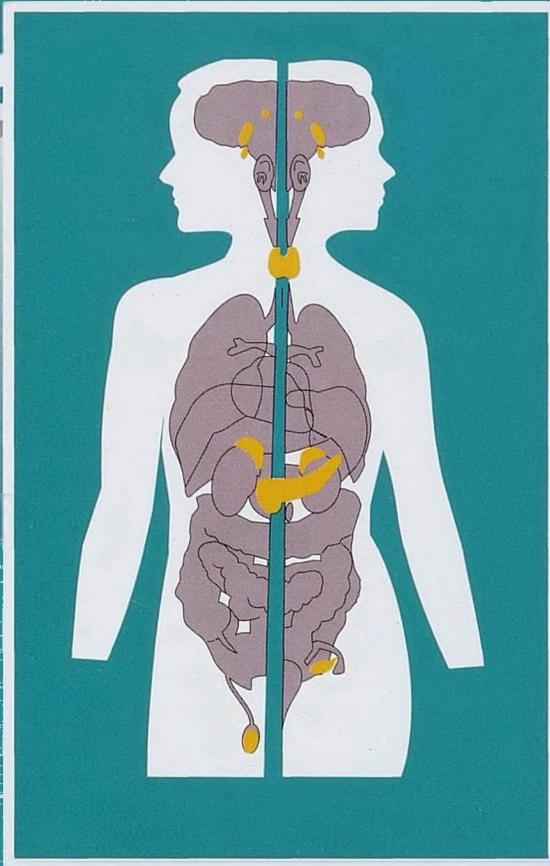


43.09.96



2
1749339

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2.96

Том 42

Министерство здравоохранения
и медицинской промышленности
Российской Федерации
Эндокринологический
научный центр РАМН

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 42

март—апрель

2 • 1996

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

Материалы, опубликованные в журнале,
выборочно публикуются журналом
"Neuroscience and Behavioral Physiology".

С 1995 г. журнал является членом
Европейской ассоциации научных
редакторов (EASE).

Индекс 71462

для индивидуальных подписчиков

Индекс 71463

для предприятий и организаций

АДРЕС РЕДАКЦИИ

117819, Москва, ГСП-7, Научный проезд, 6

Издательство "Медицина"

Тел. (095) 120-40-33

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*

Научные редакторы *Е. И. Адамская,*

М. Б. Анциферов, Л. Я. Рожинская

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели.

Редактор *Н. К. Гришина*

Художественный редактор *М. Б. Белякова*

Корректор *А. М. Шувалова*

Компьютерная верстка *А. В. Чирков*

Сдано в набор 29.12.95.

Подписано в печать 9.02.96.

Формат 60 × 88¹/₈

Печать офсетная

Усл. печ. л. 6,86

Усл. кр. отт. 8,82

Уч. изд. л. 7,37

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство "Медицина", Москва, 101000,
Петроверигский пер., 6/8

Журнал издается в традиционной
и электронной версиях.

Оригинал-макет и электронная версия

изготовлены в компании

ЭЛЕКТРОНИНФОРМ,

тел., факс (095) 120-80-82

Отпечатано в Италии

ISSN 0375-9660.

Пробл. эндокринологии. Т. 42. 1996. № 2. 1-48.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)

БАБИЧЕВ В. Н.

БЕЛКИН А. И.

БУЛАТОВ 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.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)

АКМАЕВ И. Г. (Москва)

в-на-Дону)

г)

ква)

П 49339



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 1996

СОДЕРЖАНИЕ

Передовая

- Панков Ю. А. Пептидные гормоны и современные проблемы биотехнологии 3

Клиническая эндокринология

- Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш., Уханова Т. Ю., Рындина М. Г., Дедов И. И. Глюренорм при диабетической нефропатии: влияние на функциональное состояние почек и эндотелий сосудов 8а
- Жук Е. А., Галенок В. А., Селезнева Н. И., Анисимова Т. А., Мефодьева Т. А. Опыт применения общеевропейской программы "Диабкэа" ("Diabcare") у больных сахарным диабетом в Новосибирске 11
- Мельчинская Е. Н., Громнацкий Н. И., Вишневецкий В. И. Влияние финоптина на электролитный обмен у больных сахарным диабетом с гипертонической болезнью 13
- Соколов Е. И., Заев А. П., Оляха Р. П., Морозова Т. П., Жижина С. А., Королевская Л. И. Поражение миокарда при сахарном диабете по данным эхокардиографии 15
- Зыкова Т. А., Фефилов А. Л., Цыганова О. А., Мартюшова Н. А., Суханова О. Н., Зыкова С. Н. Скрининг зоба у лиц молодого возраста: роль ультразвукового исследования 17
- Мазеркина Н. А., Тюльпаков А. Н., Горелышев С. К., Петеркова В. А., Булатов А. А., Елизарова Г. П., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Панкова С. С. Краниофарингиома у детей: феномен ускоренного роста после операции при недостаточности соматотропного гормона 20
- Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Опыт применения рекомбинантного гормона роста нордитропина при соматотропной недостаточности у детей 25
- Касаткина Э. П., Самсонова Л. Н., Кушлинский Н. Е., Лякина Л. Т. Андрогенрецепторная активность у больных с ложным мужским гермафродитизмом (критический анализ методов исследования) 29

Заметки из практики

- Куряева Т. Л., Ремизов О. В., Архипов Б. А., Дедов И. И. Телеангиэктазии, атаксия, гипермобильный синдром, гипертрофическая кардиомиопатия и сахарный диабет — новый синдром? 32

Экспериментальная эндокринология

- Гончаров Н. П., Кация Г. В., Бутнев В. Ю., Горлушкин В. М. Влияние нового эфира тестостерон-буциклата пролонгированного действия на сперматогенез и эндокринную функцию стероидсекретирующих желез у самцов павианов гамадрилов 34
- Гончарова Н. Д., Мхитарова Л. А. Гормональная функция половых желез и надпочечников у обезьян в разные возрастные периоды 37

Обзоры

- Караченцев А. Н., Сергеев П. В., Матюшин А. И. Гестагены и сердце 42

Рецензии

- Лукьянчиков В. С. М. И. Неймарк, А. П. Калинин. Анестезия и интенсивная терапия в эндокринной хирургии 45

CONTENTS

Editorial

- Pankov, Yu.A. Peptide hormones and modern problems of biotechnology 3

Clinical Endocrinology

- Shestakova, M.V., Shamkhalova, M.Sh., Ukhanova, T.Yu., Ryndina, M.G., Dedov, I.I. Glurenorm in diabetic nephropathy: Effect on renal function and vascular endothelium 8a
- Zhuk, Ye.A., Galenok, V.A., Selezneva, N.I., Anisimova, T.A., Mefodyeva, T.A. Experience gained with application of the All-European program "Diabcare": Summing up the studies and treatment of diabetics in Novosibirsk 11
- Melchinskaya, Ye.N., Gromnatsky, N.I., Vishnevsky, V.I. Finopitin effect on electrolyte metabolism of diabetics with essential hypertension 13
- Sokolov, Ye.I., Zayev, A.P., Olkha, R.P., Morozova, T.P., Zhizhina, S.A., Korolevskaya, L.I. Myocardial involvement in diabetes mellitus: Echocardiography data 15
- Zykova, T.A., Fefilov, A.L., Tsyganova, O.A., Martyushova, N.A., Sukhanova, O.N., Zykova, S.N. Screening of young subjects for goiter: Role of ultrasonic examinations 17
- Mazerkina, N.A., Tyulpakov, A.N., Gorelyshev, S.K., Peterkova, V.A., Bulatov, A.A., Yelizarova, G.P., Goncharov, N.P., Kolesnikova, G.S., Pankova, S.S. Craniopharyngioma in children: Accelerated growth phenomenon after surgery for somatotrophic hormone insufficiency 20
- Dedov, I.I., Tyulpakov, A.N., Peterkova, V.A., Goncharov, N.P., Kolesnikova, G.S. Norditropin, a recombinant growth hormone, in the treatment of children with somatotrophic insufficiency 25
- Kasatkina, E.P., Samsonova, L.N., Kushlinsky, N.Ye., Lyakina, L.T. Androgen-receptor activity in patients with false male hermaphroditism: A critical review of methods of investigation 29

Clinical Notes

- Kurayeva, T.L., Remizov, O.V., Arkhipov, B.A., Dedov, I.I. Telangiectasias, ataxia, hypermobile syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and diabetes mellitus: A new syndrome? 32

Experimental Endocrinology

- Goncharov, N.P., Katsiya, G.V., Butnev, V.Yu., Gorlushkin, V.M. The effect of new long-acting testosterone bucyclate ester on the spermatogenesis and endocrine function of steroid-secreting glands in male Papio hamadryas 34
- Goncharova, N.D., Mkhitarova, L.A. Hormonal function of the sexual glands and adrenals in monkeys of different age 37

Review of Literature

- Karachentsev, A.N., Sergeev, P.V., Matyushin, A.I. Gestagens and heart 42

Book Review

- Lukyanichikov, V.S. M.I. Neimark, A.P. Kalinin. Anesthesia and Intensive Care in Endocrine Surgery 45

Госуд. Центр. Медицинская
Библиотека
Министерства Здравоохранения СССР

1749339

© Ю. А. ПАНКОВ, 1996

УДК 615.357:577.175.829].012:577.212.3

Ю. А. Панков

ПЕПТИДНЫЕ ГОРМОНЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОТЕХНОЛОГИИ

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

Исследование пептидных гормонов — бурно и динамично развивающаяся во всем мире область биологии, тесно связанная с последними достижениями фундаментальной науки и медицинской практикой. На изучение пептидных гормонов большое влияние оказали последние крупные события в науке. В середине 70-х годов благодаря классическим исследованиям F. Sanger и соавт. [19], А. М. Maxam и W. Gilbert [14,15] были разработаны эффективные методы секвенирования нуклеотидных последовательностей ДНК. Позднее это событие стало называться революцией в молекулярной биологии. Вместе с существовавшими методами клонирования фрагментов нуклеотидных последовательностей в плаزمиды и фагах они позволили разработать современную методологию рекомбинантных ДНК, которая легла в основу бурно развивающихся сейчас генно-инженерной биотехнологии, биоорганической химии, молекулярной генетики, микробиологии, вирусологии и ряда других научных дисциплин. Последние достижения молекулярной биологии чрезвычайно ускорили весь процесс научного познания и сделали реальностью, например, разработку таких глобальных научных программ, как исследование полной нуклеотидной последовательности генома человека. Не будет преувеличением сказать, что за истекшие 20 лет биологическая наука накопила больше экспериментальных данных, чем за весь предыдущий период своего развития. В настоящее время 70—80% исследований в передовых странах мира выполняется с использованием методов молекулярной биологии, которые сейчас позволяют в течении 1 года решать такие научные задачи, на которые раньше приходилось затрачивать десятилетия. С помощью новых методов устанавливается структура генов белков, выполняющих различную функцию. Стало обычным явлением определение первичной структуры белков путем не прямого исследования их аминокислотной последовательности, а изучения структуры кодирующих их генов. Новая научная информация о нуклеотидных и аминокислотных последовательностях накапливается с такой скоростью, что анализ и осмысление новых данных часто запаздывают. Поэтому создаются мировые компьютерные банки (базы) данных о структуре нуклеиновых кислот и белков, которые пока охватывают не более 10—15% всех существующих в природе нуклеотидных и аминокислотных последовательностей. Таким образом, у специалистов по молекулярной биологии сохраняется широкое поле деятельности для будущих ис-

следований. На основе быстро накапливающихся научных данных складывается представление, что материальной основой всего живого являются комплексы или ансамбли уникальных высокоорганизованных нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, которые постоянно воспроизводятся, а затем распадаются. Несмотря на чрезвычайное разнообразие форм живых организмов, единой их субстратной основой являются нуклеиновые кислоты и белки. При этом пространственная конфигурация нуклеотидных последовательностей (генома) не отличается большим разнообразием (обычно это известная двойная спираль Уотсона и Крика или структура типа клевого листа тРНК и некоторые другие), и основная функция нуклеиновых кислот заключается в кодировании структуры и запуске биосинтеза белков. В отличие от нуклеиновых кислот аминокислотные последовательности белков проявляют значительно большее разнообразие пространственной организации, они способны принимать практически любые формы, выполнять различные функции и в полной мере определять фенотип живого организма, его внешний вид и характер жизнедеятельности. Таким образом, жизнь действительно является "существованием и воспроизведением нуклеотидных и аминокислотных последовательностей" и прекращается, когда прекращают свое существование и воспроизведение нуклеиновые кислоты и белки, характерные и специфичные для каждого вида живого организма [16].

Ниже представлен неполный перечень открытых к настоящему времени белков, имеющих разнообразную пространственную организацию и выполняющих разные биологические функции:

- Ферменты — самая большая группа известных белков
- Рецепторы
- Ионные каналы
- Сократительные белки
- Регуляторы экспрессии генов
- Факторы трансляции
- Гемопротейны
- Антитела
- Цитокины
- Мембранные белки
- Ядерные белки
- Белки рибосом
- Белки крови
- Белковые гормоны

Они всесторонне исследованы с помощью методов рекомбинантных ДНК, установлена их первичная, а в ряде случаев третичная структура, изучена структура кодирующих их генов.

Поскольку белки и пептиды выполняют разные функции, то совершенно естественно, что среди них имеется специальная группа белков-ре-

Пептидные гормоны

Гипоталамус	Поджелудочная железа	Желудочно-кишечный тракт
Кортиколиберин	++ Инсулин	Гастрин
Гонадолиберин	+ Глюкагон	Секретин
Тиролиберин	Вазоактивный интестинальный пептид	Холецистокинин
Соматолиберин	Глюкагоноподобные пептиды	
++ Соматостатин		
Гипофиз	Гонады	Сердце
++ Окситоцин	Релаксин	Натрийуретический гормон
Вазопрессин	Ингибин	
Меланоцитстимулирующий гормон	Активин	Плацента
+* Кортикотропин	Антимюллеров гормон	Плацентарный лактоген
+* Липотропин	Парашитовидные железы	Хорионический гонадотропин
+* β -Эндорфин	Паратгормон	
+++ Гормон роста	Щитовидная железа	Ростовые факторы
+++ Прولاктин	+ Кальцитонин	Инсулиноподобные ростовые факторы
* Лютеинизирующий гормон		Эпидермальный ростовой фактор
Фолликулостимулирующий гормон	Надпочечники	Фактор роста нервов
Тиреотропный гормон	Энкефалины	Фактор роста из тромбоцитов
Тимус		Фактор роста фибробластов
Гормоны тимуса		

* — пептидные гормоны, аминокислотная последовательность отдельных представителей которых была изучена в России; + + — соответственно гормоны, изучавшиеся и полученные в России с использованием рекомбинантной биотехнологии.

гуляторов, выполняющих функцию регуляции обмена веществ и других процессов жизнедеятельности. К этой группе относятся пептидные и белковые гормоны.

Представляется неполный перечень известных к настоящему времени пептидных гормонов.

Здесь нет фактора некроза опухолей, фактора роста тимоцитов и др., указана только 1/6 часть гормонов желудочно-кишечного тракта, не полностью приведены гормоны гипоталамуса и т. д. Все гормоны достаточно хорошо изучены, они получены методами рекомбинантных ДНК, многие из них нашли применение в медицинской практике, поэтому нет необходимости на них подробно останавливаться. Может быть, наименее известными из перечисленных гормонов является сравнительная новая группа белковых гормонов гонад (яичников и семенников). Среди них релаксин, по химической структуре сходный с инсулином. Как и инсулин, он состоит из двух цепей А и В, соединенных двумя дисульфидными мостиками [8,20]. Несмотря на сходство химического строения релаксина и инсулина, биологическая функция релаксина совсем другая. Релаксин расслабляет лонное сочленение и играет важную роль при родах, кроме того, он влияет на развитие молочных желез [4]. Как и инсулин, он синтезируется в виде высокомолекулярного белкового предшественника — прорелаксина, в котором цепи А и В соединены друг с другом С-пептидом [6], и активный релаксин образуется в результате протеолитического расщепления белкового предшественника. Однако С-пептид в прорелаксине в отличие от С-пептида проинсулина не только соединяет цепи А и В, но может нести и самостоятельную, пока неизвестную, функциональную нагрузку [2].

В эту группу входят также ингибины, активины и так называемый антимюллеров гормон. Последние 3 соединения составляют особое семейство крупномолекулярных белковых гормонов и

проявляют некоторые общие черты химического строения. По химической структуре и биологической активности их относят к группе трансформирующего ростового фактора β (ТРФ- β). В обычных экспериментах ТРФ- β подавляет рост нормальных и злокачественных эпителиальных клеток, но стимулирует пролиферацию клеток соединительной ткани. Молекулы ингибинов, активинов и ТРФ- β состоят из двух субъединиц, соединенных друг с другом дисульфидными мостиками, что отличает эти вещества от гипофизарных гормонов (ЛГ, ФСГ и ТТГ), в которых α - и β -субъединицы соединяются нековалентными связями. Субъединицы активинов и ингибинов синтезируются в виде высокомолекулярных предшественников и занимают в них С-концевое положение. Обнаружено два вида ингибинов, которые различаются только структурой β -субъединиц (β_A и β_B), но имеют одинаковую α -субъединицу, состоящую из 130 аминокислотных остатков [13]. Ингибины тормозят биосинтез и секрецию гипофизом ФСГ, но не влияют на секрецию ЛГ.

Активины в отличие от ингибинов стимулируют секрецию гипофизом ФСГ, но также не влияют на секрецию ЛГ. Активины не являются гетеродимерами, в них нет α -субъединицы, их молекула состоит из 2 β -субъединиц, связанных дисульфидными мостиками и состоящих каждая из 115 аминокислотных остатков. Обнаружены 2 формы активинов: активин, содержащий 2 одинаковые β_A -субъединицы [21], и активин, содержащий 2 разные β -субъединицы — β_A - и β_B [12]. Гомология аминокислотных последовательностей β_A и β_B -субъединиц составляет 70%. Аналогичную структуру имеет ТРФ- β , который, помимо того что обладает своей обычной активностью как ростовой фактор, так же, как и активин, способен стимулировать секрецию ФСГ.

Антимюллеров гормон вызывает деградацию (исчезновение) мюллеровых протоков у плодов

мужского пола. В плодах женского пола мюллеровы протоки трансформируются впоследствии в фаллопиевы трубы, матку и верхнее влагалище. Интересна история открытия и изучения антимюллерова гормона. В 1950 г. французский физиолог А. Jost [10] впервые обнаружил, что андрогены (мужские половые стероидные гормоны) не способны вызывать исчезновение мюллеровых протоков при введении экспериментальным животным, и высказал предположение, впоследствии подтвержденное экспериментально, что текстулы плода должны вырабатывать другой гормон, который способен вызывать подавление развития и регрессию мюллеровых протоков, формирующихся в плодах независимо от пола при отсутствии гонад [11]. Достаточно полно антимюллеров гормон был изучен позднее учениками А. Jost в сотрудничестве с другими исследователями с использованием методов рекомбинантных ДНК [9]. В отличие от других представителей семейства ТРФ- β , которые выщепляются из высокомолярных неактивных белковых предшественников с освобождением биологически активных полипептидов, синтезирующийся антимюллеров гормон не содержит в своей пептидной цепи дуплетов основных аминокислот: лизина и аргинина, по которым обычно происходит расщепление белковых предшественников гормонов, и цельная молекула антимюллерова гормона проявляет высокую биологическую активность. Биологическая функция антимюллерова гормона не ограничивается только его действием на мюллеровы протоки, так как его секреция начинается раньше и продолжается длительное время после завершения регрессии мюллеровых протоков. Кроме того, он секретируется не только семенниками, но и яичниками, а также обнаруживает ряд других влияний на репродуктивные процессы [9].

Пептидные гормоны выполняют различные функции и занимают ключевые позиции в эндокринной регуляции. Они вырабатываются такими эндокринными железами, как гипоталамус и гипофиз, которые иногда называют эндокринным мозгом, поскольку они с помощью пептидных гормонов контролируют деятельность периферических эндокринных органов, секретирующих в кровь нелепидные, стероидные и тиреоидные гормоны. Важная роль пептидных гормонов, возможно, связана с тем, что они относятся к информационным биополимерам и лучше других химических соединений в организме приспособлены к переносу информации и сигналов, которые лежат в основе всех процессов регуляции и управления. История исследования информационных биополимеров, начавшаяся сравнительно недавно, естественным образом распадается на две эпохи. Первая эпоха — изучение первичной структуры (аминокислотной последовательности) белков — началась с установления химической структуры инсулина в 1953 г. в классических работах F. Sanger [17,18] и закончилась в середине 70-х годов, когда были разработаны методы определения нуклеотидных последовательностей [14,15,19], что ознаменовало начало новой эры — эры исследования генов, продолжающейся до настоящего времени.

Следует заметить, что отечественная наука не проявила большого интереса к изучению первичной структуры белковых гормонов, хотя в ряде учреждений были исследованы аминокислотные последовательности большого количества других белков. На схеме звездочками помечена только часть пептидных гормонов, первичная структура отдельных представителей которых была изучена в Эндокринологическом научном центре РАМН [16]. Другие научные учреждения страны практически проигнорировали бурный период изучения пептидных гормонов на уровне аминокислотных последовательностей. Несколькое большее внимание отечественная наука оказала изучению пептидных гормонов методами рекомбинантных ДНК. На схеме одним крестиком помечены гормоны, которых отечественная генно-инженерная биотехнология коснулась только частично, один раз и мимоходом, двумя крестиками — разработки, которые закончились созданием генно-инженерных продуцентов, приемлемых для налаживания биотехнологического производства. Как видно, их совсем немного и, следовательно имеется довольно широкое и свободное поле деятельности для отечественных специалистов в изучении пептидных гормонов. Чем же было вызвано такое невнимание нашей науки к пептидным гормонам? Мы пришли к выводу, что оно обусловлено чрезвычайно высокой и жесткой конкуренцией исследователей в этой области в мире. Белковые гормоны, пожалуй, самая популярная, самая быстро развивающаяся область современной молекулярной биологии. В ней все свободные ниши заполняются очень быстро. От скорости исследований в современной молекулярной эндокринологии просто захватывает дух, и для наших ученых в этой сфере практически не остается места. Спокойнее работать в других областях. Большое внимание к пептидным гормонам, возможно, связано с их довольно широким использованием в качестве лекарственных средств.

Если, как уже отмечалось, "жизнь есть существование и воспроизведение нуклеотидных и аминокислотных последовательностей" [16], то совершенно естественно, что нарушение экспрессии некоторых генов и как следствие прекращение биосинтеза соответствующих пептидных гормонов должны приводить к патологии. Классическим примером такой патологии является инсулинзависимый сахарный диабет. У больных диабетом действительно прекращается экспрессия гена инсулина и возникают все связанные с этим нарушения обмена веществ. Кроме того, нарушение экспрессии генов белковых гормонов приводит к расстройству репродуктивной функции, возникновению патологических процессов в нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других системах. Поэтому пептидные гормоны находят все большее применение в медицине в форме заместительной терапии, а в будущем их использование в качестве лечебных средств будет постоянно расширяться. В связи с этим совершенно естественно, что наряду с большим количеством других белков гормоны стали одним из главных объектов исследования специалистов в области биотехнологии.

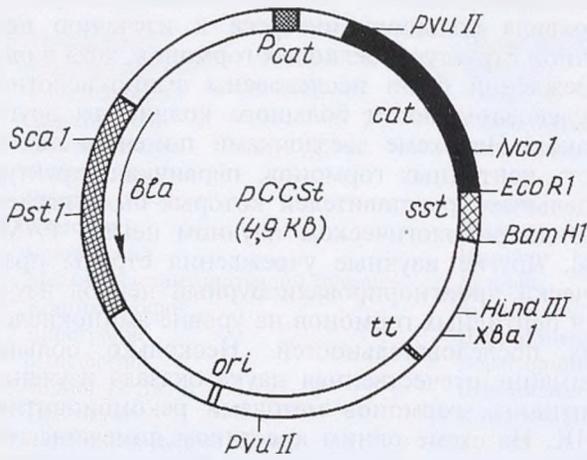


Рис. 1. Схема рекомбинантной плазмиды, обеспечивающей синтез соматостатина в *E. coli*.

P_{cat} — промотор гена *cat*; *cat* — ген хлорамфениколацетилтрансферазы; *ssr* — ген соматостатина; *bla* — ген устойчивости к ампициллину; *tt* — терминатор транскрипции фага λ ; *ori* — участок начала репликации плазмиды; *Pst*I, *Sca*I, *Bam*HI, *Xba*I, *Eco*RI, *Nco*I, *Pvu*II, *Hind*III — сайты рестриктаз.

Как известно, первым пептидом, открывшим новую эру рекомбинантной ДНК-биотехнологии, стал пептидный гормон соматостатин, полученный генно-инженерным способом в классической работе К. Itakura и соавт. в 1977 г. [7]. Эту дату принято считать началом рекомбинантной биотехнологии. Соматостатин был одним из первых объектов исследования и в Эндокринологическом научном центре РАМН, где в 1993 г., примерно через 15 лет после работы К. Itakura и соавт. [7], в сотрудничестве со специалистами Института сельскохозяйственной биотехнологии РАСХН был создан генно-инженерный продуцент соматостатина [1]. Как известно, соматостатин является тетрадекапептидом и продуцируется в основном гипоталамусом и D-клетками поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. Он впервые был выделен из гипоталамуса овец в 1973 г., и его химическая структура установлена группой исследователей во главе с R. Guilleman [5]. За эти работы и за исследование тиролиберина R. Guilleman была присуждена Нобелевская премия. Соматостатин оказывает сильное ингибирующее действие на секрецию ряда гормонов, в том числе гормона роста, тиреотропина, глюкагона, а также на экзокринную функцию поджелудочной железы и желудка. Полифункциональность соматостатина создает хорошую основу для использования его при лечении различных эндокринных заболеваний, связанных с повышенной секрецией гормонов (акромегалия и др.), а также ряда болезней желудочно-кишечного тракта. Он широко применяется, в частности, при операциях на желудочно-кишечном тракте. Под названием "стиламин" соматостатин производится рядом фирм и используется в медицинской практике.

В наших работах генно-инженерный продуцент соматостатина создавался следующим образом: синтезированный химическим путем ген соматостатина клонировали в единой рамке считывания с геном хлорамфениколацетилтрансферазы (*cat*), так что части слитного белка были соединены через остаток метионина (рис. 1). Гибридный

ген *cat*-соматостатин экспрессировался под контролем собственного промотора гена *cat* или промотора триптофанового оперона. Гибридный белок накапливался в виде телец включения в количестве 20–30% общего белка клетки. После расщепления гибридного белка бромцианом соматостатин выделяли с использованием гель-фильтрации и обращенно-фазовой ВЭЖХ. Очищенный и ренатурированный соматостатин обладал специфической биологической и иммунологической активностью, свойственной природному соматостатину, и по всем исследованным параметрам соответствовал природному гормону [1].

В настоящее время перед учеными Эндокринологического научного центра РАМН стоит задача создать такой модифицированный генно-инженерный продуцент, который бы позволял выделять соматостатин из гибридного белка без использования ядовитых реактивов типа бромциана, и таким образом сделать всю процедуру получения рекомбинантного соматостатина более безопасной и технологичной.

Наряду с исследованием соматостатина специалисты Эндокринологического научного центра РАМН, конечно, не могли оставить без внимания такой интересный гормон, как инсулин. На основе созданной в центре клонотеки кДНК из инсулиномы человека была получена генно-инженерная конструкция, синтезирующая препроинсулин человека в составе гибридного белка в *E. coli* (рис. 2). Была установлена нуклеотидная последовательность кДНК и соответствующая ей аминокислотная последовательность препроинсулина [3]. Обнаруженные отдельные отклонения от структуры кДНК, опубликованной другими авторами, не оказывали влияния на аминокислотную последовательность препроинсулина человека. Полученный материал, так же как и материал многих других исследователей, может быть использован как основа для создания генно-инженерного продуцента и налаживания промышленного производства рекомбинантного инсулина человека. Наша конструкция в настоящий момент, возможно, не отличается большим совершенством

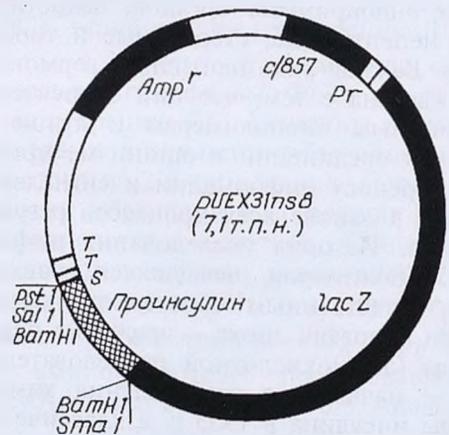


Рис. 2. Схема рекомбинантной плазмиды, обеспечивающей синтез проинсулина человека в *E. coli*.

Amp^r — ген устойчивости к ампициллину; *c/857* — температурно-чувствительный репрессор; *Pr* — промотор бактериофага λ ; *lac Z* — ген β -галактозидазы; *T* — окончание транскрипции; *S* — окончание трансляции; *Pst*I, *Sal*I, *Bam*HI, *Sma*I — сайты рестриктаз.

и требует дальнейшей доработки (в стране, несомненно, имеются более совершенные конструкции), но преимущество ее заключается в том, что на ее получение израсходовано примерно в 100 раз меньше финансовых средств, чем на аналогичные исследования других авторов.

Как известно, попытки создать генно-инженерный продуцент инсулина предпринимались многими коллективами в СССР и СНГ и достигнуты определенные успехи в этом направлении. Инсулин и гормон роста — наиболее привлекательные объекты для специалистов по рекомбинантной биотехнологии. Ряд фирм производят генно-инженерные инсулин и гормон роста, которые нашли широкое применение в медицинской практике. В нашей стране было несколько программ по налаживанию промышленного производства рекомбинантного гормона роста и инсулина человека. Были изготовлены опытные партии этих препаратов, они прошли доклинические и клинические испытания и зарегистрированы в качестве лечебных средств, но производство их в России так и не налажено. Причиной задержки являются часто непреодолимые трудности как объективного, так и субъективного характера. Отчасти это может быть обусловлено тем, что первоначальные научные разработки, положенные в основу налаживания, например, производства инсулина, далеко не всегда оказывались достаточно технологичными и их использование в промышленности всегда оставалось проблематичным. Ситуация усугублялась также отсутствием в России современной производственной базы, где можно было бы наладить выпуск рекомбинантного инсулина.

Другой момент, который часто оказывался решающим, — это позиция наших ведущих клиницистов, принимающих в итоге решение о том, какой инсулин лучше использовать в медицинской практике. Они, как правило, отдают предпочтение импортным препаратам, которые достаточно хорошо себя зарекомендовали во всем мире, но на закупку которых государство прямо или косвенно вынуждено затрачивать ежегодно примерно 125 млн. долларов. Простые расчеты показывают, что на деньги налогоплательщиков, которые расходуются на приобретение инсулина в течение 4 лет, можно было бы построить собственный завод по производству современных препаратов инсулина, который через 5 лет после ввода в строй в условиях рыночной экономики мог бы приносить прибыль. Вопрос о строительстве завода многократно ставился, но никогда не решался положительно. Создается впечатление, что нет особой заинтересованности в том, чтобы такой завод существовал. Многолетние наблюдения за историей развития производства инсулина в стране создают впечатление, что все наши многочисленные государственные программы по проведению научных исследований и разработке технологии получения инсулина преследовали только одну цель — израсходовать как можно больше финансовых средств, с тем чтобы они не принесли какого-либо практического результата, поскольку в противном случае поток финансирования на разработку инсулина мог бы иссякнуть.

