РАМН, доктора медицинских наук, профессора Михаила Ивановича Балаболкина.

М. И. Балаболкин родился 18 ноября 1934 г. в г. Кушва Свердловской области. После окончания лечебного факультета Карлова университета в Праге в 1959 г. в течение 3 лет работал врачом-инфекционистом в Камчатской области. В

1962-1966 гг. работал в должности младшего научного сотрудника Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии Минздрава СССР, а в 1966-1971 гг. — главным специалистом ученого медицинского совета Минздрава СССР. В 1971-1975 гг. М. И. Балаболкин — советник по медицине Постоянного представительства СССР при ООН (Нью-Йорк), а в 1975-1979 гг. он возглавлял отдел по сотрудничеству с капиталистическими странами Минздрава СССР.

В 1979 г. М. И. Балаболкин был назначен главным редактором издательства "Медицина", где работал до 1984 г.

В 1977-1989 гг. он возглавлял кафедру эндокринологии ММСИ им. Н. А. Семашко, в 1989 г. был избран на должность директора Института диабета Эндокринологического научного центра РАМН.

Талантливый ученый и педагог, видный клиницист. М. И. Балаболкин внес весомый вклад в развитие клинической эндокринологии. Им впервые в России были внедрены в практику иммунологический и радиоиммунологический методы определения гормона роста и инсулина в сыворотке крови. М. И. Балаболкиным изучены особенности секреции гормона роста при различных эндокринных заболеваниях.

Большое место в исследованиях М. И. Балаболкина занимают вопросы диагностики и лечения аденом гипофиза, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, а в последнее время — проблема патогенеза и лечения сахарного диабета и его поздних осложнений.

М. И. Балаболкин опубликовал 350 научных работ, в том числе 10 монографий. Он является автором учебника по эндокринологии для медицинских вузов.

Под его руководством подготовлено 4 доктора и кандидата медицинских наук.

Коллектив Эндокринологического научного центра РАМН и исполком Российской ассоциации эндокринологов горячо поздравляют Михаила Ивановича со славным юбилеем и желают ему доброго здоровья, творческого долголетия, большого личного счастья.

Николай Петрович Гончаров (К 60-летию со дня рождения)



Исполнилось 60 лет со дня рождения известного ученого биохимика-эндокринолога, заведующего лабораторией биохимической эндокринологии и гормонального анализа Эндокринологического научного центра РАМН, доктора медицинских наук профессора Николая Петровича Гончарова.

Н. П. Гончаров в 1958 г. окончил Ленинградский медицинский институт, а в 1961 г. — аспирантуру.

Более 25 лет Н. П. Гончаров проработал в НИИ экспериментальной патологии и терапии АМН СССР, пройдя путь от младшего научного сотрудника до заведующего отделом экспериментальной эндокринологии. В 1971 г. он защитил докторскую диссертацию по сравнительной биохимии стероидных гормонов приматов. В 1982 г. Н. П. Гончарову присуждено звание профессора по специальности "Эндокринология". С 1988 г. Н. П. Гончаров возглавляет лабораторию биохимической эндокринологии и гормонального анализа ЭНЦ РАМН, являющуюся ведущей в области гормонального анализа.

Н. П. Гончаров — талантливый ученый, один из ведущих специалистов-эндокринологов. Он является пионером в области изучения синтеза и метаболизма стероидных гормонов приматов; им была разработана и внедрена в рамках программы "Репродукция человека" ВОЗ адекватная экспериментальная модель для оценки фармакокинетики, механизма действия, эффективности и безопасности как новых стероидных препаратов, так и регуляторов эндокринной секреции стероидных гормонов.

Значительный раздел исследований Н. П. Гончарова посвящен сравнительному изучению эндокринной системы приматов, эндокринной обеспеченности стрессовой реакции, становления функции эндокринных желез в различные периоды постнатального онтогенеза, роли стероидных гормонов в патогенезе лейкозного процесса у человека.