Удивительно, что когда средства, вложенные в производство инсулина, не дали никакого результата, среди ведомств, выделивших эти средства, и ведомств, их израсходовавших, сохранилось полное спокойствие и удовлетворенность достигнутыми результатами. Вообще у нас создается очень интересная традиция оценивать эффективность и продуктивность научно-исследовательской деятельности не по качеству научной продукции, а по количеству израсходованных на нее финансовых средств. Чем больше институт потратил денег на научные исследования, чем больше он закупил оборудования и реактивов, тем лучше он работает. Это, вероятно, следствие существовавшего длительное время в нашей стране затратного типа экономики. Научные результаты, полученные при минимуме финансовых затрат, часто вообще не принимались во внимание и не рассматривались. Неизвестно, будет ли Россия когда-нибудь иметь собственный инсулин, решение этой проблемы по-прежнему остается призрачным, но жизнь уже ставит перед учеными новые задачи.

Следует помнить, что высокоочищенные препараты инсулина — не лучшее и далеко не самое эффективное средство лечения сахарного диабета, хотя они могут длительное время поддерживать жизнь больного. Как уже отмечалось, инсулинзависимый диабет возникает потому, что у больного в связи с поражением β -клеток перестает экспрессироваться ген, кодирующий и регулирующий биосинтез и секрецию пептидного гормона инсулина. Поэтому эффективной альтернативой терапии сахарного диабета путем ежедневных инъекций экзогенного инсулина могли бы стать создание искусственной генно-инженерной конструкции, которая бы полностью воспроизводила функционирование природного гена инсулина и обеспечивала бы поступление инсулина в организм в соответствии с физиологическими потребностями, и имплантация такой конструкции в поджелудочную железу или другие части тела человека. Только таким путем больного сахарным диабетом теоретически можно было бы действительно вылечить и превратить в здорового. Однако решение этой проблемы представляет значительные трудности из-за ограниченности и недостаточности наших знаний о механизмах функционирования и регуляции экспрессии природного гена инсулина, а также из-за трудностей создания генно-инженерной конструкции, которую организм человека воспринимал бы как "свою" и не отторгал как все чужеродное и опасное.

Сейчас много говорят о генотерапии, о ее возможностях для лечения больных, но нельзя исключить и другой принцип, другой подход к решению проблемы. Этот подход может ориентироваться на то, что все клетки человека в своем ядре уже содержат ген инсулина который в них не экспрессируется и "молчит". Если бы ученые знали, как "молчащие" природные гены заставить правильно функционировать и экспрессироваться в недифференцированных клетках, то мы существенно приблизились бы к решению поставленной задачи. Если бы мы узнали, по каким механизмам происходит дифференцирование клеток,

под влиянием каких регуляторных факторов эмбриональная клетка трансформируется β -клетку поджелудочной железы, каким образом "молчащий" во всех клетках ген инсулина начинает функционировать и экспрессироваться только в β -клетках и последние начинают секретировать инсулин в кровь, то это было бы большим прогрессом и крупным достижением на пути решения проблемы сахарного диабета.

Все эти сложные научные задачи вполне правомочно ставить и выдвигать в качестве предмета исследования в настоящее время, хотя свое решение они скорее всего найдут только в третьем тысячелетии. Однако разрабатывать и подвергать экспертной оценке научные проекты, нацеленные на разработку подходов к генотерапии диабета, следует уже сейчас. Будет очень жаль, если мы останемся в стороне от решения проблем генотерапии диабета из-за дефицита денежных средств и невнимания к этой проблеме министерских чиновников или израсходуем выделенные на нее средства с такой же эффективностью, как они были израсходованы на производство генно-инженерного инсулина. Разработка эффективной генотерапии сахарного диабета несравненно и многократно более сложная задача, чем получение рекомбинантного инсулина, и потребует для своего решения большего внимания. Хочется выразить надежду, что ответственные за это люди будут способны проявить необходимые для этого мудрость и дальновидность.

Беда нашей науки часто заключается в том, что мы бываем вынуждены экстренно включаться в разработку актуальной научной проблемы только тогда, когда она уже достаточно хорошо разработана в мире и ее актуальность стала очевидной для всех, и очень редко бываем инициаторами начала разработок новых, актуальных и пер-

спективных научных направлений, одним из которых в настоящее время могла бы стать генотерапия сахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпова С. К., Сазина Е. Т., Карасев В. С. и др. // Биоорг. химия. — 1993. — Т. 19, № 6. — С. 612—622.
2. Поздняков В. И., Папков Ю. А. // Биохимия. — 1985. — Т. 50, № 1. — С. 32—45.
3. Чехрапова М. К., Шувалова Е. П., Кутин А. М. и др. // Молекуляр. биол. — 1992. — Т. 26, № 3. — С. 596—600.
4. Bradshaw R. A., Niall H. // Trends Biochem. Sci. — 1978. — Vol. 3, N 12. — P. 274—278.
5. Brazeau P., Vale W., Burgus R. et al. // Science. — 1973. — Vol. 179, N 4068. — P. 77—79.
6. Hudson P., Haley J., John M. et al. // Nature. — 1983. — Vol. 301, N 5901. — P. 628—631.
7. Itakura K., Hirose T., Crea R. et al. // Science. — 1977. — Vol. 198, N 4321. — P. 1056—1063.
8. James R., Niall H., Kwok S., Bryant-Greenwood G. // Nature — 1977. — Vol. 267, N 5611. — P. 544—546.
9. Josso N., Cate R. L., Picard J. Y. et al. // Rec. Progr. Horm. Res. — 1993. — Vol. 48. — P. 1—59.
10. Jost A. // Gynecol. Obstetr. — 1950. — Vol. 49. — P. 44—60.
11. Jost A. // Rec. Progr. Horm. Res. — 1953. — Vol. 8. — P. 379—418.
12. Ling N., Ying S. V., Heno N. et al. // Nature. — 1986. — Vol. 321. — P. 779—782.
13. Manson A. J., Hayflick J. S., Ling N. et al. // Ibid. — 1985. — Vol. 318. — P. 659—663.
14. Maxam A. M., Gilbert W. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. P. 560.
15. Maxam A. M., Gilbert W. // Meth. Enzymol. — 1980. — Vol. 65. — P. 499—560.
16. Pankov Yu. A. // Sov. Med. Rev. B. Physicochem. Aspect Med. — 1991. — Vol. 2. — P. 109—145.
17. Sanger F., Tuppy H. // Biochem. J. — 1951. — Vol. 49. — P. 463.
18. Sanger F., Thompson E. O. P. // Biochem. J. — 1953. — Vol. 53. — P. 366.
19. Sanger F., Nicklen S., Coulson A. R. // Prog. natl. Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 5463—5467.
20. Schwabe C., McDonald J. K. // Science. — 1977. — Vol. 197, N 4306. — P. 914—915.
21. Vale W., River J., Ying S. Y. et al. // Nature. — 1986. — Vol. 321. — P. 776—778.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-06:616.61-085.252.349-036.8-07

М. В. Шестакова, М. Ш. Шамхалова, Т. Ю. Уханова, М. Г. Рындина, И. И. Дедов

ГЛЮРЕНОРМ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ: ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Глюренорм (гликвидон) является пероральным сахаропонижающим средством второго поколения из группы сульфонилмочевины. Этот препарат синтезирован и впервые применен в клинической практике для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета (диабета II типа) уже более 20 лет назад. В отличие от других препаратов глюренорм оказывает краткосрочное действие, что позволяет легко и быстро корригировать гипергликемию без опасения развития длительной гипогликемии [6]. Кроме того, глюренорм является единственным сахаропонижающим препаратом, который практически не выделяется почками [6] и, следовательно, должен быть безопасен при применении у больных с заболеваниями почек. Последнее свойство крайне важно для больных сахарным диабетом, поскольку у 40—45% из них развивается тяжелейшее осложнение — диабетическая нефропатия (ДН) [5].

Задачей нашей работы явилось изучение влияния глюренорма на функциональное состояние почек у больных сахарным диабетом II типа, имеющих различную степень выраженности ДН, а также исследование его воздействия на функцию эндотелия сосудов, поскольку именно сосуды микроциркуляторного русла являются основной мишенью при развитии поздних осложнений сахарного диабета.

Материалы и методы

Обследован 31 больной инсулиннезависимым сахарным диабетом в возрасте от 36 лет до 71 года с длительностью заболевания от 1 года до 35 лет. Из исследования были исключены больные, имеющие инфекцию мочевыводящих путей, мочекаменную болезнь или анамнестические указания на заболевание почек иного генеза (не связанного с диабетом).

Контрольной группой служили 8 здоровых добровольцев, у которых были исключены заболевания почек, артериальная гипертензия и наследственная отягощенность по сахарному диабету.

Из 31 больного, прошедшего полный курс обследования, 8 находились только на диетотерапии и служили группой сравнения, остальные 23 человека ранее получали медикаментозную терапию препаратами сульфонилмочевины группы глибенкламида (манинил), глипизид (минидиаб) или гликлазида (диабетон, предиан) и в целях исследования были переведены на монотерапию глюренормом (фирма "Boehringer Ingelheim", Австрия) в дозе от 30 мг (1 таблетка) до 120 мг (4 таблетки) в сутки в два приема.

Больные, получавшие лечение глюренормом, были разделены на 2 группы: 1-я группа (10 человек) — без лабораторных признаков поражения почек (отсутствие протеинурии, отеочного синдрома, артериальной гипертензии), 2-я группа (13 человек) — с наличием ДН (выраженная протеинурия, артериальная гипертензия; у 6 больных — умеренная степень хронической почечной недостаточности — ХПН, креатинин сыворотки крови до 200 мкмоль/л). Сравнительная характери-

стика больных этих групп по основным клинико-лабораторным показателям представлена в табл. 1.

Функциональное состояние почек оценивали по следующим параметрам: скорости клубочковой фильтрации — СКФ (ее определяли методом клиренса эндогенного креатинина, рассчитанного за сутки; полученные результаты соотносили со стандартной поверхностью тела — 1,73 м²); экскреции альбумина с мочой за сутки — альбуминурии (исследовали методом радиоиммунологического анализа с применением наборов фирмы "Cope", Финляндия); экскреции белка с мочой за сутки (стандартный метод с использованием сульфосалициловой кислоты).

Функциональное состояние сосудистого эндотелия оценивали по концентрации в плазме крови вазоактивных факторов эндотелия — эндотелина-1 (ЭТ-1) и простаглицина (ПГІ₂). Исследовали также синтез тромбоцитарного сосудосуживающего фактора — тромбосана (ТХ) А₂. Содержание ПГІ₂ определяли по его стабильному метаболиту 6-кето-ПГF₁, а ТХА₂ — по стабильному метаболиту ТХВ₂. Все три фактора (ЭТ-1, 6-кето-ПГF₁ и ТХВ₂) определяли методом радиоиммунологического анализа с применением наборов фирмы "Amersham" (Великобритания).

Качество компенсации углеводного обмена оценивали по величине гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}), определяемого хроматографическим методом с использованием микроколонок. В норме этот показатель составляет 8%. Все исследования проводили до лечения глюренормом, а также через 3 и 6 мес после назначения препарата.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных сахарным диабетом II типа, включенных в исследование

Показатель	Больные, получавшие диетотерапию (n = 8)	Больные, получавшие сахаропонижающие препараты	
		ДН (-) (n = 10)	ДН (+) (n = 13)
Пол (м/ж)	3/5	5/5	6/7
ИМТ, кг/м ²	26,2 ± 2,1	27,5 ± 2,7	27,9 ± 3,1
Возраст, годы	52,1 ± 4,6 (2)	55,2 ± 3,8	61,4 ± 2,8 (0)
Длительность диабета, годы	5,9 ± 1,9 (2)	4,6 ± 1,4 (2)	13,5 ± 2,6 (0, 1)
Hb A _{1c} , %	8,5 ± 0,3 (1, 2)	9,8 ± 0,6 (0, 2)	11,0 ± 0,7 (0, 1)
АД _{ср} , мм рт. ст.	100,2 ± 3,5 (2)	99,7 ± 4,4 (2)	110,6 ± 3,7 (0, 1)

Примечание. Здесь и в табл. 3 в скобках указаны группы обследованных, в сравнении с которыми установлены достоверные (p < 0,05) различия: 0 — больные, получавшие только диетотерапию, 1 — больные 1-й группы, 2 — 2-й группы, К — лица контрольной группы. ДН (-) и ДН (+) — соответственно отсутствие и наличие ДН. ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Влияние терапии глюренормом на функциональное состояние почек больных сахарным диабетом II типа

Показатель	Больные, получавшие диетотерапию (n = 8)	Больные, получавшие глюренорм		
		1-я группа (n = 10)	2-я группа	
			ХПН (-) (n = 7)	ХПН (+) (n = 6)
Креатинин крови, мкмоль/л:				
исходные данные	83,3 ± 4,4	73,0 ± 3,4	80,6 ± 8,9	158,7 ± 8,8
через 3 мес	83,0 ± 4,4	77,0 ± 5,1	83,9 ± 6,6	155,8 ± 10,0
через 6 мес	93,8 ± 3,5	84,4 ± 3,3	92,3 ± 7,6	142,5 ± 6,3
СКФ, мл/мин:				
исходные данные	114 ± 8	118 ± 10	76 ± 5	45 ± 3
через 3 мес	110 ± 5	115 ± 8	72 ± 6	51 ± 5
через 6 мес	100 ± 7	112 ± 5	104 ± 6*	70 ± 9*
Альбуминурия, мг/сут:				
исходные данные	48 ± 28	87 ± 36	-	-
через 3 мес	41 ± 19	80 ± 29	-	-
через 6 мес	99 ± 33	52 ± 12	-	-
Протеинурия, мг/сут:				
исходные данные	-	-	857 ± 128	1760 ± 262
через 3 мес	-	-	801 ± 130	1213 ± 220
через 6 мес	-	-	605 ± 98	1137 ± 182*

Примечание. Здесь и в табл. 3 звездочка — достоверное ($p < 0,05$) отличие от исходных показателей. ХПН (-) и ХПН (+) — соответственно отсутствие и наличие ХПН.

Результаты и их обсуждение

I. Влияние глюренорма на качество метаболического контроля

Больные контрольной группы, получавшие только диетотерапию, до начала исследования находились в состоянии компенсации углеводного обмена (уровень $Hb A_1$ в среднем составлял 8,5% при норме до 8%). Через 6 мес наблюдения эти больные по-прежнему находились в состоянии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена ($Hb A_1$ 8,8%), что не требовало назначения пероральных сахарпонижающих препаратов. У больных 1-й группы (ранее получавших пероральные сахарпонижающие препараты, не имевших поражения почек) исходное состояние метаболического контроля расценивалось как удовлетворительное (уровень $Hb A_1$ в среднем по группе составлял 9,8%). После замены терапии у этих больных на глюренорм и введения более строгого контроля диеты через 6 мес уровень $Hb A_1$, отражающий степень метаболического контроля, снизился до 8,8%. У больных 2-й группы, имевших выраженное поражение клубочкового аппарата почек, перевод на терапию глюренормом сопровождался стабилизацией углеводного обмена и значимым снижением уровня $Hb A_1$ — с 11 до 9,8% через 6 мес наблюдения ($p < 0,05$).

II. Влияние глюренорма на функциональное состояние почек

У больных контрольной группы, получающих диетотерапию, через 6 мес наблюдения отмеча-

лось двукратное увеличение альбуминурии (с 48 ± 29 до 99 ± 33 мг/сут), недостоверное вследствие больших колебаний индивидуальных значений альбуминурии. СКФ в этой группе больных имела тенденцию к снижению (со 114 ± 8 до 100 ± 7 мл/мин/ $1,73$ м²). У больных, получающих глюренорм, отмечалась тенденция к снижению микроальбуминурии в 1-й группе и протеинурии во 2-й (табл. 2). СКФ в процессе лечения практически не изменялась, а у больных, имевших выраженное поражение почек, лечение глюренормом сопровождалось даже некоторым увеличением СКФ (см. табл. 2).

Отдельно проанализирована группа больных с начальными проявлениями ХПН вследствие прогрессирования ДН (6 человек). В этой группе также отмечалось увеличение СКФ и снижение протеинурии (см. табл. 2).

III. Влияние глюренорма на вазоактивные факторы эндотелия

В процессе лечения глюренормом была оценена динамика концентрации в крови сосудосуживающих факторов — TXA_2 и ЭТ-1 и сосудорасширяющего фактора — PGI_2 .

У больных контрольной группы через 6 мес наблюдения концентрация PGI_2 в плазме крови практически не изменилась, в то время как концентрации TXA_2 и ЭТ-1 несколько повысились (табл.3). В группах больных, получавших лечение глюренормом, как у больных без клинических признаков поражения почек (1-я группа), так и у больных с выраженной ДН (2-я группа), через 6 мес лечения отмечалось значимое снижение содержания в плазме крови TXA_2 при стабильном содержании ЭТ-1 и PGI_2 (см. табл. 3).

Глюренорм является единственным препаратом из группы сульфонилмочевины, который на 95% выводится из организма через билиарную систему, и только на 5% — через почки [6]. Поэтому можно предположить, что даже в случае

Таблица 3

Влияние терапии глюренормом на содержание вазоактивных факторов в плазме крови

Показатель, пг/мл	Контрольная группа (n = 8)	Больные, получавшие диетотерапию (n = 8)	Больные, получавшие глюренорм	
			1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 13)
PGI_2:				
исходные данные	413 ± 101	391 ± 78	317 ± 93	323 ± 92
через 3 мес	-	422 ± 54	430 ± 76	384 ± 81
через 6 мес	-	484 ± 79	354 ± 53	328 ± 53
TXA_2:				
исходные данные	364 ± 95 (0, 1, 2)	124 ± 15 (К, 2)	169 ± 36 (К, 2)	990 ± 142 (К, 0, 1)
через 3 мес	-	151 ± 32	158 ± 40	427 ± 127*
через 6 мес	-	187 ± 29*	128 ± 46	463 ± 59*
ЭТ-1:				
исходные данные	1,3 ± 0,3 (2)	1,4 ± 0,1 (2)	1,7 ± 0,2	2,1 ± 0,2 (К, 0)
через 3 мес	-	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,2
через 6 мес	-	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3	2,0 ± 0,2

выраженного снижения функции почек (что нередко наблюдается у больных сахарным диабетом) риск отрицательного воздействия препарата на почки, его накопления в крови и развития длительной гипогликемической реакции практически исключен. Однако нам встретились лишь единичные исследования, в которых целенаправленно изучалось воздействие глюренорма на функциональное состояние почек, причем без учета стадии ДН [1].

При детальном исследовании функционального состояния клубочкового аппарата почек мы выявили, что у больных, не имеющих диабетического поражения почек или имеющих лишь начальную стадию ДН (микроальбуминурию), СКФ на фоне лечения глюренормом практически не изменялась, а экскреция альбумина с мочой имела тенденцию к снижению. В то же время у больных с выраженной ДН (даже на стадии начальной ХПН) лечение глюренормом в течение 6 мес сопровождалось не только снижением протеинурии, но и значимым увеличением СКФ. Оба эти эффекта (снижение протеинурии и повышение СКФ) свидетельствуют об улучшении функционального состояния почек. Не вызывает сомнений, что оба эти эффекта были прямо или косвенно связаны с лечением глюренормом, поскольку у больных контрольной группы, получавших только диетотерапию, за 6 мес наблюдения отмечалась обратная тенденция — повышение альбуминурии и некоторое (недостовверное) снижение СКФ.

Оставалось неясным, каким же образом (посредством каких механизмов) глюренорм оказывает положительное воздействие на почки. Прямое влияние глюренорма на почки, по-видимому, исключено, поскольку препарат не выводится почками и, следовательно, не вступает в прямой контакт с почечными структурами. Улучшение компенсации углеводного обмена на фоне лечения глюренормом и более строгой диеты, несомненно, могло бы способствовать снижению альбуминурии. Однако снижение альбуминурии у больных с начальной стадией нефропатии наблюдается, как правило, после более длительного, чем 6 мес, периода поддержания компенсации или субкомпенсации сахарного диабета [4], а у больных с выраженным поражением почек (особенно на стадии ХПН) компенсация сахарного диабета вовсе не дает антипротеинурического эффекта [9].

Мы предположили, что достаточно быстрое (в течение 3—6 мес) положительное воздействие глюренорма на функциональное состояние почек может быть опосредовано его системным эффектом, связанным с влиянием на стенку сосудов и пристеночные компоненты крови (тромбоциты) в процессе циркуляции.

В последние годы стало известно, что эндотелиальная выстилка сосудов является мощным эндокринным органом, продуцирующим различные факторы, в том числе регулирующие тонус сосудов [2]. К этим факторам относятся сосудосуживающий ЭТ-1 и сосудорасширяющий ПГ₁ [2]. В тромбоцитах синтезируется другой вазоактивный фактор, вызывающий спазм сосудов, — ТХА₂. Все эти факторы, регулируя тонус сосудов (в частно-

сти, почечных), способны модулировать почечную гемодинамику (повышать или снижать СКФ). Кроме того, ТХА₂ также может оказывать непосредственное воздействие на проницаемость почечного фильтра, повышая альбуминурию [7].

При обследовании больных сахарным диабетом II типа мы обнаружили, что при наличии выраженной ДН (включая стадию начальной ХПН) исходное содержание ПГ₂ в плазме крови не отличалось от нормальных значений, в то время как содержание ТХА₂ и ЭТ-1 достоверно превышало норму. Эти данные согласуются с результатами, полученными Р. Craven и соавт. [3] и К. Takahashi и соавт. [8]. Уже через 3 мес после начала лечения глюренормом наблюдалось значительное снижение концентрации ТХА₂ в плазме крови при стабильном содержании ЭТ-1 и ПГ₂. Эти изменения сохранились и в течение последующих 6 мес лечения. Следовательно, лечение глюренормом позволило изменить исходное преобладание вазоконстрикторов в сторону вазодилататоров. Такой сдвиг баланса простагландинов под влиянием глюренорма, вероятно, и обеспечивает улучшение внутрипочечной гемодинамики у больных с выраженной ДН, что проявляется повышением СКФ. С другой стороны, снижение содержания ТХА₂ в плазме крови в процессе лечения глюренормом может объяснить и наблюдаемое уменьшение альбуминурии и протеинурии у больных сахарным диабетом, поскольку ТХА₂ оказывает непосредственное повреждающее воздействие на структуру почечного фильтра [7].

Снижение содержания ТХА₂ под влиянием лечения глюренормом может давать благоприятный эффект, устраняя опасность развития тяжелых сосудистых осложнений при сахарном диабете II типа. Во-первых, с учетом того что ТХА₂ является мощным стимулятором агрегации тромбоцитов и тромбообразования [7], снижение его содержания в крови при лечении глюренормом может давать выраженный антитромботический эффект и улучшать реологию крови. Во-вторых, уменьшением концентрации ТХА₂ можно объяснить снижение системного артериального давления, наблюдаемое при длительном применении глюренорма у больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией [1].

Таким образом, детальное изучение функции почек и состояния сосудистого эндотелия у больных сахарным диабетом II типа показало, что применение глюренорма при наличии выраженной почечной патологии не только безопасно, но и оказывает благоприятное воздействие на внутрипочечную гемодинамику, а также дает антипротеинурический эффект.

Выводы

1. Терапия глюренормом в терапевтических дозах не дает нефротоксического эффекта, а напротив, сохраняет и поддерживает фильтрационную функцию почек, в том числе и у больных с начальной стадией ХПН (при содержании креатинина сыворотки крови до 200 мкмоль/л).

2. Терапия глюренормом в течение 3 и 6 мес вызывает достоверное снижение продукции сосу-

досуживающего фактора — ТХА₂, что, вероятно, обеспечивает улучшение внутривисочечной гемодинамики и дает антипротеинурический эффект у больных с выраженной ДН.

3. Терапия глюренормом существенно не влияет на продукцию факторов, вырабатываемых эндотелием сосудов (ПГ₂ и ЭТ-1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лиммер Й., Кениг Э., Профозич В. и др. // Диаб. кроат. — 1992. — Т. 20, приложение 1. — С. 3—19.
2. Anggard E. E. // J. Endocrinol. — 1990. — Vol. 127. — P. 371—375.
3. Graven P. A., Melhem M. F., DeRubertis F. R. // Kidney int. — 1992. — Vol. 42. — P. 937—946.
4. Dahl-Jorgensen K., Brinchmann-Hansen O., Hanssen K. F. et al. // Brit. med. J. — 1986. — Vol. 293. — P. 1195—1199.
5. Hasslacher Ch., Ritz E., Wahl P., Michael C. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1989. — Vol. 4. — P. 859—863.
6. Koss F. W., Kopitar Z., Hammer R. // Diab. Croat. — 1976. — Vol. 5. — P. 355—371.
7. Lecrubier C., Samata M. // Vascular Complications of Diabetes. — 1994. — P. 9—21.
8. Takahashi K., Ghatei M., Lam H.-C. et al. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33. — P. 306—310.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-082

Е. А. Жук, В. А. Галенок, Н. И. Селезнева, Т. А. Анисимова, Т. А. Мефодьева

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЩЕЕВРОПЕЙСКОЙ ПРОГРАММЫ "ДИАБКЭА" ("DIABSCARE") У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В НОВОСИБИРСКЕ

Кафедра внутренних болезней с пропедевтикой внутренних болезней (зав. — проф. В. А. Галенок) педиатрического факультета Новосибирского медицинского института, муниципальная городская клиническая больница № 1 (главный врач В. Ф. Коваленко), муниципальная городская больница № 14 (главный врач Г. Ю. Лоскутников), Новосибирск

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины, что обусловлено его широким распространением, клиническим полиморфизмом, тяжестью осложнений. СД при отсутствии хорошо организованной медицинской и социальной помощи больным ведет к ранней инвалидизации, повышению летальности и сокращению ожидаемой продолжительности жизни. В промышленно-развитых странах частота выявления СД в популяции составляет 4—5%. Распространенность СД увеличивается во всех странах мира [1]. Пятая часть популяции больных страдает СД I типа (инсулин-зависимым).

В 1989 г. ВОЗ и Международная диабетическая федерация на встрече в Сен-Винсенте при участии Европейской ассоциации по изучению СД приняли декларацию по оказанию помощи больным с этим заболеванием. На основе декларации была разработана программа "Диабкэа" ("Diabscare"). Для ориентировочной оценки проблемы в разных странах Европейским региональным бюро ВОЗ предложен макет информационного листа о больном СД.

Целью настоящего исследования было выявление особенностей клинической феноменологии СД I типа, состояния служб здравоохранения для выработки оптимально возможных решений, которые позволят в условиях нестабильной социально-экономической ситуации определить пути и

9. Viberti G. C. // Current Therapy in Nephrology and Hypertension / Ed. R. Glasscock. — Toronto, 1987. — P. 109—113.

Поступила 12.09.95

M.V. Shestakova, M.Sh. Shamkhalova, T.Yu. Ukhanova, M.G. Ryndina, I.I. Dedov - GLURENORM IN DIABETIC NEPHROPATHY: EFFECTS ON RENAL FUNCTION AND VASCULAR ENDOTHELIUM

Summary. Study of the effects of glurenorm, an oral sugar-reducing drug, on renal function and vascular endothelium in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus at different stages of diabetic involvement of the kidneys, including those with chronic renal insufficiency, revealed that glurenorm in therapeutic doses had no nephrotoxic effect; moreover, it maintained the filtration function of the kidneys even in patients with the initial stage of chronic renal insufficiency (with blood serum creatinine of up to 200 mmol/liter. Therapy with glurenorm for 3 and 6 months caused a reliable reduction of the production of thromboxane A, a vasoconstrictor, this probably improving the intrarenal hemodynamics, and exerting an antiproteinuric effect in patients with manifest diabetic nephropathy. At the same time, glurenorm therapy did not appreciably influence the production of factors released by vascular endothelium (prostacyclin and endothelin-1). Hence, a detailed study of renal function and vascular endothelium in patients with type II diabetes demonstrated that administration of glurenorm to patients with manifest renal involvement was not only safe, but even favorably affected the intrarenal hemodynamics and had an antiproteinuric effect.

средства решения задач, выдвинутых Сен-Винсентской декларацией и Федеральной программой по СД.

Для этого предложенный Европейским региональным бюро ВОЗ информационный лист был адаптирован к местным условиям жизни и особенностям клинического течения СД I типа. Проведен анализ течения диабета за последние 12 мес. Адаптированный информационный лист включал сведения о больном (фамилия, имя, отчество, пол, дата рождения), длительности заболевания и лечения (соблюдение диеты, прием таблетированных сахарпонижающих препаратов и инсулина, дозы короткодействующих и пролонгированных инсулинов, частота инъекций препарата в сутки, пользование шприц-ручкой). Отмечались причина настоящей госпитализации, антропометрические и биохимические показатели крови в динамике, наличие и выраженность изменений со стороны глазного дна, функции почек, стопы, сердечно-сосудистой, нервной и половой систем как наиболее частые проявления диабетических ангиопатий. Выявляли наличие за последние 12 мес у больного комы, частоту госпитализаций по поводу СД или других причин и их продолжительность. У женщин отмечали количество беременностей в анамнезе и их исходы. Оценивали факторы риска и их характер. Уточняли частоту проводимого самоконтроля за течением

Частота (в %) разных видов самоконтроля у больных СД I типа

Показатель	Самоконтроль			
	ежедневно	1—2 раза в неделю	1 раз в месяц	реже 1 раз в месяц
Гликемия	—	—	65,0	35,0
Глюкозурия	8,9	5,3	50,8	35,0
Ацетонурия	15,3	41,6	7,1	35,0

СД и степень знакомства больного с проблемами диабетологии.

Материалы и методы

Методом случайной выборки проанализировано течение и лечение болезни у 190 больных СД I типа, поступавших в эндокринологические отделения муниципальной городской клинической больницы № 1 и муниципальной городской больницы № 14 Новосибирска. 54,2% больных были мужского, 45,8% — женского пола. Возраст больных колебался от 2 до 62 лет (средний возраст 26,12 ± 1,31 года), продолжительность заболевания — от впервые выявленного до 42 лет (средняя длительность 7,51 ± 0,62 года).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что лечение участвовавших в анкетировании больных включало диету с более или менее частыми ее нарушениями и инсулинотерапию. Сахарпонижающие таблетированные препараты из группы производных сульфонилмочевины в течение первых нескольких месяцев после манифестации диабета принимали 3,1% больных, в последующем все пациенты были переведены на инъекции инсулина.

Доза инсулина перед поступлением в стационар составляла в среднем 0,66 ± 0,02 ЕД на 1 кг массы тела. При этом не выявлено различий в величине дозы в зависимости от длительности болезни, особенностей течения СД за последний год, проведения или отсутствия самоконтроля. Следует, однако, отметить, что хорошего самоконтроля за течением диабета не выявлено ни в одном случае. Установлено, что у больных, получающих базис-болюсную инсулинотерапию (23,2% случаев), суточная доза инсулина была выше (0,76 ± 0,04 ЕД на 1 кг массы тела; $p < 0,05$), чем у больных (43,2% случаев), принимающих препарат по традиционной схеме (0,62 ± 0,02 ЕД на 1 кг массы тела). К данным результатам следует относиться критически, учитывая, что больные обеих групп поступали в стационар по поводу декомпенсации СД. 15,2% больных получали только 2 инъекции, а 5,8% — 1 инъекцию инсулина в сутки. Только пролонгированный инсулин по 1 или 2 инъекции использовали 7,5% больных. Шприц-ручкой пользовались в течение последних лет 70,1% больных СД I типа.

В 13,1% случаев причиной настоящей госпитализации был впервые выявленный СД, в 86,9% — декомпенсация заболевания. У 9 (5,2%) больных госпитализации предшествовала кетоацидотическая кома, у 1 (1,6%) течение СД ухудшилось на фоне беременности, у 20 (12,1%) госпитализация была необходимой в связи с беспокоящими пациентов симптомами осложнений СД.

Распространенность диабетических микроангиопатий у проанкетированных больных была вы-

сокой. Установлено наличие изменений со стороны нервной (62,1% больных), сердечно-сосудистой системы (48,9%), глаз (45,8%), почек (31,1%), стоп (1,1%). В 1/3 случаев у мужчин наблюдалась эректильная импотенция, резистентная к проводимой терапии.

Из 63 женщин в возрасте старше 18 лет не было беременностей у 74,3% больных, имели беременность на фоне СД 25,7% женщин. В 60% случаев беременность закончилась аборт по медицинским показаниям и лишь в 1/4 случаев — родами.

Давность последнего биохимического исследования у госпитализированных больных была от 3 мес до 3 лет. При этом во всех случаях биохимический анализ проводили во время последней госпитализации, но не амбулаторно.

Течение СД за последние 12 мес сопровождалось возникновением кетоацидотических или гипогликемических ком у 20,1% больных. Кроме того, у 34,2% больных отмечены неоднократные повторные госпитализации в эндокринологические или (реже) в другие специализированные отделения. Несмотря на это, настоящая госпитализация была обусловлена декомпенсацией СД.

44,1% больных имели группу инвалидности по СД, в том числе у 80 (42,1%) человек была II группа, у 3 (1,5%) — III группа и у 1 (0,5%) — I группа инвалидности.

Факторы риска, усугубляющие течение заболевания, выявлены у 41,1% больных: у 56,4% — курение, у 10,3% злоупотребление алкоголем, у 17,9% хронический панкреатит, у 2,6% нарушения питания. Чаще факторы риска наблюдались еще до манифестации СД у больных. В 70,1% случаев факторы риска у больного наблюдались в сочетаниях друг с другом.

Самоконтроль за течением СД не проводили 35% больных. У остальных пациентов он был формален и неинформативен. Результаты самоконтроля больных СД представлены в таблице.

С вопросами валеологии и особенностями диеты при лечении СД I типа были ознакомлены 100% больных, знания по самостоятельному изменению дозы инсулина получали 87,9%, навыки по профилактике осложнений диабета — 46,3%, по уходу за стопами — 31,1% больных. Однако необходимо отметить, что поведение больных и характер течения СД свидетельствовали о полном отсутствии этих знаний у больных; только 14,7% пациентов являлись членами Общества больных СД.

Анализ диабетологической помощи в Новосибирске свидетельствует о необходимости иной системы работы с больными этого профиля. Обращает на себя внимание неумение больными использовать на практике получаемые сведения о своем заболевании, отсутствие внутренней мотивировки к здоровому образу жизни. СД является патологией, при которой необходимо участие самого больного в лечебном процессе. Поэтому велико значение создания школ с программами обучения больных этого профиля.

Больные СД нуждаются в средствах самоконтроля (тест-полоски для определения гликемии, глюкозурии, порошки или таблетки для выявления наличия ацетона в моче), иначе навыки по их применению, полученные при обучении больного, остаются невостребованными. Это в свою очередь способствует отказу больных от осуществле-

ния и других врачебных рекомендаций (диетических, профилактических, профессиональных и др.).

Настоящий анализ выявил, что большинство больных СД I типа практически постоянно находятся в стадии декомпенсации заболевания. Об этом свидетельствуют частые повторные их госпитализации, высокая частота диабетических микроангиопатий, нарушения репродуктивной функции, повышенный уровень инвалидизации. Декомпенсация обусловлена в том числе и слабым поликлиническим контролем за больными, отсутствием средств самоконтроля, а также социально-экономическими факторами, способствующими постоянному стрессовому воздействию на больного, нарушению диеты, частой вынужденной смене типа инсулинов, иногда без должного подбора дозы препаратов.

Высокая распространенность диабетических осложнений требует объединения в лечебном процессе усилий диабетологов с окулистами, нефрологами, невропатологами, акушерами-гинекологами, урологами. При СД I типа наблюдаются личностные изменения, происходит формирование акцентированной на своей болезни личности. Это определяет особенности лечения таких больных и делает необходимым участие в лечении психолога, а иногда психотерапевта.

Практически решить этот вопрос можно путем создания диабетического центра, где бы проводилась целенаправленная и разносторонняя работа с больными СД I типа, а именно скрининг населения, постановка больных на диспансерный учет, консультативная помощь, контроль за лечением, обучение больных, профилактика и ранняя диагностика заболевания.

Актуальным является также перевод больных на базис-болюсную инсулинотерапию, обладающую преимуществами перед традиционной схемой лечения инсулином.

Важен и вопрос повышения квалификации врачей, работающих с больными СД I типа. Специализация в ведущих диабетологических клиниках, участие в работе Городского общества врачей-эндокринологов, стажирование на рабочих

местах повышают качество оказываемой медицинской помощи.

Таким образом, для улучшения медико-социальной помощи больным СД I типа необходимы кардинальные изменения инфраструктуры медицинской помощи [2]. Основными направлениями в развитии системы здравоохранения должны стать приоритетность профилактических программ, ответственность больного за свое здоровье, а общественных и государственных структур — за охрану и укрепление здоровья населения [2]. Конечно, улучшение медико-социальной помощи, в том числе и для больных СД I типа, требует больших экономических затрат.

Выводы

1. Среди больных СД I типа преобладают пациенты в стадии декомпенсации.
2. Достичь эффективности лечения больных СД I типа возможно через привлечение пациентов к участию в лечебном процессе.
3. В связи с распространенностью диабетических осложнений больные СД I типа должны наблюдаться в диабетологических центрах, где возможно объединение усилий врачей-диабетологов с врачами других специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // Тер. арх. — 1993. — № 10. — С. 4—9.
2. Лисицын Ю. П. // Врач. — 1994. — № 5. — С. 2—4.

Получила 30.05.95

Ye.A. Zhuk, V.A. Galenok, N.I. Selezneva, T.A. Anisimova, T.A. Mefodyeva - EXPERIENCE GAINED WITH APPLICATION OF THE ALL-EUROPEAN PROGRAM "DIABCARE": SUMMING UP THE STUDIES AND TREATMENT OF DIABETICS IN NOVOSIBIRSK

S u m m a r y . Analysis of clinical features of type I diabetes mellitus and of the status of health services using the chart of Diabcare, an All-European Program, demonstrated that the system of following up such patients is to be altered. The infrastructure of medicare is to be changed, schools are to be set up for training diabetics, diabetological centers organized, patients be provided for with means of automonitoring, and insulin supply be stable.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-06:616.12-008.331.1]-07:[616.152:541.135]+616.632

Е. Н. Мельчинская, Н. И. Громнацкий, В. И. Вишневецкий

ВЛИЯНИЕ ФИНОПТИНА НА ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. — проф. Н. И. Громнацкий) Медицинского университета, Курск

Рациональную терапию сердечно-сосудистой патологии, часто сопутствующей сахарному диабету (СД), следует проводить с учетом характера влияния медикаментозных препаратов на состоянием электролитного обмена.

В последние годы внимание исследователей все больше привлекает характер действия антагонистов кальция на метаболизм электролитов. В литературе имеются сообщения, посвященные этой проблеме, однако они немногочисленны и неоднозначны. Так, применение антагонистов

кальция сопровождалось снижением концентрации калия в плазме и повышением — в эритроцитах [4, 7]. В то же время содержание данного электролита не изменялось при назначении изооптина [3]. В экспериментальных условиях было выявлено повышение уровня внутриэритроцитарного натрия после однократного приема изооптина [4]. При применении верапамила не отмечалось сдвигов в содержании общего и ионизированного кальция в плазме [9]. Наряду с этим имеется сообщение [8] о повышении уровня ионизирован-

ного кальция в плазме после продолжительного курса лечения больных различными антагонистами кальция.

Целью настоящей работы явилось исследование у больных СД I и II типа с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ) показателей электролитного обмена и их динамики при длительной терапии антагонистом кальция финоптином.

Материалы и методы

Обследовано 56 больных СД в возрасте 32–66 лет (в среднем $54 \pm 2,3$ года) с сопутствующей ГБ. У 21 больного был СД I типа, у 35 — СД II типа. Длительность СД составила от 1 года до 19 лет. Показанием к назначению финоптина явилась ГБ. У всех больных была ГБ II стадии (классификация ВОЗ, 1980 г.). Симптоматические артериальные гипертензии в процессе обследования исключались. Длительность ГБ колебалась от 2 до 17 лет. Курс лечения финоптином в средней суточной дозе 120–320 мг составил 6 мес. В исходном состоянии и через 0,5, 1,5 и 6 мес непрерывного приема препарата определяли показатели электролитного баланса. Уровни калия и натрия в плазме и эритроцитах определяли методом пламенной фотометрии. Для определения содержания общего кальция в плазме использовали наборы фирмы "Био-латект" (Чехо-Словакия), ионизированного кальция — прибор фирмы "Сопе". Показатели метаболизма электролитов удалось определить через 0,5 и 1,5 мес у 44 человек и через 6 мес у 45. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия *t* Стьюдента на ЭВМ "Искра-1256".

Результаты и их обсуждение

Лечение финоптином способствовало улучшению субъективного состояния больных. У них уменьшились головная боль и боли в прекардиальной области, купировалось головокружение, сократилось число гипертонических кризов.

Исходные параметры обмена электролитов у больных СД I и II типа с сопутствующей ГБ II стадии характеризовались отсутствием достоверных различий средних уровней калия и натрия в плазме и эритроцитах, а также общего и ионизированного кальция в плазме (табл. 1). Однако у больных инсулинзависимым СД отмечены более высокие уровни калия в плазме и натрия в эритроцитах по сравнению с таковыми у пациентов с инсулиннезависимым СД. У больных с инсулиннезависимым СД были выше концентрации калия в эритроцитах и ионизированного кальция в плазме. Содержание натрия и общего кальция в плазме не зависело от типа СД.

Изменения уровней калия в плазме и эритроцитах, натрия в плазме за весь период лечения

Таблица 1

Исходные показатели электролитного обмена у больных СД с сопутствующей ГБ с учетом типа диабета ($M \pm m$)

Показатель, ммоль/л	Тип СД	
	I (<i>n</i> = 21)	II (<i>n</i> = 35)
Калий:		
в плазме	$3,99 \pm 0,10$	$3,85 \pm 0,07$
в эритроцитах	$88,24 \pm 1,20$	$88,59 \pm 0,08$
Натрий:		
в плазме	$137,68 \pm 0,49$	$137,86 \pm 0,39$
в эритроцитах	$17,62 \pm 0,40$	$17,48 \pm 0,36$
Кальций в плазме:		
общий	$2,46 \pm 0,03$	$2,45 \pm 0,02$
ионизированный	$1,20 \pm 0,04$	$1,22 \pm 0,03$

Таблица 2

Динамика показателей электролитного обмена у больных СД I и II типа с сопутствующей ГБ при применении финоптина ($M \pm m$)

Показатель, ммоль/л	Тип СД	Продолжительность лечения, мес		
		0,5	1,5	6
Натрий в эритроцитах	I	$17,17 \pm 0,36$	$16,94 \pm 0,31$	$16,44 \pm 0,35^*$
	II	$16,92 \pm 0,30$	$16,88 \pm 0,27$	$16,52 \pm 0,30^*$
Кальций общий в плазме	I	$2,47 \pm 0,03$	$2,46 \pm 0,02$	$2,42 \pm 0,02$
	II	$2,43 \pm 0,03$	$2,43 \pm 0,04$	$2,42 \pm 0,03$
Кальций ионизированный в плазме	I	$1,21 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,03$	$1,19 \pm 0,04$
	II	$1,22 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,03^*$	$1,14 \pm 0,02$

* $p < 0,05$.

финоптином у больных СД I и II типа с сопутствующей ГБ II стадии не наблюдалось.

После 0,5 и 1,5 мес применения финоптина содержание внутриэритроцитарного натрия существенно не отличалось от исходных значений (табл. 2). Через 6 мес терапии выявлено снижение уровня натрия в эритроцитах: у больных СД I типа с $17,62 \pm 0,40$ до $16,44 \pm 0,35$ ммоль/л, II типа — с $17,48 \pm 0,36$ до $16,52 \pm 0,30$ ммоль/л ($p < 0,05$).

У больных СД I типа достоверных различий в концентрациях общего и ионизированного кальция в плазме до и на фоне лечения финоптином не наблюдалось. У лиц с инсулиннезависимым СД содержание общего кальция в плазме оставалось без изменений, а уровень ионизированного кальция снизился с $1,22 \pm 0,04$ до $1,11 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$) только через 1,5 мес от начала приема препарата.

Таким образом, у больных СД I и II типа с сопутствующей ГБ II стадии терапия финоптином вызывала снижение содержания натрия в эритроцитах, что, по-видимому, связано с блокадой медленного тока натрия через клеточные мембраны [1]. Изменение уровня ионизированного кальция при отсутствии динамики концентрации общего кальция объясняется тем, что на долю части кальция плазмы, представленной ионами, приходится вся физиологическая активность внеклеточного кальция [5]. Одним из возможных механизмов влияния финоптина на уровень кальциемии может быть торможение препаратом образования цАМФ [6], поскольку между уровнем цАМФ и концентрацией кальция существует прямая взаимосвязь [2]. Инсулин также ингибирует цАМФ, и в условиях отсутствия его дефицита, т. е. у больных СД II типа, содержание кальция в плазме снижается более выражено.

Изменения электролитного баланса на фоне применения финоптина носят транзиторный характер. Проведения специального лабораторного контроля не требуется.

Выводы

1. У больных СД I и II типа имеют место различия в исходных уровнях калия в плазме и натрия в эритроцитах.

2. Применение финоптина вызывает снижение содержания натрия в эритроцитах у больных СД I и II типа и уменьшение концентрации ионизи-

рованного кальция в плазме у больных СД II типа.

3. Вышеуказанные изменения электролитного баланса имеют временный характер, поскольку проявляются лишь на некоторых этапах терапии финоптином, и не требуют проведения лабораторного контроля их динамики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголюбов В. М., Лыскова М. Б. // Кардиология. — 1972. — № 8. — С. 124—126.
2. Кэпит К. Дж., Дюфо М. Л. // Эндокринология и метаболизм. — М., 1985. — Т. 1. — С. 163.
3. Мерзон А. К., Донскова Т. В., Золотов Н. А. // Тер. арх. — 1988. — № 6. — С. 74—79.
4. Шкопинский Е. А., Миронова Е. В. // Научно-практическая конф. : Тезисы докладов. — Запорожье, 1985. — С. 76—79.
5. Agus L. S., Wassarstein A., Goldfain S. // Amer. J. Med. — 1982. — Vol. 72, N 3. — P. 473—488.
6. Berridge M. I. // Advances in Cyclic Nucleotide Research. — New York, 1975. — Vol. 6. — P. 1—11.
7. Elgar B., Collate P., Hadlund K. // Clin. invest. Med. — 1987. — Vol. 10, N 5. — P. 388—394.
8. Resnick L. M., Nicholson I. P., Laragh J. H. // Hypertension. — 1987. — Vol. 10, N 3. — P. 254—258.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-06:616.1271-073.43

Е. И. Соколов, А. П. Заев, Р. П. Оляха, Т. П. Морозова, С. А. Жижина, Л. И. Королевская

ПОРАЖЕНИЕ МИОКАРДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Московский медицинский стоматологический институт

Течение сахарного диабета, как правило, сопровождается поражением сердечно-сосудистой системы, которое возникает с началом заболевания и вызывает высокую летальность больных [13,15,18].

Инсулинзависимый (ИЗСД) и инсулиннезависимый (ИНСД) сахарный диабет различают по характеру сочетаний с патологией сердечно-сосудистой системы [1, 4]: ИЗСД сопровождается преимущественно развитием специфических микроангиопатий, у больных ИНСД, как правило, наблюдается поражение сердечно-сосудистой системы. Однако сведения о характере изменений гемодинамики при сахарном диабете, особенно в начальной стадии заболевания, немногочисленны и разноречивы. По одним данным [2,6], для больных диабетом характерен гиперкинетический тип центральной гемодинамики, по другим [7,10] — гипокинетический. Отмечая связь диабета с артериальной гипертензией [17,22], некоторые авторы [20] указывают на зависимость уровня систолического артериального давления от продолжительности диабета.

Нет единства в оценке систолической и диастолической функций миокарда. Некоторые исследователи [3, 12] считают характерным для сахарного диабета снижение фракции изгнания, внутреннего размера полости левого желудочка и скорости укорочения волокон миокарда, другие [19, 21] полагают, что систолическая и диастолическая функции левого желудочка могут ухудшаться только при продолжительном течении диабета.

Наряду с сообщениями о гипертрофии миокарда у больных сахарным диабетом [9,16] высказы-

9. Scholz J. M., Marekii I., Grobmann K. -D. // Z. ges. inn. Med. — 1990. — Bd 45, N 13. — S. 378—381.

Поступила 05.06.95

Ye.N. Melchinskaya, N.I. Gromnatsky, V.I. Vishnevsky - FINOPTIN EFFECT ON ELECTROLYTE METABOLISM OF DIABETICS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Summary. It is universally acknowledged that some hypotensive agents may have a negative impact on electrolyte metabolism. This study was aimed at investigating the baseline status of electrolyte metabolism in patients with types I and II diabetes and concomitant essential hypertension and at following up the changes in this parameter over the course of verapamil (finoptin) therapy. Fifty-six patients were followed up. Levels of potassium and sodium in the plasma and red cells, total and ionized calcium in the plasma were measured before therapy and after 0.5, 1.5, and 6 months of finoptin therapy. Higher levels of plasma potassium and red cell sodium were revealed in patients with type I diabetes in comparison with those with type II condition. In patients with noninsulin-dependent diabetes potassium concentrations in red cells and ionized calcium in the plasma were higher. Finoptin therapy promoted a decrease of sodium concentration in the red cells in diabetics with both types I and II condition and a reduction of the level of ionized calcium in the plasma of patients with type II diabetes. Changes in the electrolyte metabolism were transitory and do not require special laboratory monitoring.

валось мнение об уменьшении массы миокарда при декомпенсации диабета и восстановлении ее под влиянием нормализации метаболизма [8,11,14].

Интегративность патологических изменений при сахарном диабете, его взаимосвязь с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью создают значительные трудности в своевременной диагностике и проведении лечебных мероприятий у этой категории больных. Наибольшие затруднения в диагностике представляют нетипичные проявления инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета — при отсутствии или слабой выраженности болевого синдрома у 42% больных [5].

Материалы и методы

Для изучения характера изменений в миокарде при сахарном диабете обследовано 67 больных в стадии компенсации с продолжительностью заболевания от 2 до 6 лет, без клинических признаков недостаточности кровообращения: 28 больных (8 женщин и 20 мужчин) ИЗСД в возрасте $36,8 \pm 2,52$ года и 39 больных (12 женщин и 27 мужчин) ИНСД в возрасте $43,5 \pm 2,24$ года. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц (9 женщин и 21 мужчина) в возрасте $29,4 \pm 3,7$ года.

Всем пациентам измеряли число сердечных сокращений (ЧСС) в минуту, артериальное давление (АД) — систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и среднее (АД_{ср}). Эхокардиографию выполняли на аппарате SKJ-5000 (фирма "Холпик", Англия) путем М- и секторального сканирования. Изучали минутный (МО) и ударный (УО) объем, общее периферическое сопротивление (ОПС), удельную мощность (УМ) левого желудочка, массу миокарда (ММ) и индекс массы миокарда (ИММ) левого желудочка, конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объем, фракцию изгнания (ФИ), степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу (% ΔS), скорость циркулярного укорочения

Показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных сахарным диабетом ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица ($n = 30$)	Больные ИЗСД ($n = 28$)	Больные ИНСД ($n = 39$)	p_1	p_2	p
ЧСС в минуту	67,6 ± 2,2	74,5 ± 2,3	71,23 ± 2,77	< 0,05	-	-
САД	116,4 ± 2,44	122,5 ± 4,3	125,66 ± 3,85	-	< 0,05	-
ДАД	76,4 ± 2,42	84,75 ± 2,76	84,67 ± 2,31	< 0,05	< 0,05	-
АД _{ср}	89,76 ± 1,9	97,32 ± 3,25	98,1 ± 2,18	< 0,05	< 0,01	-
МО, л/мин	4,74 ± 0,34	6,66 ± 0,38	6,97 ± 0,42	< 0,001	< 0,001	-
УО, мл	70,83 ± 5,78	90,84 ± 5,1	96,8 ± 6,34	< 0,02	< 0,01	-
ОПС, дин · с · см ⁻⁵	1508,4 ± 90,2	1246,7 ± 86,3	1217,0 ± 77,5	< 0,05	< 0,02	-
УМ, кгм/мин/м ²	3,26 ± 0,25	4,85 ± 0,3	4,65 ± 0,36	< 0,001	< 0,01	-
ММ, г	115,2 ± 5,1	116,8 ± 6,46	167,84 ± 6,21	-	< 0,001	< 0,001
ИММ, г/м ²	66,49 ± 1,98	69,14 ± 2,6	84,18 ± 3,7	-	< 0,001	< 0,01
КСО	32,64 ± 2,41	39,37 ± 4,68	39,45 ± 4,62	-	-	-
КДО	104,8 ± 6,35	130,2 ± 9,32	136,25 ± 7,55	< 0,05	< 0,01	-
ФИ, %	69,37 ± 2,04	70,5 ± 2,27	65,2 ± 1,95	-	-	-
%ΔS	39,5 ± 1,67	41,0 ± 1,83	41,1 ± 1,7	-	-	-
V _{ср} , с ⁻¹	1,2 ± 0,08	1,47 ± 0,08	1,38 ± 0,07	< 0,05	-	-
СС	5,29 ± 0,46	5,03 ± 0,46	5,25 ± 0,3	-	-	-
СР	13,2 ± 0,91	9,81 ± 0,57	9,53 ± 0,85	< 0,01	< 0,01	-

Примечание. Достоверность различий между показателями: p_1 — больных ИЗСД и здоровых, p_2 — больных ИНСД и здоровых, p — больных ИЗСД и больных ИНСД.

волокон миокарда ($V_{ср}$), скорость сокращения (СС) и скорость расслабления (СР) задней стенки левого желудочка.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Из представленной таблицы видны отличия гемодинамических показателей больных сахарным диабетом от таковых в группе здоровых лиц. Достоверно более высокие МО, УО, УМ и более низкое ОПС у обследованных больных характеризуют гиперкинетический тип центральной гемодинамики. При обоих типах диабета отмечалось превышение контрольного уровня АД_{ср}. В формировании артериальной гипертензии одинаково важное для больных обеих групп значение имело ДАД, в то время как САД в большей мере возрастало при ИНСД. Особенностью же больных ИЗСД было достоверное увеличение ЧСС ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, отражающее одно из звеньев генеза гипердинамического синдрома при данном типе заболевания.

Изучение внутрисердечной гемодинамики раскрывает разные причины гиперкинетического синдрома при сахарном диабете I и II типов. Решающим фактором гипердинамии при ИНСД является резкое увеличение ($p < 0,001$) ММ и ИММ по сравнению не только со здоровыми, но и с больными ИЗСД, что свидетельствует о гипертрофии левого желудочка при диабете II типа.

Морфофункциональная гипертрофия миокарда при ИНСД обеспечивает усиленную функцию миокарда, увеличивая синтез нуклеиновых кислот и белков, приводя к дальнейшей гипертрофии миокарда. Увеличение ММ и ИММ направлено на предотвращение дефицита энергии в миокарде и острой сердечной недостаточности. Максимальная скорость и сила, а также энергетическая эффективность сокращения в гипертрофированном миокарде снижаются, а его функциональный резерв уменьшается после возникновения выраженной гипертрофии. Возникает ком-

плекс повышенного изнашивания гипертрофированного миокарда.

У обследованных нами больных ИЗСД отсутствовал фактор кардиомегалии, а в происхождении повышенного сердечного выброса важную роль играло достоверное ($p < 0,05$) увеличение наряду с ЧСС и $V_{ср}$. Гиперфункция миокарда, проявляющаяся увеличением напряжения, влечет за собой выраженное повышение потребления кислорода, ресинтеза АТФ и не менее выраженную активацию синтеза нуклеиновых кислот и белков. В процессе непрерывной гиперфункции в условиях сахарного диабета возникает последовательная мобилизация энергетических и структурных резервов миокардиальных клеток с последующим истощением миокарда и нарушением его функций.

Как видно из таблицы, общим для больных с разными типами сахарного диабета является значительное превышение нормального уровня КДО и снижение СР, свидетельствующее о нарушении диастолической релаксации левого желудочка. Зависимость насосной функции сердца от конечного ДАД в левом желудочке имеет нелинейный характер, а повышение конечного ДАД сверх оптимального практически не повышает уровень ударной работы. В отличие от этого зависимость пропульсивной работы сердца от КДО в тех же условиях линейна.

Причинами нарушения диастолической функции левого желудочка являются замедление расслабления миокарда, увеличение полости левого желудочка, увеличение ригидности стенки левого желудочка, ослабление эластической отдачи миокарда. При сахарном диабете нарушается способность миокарда полноценно расслабляться и наполняться кровью в диастолу. Особенность этого состояния связывается с увеличением ригидности (жесткости) миокарда, снижением его эластических свойств. В патогенезе увеличения жесткости — нарушение транспорта кальция, электромеханический дисбаланс, сопровождающиеся асинхронностью расслабления с механическими фак-

торами. Особое значение придается именно внутримиеокардиальным факторам, связанным с дезорганизацией мышечных волокон гипертрофированного миокарда. Нарушения диастолической функции левого желудочка у обследованных нами больных на фоне гиперкинетического типа центральной гемодинамики являются предвестником снижения сократительных свойств миокарда, выявляемого при нагрузочных пробах и в более поздние сроки заболевания.

Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных сахарным диабетом находят отражение на ЭКГ. Нами отмечены многочисленные изменения ЭКГ, особенно при диабете II типа: в большинстве случаев отмечалось удлинение электрической систолы, изменение соотношения T_{V_1} и T_{V_6} . В 34,2% случаев регистрировались нарушения в периоде реполяризации зубца T : от снижения до отрицательного зубца T .

Выводы

1. Изменения центральной гемодинамики у больных с компенсированной формой сахарного диабета в ранние сроки заболевания характеризовались гиперкинетическим синдромом (повышением МО, УО, УМ левого желудочка, снижением ОПС), обусловленным у больных ИНСД гипертрофией левого желудочка, а у больных ИЗСД — увеличением ЧСС и V_{CF} .

2. По данным внутрисердечной гемодинамики при отсутствии клинических признаков недостаточности кровообращения у больных сахарным диабетом I и II типов отмечены нарушения процессов диастолической релаксации в виде увеличения КДО и снижения СР задней стенки левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анестиади В. В.* Гормонально-метаболические аспекты предрасположенности к атеросклерозу при сахарном диабете: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1985.
2. *Балашов В. А., Диккер В. Е., Галенок В. А.* и др. // Тер. арх. — 1985. — № 10. — С. 139—142.
3. *Голубятникова Г. А.* // Пробл. эндокринологии. — 1988. — № 6. — С. 47—51.
4. *Давиденкова Е. Ф., Либерман И. С.* Генетика сахарного диабета. — М., 1988.
5. *Зефирова Г. С.* // Клиническая эндокринология. — М., 1991. — С. 192—262.

6. *Зелинский Б. А.* Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете. — Киев, 1984.
7. *Зубкова С. Т., Эпштейн Е. В., Булат О. В.* // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 1. — С. 20—22.
8. *Ивертели В. П., Метрели Д. С., Цицадзе Г. И.* и др. // Кардиология. — 1984. — № 8. — С. 30—34.
9. *Коган Б. М., Кузьмишин Л. Е., Соколова Д. А.* // Сов. мед. — 1985. — № 4. — С. 76—79.
10. *Коломойская М. Б., Гараган С. Ф., Гришина Р. А., Латыпова Г. А.* // Пробл. эндокринологии. — 1984. — № 6. — С. 7—10.
11. *Литвиненко А. Ф.* Функциональная диагностика и некоторые механизмы развития диабетических кардиомиопатий и ангиопатий: Дис. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1978.
12. *Метрели Д. С., Мезреладзе И. И., Орджоникидзе С. П.* и др. // Тер. арх. — 1982. — № 10. — С. 18—21.
13. *Панков Ю. А., Чехранова М. К., Бутнев В. Ю.* // Пробл. эндокринологии. — 1990. — № 4. — С. 3—11.
14. Применение метода эхокардиографии в диагностике диабетической кардиопатии: Метод. рекомендации. — Тбилиси, 1985.
15. *Славина Л. С.* Сердце при эндокринных заболеваниях. М., 1979.
16. *Airaksinen K. E. J., Koistinen M. J., Ikaheimo M. J.* et al. // Diabetes Care. — 1989. — Vol. 12. — P. 159—161.
17. *Danielsen R.* // Acta med. scand. — 1988. — Vol. 224, № 3. — P. 249—256.
18. *Panzram Y., Pissarek D., Lundershausen R., Schauer U. J. W.* // Dtsch. med. Wochenschr. — 1987. — Bd 112, № 34. S. 1283—1287.
19. *Park J. W., Ziegler A. G., Janka H. U.* et al. // Klin. Wochenschr. — 1988. — Bd 66, № 17. — S. 773—778.
20. *Teuscher A., Egger M., Herman J. B.* // Arch. intern. Med. 1989. — Vol. 149, № 9. — P. 1942—1945.
21. *Thuesen L., Christiansen J. S., Mogensen C. E., Henningsen P.* // Acta med. scand. — 1988. — Vol. 224, № 4. — P. 343—348.
22. *Uusitupa M., Neskanen L., Siitonen O., Pyörälä K.* // Diabet. Metabol. — 1987. — Vol. 13, № 3. — P. 369—374.