Н. П. Гончаров внес большой вклад в разработку прикладных проблем биохимии и эндокринологии (создание и внедрение в практику серийных диагностических лабораторий для радиоиммунологического анализа основных стероидных гормонов — кортизола, тестостерона, 11-дезоксикортизола, прогестерона, эстрадиола и др.).

Под руководством Н. П. Гончарова продолжается изучение особенностей механизмов регуляции и секреции гормонов при различных эндокринных заболеваниях. Приоритетным является создание банка биологического материала для диагностики эндокринопатий: радиоиммунологический метод определения 17-оксипрегненолона, маркера для селективного скрининга врожденной дисфункции коры надпочечников, и прямой метод определения дегидроэпиандростерона сульфата внедрены в практику здравоохранения.

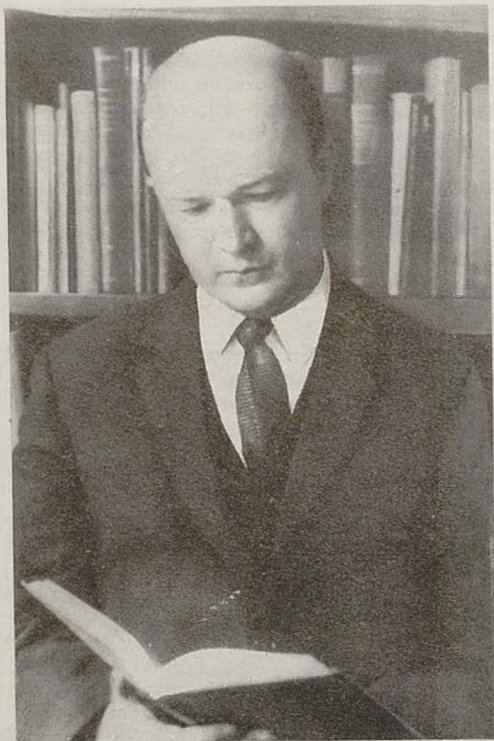
Н. П. Гончаров — автор около 200 научных работ по различным проблемам биохимии гормонов и эндокринологии. Под его руководством подготовлены 18 докторских и кандидатских диссертаций. Н. П. Гончаров уделяет большое внимание подготовке высококвалифицированных кадров для работы в лабораториях биохимической эндокринологии медицинских учреждений РФ.

Профессор Н. П. Гончаров пользуется заслуженным авторитетом среди специалистов в нашей стране и за рубежом. В 1981-1986 гг. он работал в штаб-квартире ВОЗ в Женеве, где возглавлял программу по развитию, стандартизации и контролю качества методов гормонального анализа. В настоящее время он является советником ВОЗ по программе гормонального анализа.

Поздравляя Н. П. Гончарова с юбилеем, коллектив Эндокринологического научного центра РАМН желает ему доброго здоровья, многих лет плодотворной деятельности, большого личного счастья.

УДК 616.1/.4:92 Дильман

Памяти профессора В. М. Дильмана



21 мая 1994 г. на 69-м году жизни скончался известный отечественный ученый профессор Владимир Михайлович Дильман.

Владимир Михайлович Дильман родился 19 июля 1925 г. в Днепропетровске, окончил в 1947 г. 1-й Ленинградский медицинский институт, работал сначала в лаборатории эндокринологии Института физиологии им. И. П. Павлова, а затем в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, где с 1965 г. он возглавлял лабораторию эндокринологии.

В. М. Дильман внес значительный вклад в развитие различных областей медицинской науки и создал ряд новых на-

учных направлений. К числу наиболее важных из них относятся разработка модели механизма климакса (совместно с В. Г. Барановым в 1949 г.), выдвижение идеи о первичной роли изменения порога чувствительности гипоталамуса в механизме развития старения и возрастной патологии (1958 г.), создание большого числа анагормонов (1961 г. и последующие годы). Им сформулированы положения о гиперандрогенезе, канкрофиллии, метаболической иммунодепрессии (1970–1973 гг.), создано представление о четырех моделях развития главных болезней человека, среди которых выделяется особо сформулированная и описанная В. М. Дильманом онтогенетическая модель развития болезней.