Поступила 15.06.95

Ye.I. Sokolov, A.P. Zayev, R.P. Olkha, T.P. Morozova, S.A. Zhizhina, L.I. Korolevskaya - MYOCARDIAL INVOLVEMENT IN DIABETES MELLITUS: ECHOCARDIOGRAPHY DATA

Summary. Echocardiographic parameters of the central and intracardiac hemodynamics were analyzed in 67 patients with compensated diabetes mellitus of types I and II of 2 to 6 years standing. Control group consisted of 30 subjects. Increase of the minute volume, stroke volume, specific power of the left ventricle, and reduction of total peripheral resistance were revealed in both groups of patients. These shifts are characteristic of a hyperkinetic type of central hemodynamics. The hyperdynamic syndrome was due to left-ventricular hypertrophy in patients with noninsulin-dependent diabetes and due to increased heart rate and the rate of circulatory shortening of myocardial fibers in patients with the insulin-dependent condition. Impaired diastolic function presenting as an increase of the end diastolic volume and a reduced rate of relaxation of the left-ventricular posterior wall myocardium were observed in all the patients, no matter what the type of the condition. The above shifts are predictors of a reduction of myocardial contractility, responsible for grave and atypical course of coronary disease in diabetics.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.441-006.5-073.432.19

Т. А. Зыкова, А. Л. Фефилов, О. А. Цыганова, Н. А. Мартышова, О. Н. Суханова, С. Н. Зыкова

СКРИНИНГ ЗОБА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Архангельская государственная медицинская академия

В последние годы на страницах печати постоянно дискутируется вопрос о распространенности так называемой тиреоидной гиперплазии, о лечебной тактике при этой патологии, а также о классификации зоба [1,2].

В нашей стране до сих пор наиболее распространена классификация зоба по О. В. Николаеву,

в то время как в большинстве стран используют классификацию ВОЗ, по которой зобом называют пальпируемое увеличение щитовидной железы (ЩЖ), когда объем обеих пальпируемых долей в сумме больше концевой фаланги I пальца обследуемого. Естественно, что результаты такого исследования зависят от анатомических особен-

Степень увеличения ЩЖ по данным пальпации у студентов Архангельской медицинской академии

Все обследованные (n = 82)		
0 степень	3 человека	3,7%
I степень	21 человек	25,6%
Iб степень	45 человек	54,9%
II степень	13 человек	15,8%
Мужчины (n = 21)		
0 степень	2 человека	9,5%
Ia степень	7 человек	33,3%
Iб степень	12 человек	57,2%
Женщины (n = 61)		
0 степень	1 человек	1,6%
Ia степень	14 человек	23%
Iб степень	33 человека	54%
II степень	13 человек	21,4%

ностей ЩЖ, а также от опыта врача. В связи с этим все большее число исследователей склоняются к тому, что необходимо объективизировать определение зоба с помощью определения объема ЩЖ [13]. При ультразвуковом исследовании зобом считается увеличение объема ЩЖ более 18 мл у женщин и более 25 мл у мужчин [7].

Нами было предпринято обследование студентов Архангельской медицинской академии на предмет распространенности пальпаторно определяемого зоба с последующим ультразвуковым контролем.

Материалы и методы

Методом случайной выборки обследовано 82 студента Архангельской медицинской академии, из них 21 (25,6%) мужчина и 61 (74,4%) женщина. Студенты были осмотрены для оценки общего состояния здоровья, всем проводилась пальпация ЩЖ, определялся уровень гормонов в крови для уточнения функционального состояния ЩЖ (ТТГ, Т₃, Т₄, кортизол), у части обследуемых определяли антитела к тиреоглобулину, у всех были исследованы показатели иммуноглобулинов А, М, G, а у некоторых — ферритин (гормональные исследования проводились в ЦНИЛ Архангельской медицинской академии, зав. — канд. мед. наук С. Г. Суханов).

Затем студентам выполняли ультразвуковое исследование в радиоизотопной лаборатории областного онкологического диспансера (врачи Н. А. Мартышова и О. Н. Суханова). Исследование проводили по стандартной методике датчиком 7,5 мГц с определением толщины, ширины, длины, массы и объема каждой доли ЩЖ и перешейка и рассчитывали объем и массу ЩЖ в целом. Все полученные данные обрабатывали статистически по программе Statpal 4,0 на компьютере IBM PC/AT 286.

Результаты и их обсуждение

Обследовались лица в возрасте от 19 до 32 лет, средний возраст составил 22,9 года ($\sigma \pm 2,7$). Длительность проживания в Архангельске от 1 года до 28 лет, в среднем 10,7 года ($\sigma \pm 8,7$). Более половины студентов до поступления в институт проживали в Архангельске или области, а 45% прибыли из других областей.

При обработке анкетных данных установлено, что 19 (23%) студентов курят, из них мужчин было 8 (9,5%), женщин — 11 (13,4%). 18 (22%) студентов выкуривают по несколько сигарет в день, 1 (1%) — пачку и более. 63 (83%) студента постоянно употребляют крепкий чай или кофе, а 13 (17%) человек не употребляют эти напитки. Мы изучали эти данные, так как было показано [4,5], что частота развития диффузного зоба, а также диффузного токсического зоба и аутоиммунной орбитопатии у курящих достоверно выше, чем у некурящих [10,12]. Полагают, что это обусловлено высокой концентрацией тиоцианатов в табачном дыме [5].

Хронические соматические заболевания выявлены у 29 (36%) студентов, из них у 19 (23%) хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Кроме того, у обследованных определяли гемодинамические показатели, измеряли артериальное давление и оценивали состояние менструального цикла у женщин. Никто из обследованных не состоял на диспансерном учете, не принимал тироксин, амиодарон, литий или глюкокортикоиды, которые могут влиять на функциональное состояние ЩЖ. Пальпаторно диагноз зоба установлен у 79 (98,3%) студентов. Степень увеличения ЩЖ представлена в табл. 1. Как следует из представленных данных, у большинства студентов диагностирована Iб или II степень зоба.

У мужчин и женщин преобладали изменения ЩЖ, соответствующие по определению ВОЗ диффузному зобу Iб степени. В табл. 1 представлены гистограммы зоба. Наиболее часто встречался зоб Iб степени. Распространенность зоба и объем ЩЖ были достоверно больше у женщин. Таким образом, пальпаторные изменения ЩЖ выявлены у 79 (98,3%) человек, из них ЩЖ не пальпировалась у 3 (2,7%), зоб Ia степени установлен у 21 (25,6%), зоб Iб степени — у 45 (54,9%), зоб II степени — у 13 (15,8%) человек.

Между пальпаторно определяемым зобом и объемом ЩЖ при сонографическом исследовании была выявлена достоверная корреляция

Таблица 2

Сонографические данные об узлообразовании у студентов Архангельской медицинской академии

Узлообразование в ЩЖ по данным сонографии	Женщины (n = 61)		Мужчины (n = 21)		Все обследованные (n = 82)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Множественные мелкие узлы диаметром до 0,5 см или кисты таких же размеров в обеих долях (иногда с кальцинатами)	3	4,9	1	2,1	4	4,9
Одиночные кисты диаметром 0,3—0,6 см	2	3,3	1	2,1	3	3,7
Сочетание кисты и узла размером до 2 см в одной доле ЩЖ	2	3,3	1	2,1	3	3,7
Одиночные крупные узлы размером более 1 см	4	6,6	1	2,1	5	6,1
Одиночные мелкие узлы размером менее 1 см	3	4,9	-	-	3	3,7
Всего...	14	23	4	19	18	22

Таблица 3

Объем ЩЖ (в мл) у студентов Архангельской медицинской академии по данным ультразвукового исследования

ЩЖ	Объем ЩЖ	Все обследованные	Мужчины	Женщины
Правая доля	Средняя величина	6,17	6,48	6,08
	Среднее отклонение	2,68	2,93	2,63
	min	2,69	3,37	2,69
	max	15,70	15,70	13,53
Левая доля	Средняя величина	5,24	5,41	5,20
	Среднее отклонение	1,94	1,94	2,22
	min	0,70	3,06	0,70
	max	12,53	9,39	14,53
Вся железа	Средняя величина	11,41	11,91	11,28
	Среднее отклонение	4,67	4,62	4,71
	min	4,24	6,63	4,24
	max	26,06	25,29	26,06

($R = 0,44$), эти данные согласуются с данными других авторов [6].

При пальпации ЩЖ у 4 студентов с установленным диагнозом зоба было предположено наличие узлов. При сонографическом исследовании выявляемость узловых образований в ЩЖ была более высокой: узловые образования выявлены у 4 мужчин и 14 женщин, т. е. у 18 человек, что составило 22% от всех обследованных.

Результаты сонографического исследования узловых образований ЩЖ представлены в табл. 2.

Как следует из представленных в табл. 2 данных, узловые образования почти с одинаковой частотой выявлялись как у женщин, так и у мужчин. Преобладали одиночные крупные и множественные или одиночные мелкие узлы у женщин, которые часто сочетались с кистами. Все узловые образования при сонографическом исследовании имели гипоэхогенную структуру. Высокий процент узлообразования является признаком эндемии зоба и свидетельствует о необходимости изучения вопросов патогенеза с учетом влияния всех факторов окружающей среды. Высокая заболеваемость зобом лиц молодого возраста указывает на актуальность профилактики этого заболевания среди детей и подростков.

Размеры ЩЖ у обследованных представлены в табл. 3. Как видно из табл. 3, объем ЩЖ у мужчин составил 11,9 мл ($\sigma \pm 4,6$), у женщин — 11,3 мл ($\sigma \pm 4,7$). Выявлена тенденция к преимущественному увеличению размеров правой доли ЩЖ, что не противоречит имеющимся данным.

Таблица 4

Структура ЩЖ у обследованных по данным сонографического исследования

Показатель	Число обследованных	
	абс.	%
Эхогенность:		
нормальная	78	96
повышенная	1	1
сниженная	3	3
Эхоструктура:		
однородная	43	61
неоднородная	28	39
Узлообразование:		
без узлов	64	78
с узлами	18	22

Эхоструктура и эхогенность ткани ЩЖ представлены на гистограммах (табл. 4). Нормальная эхогенность ткани ЩЖ зарегистрирована у 78 (96%), повышенная — у 1 (1%), разряженная (пониженная) — у 2 (3%) студентов. Однородная эхоструктура отмечена у 43 (61%), неоднородная — у 28 (39%) обследованных. Узлообразование выявлено у 18 (22%) человек. По имеющимся в литературе данным, такие изменения эхоструктуры ЩЖ, как негетогенность, неоднородность и гипоэхогенность, рассматриваются как достоверные признаки ее аутоиммунного поражения [8, 9].

Данные об уровне гормонов, отражающих функциональное состояние ЩЖ, представлены в табл. 5. Средние показатели уровня гормонов в целом по группе были в пределах нормы, но тенденция к повышению функциональной активности ЩЖ прослеживается в случаях с узлообразованием. Как следует из представленных в табл. 5 данных, угнетение секреции ТТГ (1,0 мед/л) выявлено у 10 студентов, причем у 8 (80%) женщин и только у 2 (20%) мужчин. У всех обследованных с угнетенной секрецией ТТГ уровень T_3 не превышал 3,1 нмоль/л. У 3 (4%) студентов уровень T_4 в сыворотке крови превысил 148 нмоль/л, что свидетельствовало о гипертиреозе. Уровень ТТГ выше 6,0 мед/л был установлен у 12 студентов, среди них был 1 мужчина. У 2 из этих студентов уровень T_3 был ниже 1,17 нмоль/л, а низкого уровня T_4 (ниже 62 нмоль/л) не отмечено ни в одном случае. Таким образом, у этой группы лиц обнаружен субклинический гипотиреоз. Антитела

Таблица 5

Показатели тиреоидной функции у обследованных

Обследованные	ТТГ				T_3				T_4			
	средняя величина	среднее отклонение	min	max	средняя величина	среднее отклонение	min	max	средняя величина	среднее отклонение	min	max
Все обследованные	3,21	0,31	0	9	1,86	0,07	0,6	5,6	119,5			
Мужчины	2,44	0,63	0,5	7	1,76	0,10	1,3	3,1	122,0	4,9	90,8	194,5
Женщины	3,38	0,36	0	9	1,87	0,09	0,6	5,8	118,6	41,5	3,66	233,9
Без узлообразования	3,39	0,39	0,1	8	1,81	0,06	0,6	2,9	117,8	3,04	41,5	163,7
С узлообразованием	2,75	0,69	0	7	2,06	0,38	1,4	5,8	134,2	13,2	72	233,9
С однородной эхоструктурой	2,89	0,48	0,1	8	1,77	0,07	0,6	2,9	119,1	4,44	41,5	233,9
С неоднородной эхоструктурой	3,77	0,46	0	8	1,98	0,16	1	5,8	122,3	4,98	63,1	194,5

к тиреоглобулину не выявлены ни у кого из обследованных.

Пальпаторное выявление зоба у студентов Архангельской медицинской академии составила 98,3% (у 79 из 82 обследованных). При сонографическом исследовании объем ЩЖ более 18 мл установлен только у 7 (8,5%) женщин, у мужчин увеличения объема ЩЖ более 25 мл не было.

Явные нарушения функционального состояния ЩЖ установлены у 15 человек, но так как мы не проводили функциональные пробы на стимуляцию, то можно предположить, что еще у некоторых студентов с зобом могут быть выявлены скрытые нарушения. Ни у кого из обследованных не обнаружены антитела к тиреоглобулину, что, однако, не свидетельствует об отсутствии аутоиммунной агрессии в ЩЖ. Так, в литературе последних лет есть данные о том, что сонография ЩЖ имеет наибольшее значение в диагностике АИТ и узловых форм зоба, особенно у пациентов с нормальной функцией ЩЖ [3,6,11]. Доказана также прямая зависимость между объемом ЩЖ и степенью ее деструкции со снижением гормональной активности этого органа [9]. По некоторым данным [9], сонография ЩЖ имеет такое же диагностическое значение, как и метод определения концентрации органоспецифических антител.

К сожалению, мы не имели возможности изучить влияние таких факторов, как экология, радиоактивное загрязнение, и не исследовали суточную экскрецию йода с мочой, хотя эти данные имеют большое значение в патогенезе заболеваний ЩЖ. Мы получили слабые положительные корреляции между объемом ЩЖ и курением ($R = 0,203$), а также между объемом ЩЖ и употреблением крепкого чая и кофе ($R = 0,497$). Не выявлено корреляций между уровнем гормонов (ТТГ, Т₃, Т₄) и объемом ЩЖ, а также между этими показателями и уровнем иммуноглобулинов.

Выводы

1. Среди студентов Архангельской медицинской академии распространенность диффузного зоба составила 8,5%, а узловый зоб диагностирован в 22% случаев.

2. Пальпаторно определяемый зоб, ранее называемый гиперплазией ЩЖ I—II степени, по объему ЩЖ не соответствует зобу, а следовательно, должен рассматриваться как вариант нормы при

нормальной экзогенной структуре ЩЖ. Эти лица не нуждаются в лечебных мероприятиях и диспансерном наблюдении.

3. У 16% студентов, имеющих изменения ЩЖ (диффузный или узловый зоб), выявлены нарушения ее функционального состояния (гипертиреоз у 4% и гипотиреоз у 12%), причем гипертиреоз наблюдался при узловых формах зоба.

4. Высокий процент узлообразования у лиц молодого возраста свидетельствует об эндемии зоба в Архангельске и о необходимости тщательного изучения факторов риска этого заболевания, а также внедрения методов профилактики среди детей, подростков и лиц молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Путекунст Р. Р. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 26—27.
2. Brander A., Vicinkoski P., Nickels J., Kiviisaari L. // Radiology. — 1989. — Vol. 173. — P. 507—510.
3. Chandinc J. P., Topet V., Bourdoux P. et al // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 98. — P. 65—68.
4. Ericsson U. B., Lindgarde F. // J. intern. Med. — 1991. — Vol. 229. — P. 67—71.
5. Grun R., Grzywotz R., Sodomann C. P., Kaffarnik H. // Med. Klin. — 1992. — Bd 87. — S. 113—117.
6. Hintze G., Windeler J., Baumert J. et al. // Acta endocrinol. — 1991. — Vol. 124. — P. 12—18.
7. Marcocci C., Kittli P., Cetani F. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 122. — P. 391—395.
8. Nordmeyer J., Shafen P., Heckmann T. A. // Acta endocrinol. — 1990. — Vol. 122. — P. 391—395.
9. Prummel M. F., Wiersinga W. M. // J. Amer. med. Assoc. — 1993. — Vol. 269. — P. 479—482.
10. Rieu M., Bekka S., Sambor B. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39. — P. 69—71.
11. Shine P., Fels P., Edwards O. M., Weetman A. P. // Lancet. — 1990. — Vol. 395. — P. 1261—1265.
12. Tatjakova M., Nancinova D., Lander P. et al. // Klin. Wochenschr. — 1990. — Bd 68. — S. 503—506.
13. Varlv A. E., Hegedus L., Cjorup T., Hansen J. M. // J. intern. Med. — 1991. — Vol. 229. — P. 159—161.

Поступила 04.07.95

T.A. Zykhova, A.L. Fefilov, O.A. Tsyganova, N.A. Martyushova, O.N. Sukhanova, S.N. Zykhova - SCREENING OF YOUNG SUBJECTS FOR GOITER: ROLE OF ULTRASONIC EXAMINATIONS

Summary. Eighty-two students in whom goiter was diagnosed by palpation were examined by ultrasonography. Assessment of the volume of the thyroid in these students revealed diffuse goiter in only 5.5% and nodular in 22% cases. Thyroid dysfunction was diagnosed in 16% subjects with diffuse or nodular goiter. Sonographic examination of the thyroid with assessment of its volume and echostructure helps more accurately diagnose goiter and plan therapeutic measures.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.831.43-006.634-053.2-089.168

Н. А. Мазеркина, А. Н. Тюльпаков, С. К. Горельшев, В. А. Петеркова, А. А. Булатов, Г. П. Елизарова, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, С. С. Панкова

КРАНИОФАРИНГИОМА У ДЕТЕЙ: ФЕНОМЕН УСКОРЕННОГО РОСТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Институт нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН А. Н. Коновалов), Москва

Краниофарингиома (КФ) — наиболее распространенная опухоль гипоталамо-гипофизарной области мозга. Достижения нейрохирургии и нейроанатомологии в последние годы сделали воз-

можным успешное радикальное хирургическое лечение КФ (А. П. Ромоданов, 1980; В. А. Хилько, 1985; А. Н. Коновалов [2]). В связи с этим большой научный интерес представляют собой

эндокринные нарушения у данной группы пациентов, которые развиваются вследствие повреждения гипоталамо-гипофизарной области. Показано, что симптомы недостаточности тропных гормонов гипофиза наблюдаются как до, так и после операции [3], причем первой, как правило, выпадает соматотропная функция.

Несмотря на выраженную соматотропную недостаточность, у части детей после операции отмечаются нормальные или даже ускоренные темпы роста (часто в сочетании с ожирением) [4,5,14,18,19]. В отдельных зарубежных публикациях была предпринята попытка объяснить это гиперпролактинемией, гиперинсулинизмом [4, 5,18,19], а также сохранной биологической активностью инсулиноподобных факторов роста (ИФР-1) [4,5,18], однако небольшое число наблюдений не позволило сделать какие-либо выводы о механизме этого явления. Нами предпринята попытка изучить влияние эндокринных факторов на показатели роста у детей с данной патологией.

Материалы и методы

В детском отделении ЭНЦ РАМН обследовано 32 больных КФ. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа — 16 детей, которым не производилось тотальное удаление опухоли, 2-я группа — 16 детей, подвергшихся радикальному хирургическому лечению, срок после операции составил $3,68 \pm 3,36$ года (0,46—10,78 года). Средний возраст больных был $11,1 \pm 3,6$ года (3,6—18,9 года), мальчиков было 18, девочек — 14. Диагноз КФ ставился на основании данных клинического и радиологического исследований и после операции подтвержден гистологически. У 15 детей первыми симптомами были ликвородинамические нарушения (головная боль, рвота, нарушения сознания), у 8 заболевание началось с хиазмального синдрома (снижение остроты зрения, признаки атрофии зрительных нервов на глазном дне, сужение полей зрения), у 5 — со снижения темпов роста и у 4 детей первыми симптомами были жажда и полиурия. На компьютерных томограммах у больных отмечались петрификаты, единичные или множественные кисты, солидные образования, признаки повышенного внутричерепного давления (расширение внутрижелудочковой системы, наличие перивентрикулярного отека). Пяти пациентам до радикальной операции с декомпрессионной целью проводилась вентрикулоперитонеостомия, 3 — лункция кисты КФ с последующим отсасыванием содержимого с помощью системы Омайя. Трое больных после операции подвергались лучевой терапии в дозах 42, 44 и 50 Гр. Все пациенты с гипопитуитаризмом получали адекватную заместительную терапию. Рост и скорость роста оценивали с помощью перцентильных таблиц и выражали в виде коэффициента стандартного отклонения — SDS (метод Tanner and Whitehouse). Избыток массы тела оценивался по разнице между фактической массой и идеальной для данного роста и выражался в процентах по отношению к идеальной массе. Для статистического анализа применялся также ИМТ (индекс массы тела) ($\text{ИМТ} = \text{масса}/\text{рост}^2$, $\text{кг}/\text{м}^2$). Соматотропная функция гипофиза оценивалась с помощью стимуляционных проб с клофелином ($0,15 \text{ мг}$ на 1 м^2 поверхности тела *per os*) и аналогом роста — релизинг — гормоном (ГР-РГ—Groliberin, Kabi Pharmacia, 1 мкг на 1 кг массы тела внутривенно). Недостаточность ГР диагностировалась при максимальном выбросе ГР на фоне пробы с клофелином

менее $7 \text{ нг}/\text{мл}$. Секрция инсулина оценивалась с помощью стандартного глюкозотолерантного теста (СГТТ) с измерением уровня инсулина и глюкозы в сыворотке крови до и после (на 30, 60, 90 и 120-й минутах) пероральной нагрузки глюкозой ($1,75 \text{ г}$ на 1 кг массы тела, не более 75 г). Гормональные исследования проводились с помощью радиоиммунологического анализа. Для оценки секреции ГР и инсулина на фоне стимуляционных проб рассчитывалась площадь под кривой (ППК), а также применялся показатель средневзвешенной концентрации (СВК) в условиях пробы ($\text{СВК} = \text{ППК}/\text{время пробы}$). Данные представлены в виде средних \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Статистический анализ проводился с помощью программы Systat for Windows.

Результаты и их обсуждение

Данные обследования больных по группам представлены в табл. 1

Средняя величина SDS роста в 1-й группе составила $-2,04 \pm 1,4$ (от $-4,4$ до $+0,4$), во 2-й группе — $-1,27 \pm 1,3$ (от $-3,4$ до $+0,6$). Хотя различия между группами не являются достоверными ($p = 0,16$, $U = 73,0$), значения SDS роста во 2-й группе ближе к нормальным, чем в 1-й группе.

Скорость роста. Скорость роста до операции была изучена только у 12 детей из всех обследованных и варьировала от 1 до $5 \text{ см}/\text{год}$ ($3,0 \pm 1,8 \text{ см}/\text{год}$). Во 2-й группе отмечались более высокие темпы роста — от $0,1$ до $12,0 \text{ см}/\text{год}$ ($5,0 \pm 3,0 \text{ см}/\text{год}$).

Масса тела. В 1-й группе только у 1 девочки из 16 обследованных наблюдалось ожирение (избыточная масса 42%), во 2-й группе ожирением страдали 10 детей из 16 (избыток массы от 30 до 71%), причем у всех десяти нарастание массы тела отмечалось в первые годы после операции (прибавка в массе до 16 кг в год). ИМТ во 2-й группе был достоверно выше, чем в 1-й ($p = 0,04$, $U = 58,0$).

Соматотропная функция. В ответ на стимуляцию клофелином уровень ГР в сыворотке крови повышался незначительно в обеих группах (рис. 1, а): максимальный выброс отмечался на 60 — 120 -й минуте пробы и колебался в 1-й группе от $0,1$ до $4,3 \text{ нг}/\text{мл}$ ($1,1 \pm 1,1 \text{ нг}/\text{мл}$), а во 2-й группе — от $0,1$ до $4,8 \text{ нг}/\text{мл}$ ($0,6 \pm 1,2 \text{ нг}/\text{мл}$). При сопоставлении максимальных концентраций ГР в условиях пробы с клофелином достоверных различий выявлено не было ($p = 0,10$, $U = 92,0$). ППК для ГР в условиях проб с клофелином в 1-й группе составила $107,5 \pm 104,5 \text{ нг}/(\text{мл} \cdot \text{мин})$, во 2-й группе $50,3 \pm 68,9 \text{ нг}/(\text{мл} \cdot \text{мин})$ ($p = 0,24$, $U = 107,0$). Как видно на рис. 1, в обеих группах у всех пациентов отмечалась соматотропная недостаточность (выброс ГР менее $7 \text{ нг}/\text{мл}$). Результаты стимуляционной пробы с ГР-РГ представлены на рис. 1, б. Пиковый уровень ГР отмечался на 45 -й минуте пробы, между двумя группами наблюда-

Таблица 1

Показатели физического развития и данные гормональных исследований у детей 1-й и 2-й групп

Группа	Рост, SDS	ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	ППК клоф., $\text{нг}/(\text{мл} \cdot \text{мин})$	СВК клоф., $\text{нг}/(\text{мл} \cdot \text{мин})$	ППК ГР-РГ, $\text{нг}/\text{мл}$	СВК ГР-РГ, $\text{нг}/\text{мл}$	ППК инс., $\text{мЕД}/(\text{л} \cdot \text{мин})$	Пролактин, $\text{мЕД}/\text{л}$
1-я	$-2,04 \pm 1,4$	$16,9 \pm 2,8$	$107,5 \pm 104,5$	$0,84 \pm 0,84$	$466,5 \pm 225,9$	$4,8 \pm 2,6$	$3016,0 \pm 4288,8$	$688,8 \pm 588,0$
2-я	$-1,27 \pm 1,3$	$21,5 \pm 7,2$	$50,3 \pm 68,9$	$0,43 \pm 0,62$	$164,4 \pm 316,8$	$2,63 \pm 4,43$	$5378 \pm 4511,2$	$567,5 \pm 386,2$

Примечание. ППК клоф. — суммарная площадь под кривой выброса ГР на пробе с клофелином, ППК ГР-РГ — суммарная площадь под кривой выброса ГР на пробе с ГР-РГ, ППК инс. — суммарная площадь под кривой выброса иммунореактивного инсулина при пероральной нагрузке глюкозой, СВК — средневзвешенная концентрация ГР на пробах.

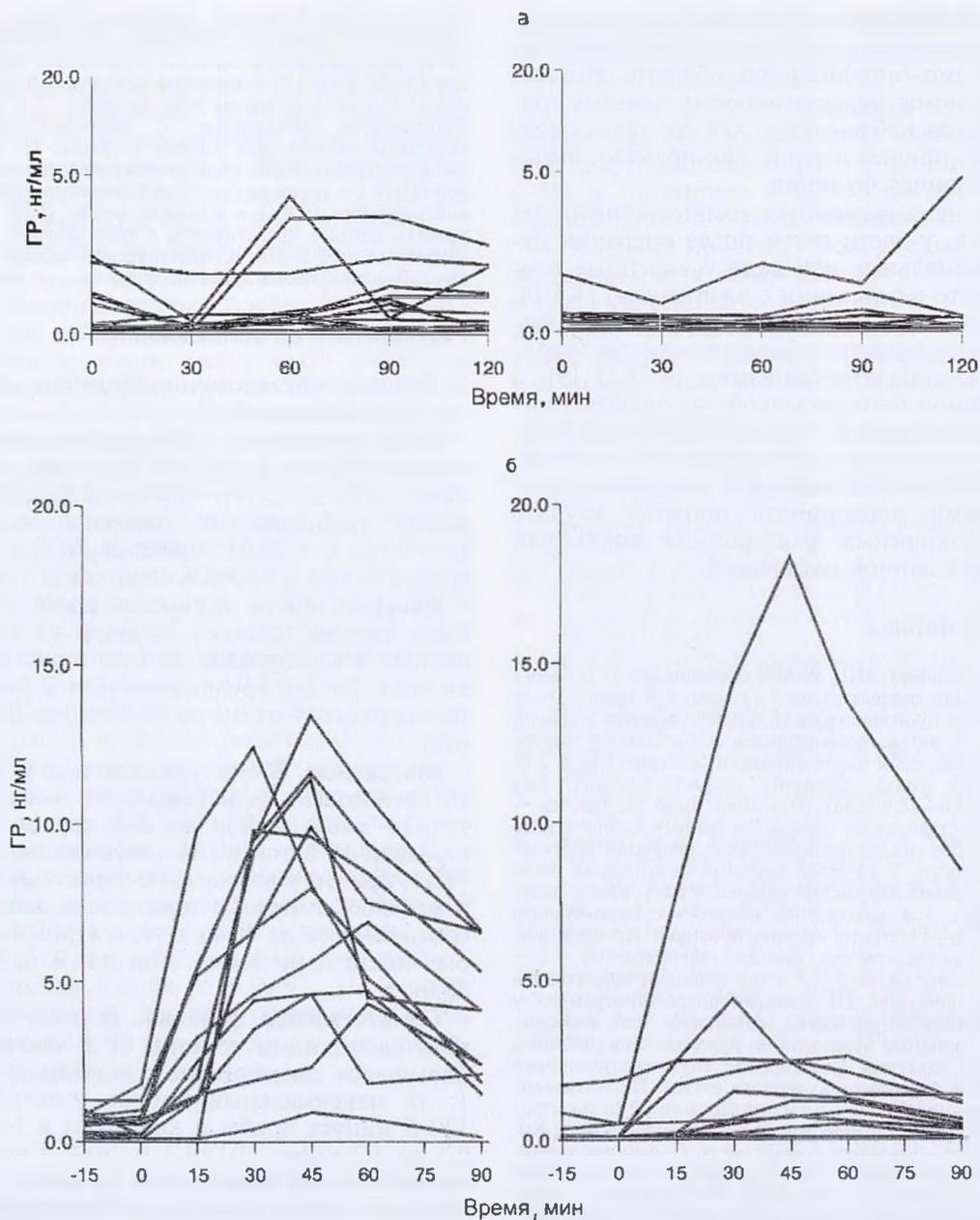


Рис. 1. Выброс ГР в условиях пробы с клофелином (а) и с ГР-РГ (б).

Здесь и на рис. 2 слева — 1-я группа, справа — 2-я группа.