В. М. Дильман сформулировал принципиально новую модель развития болезней, согласно которой возрастная патология является результатом трансформации механизма развития организма в механизм старения и возникновения определенных болезней (включая, в частности, сахарный диабет II типа). Общность механизмов и определяет то, что "из многих сотен возможных болезней взрослого человека в процессе старения "выбираются" 6–10 болезней, которые определяют причины смерти каждого 85 человек из 100 в пожилом и среднем возрасте".

В. М. Дильман — автор 13 монографий и более 400 журнальных статей. Он — основатель большой школы, и его ученики и последователи продолжают работать в направлениях, созданных Владимиром Михайловичем.

Всех, кто знал Владимира Михайловича, поражали его эрудиция, широта интересов, оригинальность мышления и глубина анализа.

В. М. Дильман был и выдающимся клиницистом-эндокринологом широкого профиля. Им предложены оригинальные схемы лечения нарушений репродуктивной системы, жирового и углеводного обмена, методы метаболической реабилитации онкологических больных.

Со смертью В. М. Дильмана отечественная и мировая наука понесла большую утрату. Ученики Владимира Михайловича, коллеги, пациенты испытывают глубокую скорбь в связи с кончиной этого талантливого ученого, врача и замечательного человека.

Правление ассоциации эндокринологов Санкт-Петербурга

Сотрудники лаборатории эндокринологии НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова

САЙЗЕН®

СОМАТРОПИН ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО
И ПОДКОЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Serono

Свойства

Сайзен, который по своим характеристикам идентичен естественному человеческому гормону роста (соматотропину), получен с помощью методов генной инженерии на основе клеток млекопитающих. Наиболее важным эффектом при парентеральном введении Соматотропина является увеличение скорости роста, опосредованное Соматомедином-С (инсулино-подобным фактором роста).

Показания

- недостаток роста пациентов с неадекватной эндогенной секрецией гормона роста;
- недостаток роста пациентов с дисгенезией гонад (синдром Тернера).

Дозы и способ применения

Для получения соответствующего раствора сублимированное вещество препарата Сайзен растворяют в 0,5-1 мл прилагаемого растворителя (раствор хлорида натрия). Для инъекции следует забирать строго необходимое количество раствора, оставшийся раствор следует выбросить. После внесения растворителя необходимо осторожно, не встряхивая, вращать пузырек до полного растворения содержимого. Полученный раствор должен быть совершенно прозрачным. Если раствор мутный или содержит частицы нерастворенного вещества, то он не может быть использован для инъекции. Дозы и схемы введения Сайзена следует подбирать индивидуально для каждого пациента. При отсутствии других предписаний следует придерживаться следующих дозировок:

- 1) Недостаток роста вследствие неадекватной эндогенной секреции гормона роста
12 МЕ/кг м площади поверхности тела в неделю или 0,6 МЕ/кг массы тела в неделю. В случаях недостаточного ответа на лечение доза может быть увеличена до 20 МЕ/кг м площади поверхности тела или до 0,8 МЕ/кг массы тела в неделю. В некоторых индивидуальных случаях доза может быть еще более увеличена.
- а) Внутримышечное введение: Недельную дозу препарата следует разделить на три однократных введения (4 МЕ/кг м площади поверхности тела или 0,2 МЕ/кг массы тела), инъекции следует производить по вечерам
- б) Подкожное введение: Недельную дозу препарата следует разделить на 6-7 однократных введений (соответственно 2 или 1,7 МЕ/кг м площади поверхности тела) или на три введения (0,2 МЕ/кг массы тела)
- 2) Недостаток роста у пациентов с дисгенезией гонад (синдром Тернера)
18 МЕ/кг м площади поверхности тела или 0,6-0,7 МЕ/кг массы тела в неделю. На втором году лечения дозы могут быть увеличены до 24 МЕ/кг м площади поверхности тела в неделю или 0,8-1 МЕ/кг массы тела в неделю. Недельную дозу препарата следует разделить на 7 однократных подкожных введений, соответственно по 2,6 МЕ/кг м площади поверхности тела или 0,09-0,1 МЕ/кг массы тела. Инъекции желательно производить в вечернее время. В некоторых случаях у пациентов с синдромом Тернера может возникнуть необходимость в увеличении доз даже на первом году лечения для увеличения скорости роста. Лечение следует прекратить при достижении пациентом роста, достаточного для взрослого человека или при закрытии эпифизов трубчатых костей.

Противопоказания

Сахарный диабет следует считать относительным противопоказанием для лечения Сайзен. Пациенты с сахарным диабетом должны проходить лечение Сайзен под строгим медицинским наблюдением и при постоянном лабораторном контроле. Прием Сайзена противопоказан при беременности и в период лактации. Сайзен не следует использовать в случаях, когда имеется прогрессирующая опухоль головного мозга, являющаяся основным заболеванием, обуславливающим низкорослость.

Предостережения

Лечение следует проводить при постоянном медицинском контроле. Пациенты с недостаточностью гормона роста, возникшей вследствие внутричерепных повреждений, должны проходить регулярные обследования на предмет прогрессирования или рецидива основного заболевания. Возможное возникновение гипотиреоза в процессе лечения Сайзен. Следует корректировать введением тиреотропного гормона для обеспечения достижения эффекта в

увеличении роста. В результате многочисленных подкожных инъекций в одно и то же место возможно возникновение атрофии подкожной жировой клетчатки. Во избежание этого следует ежедневно менять место подкожного введения.

Побочные эффекты

В процессе лечения Сайзен. у 3 из 266 пациентов (217 впервые получавшие лечение и 49 - повторно) с недостаточностью эндогенной секреции гормона роста, а также у 1 из 84 пациентов с синдромом Тернера, отмечено образование антител к Сайзену (около 1%). Эти антитела не оказывали никакого ингибирующего действия на процесс роста. У пациентов, которые проходили лечение в течение 4 лет, не обнаруживалось образования антител на протейны клеток реципиента в сыворотке крови. При лечении гипотрофическим гормоном роста у некоторых пациентов отмечалось образование антител к гормону роста, но в последствии при смене его на Сайзен уже через несколько месяцев они показывали отрицательные результаты на присутствие антител. В редких случаях низкорослости вследствие делеции (потери участка хроматиды) гена гормона роста часто наблюдается образование ингибирующих антител во время лечения гормоном роста. В клинических исследованиях, когда Сайзен вводился детям с недостаточностью гормона роста, местные реакции в области инъекции, такие как: болезненность, опухание, покраснение и припухлость, встречались редко.

Передозировка

Случаев острой передозировки отмечено не было. Однако превышения рекомендуемых доз способны вызывать побочные эффекты. На начальных этапах передозировка может приводить к возникновению гипогликемии, а в дальнейшем к гипергликемии. Длительные инъекции избыточных доз препарата могут привести к возникновению симптомов акромегалии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Сопутствующее лечение с применением глюкокортикоидов способно ингибировать эффект на применение Сайзена и не должно проводиться в дозах, превышающих 10-15 мг/кг м площади поверхности тела глюкокортикоидов (в пересчете на гидрокортизон), при одновременном лечении Сайзен. Сопутствующее лечение с использованием неандрогенных стероидов показало увеличение скорости роста.

Несовместимость с другими лекарственными средствами

До настоящего времени не отмечено случаев несовместимости Сайзена с другими фармацевтическими средствами.