лись существенные различия: в 1-й группе максимальный уровень ГР в сыворотке крови при стимуляции ГР-РГ был достоверно выше ($p = 0,003$, $U = 124,0$) и варьировал от 0,9 до 13,4 нг/мл ($7,5 \pm 3,9$ нг/мл), а во 2-й группе — от 0,1 до 18,4 нг/мл ($2,5 \pm 5,1$ нг/мл). На рис. 1 видно, что только у большого, подвергшегося радикальному хирургическому лечению, сохранялась реакция гипофиза на стимуляцию ГР-РГ, а у остальных максимальный уровень ГР был менее 2,5 нг/мл. При сравнении ППК для ГР на фоне пробы с ГР-РГ выявлено, что в 1-й группе этот показатель был достоверно выше ($p = 0,006$, $U = 94,0$), чем во 2-й группе (см. табл. 1). Внутри каждой группы выброс ГР в ответ на стимуляцию ГР-РГ был выше, чем после стимуляции клофелином. В 1-й группе СВК ГР в условиях проб с клофелином составила $0,84 \pm 0,84$ нг/мл, на фоне пробы с ГР-

РГ — $4,8 \pm 2,6$ нг/мл ($p = 0,012$, $Z = 2,5$), во 2-й группе — $0,43 \pm 0,62$ и $2,63 \pm 4,43$ нг/мл соответственно ($p = 0,07$, $Z = 1,83$). При сравнении уровня сывороточного пролактина достоверных различий не выявлено: в 1-й группе он составил $688,8 \pm 588,0$ мЕД/л, во 2-й группе — $567,5 \pm 386,2$ мЕД/л ($p = 0,982$, $U = 98,0$).

Большой интерес вызывают данные о секреции инсулина в условиях СГТТ. На рис. 2 представлены ППК для инсулина на фоне СГТТ, подсчитанные индивидуально у каждого больного по группам. В 1-й группе у всех детей, кроме 1 девочки, отмечался нормальный базальный уровень инсулина, составивший в среднем $6,6 \pm 7,1$ мЕД/л ($2,2-32,0$ мЕД/л), и умеренное повышение его в ответ на нагрузку глюкозой. ППК для инсулина составила $3016,0 \pm 4288,8$ мЕД/(л·мин) — $327-18\ 690$ мЕД/(л·мин). Такой значительный раз-

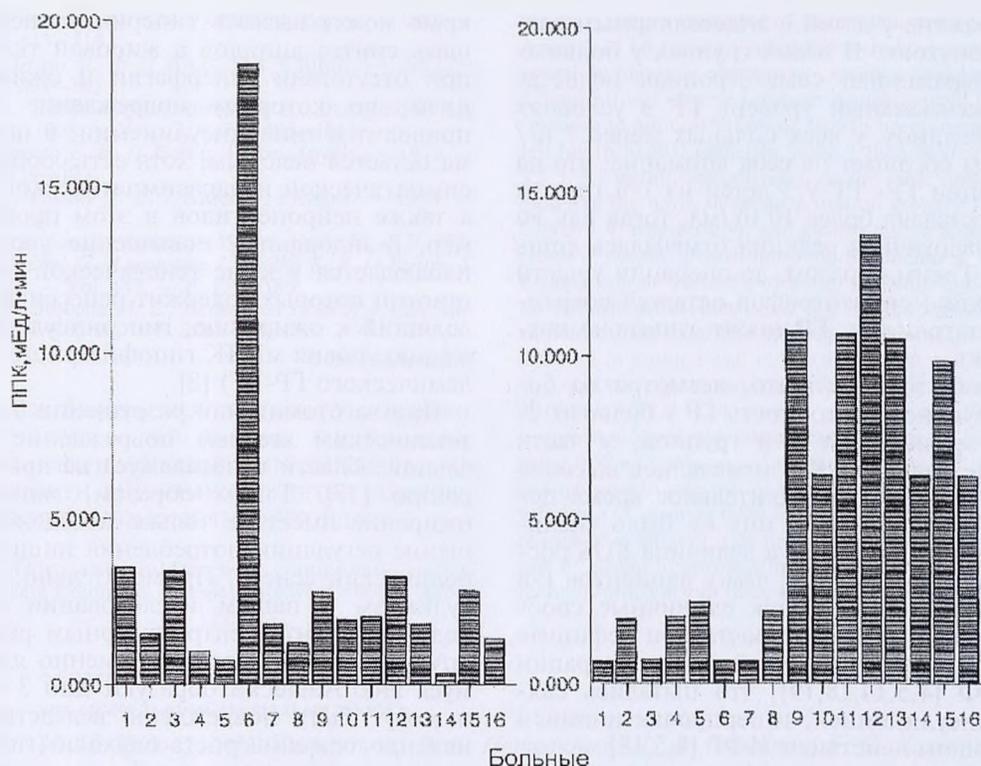


Рис. 2. Индивидуальные показатели ППК для инсулина при СГТТ.

брос в крайних значениях обусловлен тем, что у одной неоперированной больной отмечалась очень высокая стимулированная секреция инсулина (до 200 мЕД/л) при высоком базальном уровне (32 мЕД/л). Во 2-й группе можно видеть два типа реакции на нагрузку глюкозой. У 8 больных ответ был нормальным или сниженным (плоская инсулиновая кривая, уровень инсулина по сравнению с базальным практически не увеличивается). При этом ППК для инсулина составила $1434,8 \pm 800,3$ мЕД/(л·мин) — 670,5 — 2497,5 мЕД/(л·мин). У остальных 8 детей, напротив, наблюдалась выраженная гиперинсулинемия, ППК для инсулина — $9322,9 \pm 2722,6$ мЕД/(л·мин) (6297,0—13 717,5 мЕД/(л·мин)); ($p = 0,001$, $U = 1,0$).

Примечательно, что гиперинсулинемия не сопровождалась гипогликемией ни клинически, ни лабораторно, а у 2 детей наряду с гиперинсулинемией отмечалась гипергликемия (8,0 и 7,2 ммоль/л).

В табл. 2 представлены показатели физического развития и данные гормональных исследований у оперированных детей. Больные разделены на 2 подгруппы: 2А — дети, у которых в условиях СГТТ выброс инсулина был в пределах нормы или снижен, 2Б — пациенты, у которых при проведении СГТТ отмечался гиперинсулинизм. Из

табл. 2 видно, что в подгруппе 2А SDS роста значительно ниже, чем в подгруппе 2Б, и только у 2 детей отмечались высокие темпы роста (7 см/год), из них у 1 мальчика сохранялся выброс СТГ в ответ на стимуляцию СТГ-РГ. В нашем исследовании у всех детей с гиперинсулинизмом (подгруппа 2Б) отмечался нормальный рост ($SDS > -2,0$) и высокие темпы роста после операции $7,0 \pm 2,7$ см/год (от 4,4—12,0 см/год), в то время как в подгруппе 2А темпы роста составляли $2,9 \pm 2,0$ см/год (0,1—5,8 см/год). У 6 из 8 больных подгруппы 2Б также отмечались быстрая прибавка в массе после операции и выраженное ожирение (избыточная масса более 30%). ИМТ в подгруппе 2Б был достоверно выше, чем в подгруппе 2А ($p = 0,01$), тогда как в подгруппе 2А ожирением не страдал ни один пациент. Коэффициент корреляции между ППК для инсулина и SDS роста составил 0,58, а между ППК для инсулина и ИМТ — 0,61. Анализ локализации опухоли показал, что в подгруппе 2А у 5 пациентов отмечалось эндоселлярное расположение опухоли, у 2 — интравентрикулярное и у 1 — стебельное; в подгруппе 2Б у 7 детей КФ располагалась интравентрикулярно и у 1 — в стебле гипофиза.

Задержка роста часто является одним из первых симптомов КФ, в нашем наблюдении она была

Таблица 2

Показатели физического развития и данные гормональных исследований у оперированных детей

Подгруппа	Средний возраст, годы	Рост, SDS	Темпы роста после операции, см/год	ИМТ, кг/м ²	ППК инс., мЕД/(л·мин)	Пролактин, мЕД/л
А	$10,9 \pm 3,4$	$-1,9 \pm 1,3$	$2,9 \pm 2,0$	$15,9 \pm 3,4$	$1343,3 \pm 800,3$	$593,0 \pm 439,2$
Б	$13,2 \pm 4,0$	$-0,3 \pm 1,1$	$7,0 \pm 2,7$	$24,7 \pm 7,5$	$10214,3 \pm 2722,6$	$452,7 \pm 363,6$

наиболее выражена у детей с эндоселлярным расположением опухоли. В обеих группах у больных отмечалась выраженная соматотропная недостаточность (максимальный уровень ГР в условиях пробы с клофелином у всех больных менее 7 нг/мл), между тем обращает на себя внимание, что на фоне стимуляции ГР-РГ у 5 детей из 1-й группы уровень ГР составлял более 10 нг/мл, тогда как во 2-й группе аналогичная реакция отмечалась лишь у 1 больного. Таким образом, до операции у части больных функция соматотрофов остается сохранной, и недостаточность ГР носит гипоталамический характер.

Примечателен тот факт, что, несмотря на более выраженную недостаточность ГР у больных 2-й группы в сравнении с 1-й группой, у части больных после удаления КФ отмечались высокие темпы роста, и даже через длительное время после операции (до 9,5 лет) у них не было значительного отставания в росте, а величина SDS роста была ближе к нормальной, чем у пациентов 1-й группы. В литературе имеются единичные сообщения о нормальных темпах роста при дефиците ГР, наблюдаемых у части детей после операции по поводу КФ [4,5,14,18,19], что пытались связать с гиперинсулинемией, гиперпролактинемией и стимулирующим действием ИФР [4,5,18].

В нашем исследовании нормальные темпы роста отмечались у всех 8 детей с гиперинсулинизмом — ППК для инсулина более 6000 мЕД/(л·мин) — и лишь у 2 из 8 оперированных больных с нормальным выбросом инсулина при СГТТ. Гиперинсулинизм в подавляющем большинстве случаев наблюдался у больных с интравентрикулярной локализацией КФ, в то время как так называемый "плоский" тип инсулиновой кривой — ППК для инсулина 327,0 — 744,0 мЕД/(л·мин) — выявлялся у детей с эндоселлярным расположением опухоли и выраженной задержкой роста (из них 2 неоперированные и 4 — оперированные больные).

Ростстимулирующее действие инсулина может реализоваться различными путями. Показано, что он стимулирует синтез ДНК и РНК в хряще гипофизэктомированных крыс и синтез ДНК в культуре фибробластов [16], в высоких концентрациях может усиливать синтез соматомедина в перфузированной печени гипофизэктомированных крыс [7] или из-за структурного сходства взаимодействовать с рецепторами соматомедина [20]. Существует также гипотеза, что инсулин стимулирует синтез пептида, ускоряющего переход клетки из одной фазы митотического цикла в другую. С. А. Соповег и соавт. [6], исследуя влияние инсулина на уровень белка, связывающего ИФР-1 в крови здоровых лиц и больных ожирением, выдвинули предположение о том, что гиперинсулинемия может повышать биоактивность ИФР-1 в крови за счет снижения синтеза ИФР-связывающего белка-1 в печени.

Известно, что повреждение вентромедиального ядра гипоталамуса у экспериментальных животных вызывает стойкую гиперинсулинемию, а впоследствии гиперфагию и ожирение [9,10]. Имеются сообщения о том, что гиперинсулинемия развивается в первые часы или сутки после повреждения гипоталамуса, не являясь следствием ожирения, и разрушение вентромедиальных ядер у

крыс может вызвать гиперинсулинемию и повышать синтез липидов в жировой ткани [13] даже при отсутствии гиперфагии и ожирения. Механизм, по которому повреждение гипоталамуса приводит к гиперинсулинемии, в настоящее время остается неясным, хотя есть сообщения о роли симпатической и парасимпатической систем [17], а также нейропептидов в этом процессе (например, β -эндорфина, повышение уровня которого наблюдается у крыс генетической линии Zucker, генотип которых содержит рецессивный ген, приводящий к ожирению, гиперинсулинемии и снижению уровня мРНК гипофизарного ГР и гипоталамического ГР-РГ) [8].

При ваготомии или разрушении β -клеток цитотоксическим агентом повреждение вентромедиальной области гипоталамуса не приводит к ожирению [17]. Таким образом, гипоталамическое ожирение имеет не только поведенческий (нарушение регуляции потребления пищи), но и метаболический аспект. Примечательно, что гиперинсулинизм в нашем исследовании развивался у больных с интравентрикулярным расположением опухоли, а, как известно, именно ядра гипоталамуса анатомически образуют дно 3-го желудочка и могут быть повреждены вследствие операции или продолжения роста опухоли (гиперинсулинемия и ожирение у одной неоперированной девочки в нашем исследовании).

Выводы

1. При КФ отмечается недостаточность ГР как до, так и после операции, причем до операции у части детей она носит гипоталамический характер, что может быть дифференцировано путем проведения пробы с ГР-РГ.
2. Несмотря на выраженную недостаточность ГР, часть детей после операции имеют нормальные или ускоренные темпы роста.
3. У ряда оперированных больных отмечается гиперинсулинизм в сочетании с ожирением.
4. С высокой долей вероятности можно говорить о ключевой роли гиперинсулинизма в феномене ускоренного роста у больных с соматотропной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вилтон П., Прайс Д. А. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 2. С. 82—85.
2. Коновалов А. Н., Горельшев С. К. // Вопр. нейрохир. — 1988. — № 2. — С. 6—12.
3. Barreca T., Perria C. et al. // Acta neurochir. (Wien). — 1984. — Vol. 71. — P. 263—272.
4. Blethen S. L., Weldon V. V. // Amer. J. med. Sci. — 1986. — Vol. 292, № 1. — P. 21—24.
5. Bucher H., Zapf G. et al. // New Engl. J. Med. — 1983. Vol. 309. — P. 1142—1146.
6. Conover C. A., Lec P. D. et al. // J. clin. Endocr. — 1992. — Vol. 74, № 6. — P. 1355—1360.
7. Daughaday W. H., Phillips L. S., Muller M. C. // Endocrinology. — 1976. — Vol. 98. — P. 1214—1219.
8. Finkelstein J. A., Ahmed I. et al. // UCLA Winter Brain Conference: Abstracts. — 1991. —
9. Frohman L. A., Bernardis L. L. // Endocrinology. — 1968. — Vol. 82. — P. 1125—1132.
10. Jeanrenaud B. // Metabolism. — 1978. — Vol. 27. — P. 1881—1891.
11. Landolt A. M. // Neurosurgery. — 1991. — Vol. 28, N 3. — P. 410—415.
12. Lee Y. G., Backeljauw P. F. et al. // Clin. Pediatr. — 1992. — Vol. 31, N 4. — P. 234—236.

13. Lowell B. B., Wade G. N. et al. // *Physiol. Behav.* — 1980. — Vol. 25. — P. 113—116.
14. Lyen K. R., Grant D. B. // *Arch. Dis. Childh.* — 1982. — Vol. 57. — P. 837—841.
15. Merimee T. J., Rabinowitz D., Rimoin D. L., McKusick V. A. // *Metabolism.* — 1968. — Vol. 17. — P. 1005—1011.
16. Morell B., Froesch E. R. // *Europ. J. clin. Invest.* — 1973. — Vol. 3. — P. 119—123.
17. Opsahl C. A., Powley T. L. // *Amer. J. Physiol.* — 1974. — Vol. 236. — P. 34.
18. Sorva R. // *Acta paediat. scand.* — 1988. — Vol. 77. — P. 587.
19. Stalinke N., Grubel G., Lagenstein I., Willig R. P. // *Europ. J. Pediat.* — 1984. — Vol. 142. — P. 179—185.
20. Van Wyk J. S., Svoboda M. E., Underwood L. E. // *J. clin. Endocr.* — 1980. — Vol. 50. — P. 206—209.

Поступила 10.02.95

N.A. Mazerkina, A.N. Tyulpakov, S.K. Gorelyshev, V.A. Peterkova, A.A. Bulatov, G.P. Yelizarova, N.P. Goncharov, G.S. Kolesnikova, S.S. Pankova - CRANIOPHARYNGIOMA IN CHILDREN: ACCELERATED GROWTH PHENOMENON AFTER SURGERY FOR SOMATOTROPIC HORMONE INSUFFICIENCY

Summary. Thirty-two children with craniopharyngiomas aged 3.6 to 18.9 were examined. The patients were divided into 2

groups. Group 1 consisted of 16 children treated conservatively and group 2 of 16 children subjected to radical surgery. No release of growth hormone in response to clonidine stimulation (no more than 4.5 ng/ml) was observed in both groups; growth hormone release in response to administration of growth hormone releasing factor was reliably ($p=0.003$) higher in group 1 than in group 2 (7.5 ± 3.9 and 2.5 ± 5.1 ng/ml, respectively). At the same time, growth SDS was closer to the norm in group 2 than in group 1 (-1.27 ± 1.3 and -2.04 ± 1.4 , respectively), and growth rate in 8 out of 12 children in group 2, despite growth hormone insufficiency, was 6-12 cm/year. Comparison of the levels of serum prolactin in both groups showed no reliable differences, and the standard glucose tolerance test showed a high basal and stimulated level of insulin secretion in 8 children in group 2 and in 1 girl in group 1. The total area under the curve representing insulin secretion (ACins) was 3016.0 ± 4288.8 IU/1·min in group 1 and 5378.8 ± 4511.2 IU/1·min in group 2, the correlation between ACins and growth SDS being 0.58 and between ACins and body weight index 0.61. Normal or high growth rate was observed in all the children with hyperinsulinism (ACins over 6000 IU/1·min) and in 2 with normal insulin release after surgery, this permitting a conclusion on the principal role of insulin in growth stimulation in the presence of growth hormone insufficiency in these children.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-007.21-02:616.433-053.2]-085.357-036.8

И. И. Дедов, А. Н. Тюльпак, В. А. Петеркова, Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА НОРДИТРОПИНА ПРИ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Несмотря на то что еще в начале текущего столетия было известно о существовании гипофизарного гормона, регулирующего рост [2], эффективное лечение соматотропной недостаточности стало реальностью лишь в последние годы. Человеческий гормон роста (ЧГР), полученный путем экстракции из трупных гипофизов, был впервые использован в клинической практике в 1958 г. [10]. Хотя некоторые зарубежные аналоги отечественного соматотропина давали достаточно выраженный ростстимулирующий эффект [7, 9], нативные ЧГР в связи с ограниченными возможностями их изготовления были доступны лишь небольшой части больных гипофизарным нанизмом. Кроме того, применение препаратов, экстрагированных из гипофизарной ткани, было сопряжено с риском инфицирования возбудителем болезни Крейтцфельда—Якоба, неизлечимого нейродегенеративного заболевания [8]. Синтез ЧГР методом генной инженерии [3] открыл новую эру в лечении низкорослости. Эффективность, безопасность и неограниченная доступность рекомбинантных аналогов ЧГР позволяют не только с успехом проводить непрерывную заместительную терапию при соматотропной недостаточности [1, 5], но и добиваться улучшения ростового прогноза при некоторых других формах низкорослости [6, 12].

В настоящем исследовании были оценены эффективность и безопасность рекомбинантного ЧГР нордитропина, использованного нами при лечении детей с соматотропной недостаточностью.

Материалы и методы

В исследование было включено 23 ребенка (8 девочек, 15 мальчиков) в возрасте 6,3—17,5 года (среднее $\pm SD$ — $12,3 \pm 2,96$ года). Для включения в исследование использовали следующие критерии:

- возраст старше 3 лет;
- наличие документированных данных о скорости роста за последние 6 мес или более;
- скорость роста ниже 25-й перцентили для возраста;
- костный возраст менее 12 лет для девочек и 13 лет для мальчиков;
- уровень гормона роста (ГР) в крови на стимуляционных пробах ниже 7 нг/мл;
- согласие ребенка (родителей).

Противопоказаниями к исследованию являлись следующие состояния:

- наличие хронического заболевания, которое может повлиять на рост (заболевания почек, печени, синдромом нарушенного всасывания, врожденный порок сердца, хондродисплазия и т. д.);
- признаки активного опухолевого процесса;
- хромосомные нарушения;
- сахарный диабет;
- сопутствующая лекарственная терапия, которая влияет на лечение ГР, например анаболические стероиды;
- наступление полового созревания;
- лечение ГР в течение последних 6 мес.

У 19 больных недостаточность ГР была идиопатической, у 3 причиной заболевания была краниофарингиома. У одного из этих детей в январе 1989 г. произведено хирургическое лечение, и в дальнейшем признаков рецидива заболевания не выявлено. У 2 других детей по данным динамического наблюдения признаков роста опухоли не отмечено и лечение не проводилось (табл. 1).

У 6 из 23 детей недостаточность ГР носила изолированный характер, у 17 больных она сочеталась с вторичным гипотиреозом. У 2 детей имела место также недостаточность нейрогликофиза (несахарный диабет). Во всех случаях проводилась адекватная заместительная гормональная терапия соответственно L-тироксинами (50—100 мкг/сут) и адииуретином (1—2 капли в сутки).

Уровень ГР в сыворотке крови определяли с помощью радиоиммунологического анализа. В качестве дополнительного

Инициалы	Пол	Хронологический возраст, годы	Рост, см	SDS роста по отношению к хронологическому возрасту	Скорость роста, см/год	Масса тела, кг	Костный возраст, годы
Д. П.	М.	9,4	104,5	-4,80	2,5	20,0	3,8
Г. А.	М.	14,8	129,9	-4,40	2,8	30,0	9,8
Р. О.	Ж.	12,9	121,8	-4,80	3,6	22,3	6,3
М. А.	М.	15,6	147,7	-3,10	1,4	38,5	7,3
Ф. А.	М.	9,7	108,8	-4,30	2,9	19,5	3,8
М. Е.	М.	9,5	115,8	-3,10	4,2	22,5	2,0
Р. В.	Ж.	16,4	138,4	-4,00	2,0	35,0	11,3
Ж. Ю.	Ж.	14,0	122,9	-5,70	3,0	23,5	8,8
П. Е.	Ж.	14,2	132,3	-4,40	2,4	30,0	11,0
К. П.	М.	7,0	104,0	-3,03	5,0	18,3	3,8
В. Д.	М.	10,9	111,5	-4,50	4,4	20,2	6,8
И. С.	М.	6,3	100,5	-3,03	4,2	15,0	1,8
Щ. А.	М.	12,7	126,2	-3,30	2,3	27,4	7,3
Л. Л.	Ж.	10,4	107,3	-4,90	2,5	17,7	2,8
С. С.	Ж.	12,6	131,2	-3,10	4,5	26,8	7,0
Л. И.	М.	11,0	115,2	-4,00	1,3	20,0	3,8
Ц. Е.	М.	15,5	127,2	-5,68	1,5	31,0	7,3
П. А.	М.	10,8	103,5	-5,68	2,0	16,5	7,0
Б. М.	М.	15,7	130,7	-5,50	2,0	28,2	7,0
Л. П.	М.	11,6	107,1	-5,40	2,0	17,0	4,8
Л. Е.	Ж.	17,5	140,2	-3,77	2,5	44,0	11,0
Щ. Е.	М.	10,0	100,4	-5,83	2,5	16,3	3,3
Щ. Т.	Ж.	13,3	109,2	-7,11	2,5	19,0	8,8

критерия для оценки функции соматотрофов определяли также уровень ГР в моче иммуноферментным методом с использованием наборов U-hGH NordiTest™ ("Ново-Нордик"). Мочу собирали в течение 3 ночей и затем после добавления бычьего альбумина хранили не более 21 дня при 2–8°C. Уровень ГР в моче считался сниженным, если средняя (из трех) концентрация была менее 5 нг/л [4].

Рекомбинантный аутентичный ЧГР нордитропин ("Ново-Нордик") вводили подкожно ежедневно вечером в дозе 0,07–0,1 МЕ на 1 кг массы тела в сутки (с округлением дозы до ближайшей 1/4 единицы). Лечение проводили в течение 6 мес.

Эффективность терапии нордитропином оценивали при сопоставлении следующих параметров: рост, коэффициент стандартного отклонения (SDS) роста по отношению к хронологическому возрасту, скорость роста, масса тела, весового индекса, толщина кожной складки в субкапсулярной области, костный возраст и SDS роста по отношению к костному возрасту. Изучали также влияние проводимого лечения на формулу крови (Hb, количество лейкоцитов и тромбоцитов), анализ мочи и биохимические показатели (глюкоза, калий, натрий, креатинин, АЛТ и АСТ в крови).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью парного метода Стьюдента, парного метода Вилкоксона и корреляционного анализа Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Данные исследования ГР в ночной моче и максимальные уровни ГР на фоне провокационных проб с клофелином или инсулином представлены на рис. 1. Как видно на рис. 1, результаты измерения содержания ГР в моче были сопоставимы с данными исследования уровня ГР в сыворотке на фоне проб. Лишь в 1 из 63 случаев (3-кратные измерения у 21 ребенка) концентрация ГР в моче была выше 5 нг/л. У всех пациентов средний уровень ГР был ниже 5 нг/л (в среднем 2,0 нг/л).

Антропометрические показатели в разные периоды наблюдения представлены в табл. 2. В течение первых 3 мес лечения SDS роста по отношению к хронологическому возрасту увеличился с $-4,5 \pm 1,12$ до $-3,9 \pm 1,08$ ($t = 12,7$, $p < 0,0001$) (рис. 2). Скорость роста возросла с $2,8 \pm 1,05$ до

$18,1 \pm 4,73$ см/год ($t = 14,9$, $p < 0,0001$) (рис. 3). Минимальная скорость роста за данный период составила 9,7 см/год, максимальная — 28 см/год.

Абсолютная прибавка в росте составила $4,3 \pm 0,89$ см (минимум — 2,9 см, максимум — 6,5 см) (см. рис. 2).

Масса тела увеличилась с $24,3 \pm 7,69$ до $25,2 \pm 8,71$ кг ($t = 3,4$, $p = 0,003$). Между тем это изменение массы тела сопровождалось снижением весового индекса с $16,7 \pm 1,73$ до $16,2 \pm 2,26$ ($t = 2,9$, $p = 0,008$) и уменьшением толщины кожной складки с $0,93 \pm 0,51$ до $0,81 \pm 0,50$ см ($t = 2,8$, $p = 0,012$), что свидетельствует об общем уменьшении жировой массы тела.

С 4-го по 6-й месяц лечения отмечалась дальнейшая прибавка в росте, что выражалось увеличением SDS роста по отношению к хронологическому возрасту с $-3,9 \pm 1,08$ до $-3,3 \pm 0,93$ ($t = 7,9$, $p < 0,0001$) (см. рис. 2). Изменение SDS роста по отношению к хронологическому возрасту, однако было менее выраженным, чем за первые 3 мес лечения ($0,5 \pm 0,19$ против $0,35 \pm 0,19$; $t = 2,8$, $p < 0,012$). Скорость роста с 4-го по 6-й месяц исследования была также значительно выше, чем до начала лечения ($t = 10,2$, $p < 0,0001$), однако она достоверно снизилась по сравнению с таковой в первые 3 мес терапии (с $18,1 \pm 4,73$ до $14,2 \pm 4,74$ см/год; $t = 2,1$, $p = 0,049$) (см. рис. 3). Минимальная скорость роста за этот период составила 7 см/год, максимальная — 22,5 см/год. Абсолютная прибавка в росте с 4-го по 6-й месяц терапии составила $3,5 \pm 0,74$ см (минимум — 2,1 см, максимум — 4,7 см). За 6 мес лечения прибавка в росте составила $7,6 \pm 1,01$ см (минимум — 6,2 см, максимум — 9,8 см). Отмеченный нами ростовой эф-

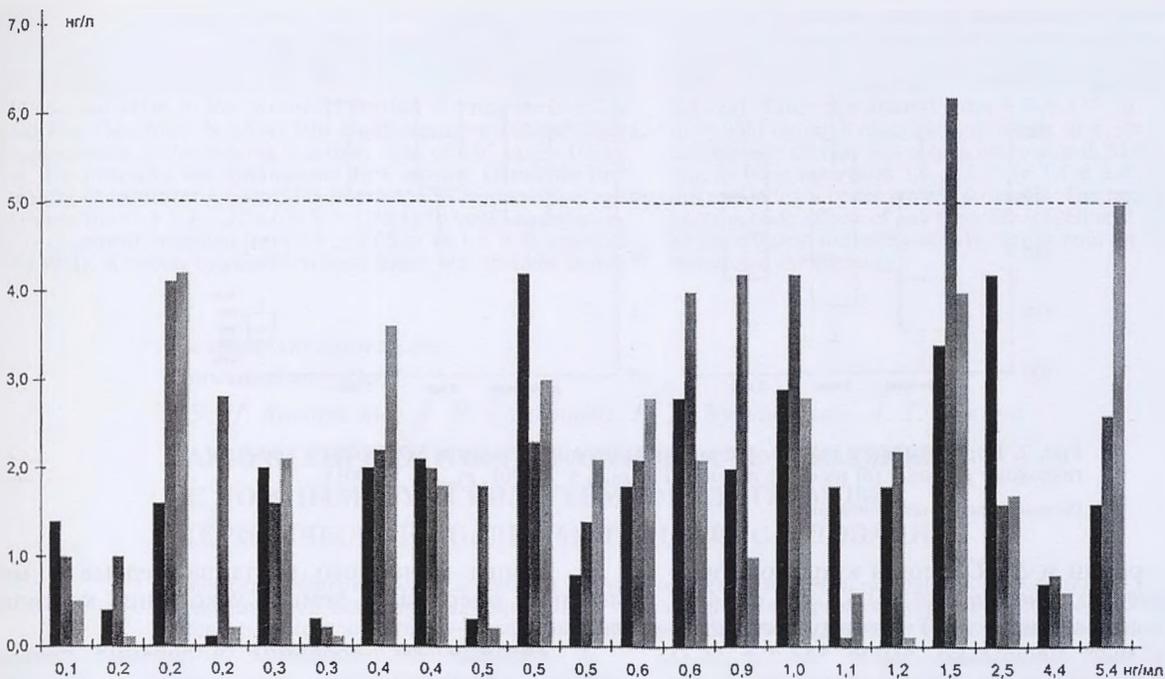


Рис. 1. Сопоставление максимального уровня ГР в сыворотке на фоне стимуляционных проб и концентрации ГР в ночной порции мочи (3 последовательных измерения).

По оси ординат — концентрация ГР в моче (в нг/л); по оси абсцисс — максимальный уровень ГР в сыворотке (в нг/мл) на фоне проб с инсулином или клофелином.

фект нордитропина был сопоставим с данными, полученными другими авторами [11].

За 6 мес лечения костный возраст изменился с $6,3 \pm 2,97$ до $7,3 \pm 2,65$ года ($Z = 2,8$, $p = 0,005$). Между тем, несмотря на ускорение костного возраста, была отмечена положительная динамика при сопоставлении *SDS* роста к костному возрасту до начала терапии и через 6 мес лечения ($1,1 \pm 2,87$ против $1,7 \pm 2,0$; $Z = 2,1$, $p = 0,04$), что свидетельствует об улучшении ростового прогноза.

Масса тела с 4-го по 6-й месяц терапии возросла с $25,2 \pm 8,71$ до $27,4 \pm 9,22$ кг ($t = 4,7$, $p < 0,0001$). Прибавка в массе сопровождалась лишь незначительным снижением весоростового

индекса (с $16,21 \pm 2,26$ до $16,19 \pm 2,39$; $t = 1,4$, $p = 0,18$) и толщины кожной складки ($0,81 \pm 0,50$ до $0,75 \pm 0,38$ см; $t = 1,6$, $p = 0,13$).