Хранение

Сублимированное вещество препарата Сайзен следует хранить при охлаждении до 2-8°С и не следует использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. При разведении, полученный раствор вещества в растворе хлорида натрия следует использовать немедленно. Оставшийся после использования раствор следует выбросить.

Упаковка

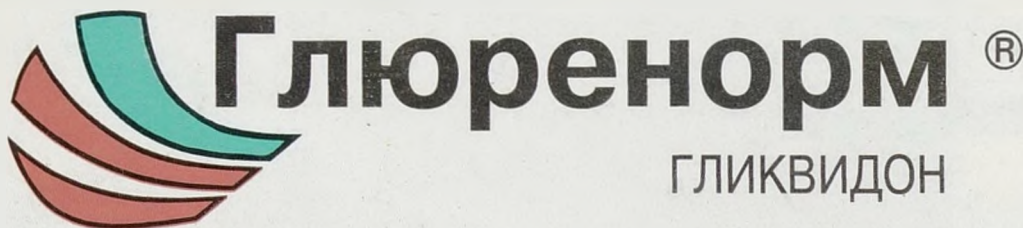
Сайзен поставляется в пузырьках, содержащих 4 МЕ сублимированного вещества, вместе с ампулами, содержащими 1 мл растворителя. Имеются следующие виды упаковок:

- коробки с одним пузырьком препарата + одна ампула растворителя;
- коробки с тремя пузырьками препарата + три ампулы растворителя;
- коробки с 10 пузырьками препарата + 10 ампул растворителя.

ЛЕКАРСТВО СЛЕДУЕТ ХРАНИТЬ В МЕСТАХ,
НЕДОСТУПНЫХ ДЛЯ ДЕТЕЙ!

АПЕС-СЕРОНО Н.В.
МОСКОВСКОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО
РОССИЯ 119881 МОСКВА
УЛИЦА ЕЛАНСКОГО, ДОМ 2, ОФИСЫ 359-364
Телефон: 095/248-65-41 Факс: 095/956-29-23

АПЕС-СЕРОНО Н.В.
КИЕВСКОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО
УКРАИНА 252680 КИЕВ
УЛИЦА ДЕГТЯРЕВСКАЯ, ДОМ 31
Телефон: 044/213-97-75 Факс: 044/213-25-61



**Получив глюренорм, Вы имеете препарат,
наилучшим образом отвечающий требованиям
Международной федерации по сахарному диабету**

Глюренорм оказывает кратковременное действие

Для больного это означает:

- ☐ Исключение риска гиперинсулинизации
- ☐ Очень низкую частоту гипогликемии
- ☐ Особенно важно:
исключение длительной гипогликемии

Поэтому это самое хорошее средство для первичного лечения

Глюренорм практически не выводится из организма через почки

- ☐ Никаких ограничений при лечении больных,
страдающих сахарным диабетом
на фоне почечной недостаточности

Поэтому возможно лечение пациентов и с почечными заболеваниями

Дозировка:

Диапазон для Глюренорма очень широк, он может достигать от 1 до 6 таблеток в день. Международный опыт показывает, что состояние подавляющего числа пациентов может быть стабилизировано дозой до 3 таблеток в день. Чаще всего Глюренорм дается от 1 до 2 раз в день. Новые пациенты должны начинать лечение с одной таблетки в день, в то время как пациенты, прошедшие лечение другими антидиабетическими средствами, должны начинать прием Глюренорма с дозы, эквивалентной предыдущей. Возможно, затем понадобится коррекция дозы в зависимости от степени метаболического контроля.

Форма выпуска:

Таблетки по 30 мг, в упаковке по 60 штук.

**Boehringer
Ingelheim**



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
3й Хорошевский проезд, 3/1
Телефон: 941-11-16, 941-29-93
Телефакс: 941-11-00
Телекс: 413-828 bimos 54