Для оценки факторов, влияющих на эффективность терапии ГР, был проведен корреляционный анализ между Δ *SDS* роста по отношению к хронологическому возрасту за указанные 2 периода и некоторыми исходными параметрами (возраст, *SDS* роста к хронологическому и костному возрасту, скорость роста, костный возраст, весоростовой индекс, толщина кожной складки и уровень ГР в моче). Ни с одним из указанных параметров не выявлено достоверной корреляции. Наиболее сильная связь прослеживалась между Δ *SDS* роста к хронологическому возрасту за пер-

Таблица 2
Динамика антропометрических показателей на фоне терапии нордитропином

Время наблюдения	Рост, см	<i>SDS</i> роста к хронологическому возрасту	Δ <i>SDS</i> роста к хронологическому возрасту	Скорость роста, см/год	Масса тела, кг	Весоростовой индекс кг/м ²	Кожная складка, см	Костный возраст, годы	<i>SDS</i> роста к костному возрасту
До лечения:									
минимальное значение	100,4	-7,1		1,3	15,0	14,8	0,4	1,8	-3,4
максимальное	147,7	-3,0		5,0	44,0	22,4	3,0	11,3	9,1
среднее	119,0	-4,5		2,8	24,3	16,7	0,9	6,3	1,1
<i>SD</i>	13,98	1,12		1,05	7,69	1,73	0,51	3,0	2,87
Через 3 мес лечения:									
минимальное значение	105,4	-6,2	0,2	9,7	15,0	13,5	0,4		
максимальное	151,8	-2,4	1,0	28,0	50,0	24,2	2,7		
среднее	122,7	-3,9	0,5	18,1	25,2	16,2	0,8		
<i>SD</i>	13,7	1,08	0,19	4,73	8,71	2,26	0,50		
Через 6 мес лечения:									
минимальное значение	108,2	-5,0	0,0	7,0	15,0	12,8	0,4	3,8	-1,2
максимальное	153,9	-2,0	0,6	22,5	52,3	24,2	2,0	11,3	5,3
среднее	128,2	-3,4	0,4	14,2	27,4	16,2	0,7	7,3	1,7
<i>SD</i>	13,26	0,93	0,19	4,74	9,22	2,39	0,38	2,65	2,04

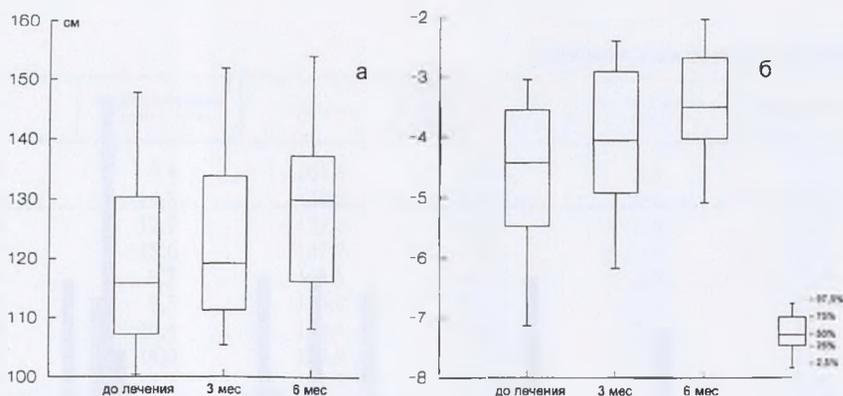


Рис. 2. Перцентильное распределение показателей роста (а) и SDS роста к хронологическому возрасту (б) на фоне лечения ГР ($p_{0-3} < 0,0001$, $p_{3-6} < 0,0001$).

По осям абсцисс — время наблюдения.

вые 3 мес терапии и Δ SDS роста к хронологическому возрасту до лечения ($r = -0,32$, $p = 0,14$).

Уровень сывороточной АСТ к концу 6-го месяца лечения был несколько выше ($43,4 \pm 23,31$ против $32,4 \pm 6,41$ МЕ/л; $Z = 2,2$, $p = 0,03$), а уровень сывороточного натрия несколько ниже ($135,3 \pm 1,97$ против $138,2 \pm 2,06$ ммоль/л; $Z = 3,7$, $p < 0,001$), чем до начала терапии. Изменений других лабораторных параметров не отмечено.

Пастозность в области глазных орбит наблюдалась со 2-й недели терапии у 8 из 22 детей. У 2 больных это явление сопровождалось легкой пастозностью голеней. Указанные явления исчезали самостоятельно и не требовали изменения или прекращения гормональной терапии.

Выводы

1. Первые 6 мес заместительной терапии рекомбинантным ГР нордитропином в дозе 0,08—0,09 МЕ/кг/сут у нелеченных прежде детей с гипофизарным нанизмом характеризуются выраженной прибавкой в росте — в среднем на 7,6 см.

2. Скорость роста в первые 3 мес лечения ГР значительно выше, чем в течение последующих 3 мес.

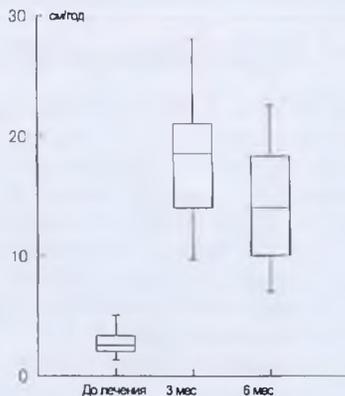


Рис. 3. Динамика скорости роста на фоне лечения нордитропином ($p_{0-3} < 0,0001$, $p_{0-6} < 0,0001$, $p_{3-6} = 0,049$).

По оси ординат — скорость роста (в см/год); по оси абсцисс — то же, что и на рис. 2.

3. Темпы линейного роста за первые 6 мес лечения опережают темпы ускорения костного возраста.

4. Терапия ГР, особенно в течение первых 3 мес, сопровождается уменьшением жировой массы.

5. На фоне лечения ГР нордитропином в течение 6 мес не отмечено серьезных побочных явлений или отрицательных сдвигов лабораторных показателей.

6. Рекомбинантный ГР нордитропин является эффективным и безопасным лекарственным средством и может быть рекомендован для лечения детей, страдающих недостаточностью ГР (гипофизарный нанизм).

7. Определение уровня ГР в моче может быть использовано как дополнительный метод оценки соматотропной функции гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brook C. G. D. // Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 30. — P. 197—204.
2. Cushing H. Pituitary Body and its Disorders. — Philadelphia, 1912.
3. Fryklund L. M., Bierich J. R., Ranke M. B. // Clin. Endocrinol. Metabol. — 1986. — Vol. 15, N 3. — P. 511—536.
4. Girard J., Fisher-Wasels T. // Horm. Res. — 1990. — Vol. 33, Suppl. — P. 12—18.
5. Job J. C. // Ibid. — Suppl. 4. — P. 69—76.
6. Koch T. K. et al. // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 9. — P. 365—371.
7. Milner R. D. G., Russell-Fraser T., Brook C. G. D. et al. // Clin. Endocrinol. — 1979. — Vol. 11. — P. 15—38.
8. Powell-Jackson J., Weller R. O., Kennedy P. et al. // Lancet. — 1985. — Vol. 2. — P. 244—246.
9. Prader A., Zachman M., Poley J. R. et al. // Helv. paediatr. Acta. — 1967. — Vol. 5. — P. 423—424.
10. Raben M. S. // Science. — 1957. — Vol. 125. — P. 883.
11. Rasmussen L. H., Zachmann M., Nilsson P. // Helv. paediatr. Acta. — 1988. — Vol. 43. — P. 443—448.
12. Takano K., Shizume K., Hibi I. // Endocrinol. Jap. — 1989. — Vol. 36. — P. 569—578.

Поступила 27.11.95

I.I. Dedov, A.N. Tyulpakov, V.A. Peterkova, N.P. Goncharov, G.S. Kolesnikova - NORDITROPIN, A RECOMBINANT GROWTH HORMONE, IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH SOMATOTROPIC INSUFFICIENCY

Summary. The efficacy and safety of recombinant growth hormone (GH) Norditropin (Novo Nordisk) for children suffering from somatotrophic insufficiency have been assessed in clinical trials.

Twenty-three children (8 girls and 15 boys) aged 6.3 to 17.5 (mean \pm SD: 12.3 \pm 5.96 years) were followed up. The diagnosis was verified by clofelin and/or insulin stimulation tests (max. serum level of GH in the tests no more than 7 ng/ml) and by measuring GH concentration in the nocturnal portion of urine by U-hGH NordiTest TM (Novo Nordisk) kits. Norditropin was injected daily subcutaneously in the evening in a daily dose of 0.07 to 0.1 IU/kg b. w. The treatment was administered for 6 months. During the first 3 months of treatment growth SDS in relation to chronological age increased from -4.5 ± 1.12 to -3.9 ± 1.08 ($p < 0.0001$) and the velocity of growth increased from 2.8 ± 1.05 to 18.1 ± 4.73 cm/year ($p < 0.0001$). A further increment in body length was observed during

the second trimester, although the change of growth SDS in relation to chronological age was less expressed than during the first trimester (0.5 ± 0.19 vs. 0.35 ± 0.19 , $p = 0.012$). The gain in height over 6 months of treatment was 7.6 ± 1.01 cm (min. 6.2 cm, max. 9.8 cm). Bone age altered from 6.3 ± 2.97 to 7.3 ± 2.65 years ($p = 0.005$) during 6 months; at the same time, despite acceleration of bone age, therapy was conducive to growth SDS increase in relation to bone age (from 1.1 ± 2.87 to 1.7 ± 2.0 ; $Z = 2.1$, $p = 0.04$), this indicating a better growth prognosis. The treatment caused virtually no side effects of any type. Hence, clinical trials demonstrated the efficacy and safety of GH Norditropin for children with somatotrophic insufficiency.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-007-055.9-079.4

Э. П. Касаткина, Л. Н. Самсонова, Н. Е. Кушлинский, Л. Т. Лякина

АНДРОГЕНРЕЦЕПТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ЛОЖНЫМ МУЖСКИМ ГЕРМАФРОДИТИЗМОМ (КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последипломного образования Минздравмедпрома РФ, лаборатория клинической биохимии (руководитель — проф. Н. Е. Кушлинский) Онкологического научного центра (дир. — акад. РАМН Н. Н. Трапезников) РАМН, Москва

Актуальной проблемой гермафродитизма остается реабилитация больного в обществе [2]. Ключевым вопросом реабилитации больного с гермафродитизмом является вопрос своевременного уточнения варианта патологии [2, 7]. Трудности дифференциальной диагностики гермафродитизма определяются, с одной стороны, гетерогенностью патологии, с другой — сложностью и высокой ценой методов обследования этой группы больных [2, 7].

Один из относительно частых вариантов ложного мужского гермафродитизма (ЛМГ) — синдром тестикулярной феминизации (СТФ) — характеризуется наследственно обусловленной частичной или полной нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам [2, 4–6]. К настоящему времени STF — хорошо изученный и достаточно подробно описанный вариант нарушения дифференцировки пола [2, 4]. Однако следует отметить, что такой важный в практическом аспекте вопрос этой проблемы, как выявление высокоинформативных и в то же время доступных практическому здравоохранению методов обследования, позволяющих в раннем постнатальном периоде оценить андрогенрецепторную активность у больных с ЛМГ, а следовательно, своевременно верифицировать STF и определить целесообразный пол воспитания больного, остается до конца не решенным [2, 6, 7].

Это определило цель настоящей работы — поиск оптимальных критериев оценки андрогенрецепторной активности у больных с ЛМГ. С этой целью у больных с подозрением на неполную форму STF изучали специфическое связывание рецепторов андрогенов в цитозольной фракции биоптатов кожи лобка и чувствительность андрогензависимых тканей к экзогенно вводимому тестостерону, которую оценивали по следующим клиническим признакам: пигментации мошонки, эрекции, размерам полового члена.

Материалы и методы

Обследовано 60 больных с ЛМГ в возрасте от 9 мес до 14 лет. Верификация диагноза проводилась согласно разработанному нами алгоритму и включала клинико-анамнестическое и цитогенетическое обследование; визуализацию внутренних гениталий, гонад; гормональное обследование с определением базального и стимулированного хорионическим гонадотропином сывороточных уровней тестостерона; лапаротомию и биопсию гонад.

Результаты проведенного обследования позволили выделить группу больных с подозрением на наличие у них неполной формы STF (1-я группа; $n = 48$). Все больные этой группы имели смешанное строение наружных гениталий, кариотип 46, ху, гонады и внутренние гениталии мужского типа, нормальную функцию яичек, подтвержденную положительным результатом фармакодинамической пробы с хорионическим гонадотропином.

В качестве одной контрольной группы (2-я группа; $n = 5$) были взяты больные с полной нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам — с полной формой STF. Все больные этой группы имели женское строение наружных гениталий и обратились с жалобами на двустороннюю паховую грыжу. При грыжесечении в грыжевом мешке у них были обнаружены мужские гонады. В качестве другой контрольной группы (3-я группа; $n = 7$) были взяты больные с такими верифицированными вариантами ЛМГ, при которых нарушение дифференцировки пола не было обусловлено резистентностью тканей-мишеней к андрогенам — с синдромом Клайнфелтера с гермафродитными гениталиями ($n = 2$) и с дисгенезией яичек ($n = 5$).

Всем больным ($n = 60$) проводили исследование специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозольной фракции биоптатов кожи лобка. Образцы кожи для исследования специфического связывания рецепторов андрогенов получали путем биопсии под местным обезболиванием, замораживали и хранили при -70°C . Связывающую способность цитоплазматических белков-рецепторов с дигидротестостероном определяли методом, основанным на осаждении цитоплазматических белков — рецепторов стероидных гормонов протамина сульфатом [1]. Радиометрию проб проводили на спектрометре модели "MARK 3S" (фирма "Tracor Europa", Голландия). Уровни рецепторов андрогенов выражали в фемтомолях на миллиграмм общего белка в пробе цитозоля. Концентрацию общего белка определяли по методу Лоури.

Чувствительность андрогензависимых тканей к экзогенно вводимому тестостерону, оцениваемую по клиническим признакам (пигментация мошонки, эрекция, размеры полового члена), определяли двумя методами: 1) в ответ на парентеральное введение депо-тестостерона ($n = 55$) 75 мг на 1 м^2 поверхности тела с интервалом 3 нед в течение 3 мес; 2) в ответ на аппликацию масляного раствора тестостерона пропионата ($n = 18$) 8 мг/сут в течение 1 мес. Всем больным, получавшим парентерально депо-тестостерон, выполняли рентгенографию

Таблица 1

Показатели специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозольной фракции биоптатов кожи лобка у больных с ЛМГ ($M \pm m$)

Группа больных	Частота выявляемости, %	Уровень связывающей способности рецепторов, фмоль на 1 мг белка
1-я ($n = 48$)	$62,5 \pm 7,0$	$43,83 \pm 12,8$
2-я ($n = 5$)	$40 \pm 24,5$	$29,2 \pm 14,6$
3-я ($n = 7$)	$42,86 \pm 20,2$	$23,4 \pm 6,04$

костей рук с лучезапястными суставами до и после инъекций. Статистическую оценку результатов исследования проводили с помощью вариационной статистики с оценкой достоверности различий средних величин по критерию t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В 1988 г. А. М. Тебуев [3] сообщил о высокой диагностической ценности исследования специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозоле биоптатов кожи лобка в диагностике СТФ. Поэтому, планируя исследование специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозольной фракции биоптатов кожи лобка у больных контрольных групп, мы предполагали получить достоверные различия либо в частоте обнаружения связывающей способности рецепторов андрогенов, либо в ее среднем уровне. Однако в результате проведенного исследования статистически значимой разницы этих показателей не обнаружено.

Так, в контрольной группе больных с полной нечувствительностью тканей-мишеней к андрогенам (2-я группа) связывающая способность рецепторов андрогенов выявлялась у 40% больных и средний ее уровень составил $29,2 \pm 14,6$ фмоль на 1 мг белка. Полученные результаты не противоречат клиническому диагнозу полной формы СТФ и согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что частичная и даже полная нечувствительность тканей-мишеней к андрогенам не всегда ассоциируется с отсутствием рецепторов (так называемый рецепторнегативный вариант), а может быть обусловлена качественными аномалиями рецепторов андрогенов или пострецепторным дефектом (так называемый рецепторпозитивный вариант) [4–9].

В другой контрольной группе больных с нормальной чувствительностью тканей-мишеней к андрогенам (3-я группа) связывающая способность рецепторов андрогенов выявлена у 43% больных и средний ее уровень составил $23,4 \pm 6,04$ фмоль на 1 мг белка. Это, вероятно, может быть связано с насыщением "свободных" мест специфического связывания андрогенов с белками-рецепторами в цитозольной фракции. Возможность подобного явления подтверждается данными других исследователей [3].

При сопоставлении результатов исследования специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозольной фракции биоптатов кожи лобка у больных 1-й группы с результатами исследования больных контрольных групп достоверных различий в частоте обнаружения связывающей способности рецепторов к андрогенам

и в их средних уровнях не получено (табл. 1). Результаты проведенного исследования ставят под сомнение возможность использования в диагностической цели бесспорно сложного, трудоемкого, требующего больших материальных затрат метода в оценке андрогенрецепторной активности у больных с ЛМГ и стимулируют поиск новых клинических тестов.

В качестве одного из таких тестов исследовалась чувствительность андрогензависимых тканей к экзогенно вводимому тестостерону, оцениваемая по таким клиническим признакам, как пигментация мошонки, эрекция, размеры полового члена.

Исследование чувствительности андрогензависимых тканей к парентерально вводимому депотестостерону в 3-й группе выявило у всех больных положительный ответ на парентерально вводимый андроген в виде выраженной пигментации мошонки, появления эрекции, достоверного различия в средних размерах полового члена до ($3,07 \pm 0,23$ см) и после ($4,57 \pm 0,38$ см; $p < 0,05$) введения депотестостерона (табл. 2). Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили чувствительность тканей-мишеней к парентерально вводимому андрогену у больных этой группы. Это позволило в зависимости от результата данного клинического теста разделить больных с подозрением на неполную форму СТФ (1-я группа) на 2 подгруппы: больные, имевшие клинические признаки, указывающие на чувствительность андрогензависимых тканей к депотестостерону (группа 1а; $n = 46$), и больные, не имевшие данных клинических признаков (группа 1б; $n = 2$). При сопоставлении результатов исследования чувствительности андрогензависимых тканей к парентерально вводимому депотестостерону у больных групп 1а и 1б с результатами исследования больных 3-й группы выявлено достоверное различие в средних размерах полового члена до и после введения депотестостерона у больных групп 1б и 3-й; 1а и 1б. У больных групп 1а и 3-й статистически значимой разницы в данных показателях не выявлено (см. табл. 2). Среди больных, получавших парентерально депотестостерон, ускорение костного возраста наблюда-

Таблица 2

Размеры полового члена до и после парентерального введения депотестостерона у больных с ЛМГ ($M \pm m$)

Группа больных	Размеры полового члена, см	
	до введения депотестостерона	после введения депотестостерона
1а ($n = 46$)	$3,72 \pm 0,15$	$5,23 \pm 0,13^*$
1б ($n = 2$)	$2,05 \pm 0,09$	$2,25 \pm 0,44$
3-я ($n = 7$)	$3,07 \pm 0,23$	$4,57 \pm 0,38^*$
p_{1a-1b}	$< 0,01$	$< 0,01$
p_{1b-3}	$< 0,01$	$< 0,01$
p_{1a-3}	$> 0,05$	$> 0,05$

Примечание. Звездочки — достоверность различий размеров полового члена до и после введения депотестостерона: одна — $p < 0,001$, две — $p < 0,05$.

лось у 4 (7%), при этом у 1 больного на 4 года, у остальных — на 1 год.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что данный клинический тест обладает диагностической ценностью при определении андрогенрецепторной активности у больных с ЛМГ. Отрицательный результат данного теста у больных группы 1б позволяет нам оценивать этих больных как пациентов с неполной формой СТФ. В то же время положительный результат теста у больных группы 1а свидетельствует лишь о достаточной чувствительности тканей-мишеней к андрогенам и однозначно не исключает неполную форму СТФ в этой группе больных. Однако подобный характер ответа позволяет нам уже в раннем постнатальном периоде определить целесообразный пол воспитания больного и прогнозировать высокую эффективность препаратов тестостерона при проведении заместительной гормональной терапии у этих больных. Считаем целесообразным рекомендовать данный клинический тест в качестве скринирующего метода в оценке андрогенрецепторной активности у больных ЛМГ.

Исследование чувствительности андрогензависимых тканей к аппликациям масляного раствора тестостерона пропионата, проведенное у 18 больных 1-й группы, выявило у 15 больных положительный ответ на аппликации тестостерона в виде выраженной пигментации мошонки, появления эрекций, достоверного различия в средних размерах полового члена до ($3,17 \pm 0,19$ см) и после ($4,0 \pm 0,25$ см; $p < 0,05$) аппликаций. При ретроспективном сопоставлении результатов исследования чувствительности андрогензависимых тканей к аппликациям масляного раствора тестостерона пропионата с парентерально вводимым депо-тестостероном чувствительность первого метода составила 94%. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что диагностическая ценность данного метода удовлетворительна, однако в настоящее время вследствие трудностей стандартизации дозы препарата, негативной психологической реакции на проводимую манипуляцию от проведения этого клинического теста практически отказались [7].

Выводы

1. Исследование специфического связывания рецепторов андрогенов в цитозольной фракции

биоптатов кожи лобка у больных ЛМГ в диагностике СТФ неинформативно.

2. Исследование чувствительности андрогензависимых тканей к экзогенно вводимому тестостерону, оцениваемой по клиническим признакам (пигментация мошонки, эрекции, размеры полового члена), при определении андрогенрецепторной активности у больных ЛМГ обладает диагностической ценностью.

3. Способ введения экзогенного тестостерона не влияет на диагностическую ценность метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярь В. Г., Милосердов Ю. В., Кушлинский Н. Е. // *Вопр. мед. химии.* — 1984. — № 1. — С. 122—126.
2. Касаткина Э. П. Дифференциальная диагностика и лечение гермафродитизма. — М., 1992.
3. Тебугев А. М. Синдром тестикулярной феминизации у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
4. Batch J. A., Williams D. M., Davies H. R. et al. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 38. — P. 226—229.
5. Brown T. R., Scherer P. A., Chang Y. et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1993. — Vol. 152. — P. 62—69.
6. Ciaccio M., Rivarola M., Belgorosky A. // *Acta endocrinol.* — 1989. — Vol. 120. — P. 540—544.
7. Forest M. G. // *Indian J. Radiat.* — 1992. — Vol. 59. — P. 475—485.
8. Sakamoto W., Kishimoto T., Nakatani T. et al. // *Hinyokika-Kyo.* — 1992. — Vol. 38. — P. 233—236.
9. Schweikert H. // *Eur. J. Pediatr.* — 1993. — Vol. 152. — P. 50—57.

Поступила 08.09.95

E.P. Kasatkina, L.N. Samsonova, N.Ye. Kushlinsky, L.T. Lyakina - ANDROGEN-RECEPTOR ACTIVITY IN PATIENTS WITH FALSE MALE HERMAPHRODITISM: A CRITICAL REVIEW OF METHODS OF INVESTIGATION

Summary. The paper is devoted to search for informative methods of examining patients with false male hermaphroditism which would permit assessment of androgen receptor activity in the early postnatal period and, hence, timely verify the testicular feminization syndrome and determine the desirable sex for upbringing the patient. With this aim in view specific binding of androgen receptors in the cytosol fraction of pubic skin biopsy specimens and sensitivity of androgen-dependent tissues to exogenously injected testosterone were studied in 60 patients aged 9 months to 14 years. The latter parameter was assessed by two methods: in response to parenteral depot-testosterone and to application of oily solution of testosterone propionate. Study of specific binding of androgen receptors in the cytosol fraction of pubic skin biopsy specimens was not informative for the diagnosis of the testicular feminization syndrome. The diagnostic value of investigating the sensitivity of androgen-dependent tissues to exogenous testosterone assessed by clinical signs (pigmentation of the scrotum, erection, and size of the penis) together with assessment of androgen receptor activity is satisfactory and does not depend on the mode of drug administration.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-06:616-092:612.017.1]-07

Т. Л. Кураева, О. В. Ремизов, Б. А. Архипов, И. И. Дедов

ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ, АТАКСИЯ, ГИПЕРМОБИЛЬНЫЙ СИНДРОМ, ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ — НОВЫЙ СИНДРОМ?

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, кафедра нервных болезней (зав. — проф. А. С. Петрухин) педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета, Москва

Доля лиц с генетическими синдромами, сопровождающимися сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к углеводам, составляет менее 1% среди всех больных сахарным диабетом [4]. В настоящее время описано более 70 таких синдромов, в клиническом проявлении которых имеют значение нарушенная толерантность к углеводам или сахарный диабет [10]. В качестве примеров можно привести атаксию — телеангиэктазию, миотоническую дистрофию, генерализованную или парциальную липодистрофию [13, 14].

В доступной литературе мы не встретили наблюдений сочетания сахарного диабета с телеангиэктазиями, атаксией, гипермобильностью суставов, гиперрастяжимостью кожи, гипертрофической кардиомиопатией [12].

Приводим наблюдение.

Больная А., 15 лет, поступила в детское отделение Института диабета Эндокринологического научного центра РАМН с жалобами на резкую слабость в ногах, невозможность самостоятельного передвижения, кровоточивость десен, носовые кровотечения, жажда, полиурию.

Матери 39 лет, отцу 43 года, сестре 12 лет, все здоровы. Больная от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на протяжении всей беременности. Две предыдущие беременности у матери больно закончились выкидышами. Роды на 8-м месяце в ягодичном предлежании, с отслойкой плаценты. Масса тела при рождении 1800 г, длина тела 44 см. Большая родилась в асфиксии, с кровоизлияниями в кожу лица.

В возрасте 2 лет 3 мес после перенесенной ОРВИ у ребенка появились одышка, увеличение печени до 6 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, повышение систолического АД до 130 мм рт. ст. В 3 года 4 мес был установлен диагноз: идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз. С этого возраста большую периодически беспокоили сильные боли в животе, сопровождавшиеся тошнотой и рвотой, которые расценивались как обострение хронического панкреатита. Последний приступ в 15 лет (амилаза мочи в пределах нормы). В 6 лет в связи с частыми носовыми кровотечениями, наблюдавшимися с 5-летнего возраста, а также с телеангиэктазиями сосудов кожи поставлен диагноз: болезнь Рандю—Вебера—Ослера. В связи с сохраняющейся гепатомегалией для исключения гликогеноза в 15 лет был проведен глюкозотолерантный тест. Выявлено нарушение толерантности к углеводам. Через 1 мес появились симптомы манифестации сахарного диабета. Спустя еще 1 мес в прекоматозном состоянии больная была госпитализирована в областную детскую больницу по месту жительства. При выписке суточная доза инсулина составляла 44 ЕД. Через 3 мес после манифестации сахарного диабета появилась слабость в ногах, которая быстро прогрессировала. Через 5 мес больная была госпитализирована в Эндокринологический научный центр РАМН.

При осмотре: масса тела 43 кг (10-я перцентиль), длина тела 163 см (60-я перцентиль). Конституциональный тип долихостенический. Череп с умеренными вдавлениями и лобными буграми, гротесковые черты лица. Небо высокое. Стопы короткие с высоким сводом. Имеются распространенные телеангиэктазии сосудов кожи лица, туловища, конечностей. На левой стопе 2 очага липоидного некролиза. Отмечаются умеренная гиперрастяжимость кожи, генерализованная гипермобильность суставов (наиболее выраженная в суставах кисти, локтевых, коленных сочленениях). Мышцы нижних конечностей субатрофичны. Мышечная сила в проксимальных отделах 3,5—4 балла, в дистальных — 4—5 баллов. При физической нагрузке небольшая одышка. Границы относительной сердечной тупости: правая — в четвертом межреберье на 1,5 см, левая — в пятом межреберье по

среднеключичной линии, верхняя — в третьем межреберье. Над всей поверхностью сердца выслушивается грубый гологоситический шум с максимумом в точке Боткина—Эрба. Шум проводится на сосуды шеи, межлопаточную область, брюшную аорту. Печень выступает из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 3,5—4 см, по передней подмышечной — на 4,5—5 см. Поверхность гладкая, край плотноэластический, слабоблезненный. Интеллект высокий. Отмечаются мышечная слабость, неустойчивость в позе Ромберга, умеренная интенция при пальценосовой пробе, положительные пробы "мимопадания", адиадохокinesis, $D \leq S$. Наблюдается горизонтальный средней амплитуды с ротаторным компонентом нистагм, возникающий при отведении и крайних положениях глаз в стороны и вверх. Конвергенция неустойчивая. Рефлексы снижены, в руках $D \geq S$, в ногах $D \leq S$. Патологических рефлексов не выявлено. В чувствительной сфере преобладают умеренные симптомы полиневритического типа расстройств преимущественно поверхностной чувствительности типа высоких перчаток, носков, "лоскутные" симптомы выпадения. Выражены симптомы вегетативной дисфункции.

При общем анализе крови, мочи, анализе мочи по Нечипоренко патологических изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови: триглицериды — 2,39 ммоль/л (норма до 1,9 ммоль/л). На рентгенограммах черепа: турецкое седло закрытого типа, с небольшим избытствием диафрагмы. При УЗИ печень увеличена (край на 5—6 см ниже реберной дуги), контуры ровные, структура однородная, уплотнена. Портальная вена, желчный пузырь, почки без особенностей. Поджелудочная железа не увеличена, структура однородная, уплотнена. ЭКГ: недостаточность кровоснабжения переднесептальной области, нарушение внутривентрикулярной проводимости, перегрузка левого предсердия, замедление атриовентрикулярной проводимости. ЭхоЭГ: гипертрофия межжелудочковой перегородки до 25 мм (норма 0,7—0,8 мм), стенка левого желудочка 10 мм (норма 10 мм), индекс 2,5 (норма до 1,0). На ЭЭГ умеренные диффузные изменения биоритмики с элементами резидуальной органики и указанием на вовлечение в патологический процесс преимущественно стволовых отделов мозга. Патологические знаки ирритативного характера преобладают в левом полушарии. Электроэнцефалография: снижение скорости проведения нервного импульса по периферическим нервам верхних и нижних конечностей от 10 до 50%. Консультация кардиолога: идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз.

Учитывая диспластический фенотип, патологию сердечно-сосудистой системы, а также неврологическую симптоматику, не типичную для сахарного диабета, больную консультировали в разных медико-генетических, неврологических центрах. Дифференциальная диагностика проводилась между синдромами Фридрейха, Рефсума, Шарко—Мари—Тута, Луи—Бар (Бодер—Седжвика), Русси—Леви, Бассена—Корнцвейга, болезнью Рандю—Вебера—Ослера (см. таблицу).

Следует подчеркнуть, что в неврологическом статусе на первый план выступали симптомы мышечной слабости, сопровождающиеся диффузной амиотрофией, которая сочеталась с выраженной гипорефлексией и нарушением чувствительности по полиневритическому типу. Вместе с тем имели место статическая атаксия, умеренный интенционный тремор и мелкокорзинчатый бьющий нистагм. Картина электроэнцефалографии соответствовала поражению периферического нейромоторного аппарата. Изменения на глазном дне соответствовали картине идиопатического отека зрительных нервов с умеренной ангиопатией сетчатки. Эпibuльбарная конъюнктивит была инъецирована за счет разрастания

Синдром	Тип наследования	Ассоциация с сахарным диабетом или нарушением толерантности к углеводам	Ассоциация с кардиомиопатией	Основные неврологические проявления	Интеллект	Изменения стоп	Телеангиэктазии	Другие клинические проявления
Атаксия — телеангиэктазия. Манифестация с раннего возраста	A—P	+	-	Атаксия, позднее — полинейропатия, дизартрия, хореоатетоз	Умеренно снижен	Умеренные	Выражены	Ослабление конвергенции, страбизм, синопульмональные инфекции, преждевременное поседение, изменения кожи по типу склеродермии, депигментация, кератоз, пигментные пятна цвета кофе с молоком, низкий рост, гипомимия
Атаксия Фридрейха. Манифестация с 7—15 лет	A—D A—P	+ у 10—25%	+	Сенситивная и мозжечковая атаксия, мышечная гипотрофия, дизартрия, псевдоатетоз	Обычно сохранен	Выраженные	-	Снижение слуха, зрения, парез, глазодвигательных мышц
Синдром Рефсума. Манифестация с 7—15 лет	A—P	+ Приблизительно у 10%	+	Прогрессирующая атаксия с полиневритом и дистальными парезами	Обычно сохранен	Умеренные	-	Атрофия зрительного и слухового нервов, пигментный ретинит, катаракта, ихтиозоподобные кожные изменения, гипогонадизм
Синдром Русси—Леви. Манифестация с 7—15 лет	A—D	-	-	Мышечные гипотрофии в дистальных отделах, полиневропатия, атаксия	Обычно сохранен	Выраженные	-	Катаракта, страбизм
Синдром Бассена—Корнцвейга. Манифестация с раннего возраста	A—P	-	-	Мышечные гипотрофии, мозжечковая атаксия	Снижен	Умеренные	-	Пигментная дегенерация сетчатки
Синдром Шарко—Мари—Тута. Возраст манифестации может варьировать	A—P A—D	-	-	Мышечные гипотрофии в дистальных отделах, полиневропатия, атаксия	Обычно сохранен	Выраженные	-	Полиморфны
Болезнь Мачадо	A—D	+	-	Атаксия, дизартрия, мышечные гипотрофии	Обычно сохранен	Умеренные	-	Контрактуры

Примечание. A—P — аутосомно-рецессивный, A—D — аутосомно-доминантный тип наследования.

эндотелия, в петлистой перилимбальной зоне — продукты распада форменных элементов крови в виде мелкой "ржавой" пылеобразности. Отмеченные телеангиэктазии кожи, гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи могли свидетельствовать о системной патологии соединительной ткани. Было предположено, что в основе развития атаксии у больной лежали сосудистые нарушения (телеангиэктазии), усугубившиеся развитием сахарного диабета.

На фоне тщательной компенсации углеводного обмена и массивной терапии ангиопротективными препаратами отмечена значительная положительная динамика. Появилась возможность самостоятельного передвижения. В дальнейшем больная переносила более значительные физические нагрузки — длительную ходьбу, танцы. Это явилось косвенным подтверждением вторичности развития атаксии вследствие сосудистой аномалии развития, носящей генерализованный характер.

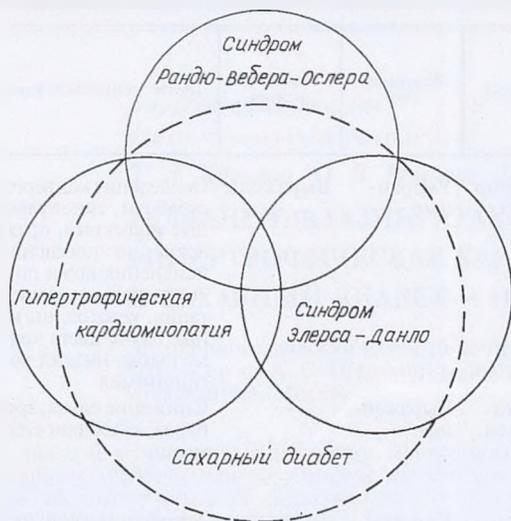
Телеангиэктазии представляют собой расширение сосудов, которые выстланы эндотелием и лежат на базальной мембране при практическом отсутствии эластической и мышечной ткани [7]. Телеангиэктазии могут служить одним из клинических проявлений заболевания либо отражают суть синдрома [5]. В отдельных случаях они способны протекать по геморрагическому, псевдотуморозному типу или еще реже — с неспецифической неврологической симптоматикой, обусловленной локализацией телеангиэктазий (церебральная форма болезни Рандю—Вебера—Ослера) [3]. В связи с высокой частотой сочетаний телеангиэктазий с венозными, кавернозными мальформациями [7] такая вероятность значительно возрастает. Телеангиэктазии также могут обусловить различные патологические состояния внутренних органов (висцеральная форма болезни Рандю—Вебера—Ослера) [6]. Последнее могло быть одной из причин приступов болей в животе у больной. По мнению А. П. Зинченко и соавт. [3], изменения в размерах те-

леангиэктазий зависят от целого ряда физиологических или патологических факторов, таких как гормональные изменения в переходном возрасте, заболевания печени, психические травмы и пр. Вероятно, что неизбежные при сахарном диабете гормонально-метаболические изменения и явились основным фактором, усугубившим проявления телеангиэктазированной болезни. Это могло привести к возникновению периферической полинейропатии и развитию атаксии. Однако мы не исключаем, что развитие полинейропатии могло быть сопряжено и с синдромом Элерса—Данло. Описанное Т. J. Farag и R. N. Schimke [11] наблюдение этого синдрома у двух сибсов в сочетании с периферической полинейропатией, рассматриваемое авторами как следствие самостоятельного генетического дефекта, подтверждает такую возможность.

Нам представляется закономерным сочетание телеангиэктазированной болезни с синдромом Элерса—Данло, хотя в литературе среди II выделенных типов этого синдрома телеангиэктазии отсутствуют [2]. Такая сочетанная патология соединительной ткани могла быть обусловлена нарушением генетического управления синтеза одного или нескольких типов коллагена.

Имеющиеся в литературе наблюдения сочетания гипермобильного синдрома с гипертрофической кардиомиопатией [8] позволяют связать идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз с остальными составляющими описываемого синдрома (см. рисунок).

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия, некоторые типы синдрома Элерса—Данло и идиопатический субаортальный стеноз (по крайней мере в 50% случаев) — заболевания, наследуемые по аутосомно-доминантному типу [1, 2, 9]. Отсутствие этих недугов у родителей больной позволяет предположить мутацию de novo. Однако, учитывая привычную невынашиваемость в акушерском анамнезе матери, причиной которой могла быть непрочность плодных оболочек вследствие поражения соединительной ткани, нельзя исключить на-



Синдромальная тетрада больной А.

личие рецессивного наследования описанного синдрома. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее накопление наблюдений данного синдрома с привычной невынашиваемостью.

В отношении сочетания описанного симптомокомплекса с сахарным диабетом возможно случайное совпадение. Вопрос об ассоциации с сахарным диабетом может быть решен при наличии повторных наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова Е. Л., Бабурова Е. М. // Тер. арх. — 1987. — № 6. — С. 66—67.
2. Вельтищев Ю. Е., Казанцева Л. З., Семячкина А. И. // Наследственная патология человека / Под ред. Ю. Е. Вельтищева, Н. П. Бочкова. — М., 1992. — Т. 1. — С. 100—109.
3. Зинченко А. П., Ливандовский Ю. А., Пишель Л. В. и др. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1980. — № 7. — С. 1005—1011.
4. Керими Н. Б. Генетика сахарного диабета с учетом возраста начала заболевания: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1982. — С. 34.
5. Ливандовский Ю. А. // Вестн. дерматол. — 1994. — № 5. — С. 21—22.
6. Логинов А. С., Сахарова Т. Н., Ткачук В. Д. и др. // Тер. арх. — 1985. — № 7. — С. 112—114.
7. Мацко Д. Е. Пороки развития сосудов головного и спинного мозга: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1993. — С. 57—71.
8. Морова Н. А., Шуголь С. А., Стефаненко Г. Н. и др. // Тер. арх. — 1991. — № 2. — С. 94—95.
9. Уинги Д., Браунвальд Е. // Внутренние болезни / Под ред. Е. Браунвальда, К. Д. Иссельбахера и Р. Г. Петерсдорфа и др.: Пер. с англ. — М., 1995. — Кн. 5. — С. 332.
10. Alkolado J. C., Rees J. A., Owens D. R. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37, № 6. — P. 639—640.
11. Farag T. I., Schimke R. N. // Clin. Genet. — 1989. — Vol. 35. — P. 121—124.
12. McKusick V. A. Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X-Linked Phenotypes. — 8-th Ed. — Baltimore, 1988.
13. Rimoin D. L. // The Genetics of Diabetes Mellitus / Eds W. Creuntzfeld, J. Koberling, J. V. Neel. — Berlin, 1976. — P. 43—64.
14. Swift M. // Ataxia — Teleangiectasia: Genetics, Neuropathology and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood / Eds R. A. Gatti, M. Swift. — New York, 1985. — P. 137—139.

Поступила 27.06.95

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.69-085.357-036.8-092.9

Н. П. Гончаров, Г. В. Каця, В. Ю. Бутнев, В. М. Горлушкин

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ЭФИРА ТЕСТОСТЕРОН-БУЦИКЛАТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ И ЭНДОКРИННУЮ ФУНКЦИЮ СТЕРОИДСЕКРЕТИРУЮЩИХ ЖЕЛЕЗ У САМЦОВ ПАВИАНОВ ГАМАДРИЛОВ¹

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

В настоящее время препараты тестостерона широко используются для компенсации дефицита андрогенов у мужчин, а также в качестве одного из компонентов контрацептивных препаратов [3, 11].

Существующие эфиры тестостерона (энантат, ципионат, циклогексанкарболоксилат и др.) дают относительно кратковременный эффект и для поддержания физиологического уровня тестостерона требуется их введение с интервалом 1—3 нед. Кроме того, высвобождение тестостерона из депо носит неравномерный характер и сопровождается начальным импульсом с нефизиологическим по-

вышением концентрации тестостерона в крови [4].

По инициативе специальной программы ВОЗ в начале 80-х годов была начата работа по синтезу производных стероидных гормонов, в том числе и эфиров тестостерона с улучшенными фармакодинамическими свойствами [7]. Предварительный скрининг выявил перспективность нового эфира — транс-4-н-бутилциклогексил-карболоксилат-тестостерона (тестостерон-буциклат—ТБ), однократное внутримышечное введение которого поддерживает физиологический уровень тестостерона на протяжении 18 нед с более плавной динамикой его выделения из депо в периферическую циркуляцию [5, 13, 16].

¹Работа выполнена при поддержке Программы репродукции человека ВОЗ, консультант д-р Дж. Вейтс.

Этот препарат был рекомендован в качестве андрогенного компонента мужских контрацептивов в комбинации с гестагеном пролонгированного действия — левоноргестрел-бутанатом.

Преคลินิกеские испытания этих препаратов в качестве индукторов азооспермии проводились на самцах обезьян павианов гамадрилов.

В настоящей работе представлены результаты оценки эффективности использования различных доз ТБ в индукции азооспермии и сопутствующих эндокринных изменений гонадотропной функции гипофиза, стероидсекретирующей желез и секс-стероидсвязывающего глобулина (ССГ).

Материалы и методы

Работу проводили на половозрелых самцах павианов гамадрилов (*Раріо hamadryas*) Сухумского приматологического центра. Эффект пролонгированного ТБ изучали в двух группах животных (по 5 в каждой) с массой тела 18–26 кг. Животным 1-й группы препарат вводили в дозе 4 мг/кг, животным 2-й группы — в дозе 8 мг/кг.

За обезьянами наблюдали в течение 15 мес: 3 мес — контрольный период, 6 мес (0–24 нед) — двукратное введение ТБ с интервалом 3 мес и последующие 6 мес (24–48 нед) — восстановительный период. Образцы крови и спермы брали с интервалом 2 нед в период введения препарата и 4 нед — в контрольный и восстановительный периоды.

Содержание тестостерона и кортизола в плазме определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартизированных систем реагентов ВОЗ. Содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ) определяли биологическим микрометодом *in vitro*, используя суспензию клеток Лейдига мышей и в качестве стандарта — международный стандарт ВОЗ 69/104 [17].

Радиоиммунологическое определение уровня прегненолона, 17-оксипрегненолона, 17-оксипрогестерона и дегидроэпиандростерона (ДЭА) проводили после предварительного хроматографического выделения стероидов на колонках с целитом [11].

Концентрацию ССГ определяли методом сатурационного анализа [6].

Образцы спермы собирали методом ректальной электростимуляции под кетамин-гидрохлоридным наркозом (4–5 мг/кг, внутримышечно). Перед анализом образцы спермы инкубировали на водяной бане при 37 °С в течение 30 мин. В случае неразжижения сгустка к образцу добавляли равный объем 1% протеиназы и продолжали инкубировать при той же температуре дополнительно в течение 15–45 мин. Количество сперматозоидов подсчитывали с помощью гемоцитометра. Подвижность сперматозоидов оценивали по категории *a*, *b*, *c*, *d* (*a* — сперматозоид движется быстро, прямо, прогрессивно вперед; *b* — совершает медленное вялое движение вперед; *c* — не имеет поступательного движения; *d* — неподвижный).

Статистическую обработку результатов проводили с применением *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Через 2 нед после первого введения ТБ в дозе 4 мг/кг количество сперматозоидов возрастает до $615 \pm 123 \cdot 10^9/\text{мл}$ по сравнению с $275 \pm 57 \cdot 10^9/\text{мл}$ в контрольном периоде (рис. 1). В дальнейшем количество сперматозоидов и их подвижность резко снижаются, достигая стадии азооспермии на 8–12-й неделе после первого введения препарата (см. рис. 1).

Спустя 2 нед после второго введения ТБ вновь наблюдается незначительное повышение количества сперматозоидов, достигающее в среднем нижней границы нормальных пределов с последующим резким ингибированием до стадии азооспермии (см. рис. 1).

Введение 8 мг/кг ТБ также вызывает снижение количества сперматозоидов и их подвижности,

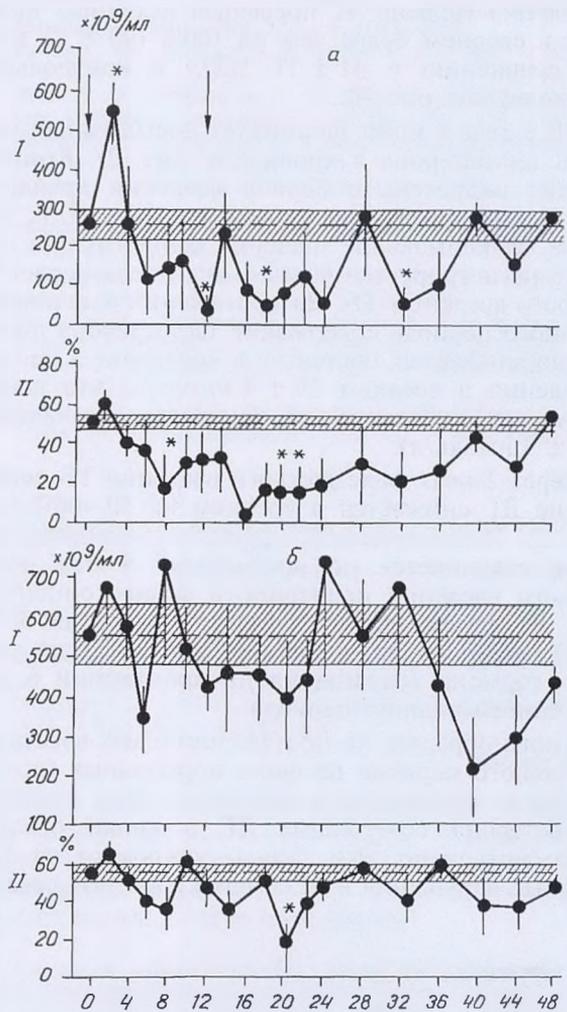


Рис. 1. Динамика средних значений ($M \pm m$) количества сперматозоидов (I) и их подвижности (II) при введении ТБ в дозах 4 (а) и 8 мг/кг (б).

Здесь и на рис. 2 стрелками указаны дни введения ТБ. Заштрихованная область — пределы средних значений показателей на протяжении контрольного периода. Здесь и на рис. 2 и 3: одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

но в меньшей степени, чем при введении 4 мг/кг (см. рис. 1). Из 78 образцов эякулята, взятых у животных после введения ТБ в дозе 8 мг/кг, азооспермия наблюдалась только в 5 (6,4%) образцах, в то время как после введения ТБ в дозе 4 мг/кг — в 23 (33%) из 69 образцов эякулята.

Характер динамики уровня тестостерона в периферической крови обезьян также зависит от дозы вводимого препарата. При введении ТБ в дозе 4 мг/кг содержание тестостерона в периферической крови составляет 50–60% от контрольного уровня. Нормализация уровня тестостерона наблюдается на 36-й неделе восстановительного периода (рис. 2).

Динамика содержания ЛГ в период введения андрогена носит волнообразный характер, с амплитудой колебания от -50 до $+80\%$ по сравнению с контрольными величинами. Однако, начиная с 16-й недели экспериментального периода, проявляется закономерная тенденция к формированию высокого уровня гонадотропного гормона, который сохраняется на протяжении 6 мес восстановительного периода. На 24-й неделе на-

блюдения уровень ЛГ превышал исходные значения в среднем более чем на 100% (99 ± 12 ЕД/л по сравнению с 41 ± 11 ЕД/л в контрольном периоде) (см. рис. 2).

ТБ в дозе 8 мг/кг формирует повышенный уровень тестостерона в крови (см. рис. 2). Концентрация андрогена в период введения препарата колеблется, превышая исходные значения на 20—120%. Максимальное значение концентрации гормона регистрируется через 4 нед после первого и второго введений ТБ. На протяжении восстановительного периода содержание тестостерона постепенно снижается, составляя в последние 3 мес наблюдения в среднем 29 ± 4 нмоль/л, что достоверно не отличается от контрольных значений (23 ± 3 нмоль/л).

Через 2 нед после каждого введения ТБ содержание ЛГ снижается в среднем на 50—60% (см. рис. 2). Ингибирующий эффект экзогенного гормона сохраняется на протяжении 4 нед после второго введения препарата, а затем концентрация ЛГ стремительно нарастает, достигая 300—370% контрольных значений. Этот высокий уровень гормона сохраняется на протяжении 6 мес восстановительного периода.

Таким образом, на протяжении 6 мес восстановительного периода на фоне нормальных (доза 4 мг/кг) и повышенных значений (доза 8 мг/кг) тестостерона содержание ЛГ в крови обезьян резко повышено. Эти данные указывают на возможные нарушения в механизме обратной связи в

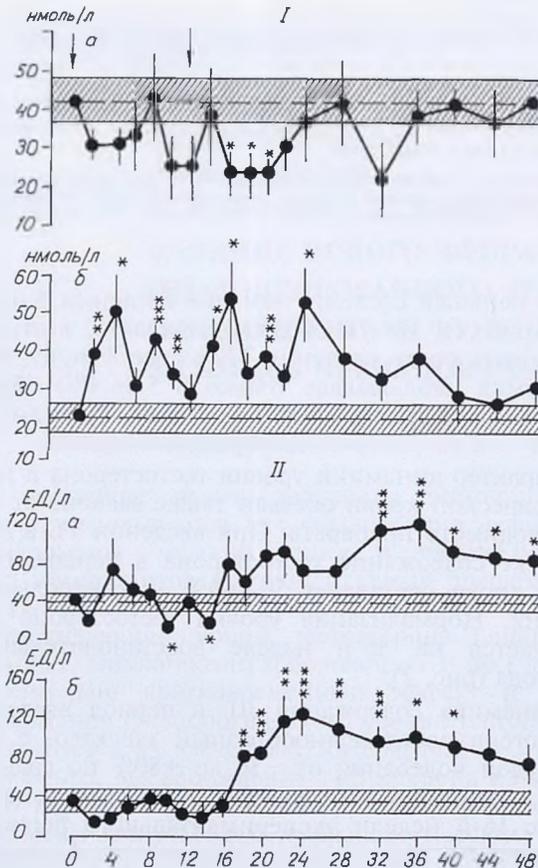


Рис. 2. Динамика средних значений содержания тестостерона (I) и ЛГ (II) при введении ТБ в дозах 4 (а) и 8 мг/кг (б).

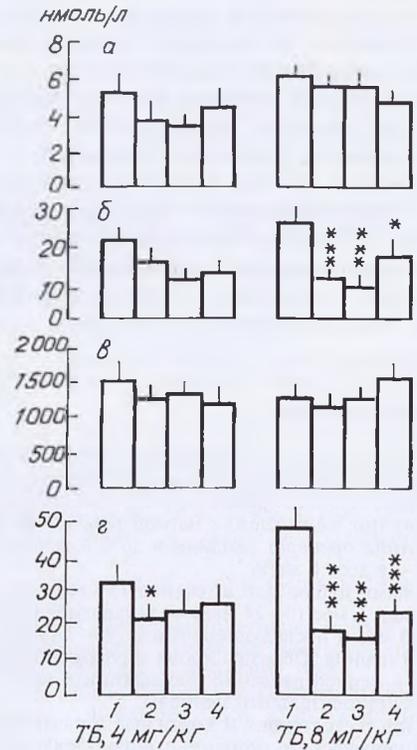


Рис. 3. Содержание надпочечниковых гормонов в периферической крови ($M \pm m$) на протяжении 3 мес контрольного периода (1), после первого введения ТБ (2), на протяжении 3 мес после второго введения ТБ (3) и в восстановительный период (4).

а — прегненолон, б — 17-оксипрегненолон, в — кортизол, г — ДЭА.

системе гипоталамус—гипофиз—гонады, вызванных изменением либо чувствительности центральных звеньев регуляции, либо баланса свободных и связанных форм тестостерона.

Для проверки последнего предположения была изучена динамика уровня ССГ.

Концентрация ССГ в плазме крови обезьян составляет 42 ± 5 нМ ($n = 15$). Введение ТБ в дозе 8 мг/кг приводит к кратковременному повышению концентрации ССГ до $108 \pm 5\%$, а затем к ее снижению на 12-й неделе до $75 \pm 3\%$ от исходного уровня ($p < 0,05$). При повторном введении препарата динамика уровня ССГ повторялась: после повышения до $91 \pm 2\%$ на 16-й неделе он снижался и оставался достоверно ниже исходного уровня ($61 \pm 5\%$; $p < 0,05$).

Сочетание пониженного уровня ССГ с повышенными значениями тестостерона и высоким уровнем ЛГ позволяет предполагать нарушение чувствительности центральных звеньев системы гипоталамус—гипофиз—гонады к половым стероидам. Возможно, этот эффект опосредован эстрогенами, количество которых возрастает за счет периферической трансформации экзогенного тестостерона [8].

Как показали результаты, введение ТБ вызывает также снижение уровня Δ^5 -предшественников в периферической крови — 17-оксипрегненолона и ДЭА с достоверными различиями при введении большей дозы андрогена (рис. 3). При этом содержание кортизола в крови на протяжении всего эксперимента сохраняется в нормальных пре-

делах. Аналогичные изменения в динамике уровня надпочечниковых стероидов и ССГ зафиксированы при длительном приеме анаболиков спортсменами [10, 12]. Можно предполагать, что повышенный уровень тестостерона оказывает неравномерное ингибирующее действие на отдельные системы стероидогенеза [14, 15], подавляя, в частности, образование ДЭА из ДЭА-сульфата [2]. Нельзя исключить и возможного поддержания уровня кортизола за счет торможения его периферического метаболизма в результате увеличения связывающей активности транскортина [9].

Таким образом, полученные результаты подтверждают возможность применения ТБ в качестве компонента мужских контрацептивных препаратов и указывают на важность правильного выбора дозы экзогенного андрогена для сбалансированного воздействия как на процесс сперматогенеза, так и на поддержание андрогенного статуса мужчин.

Выводы

1. С увеличением дозы ТБ с 4 до 8 мг на 1 кг массы тела эффективность подавления процесса сперматогенеза снижается. При введении меньшей дозы азооспермия у обезьян регистрируется в 33% образцов эякулята, а при большей дозе — в 6%.

2. При введении 4 мг/кг ТБ доминирует ингибирующее действие экзогенного гормона на секрецию эндогенного тестостерона и уровень последнего в периферической крови снижается в 2 раза. При двукратном увеличении дозы ТБ проявляется заместительный эффект экзогенного гормона и содержание тестостерона в периферической крови превышает контрольные значения на 20—120%.

3. Длительное воздействие высоких доз ТБ может вызывать изменения в секреции надпочечниковых андрогенов. Содержание ДЭА и предшественника 17-оксипрегненолона в ответ на введение ТБ в дозе 8 мг/кг снижается в 2,5—3 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Антоничев А. В., Кацян Г. В. и др. // *Вопросы мед. химии*. — 1979. — № 1. — С. 92—95.

© Н. Д. ГОНЧАРОВА, Л. А. МХИТАРОВА, 1996

УДК 616.43-07:616.154:577.175.5/61-092.9

Н. Д. Гончарова, Л. А. Мхитарова

ГОРМОНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ И НАДПОЧЕЧНИКОВ У ОБЕЗЬЯН В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Лаборатория биологического контроля (зав. — доктор мед. наук Р. И. Крылова) Института медицинской приматологии (дир. — акад. РАМН Б. А. Лапин) РАМН, Сочи

Известно, что обезьяны являются адекватной моделью при изучении различных проблем репродуктивной эндокринологии, в частности характера стероидогенеза и его регуляции в надпочечниках и половых железах [1]. Эти данные основывались на сравнительном анализе гормональной функции стероидпродуцирующих желез

2. Azziz R., Gay F. L., Potter S. R. et al. // *J. clin. Endocrinol. Metabol.* — 1991. — Vol. 72. — P. 1025—1030.
3. Bardin C. W., Swerdloff R. S., Santen R. J. // *Ibid.* — Vol. 73. — P. 4—7.
4. Behre H. M., Oberpenning F., Nieschlag E. // *Testosterone-Action, Deficiency, Substitution*. — Berlin, 1990. — P. 115—135.
5. Behre H. M., Nieschlag E. // *J. clin. Endocrinol. Metabol.* — 1993. — Vol. 75. — P. 1204—1210.
6. Belgorsky A., Ruvavola M. A. // *Medicine*. — 1982. — Vol. 42. — P. 141—144.
7. Crabbe P., Archer S., Benajiano G. et al. // *Steroids*. — 1983. — Vol. 44. — P. 243—253.
8. Cunningham Q. R., Cordero E., Thornby J. I. // *J. Amer. med. Assoc.* — 1989. — Vol. 261. — P. 2525—2530.
9. Dickinson P., Zinneman H. H., Swain W. R. et al. // *J. clin. Endocrinol. Metabol.* — 1969. — Vol. 29. — P. 837—841.
10. Laurrell C. B., Rannevik G. // *Ibid.* — 1979. — Vol. 49. — P. 719—725.
11. Nieschlag E., Behre H. M., Weinbauer G. F. // *Perspectives in Andrology (Serono Symposia — Vol. 53)*. — New York, 1989. — P. 517—529.
12. Petra P. H., Stanchzyk F. Z., Numkung D. C. et al. // *J. Steroid Biochem.* — 1985. — Vol. 22. — P. 739—746.
13. Rajalakshmi M., Ramakrishnan P. R. // *Contraception*. — 1989. — Vol. 40. — P. 399—412.
14. Sharma D. C., Forchielli E., Dorfman R. I. // *J. biol. Chem.* — 1963. — Vol. 238. — P. 572—574.
15. Vates J., Deshpande M. // *J. Endocrinol.* — 1974. — Vol. 60. — P. 27—33.
16. Weinbauer G. F., Marshall G. R., Nieschlag E. // *Acta endocrinol.* — 1986. — Vol. 113. — P. 128—132.
17. Wickings E. J., Qasi M. H., Nieschlag E. // *J. Reprod. Fert.* — 1979. — Vol. 157. — P. 497—504.

Поступила 23.05.95

N.P. Goncharov, G.V. Katsiya, V.Yu. Butnev, V.M. Gorkushkin - THE EFFECT OF NEW LONG-ACTING TESTOSTERONE BUCYCLATE ESTER ON THE SPERMATOGENESIS AND ENDOCRINE FUNCTION OF STEROID-SECRETING GLANDS IN MALE PAPIO HAMADRYAS

Summary. Effects of two (at 3 month interval) intramuscular injections of testosterone bucyclate (TB) in doses of 4 and 8 mg/kg b. w. were studied in adult male *Papio hamadryas*. Both TB doses suppressed spermatogenesis, but this effect abated with dose increase. Azoospermia was observed in 33% ejaculate samples after TB in a dose of 4 mg/kg, whereas after injection of 8 mg/kg it was found in only 6% samples. Moreover, the level of peripheral testosterone depends on TB dose as well. It reduces by half after injection of a lower dose and surpasses the control values by 20 to 120% after injection of 8 mg/kg. Time course of LH after injection of the androgen in both doses was characterized by a phase pattern: during the first phase (0 to 16 weeks) the levels of hormone varied, and a trend to reduction could be traced; during the second phase (weeks 16-24) the concentration of the hormone sharply increased and thus remained till the end of experiment. Prolonged exposure to long-acting TB may inhibit the secretion of adrenal androgen dehydroepiandrosterone and precursor of the Δ_5 -pathway of steroid synthesis 17-oxyprogrenolone.

человека и обезьян, главным образом репродуктивного возраста, и практически не затрагивали старых животных. В литературе имеется лишь незначительное число работ, отражающих характер возрастных изменений стероидогенеза в надпочечниках и половых железах у низших приматов, особенно у самцов [10, 12, 15]. В то же время

изучение гормональной функции стероидпродуцирующих желез в процессе старения крайне важно в связи как с ключевой ролью надпочечниковых и половых гормонов в процессах адаптации и репродукции организма, так и с возрастной зависимостью некоторых заболеваний репродуктивной системы (например, гипертрофия и рак предстательной железы).

В настоящей работе представлены результаты изучения уровня основных половых и надпочечниковых гормонов, а также их предшественников в цепи биосинтеза в периферической крови у самцов павианов гамадрилов в возрасте от 6 до 26 лет в базальных условиях, при введении адренкортикотропного гормона (АКТГ), люлиберина и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

Материалы и методы

Представленные в работе данные являются результатом анализа гормональной функции половых желез и надпочечников у самцов павианов гамадрилов (*Papio hamadryas*), обследованных в экспериментах, проводимых на базе лаборатории экспериментальной эндокринологии НИИ экспериментальной патологии и терапии (НИИЭПиТ) АМН СССР и Адлерского приматологического центра в 1985—1992 гг., с учетом возрастного распределения. В зависимости от возраста животные были распределены на 3 группы. 1-ю группу составили 20 животных в возрасте 6—9 лет (в среднем $8 \pm 0,2$ года), 2-ю — 14 животных 10—15 лет ($12 \pm 0,4$ года), 3-ю — 3 животных 20, 21 и 25—26 лет. В первые 2 группы были отобраны половозрелые животные с оптимальными репродуктивными свойствами. 3-ю группу составили старые самцы, характеризующиеся пониженными фертильными способностями вплоть до утраты воспроизводства (в случае 25—26-летнего самца). В питомнике животные находились на вольерном содержании, а на время обследования были отсажены в индивидуальные "метаболические" клетки.

В базальных условиях кровь брали в 10—11 ч на протяжении 2—4 мес. АКТГ (суспензия цинк-кортикотропина, Каунаский завод эндокринных препаратов) вводили внутримышечно в дозе 1 ЕД на 1 кг массы тела, люлиберин (Lutrelif, "Ferring", ФРГ) — внутривенно в дозе 100 мкг на животное, ХГЧ (Gonadex, LEO, Швеция) — внутримышечно в дозе 1500 ЕД на животное. Кровь брали до введения препаратов и после их введения: для АКТГ — через 1, 2, 4 и 24 ч; для люлиберина — через 0,5, 1, 2 и 4 ч; для ХГЧ — через 2, 4, 6 ч и 1, 2, 3, 4, 7 сут. Плазму хранили при -20°C до проведения гормонального анализа.

Уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) определяли биологическим микрометодом *in vitro* [17], адаптированным для плазмы павианов. В качестве стандарта использовали международный стандарт ВОЗ — IRP 69/104. Содержание прегненолона ($\Delta 5\text{P}$), 17-оксипрегненолона (17- $\Delta 5\text{P}$), 17-оксипрогестерона (17- $\Delta 4\text{P}$) и дегидроэпиандростерона (ДЭА) определяли радиоиммунологическим методом с предварительным хроматографическим выделением их на колонках с целитом [8, 9], адаптированным для плазмы павианов [2], с использованием специфичных антисывороток, полученных в НИИЭПиТ АМН СССР. Уровень тестостерона вместе с 5 α -дигидротестостероном (Т) и 11-дезоксикортизола определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов, разработанных в НИИЭПиТ АМН СССР [6, 7], кортизола (F) — методом конкурентного связывания, концентрацию дегидроэпиандростерона сульфата вместе с ДЭА (ДЭАС) — прямым радиоиммунологическим методом [3], адаптированным к плазме павианов [4]. Чувствительность метода составляла 0,009 нмоль/л. Воспроизводимость результатов анализа в пределах одной реакции и между различными сериями определений для каждого из исследуемых соединений не превышала 10—15%. Статистическую обработку результатов проводили с использованием корреляционного анализа и метода Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Содержание основных фракций кортикостероидов в периферической крови у обезьян в различные возрастные периоды представлено на

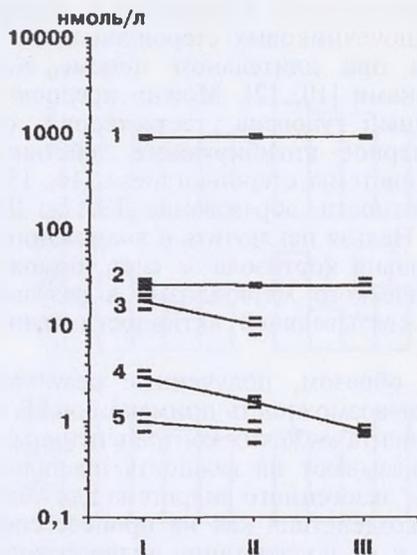


Рис. 1. Содержание F (1), 11-дезоксикортизола (2), 17- $\Delta 5\text{P}$ (3), $\Delta 5\text{P}$ (4) и 17- $\Delta 4\text{P}$ (5) в периферической крови самцов павианов гамадрилов разных возрастных групп.

Содержание стероидов (в нмоль/л) представлено в логарифмическом масштабе. Здесь и на рис. 2 и 3 по осям абсцисс — группы животных: I — 1-я, II — 2-я, III — 3-я.

рис. 1 и 2. Как видно из рис. 1, уровни F и его непосредственного предшественника в цепи биосинтеза 11-дезоксикортизола не изменялись в процессе старения. В то же время концентрация более ранних предшественников F — $\Delta 5\text{P}$ и 17- $\Delta 5\text{P}$ — с возрастом постепенно снижалась, достигая минимальных значений у 20—26-летних животных. Менее выраженным изменениям подвергалась концентрация 17- $\Delta 4\text{P}$.

Уровни ДЭА и ДЭАС, как и содержание C_{21} - $\Delta 5$ -кортикостероидов, прогрессивно снижались с возрастом (рис. 2). При этом снижение ДЭАС у 20—26-летних животных носило более выраженный характер, чем ДЭА, вследствие чего отношение свободной фракции ДЭА к уровню ДЭАС в

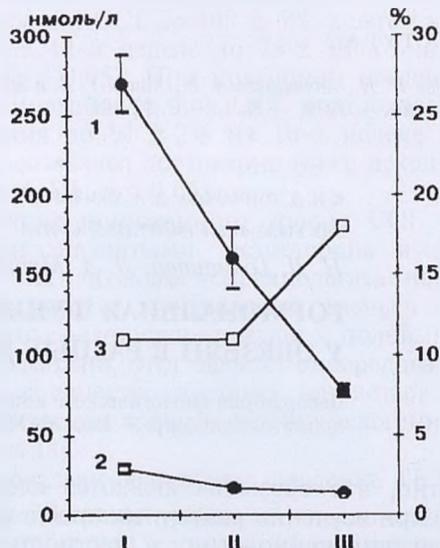


Рис. 2. Содержание ДЭАС (1) и ДЭА (2) в периферической крови самцов павианов гамадрилов разных возрастных групп (слева) и отношение ДЭА/ДЭАС (3, справа).

Таблица 1

Динамика уровня F и ДЭАС в периферической крови самцов павианов гамадрилов разных возрастных групп в ответ на введение кортикотропина ($M \pm m$)

Время после инъекции, ч	F, нмоль/л		ДЭАС, нмоль/л	
	абс.	%	абс.	%
Животные 1-й группы (n = 3)				
0	1100 ± 180	100	230 ± 60	100
1	1570 ± 70	140	260 ± 50	115
2	1800 ± 140*	160	340 ± 50	150
4	2050 ± 270*	190	360 ± 70	160
24	1080 ± 44	98	220 ± 45	97
Животные 2-й группы (n = 3)				
0	990 ± 170	100	140 ± 30	100
1	1310 ± 70	132	160 ± 60	116
2	1710 ± 220	170	220 ± 80	160
4	1920 ± 110*	190	225 ± 40	160
24	930 ± 90	94	135 ± 50	98

Примечание. Здесь и в табл. 3 звездочки — достоверность различий со значениями до введения препарата: одна — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

группе 20—26-летних животных возрастало. Снижение уровня ДЭАС в периферической крови у павианов гамадрилов в процессе старения наблюдалось нами ранее [4], а также было отмечено другими авторами [15] у так называемых желтых павианов (*Papio cynocephalus*).

Оценка гормональной функции надпочечников в условиях их стимуляции с помощью АКТГ (табл. 1) позволила выявить отсутствие достоверных различий в характере ответа со стороны как F, так и ДЭА у животных 1-й и 2-й групп. Очевидно, снижение базальных уровней ДЭА и ДЭАС в группе 10—15-летних животных носит функциональный характер и не является следствием ослабления ДЭА (ДЭАС)-образовательной функции надпочечников. К сожалению, тест с введением кортикотропина не был проведен в группе 20—26-летних животных. Возможно, у старых животных ответ со стороны ДЭАС мог быть иным, подобно тому как наблюдалось его снижение у мужчин старческого возраста [16].

Выявленные изменения в концентрации кортикостероидов в периферической крови у павианов в различные возрастные периоды, очевидно, являются отражением возрастной перестройки надпочечникового стероидогенеза, обусловленного изменением активности ряда ключевых ферментных систем, прежде всего митохондриальных, таких как холестериндесмолаза. В таком случае возрастное снижение уровней $\Delta 5P$ и $17-\Delta 5P$ наряду с уменьшением концентрации кортикостероидов C19-ряда (ДЭА, ДЭАС) в периферической крови можно рассматривать как адаптивную реакцию организма, направленную на интенсификацию процессов биосинтеза жизненно важных F за счет более полного использования предшественников и ослабления образования других классов кортикостероидов. Аналогичное предположение ранее было сделано в отношении человека [5].

Характер возрастных изменений уровня половых стероидных гормонов в крови у самцов па-

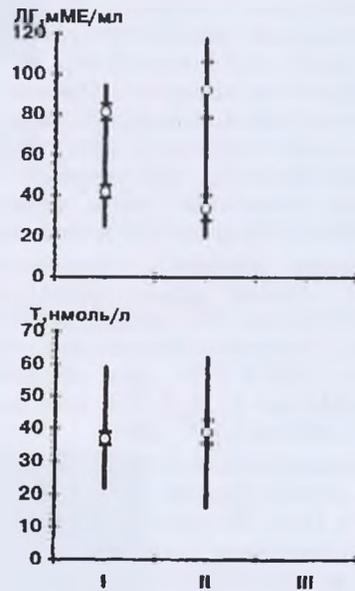


Рис. 3. Содержание ЛГ и Т в периферической крови самцов гамадрилов разных возрастных групп.

Сплошная линия — диапазон индивидуальных колебаний уровня гормонов для соответствующей возрастной группы.

вианов гамадрилов представлен на рис. 3. Содержание Т у животных 1-й и 2-й групп практически не различалось, однако широко варьировало в пределах каждой группы. У 20—26-летних животных концентрация Т была существенно ниже, чем у животных 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$), однако не выходила за пределы индивидуальных колебаний у молодых животных.

Уровень ЛГ (см. рис. 3), подобно Т, в целом по группам не изменялся в диапазоне от 6 до 15 лет, однако был неоднороден. По величинам ЛГ животных 1-й и 2-й групп можно было разделить на 2 подгруппы, различающиеся по концентрации гонадотропина почти в 2 раза. У старых животных уровень ЛГ был в пределах колебаний концентрации этого гормона в подгруппах с высоким базальным уровнем ЛГ.

Результаты функционального теста с люлиберинном выявили у животных 1-й и 2-й групп широкую вариабельность в характере ответа (по амплитуде и продолжительности прироста уровней ЛГ и Т), которая в значительной степени определялась исходными базальными уровнями ЛГ и не зависела от принадлежности к возрастной группе. В связи с этим большой интерес представляла оценка реакции системы гипофиз—гонады у животных 6—15 лет с учетом не столько принадлежности к возрастной группе, сколько базальных уровней ЛГ. На рис. 4 представлена динамика уровней ЛГ и Т в абсолютных и относительных единицах для объединенных с учетом базальных уровней ЛГ подгрупп животных, входящих в 1-ю и 2-ю группы, а также животных 20—26 лет. Как видно, максимальная концентрация ЛГ у молодых животных регистрировалась через 30—60 мин после введения люлиберина независимо от исходного уровня ЛГ. Однако амплитуда прироста ЛГ была существенно выше у животных с низким базальным уровнем ЛГ ($413 \pm 40\%$ при исходном уровне 38 ± 3 мМЕ/мл против $183 \pm 9\%$ у самцов с ис-

Динамика содержания (% изменений от исходного уровня) Т, ДЭАС и при введении люлиберина у самцов павианов гамадрилов разных возрастных групп ($M \pm m$)

Время после введения люлиберина, ч	Содержание гормонов, %					
	Т	ДЭАС	F	Т	ДЭАС	F
Животные 1-й и 2-й групп (n = 4)						
0	100	100	100			
0,5	170 ± 19	97 ± 9	97 ± 11			
1	250 ± 13	130 ± 7	113 ± 18			
2	190 ± 20	111 ± 16	130 ± 7			
4	125 ± 15	86 ± 11	110 ± 8			
Животные 3-й группы						
	№ 9516, 20 лет			№ 7419, 26 лет		
0	100	100	100	100	100	100
0,5	222	131	92	135	409	132
1	362	151	104	277	427	130
2	344	151	99	315	409	141
4	264	214	112	245	300	101

ходным базальным уровнем 88 ± 7 мМЕ/мл). Продолжительность повышения уровня ЛГ у этих животных также была увеличена. В отличие от обезьян с высоким исходным уровнем ЛГ, у которых концентрация гонадотропина возвращалась к исходным величинам уже через 4 ч после введения люлиберина, концентрация ЛГ у рассматриваемых животных в этом промежутке времени оставалась повышенной в среднем на 60%.

Максимальная амплитуда увеличения концентрации Т у обезьян обеих групп наблюдалась через 1 ч и, подобно ЛГ, была существенно выше у животных с низкими базальными уровнями гонадотропина ($140 \pm 17\%$ при исходном уровне ЛГ 38 ± 3 мМЕ/мл и $50 \pm 14\%$ при исходном уровне 88 ± 7 мМЕ/мл; $p < 0,01$).

У старых животных в отличие от молодых максимальная концентрация ЛГ регистрировалась через 1–2 ч (для 26-летнего самца через 2 ч) и аналогично животным с низким базальным уровнем ЛГ не возвращалась к исходным значениям через 4 ч.

Максимальная амплитуда прироста достигала $350 \pm 44\%$ и занимала среднее положение между молодыми животными с низким и высоким базальным уровнем ЛГ. Максимальное увеличение содержания Т, как и уровня ЛГ, в целом по группе наблюдалось через 1–2 ч, а для 26-летнего самца — через 2 ч. При этом концентрация Т через 4 ч после введения люлиберина не только не возвращалась к исходному уровню, как это наблюдалось в обеих группах молодых животных, но вдвое превышала исходные концентрации. Следует отметить также наблюдаемое у старых животных резкое повышение уровня ДЭАС, тесно коррелирующее с динамикой концентрации Т (табл. 2), возможно, являющееся отражением процессов активации семенникового стероидогенеза с прив-

лечением сульфатных фракций предшественников Т.

Задержка пиков ЛГ в ответ на введение люлиберина у старых животных свидетельствует о снижении чувствительности гипофизарных гонадотропоцитов к люлиберину. В свою очередь задержка максимального прироста Т может быть следствием задержки максимального выброса ЛГ и(или) понижения чувствительности семенников к ЛГ.

Анализ функциональных проб с введением ХГЧ у животных различных возрастных групп (табл. 3) не выявил существенных возрастных различий в динамике и амплитуде повышения уровня Т, что дает основание сделать вывод об отсутствии существенных изменений в чувствительности семенников к гонадотропину у старых животных. Запаздывание пиков секреции Т в ответ на введение люлиберина у 20–26-летних самцов, скорее всего, обусловлено снижением чувствительности аденогипофиза к люлиберину.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о возникновении в процессе старения сложных изменений в стероидогенезе в надпочечниках и семенниках. Наряду с ослаблением андрогенной функции надпочечников и половых желез в стареющем организме возникают эффективные приспособительные механизмы, достаточные для поддержания концентрации основных адаптивных надпочечниковых и половых гормонов на оптимальном уровне. К сожалению, эти усилия сопровождаются дальнейшими нарушениями в эндокринном балансе, в частности приводят к резкому изменению соотношения уровней F и ДЭА (ДЭАС). Последним в настоящее время отводится важная роль в регуляции иммунной системы [13, 14]. Все это может снижать значимость адаптивных перестроек в стероидогенезе и способствовать дальнейшему нарушению гормонального контроля жизненно важных функций организма. Выявленные возрастные изменения в гормональной функции надпочечников и половых желез у павианов гамадрилов в значи-

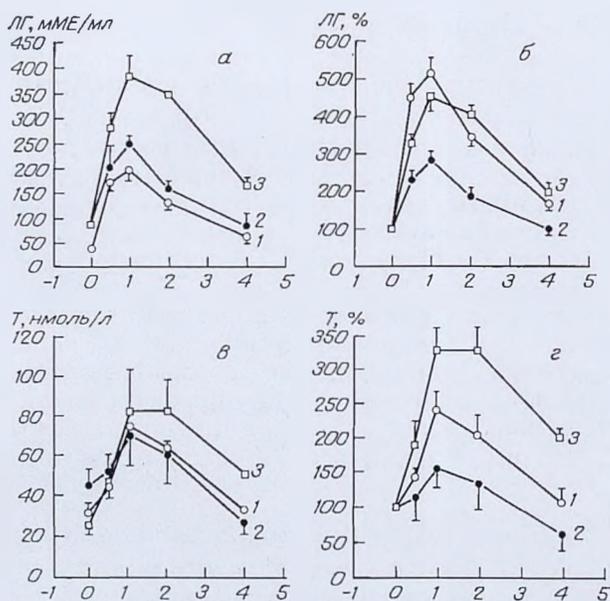


Рис. 4. Динамика уровня ЛГ (а, б) и Т (в, г) в периферической крови самцов павианов гамадрилов разных возрастных групп при введении люлиберина.

1 — животные (n = 9) 1-й и 2-й групп с исходным базальным уровнем ЛГ 38 ± 3 мМЕ/мл; 2 — животные (n = 5) 1-й и 2-й групп с исходным базальным уровнем ЛГ 88 ± 7 мМЕ/мл; 3 — животные (n = 3) 3-й группы. По осем абсциссе — время (в ч).

Таблица 3

Динамика уровня Т в периферической крови у самцов павианов гамадрилов в ответ на введение ХГЧ в разные возрастные периоды ($M \pm m$)

Время после инъекции, ч	Т, нмоль/л			
	Животные 1-й и 2-й групп (n = 5)		Животные 3-й группы	
	абс.	%	абс.	%
0	27 ± 7	100	20 ± 3	100
2	80 ± 2***	300	80 ± 14*	400
4	80 ± 3***	300	90 ± 13**	450
6	90 ± 5***	330	100 ± 18**	500
24	90 ± 8***	330	90 ± 15**	450
48	90 ± 3***	330	100 ± 8***	500
72	90 ± 4***	330	80 ± 4***	400
96	70 ± 4***	260	70 ± 18*	350
120	50 ± 9	185	-	-
168	-	-	25 ± 3	125

тельной степени согласуются с аналогичными изменениями у человека [5, 11, 16].

Выводы

1. Уровни F и его непосредственного предшественника 11-дезоксикортизола не претерпевали изменений с возрастом. В то же время концентрация $\Delta 5$ -предшественников в системе биосинтеза ($\Delta 5P$, 17- $\Delta 5P$) с возрастом постепенно уменьшалась.

2. Содержание основных адриналовых андрогенов (ДЭА, ДЭАС) прогрессивно снижалось с возрастом. Снижение базальных уровней ДЭА (ДЭАС) у животных 10—15 лет не сопровождалось уменьшением амплитуды и продолжительности прироста ДЭАС в ответ на введение АКТГ.

3. Уровень ЛГ не изменялся у животных 6—15 лет, но проявлял тенденцию к повышению у животных 20—26 лет. У обезьян в возрасте 20—26 лет наблюдалась задержка пиков секреции ЛГ в ответ на введение люлиберина.

4. Концентрация Т не претерпевала изменений у обезьян 6—15 лет, но проявляла тенденцию к снижению у животных 20—26 лет. Амплитуда и продолжительность прироста Т в ответ на введение люлиберина и ХГЧ не изменялись с возрастом и в значительной мере определялись исходным базальным уровнем ЛГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Воронцов В. И., Кацья Г. В. и др. // Вестн. АМН СССР. — 1977. — № 8. — С. 13—20.

2. Гончаров Н. П., Чекан С., Антоничев А. В. и др. // Вopr. мед. химии. — 1979. — № 1. — С. 92—97.
 3. Гончарова Н. Д. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 3. — С. 26—29.
 4. Гончарова Н. Д. // Бюл. экспер. биол. — 1993. — № 12. — С. 598—601.
 5. Кацья Г. В., Гончарова Н. Д., Гончаров Н. П. // Механизмы старения и долголетия. — Сухуми, 1986. — С. 89—90.
 6. Набор реактивов для радиоиммунологического определения 11-дезоксикортизола в плазме крови: ТУ 42-16-86 / Гончаров Н. П., Кацья Г. В., Гончарова Н. Д. и др. — М., 1986.
 7. Набор реактивов для радиоиммунологического определения тестостерона в плазме крови: ТУ 42-17-86 / Гончаров Н. П., Кацья Г. В., Гончарова Н. Д. и др. — М., 1986.
 8. Aedo A.-R., Landgren B.-M., Cekan Z., Diczfalusy E. // Acta endocrinol. — 1976. — Vol. 82. — P. 600—616.
 9. Brenner P. F., Guerrerro R., Cekan Z., Diczfalusy E. // Steroids. — 1973. — Vol. 22. — P. 775—794.
 10. Chamber K. C., Resko J. A., Phoenix C. H. // Int. J. Primatol. — 1982. — Vol. 3, N 3. — Abst. 0073.
 11. Deslypere J. P., Vermeulen A. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 59. — P. 955—960.
 12. Graham C. E. // Comparative Primate Biology. Vol. 3. Reproduction and Development. — New York, 1986. — P. 93—100.
 13. Jacobson M., Fusaro R., Galmarini M., Lang W. // J. infect. Dis. — 1991. — Vol. 164. — P. 864—869.
 14. Matsunaga A., Miller B., Cotnam C. // Biochim. biophys. Acta. — 1989. — Vol. 992. — P. 265—272.
 15. Sapolsky R. M., Vogelmann J. H., Orentreich N., Altmann J. // J. Gerontol. — 1993. — Vol. 48. — P. 196—200.
 16. Vermeulen A., Deslypere J. P., Schelfhout W. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 187—191.
 17. Wickings E. J., Qazi M. H., Nieschlag E. // J. Reprod. Fert. — 1979. — Vol. 57. — P. 497—504.

Поступила 28.07.95

N.D. Goncharova, L.A. Mkhitarova - HORMONAL FUNCTION OF SEXUAL GLANDS AND ADRENALS IN MONKEYS OF DIFFERENT AGE

Summary. The levels of bioactive LH, major sex and adrenal steroid hormones and their precursors in the system of biosynthesis were measured in the peripheral blood of 37 male Papio hamadryas of different age under baseline conditions and after injection of ACTH, LH releasing hormone, and human chorionic gonadotropin. The measurements were carried out in adult animals with the optimal reproductive characteristics (group 1, aged 6 to 9, and group 2, aged 10 to 15 years) and in aging males (group 3, aged 20 to 26 years). The levels of hydrocortisone and its immediate precursor in the biosynthesis chain of 11-deoxyhydrocortisone virtually did not change with age, whereas the concentrations of $\Delta 5$ -precursors (pregnenolone and 17-hydroxypregnenolone) gradually reduced with aging. The levels of the major adrenal androgens dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate also appreciably decreased with age. The levels of sex hormones did not change between 6 and 15 years of age; but in animals aged 20 to 26 the concentration of testosterone showed a trend to reduction, and that of LH to increase. In group 3 the peaks of LH and testosterone secretion in response to LH releasing factor were delayed. On the other hand, the amplitude and duration of the increment of both LH and testosterone in response to LH releasing factor was virtually unchanged at all ages and was largely determined by the basal level of LH. The detected age-specific changes in the hormonal function of adrenals and sex glands of Papio hamadryas are much similar to those in humans.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

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

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

ГЕСТАГЕНЫ И СЕРДЦЕ

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

Концепция кардиотропности гестагенов. Использование гестагенных гормонов (гестагенов, прогестагенов, прогестинов) в современной медицине основано главным образом на их влиянии на репродуктивную сферу женского организма, включая нарушение менструальной функции (лютеиновой фазы цикла), контрацепцию, поддержание беременности, коррекцию гормонального гомеостаза в период климактерия, антиопухолевую активность при некоторых гормонозависимых онкологических заболеваниях. Следует выделить наличие антиандрогенных свойств у ряда гестагенов (С₂₁-производных), которые нашли применение в качестве средств антигормональной терапии при некоторых эндокринных заболеваниях у женщин (гирсутизм) и при злокачественных новообразованиях мужских половых органов.

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

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

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

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

жая уровень липопротеинов высокой плотности, повышая содержание липопротеинов низкой плотности и холестерина) [20, 23, 27], а также могут негативно изменять равновесие систем коагуляции и антикоагуляции крови в сторону перевеса активности первой [14, 18]. В то же время имеется клиническое доказательство отсутствия выраженных гемостатических изменений при длительном назначении 17β-эстрадиола в сочетании с норэтистерона ацетатом женщинам, находящимся в постменопаузе [56]. Новое поколение С₁₉-гестагенов (дезогестрел, гестоден, норгестимат), оказывающих более избирательное гестагенное действие, не влияет отрицательно на систему гемостаза, липидный и углеводный обмен, снижая этим вероятность нарушения сердечной деятельности и формирования коронаросклероза [2, 7].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Интересным является обнаруженный факт изменения активности Na⁺-насоса в мембранах кардиомиоцитов под воздействием некоторых производных прогестерона. Так, хлормадинона ацетат (0,5–5 · 10⁻³ М) повышал внутриклеточное содержание ионов Na⁺ как в находившихся в покое, так и в электрически стимулированных препаратах левых предсердий морских свинок, при этом аналогично менялся и транспорт глюкозы в клетки миокарда [57].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

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

Поступила 13.06.95

◆ РЕЦЕНЗИИ

© В. С. ЛУКЬЯНЧИКОВ, 1996

УДК 616-089.5-03:616.43(049.32)

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

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

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

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

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

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

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

ммоль/л нет необходимости целенаправленно снижать ее и в ходе подготовки к операции достаточно посиндромной терапии.

Самая краткая, 4-я, глава хотя и оставляет сомнения, что хирургия тимуса — раздел именно эндокринной хирургии, но подкупает сжатым и в то же время информативным изложением материала о предоперационной подготовке больных миастениями, особенностях наркоза, профилактики и лечения специфических ургентных осложнений.

В 5-й главе, по-видимому, самой удачной, точно изложены факторы анестезиологического и хирургического риска, особенности премедикации, критерии выбора наркоза и его осложнения при операциях на надпочечниках. Прост и эффективен предложенный способ диагностики "аддисонического" криза. Актуален подробный анализ консервативного лечения альдостеронизма, что позволяет правильно определять показания к его хирургическому лечению. Теоретической глубиной и практическим акцентом отличается часть главы, посвященная хромаффинным опухолям.

Недостатком, особенно заметным именно в этой главе, является отсутствие рекомендаций по лабораторно-инструментальному скринингу и столь же необходимых схем ургентной терапии кризов при феохромоцитоме и гипокортицизме, состояния неуправляемой гемодинамики и др.

Хирургические вмешательства у больных сахарным диабетом по-прежнему сопряжены с огромным риском, но увеличение числа лиц с данным заболеванием вынуждает хирургов все чаще прибегать к таким вмешательствам.

Несмотря на большой личный опыт, точнее благодаря ему, авторы не предлагают собственную или "лучшую" методику ведения таких больных, но приводят наиболее современные схемы и принципы, как бы подчеркивая, что для каждого больного нужно подобрать или изобрести особую тактику. Кратко освещены особенности лечения таких "диабетогенных" синдромов, как артериальная гипертензия, коронарная болезнь, нейро- и нефропатии. Лаконичны, но содержательны рекомендации по выбору анестетиков и других лекарственных средств с учетом их влияния на углеводный и жировой обмен. Отмечено, что именно у больных диабетом особенно показаны эффективные методы лечения, включая перфузию крови через ксеноселезенку.

Глава не лишена недостатков. Ошибочны рекомендации о применении глюкагона или адреналина, если гипогликемия не купировалась введением глюкозы. Здесь надо заподозрить отек мозга или другие осложнения, диагностику и лечение которых следовало изложить. Слишком скудна информация о кетоацидозе — самой частой разновидности диабетической комы у хирургических больных.

Тему 7-й главы с большой натяжкой можно отнести к сфере эндокринной хирургии. Эндокринологический аспект, конечно, имеется при заболеваниях яичников и тестикул. Но, согласимся с авторами, это скорее экстрагенитальная проблема. При этом авторы фокусируют внимание на соматической экстрагенитальной патологии, почти не касаясь нарушений гипоталамо-гипофизарных и других эндокринных функций. Например, врожденная гиперплазия надпочечников во многом, включая патоморфологию яичников, подобна синдрому Стейна—Левенталя. Их дифференцировка очень актуальна, поскольку клиновидная резекция яичников здесь не только бесполезна, но и чревата "аддисоническим" кризом.

Название предпоследней главы совершенно расходится с содержанием, так как речь идет не о "хирургическом лечении больных, страдающих ожирением", а о специфике анестезии у лиц с ожирением. Глава тем не менее интересна современными сведениями о генетических, нейроэндокринных, физических и прочих факторах патогенеза ожирения, клиническим анализом, квалифицированными рекомендациями по премедикации, выбору анестетиков и технике наркоза у тучных больных.

Подводя итог, следует отметить высокий научный уровень и практическую ценность монографии. Но впечатление портит ее монотонность, связанная не только с отсутствием технического редактирования, но в большей степени с пренебрежением авторов дидактической атрибутикой в виде схем, рисунков и алгоритмов. Огорчает отсутствие клинических примеров, хотя авторы располагают, очевидно, большим опытом и материалом. Заметно недостает литературного и научного редактирования. Можно, однако, надеяться, что книга будет интересной и полезной не только для анестезиологов и хирургов-эндокринологов, но и для терапевтов-эндокринологов и всех практических врачей.

В. С. Лукьянчиков (Москва)

С 9 по 11 ноября 1995 г. в Танбридж Уэлсе (Великобритания) под эгидой "Британского медицинского журнала" (BMJ) и Европейской Ассоциации научных редакторов (EASE) проходила конференция главных редакторов медицинских журналов, на которой журнал "Проблемы эндокринологии" и его главный редактор профессор В. П. Федотов были приняты в члены Ассоциации.

Европейская Ассоциация научных редакторов — неправительственная некоммерческая организация, насчитывающая 930 членов из 46 стран, ставит своей целью содействие улучшению научных связей путем обеспечения эффективных механизмов для сотрудничества редакторов во всех научных областях и помощь в совершенствовании редакционных и издательских процессов.

Раз в три года Ассоциация проводит Генеральную Ассамблею и конференцию (следующая состоится в Хельсинки 25—28 мая 1997 г.). Ассоциация является спонсором и оказывает поддержку другим совещаниям, особенно семинарам для редакторов, ежегодно организуемых "Британским Медицинским журналом". EASE поддерживает тесное сотрудничество с родственными организациями во всем мире. В частности, на 1998 г. запланировано совещание в США с участием таких американских организаций, как Совет редакторов в области биологии, Ассоциация редакторов в области биологии и Ассоциация редакторов в области естественных наук.

EASE предлагает своим членам:

- * Совещания по широкому кругу вопросов, связанных с интеллектуальными и практическими аспектами; передача научной информации.

- * Бюллетень "Научное редактирование в Европе" (выходит три раза в год на английском языке), освещающий актуальные проблемы в этой области и публикующий информацию о важнейших конференциях и семинарах, посвященных вопросам научного редактирования.

- * Возможность получать главы из "Руководства для научных редакторов" под редакцией доктора Pehr Enckell.

Участие в EASE обеспечит журналу доступ к зарубежным источникам информации и позволит наладить обмен информацией с аналогичными по тематике периодическими изданиями других стран.
