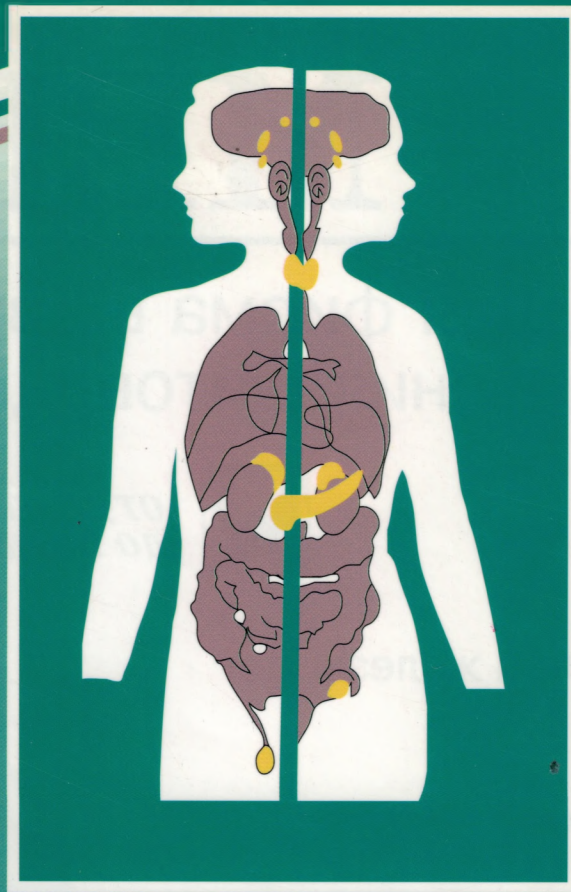




1996 n-4

2
1749339

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2

4.96

Том 42

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 42

июль—август

4 • 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)

АДРЕС РЕДАКЦИИ

117819, Москва, ГСП-7, Научный проезд, 6
Издательство "Медицина"
Тел. (095) 120-40-33
Факс (095) 120-40-32
Зав. редакцией Т. А. Кравченко
Научные редакторы Е. И. Адамская,
М. Б. Анциферов, Л. Я. Рожинская

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40
Факс (095) 928-60-03
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 19.04.95.
Подписано в печать 15.05.96.
Формат 60 × 88¹/₈
Печать офсетная
Усл. печ. л. 6,37
Усл. кр. отт. 9,80
Уч. изд. л. 7,94
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

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71463
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660. Пробл. эндокринологии. Т. 42. 1996. № 4. 1—48.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 1996

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
БАБИЧЕВ В. Н.
БЕЛКИН А. И.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А. (зам. главного редактора)
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)
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
ЗЕЛИНСКИЙ Б. А. (Винница)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ЛЕВИТ И. Д. (Челябинск)
НАТАРОВ В. В. (Харьков)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В., Рыжкова С. Г., Волков В. С., Инякина Т. И., Лисицын В. Ю., Баслерова Ю. А., Губанов Н. В. О национальном регистре сахарного диабета: распространенность инсулиннезависимого диабета и его осложнений (сообщение 1) 3
- Строев Е. А., Касаткина Э. П., Дмитриева Н. В., Филимонова А. Ю. Состояние липидного обмена и гормонального статуса у больных сахарным диабетом I типа в сочетании с субклиническим гипотиреозом 9
- Георгадзе З. О., Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Людина Л. И., Мищенко Б. П. Особенности ферментурии при нарушении пуринового обмена у больных сахарным диабетом II типа 12
- Один В. И., Порошина Т. Е., Цырлина Е. В., Берштейн Л. М. Надпочечниковые стероиды в крови и моче и состояние иммунного статуса у женщин с возрастными нарушениями толерантности к глюкозе 14
- Гинзбург М. М., Козуница Г. С., Сергеев О. В. Содержание инсулина и артериальное давление у женщин с ожирением 17
- Вакс В. В., Марова Е. И., Гончаров Н. П., Касумова С. Ю., Кадашев Б. А. Пролактотропная функция гипофиза у больных с "неактивной" аденомой гипофиза 19
- Коледова Е. Б., Семичева Т. В., Тюльпачов А. Н., Яровая И. С., Петеркова В. А. Синдром Шерешевского-Тернера: спонтанный рост и динамика антропометрических показателей на фоне заместительной терапии эстрогенами 23

В помощь практическому врачу

- Гончаров Н. П. Андрогены (лекция) 28

Принципы и методы самоконтроля при эндокринных заболеваниях

- Мельниченко Г. А., Черноголов В. А., Павлова М. Г. Общие представления о гипоталамо-гипофизарных расстройствах (школа больного) 31

Экспериментальная эндокринология

- Карева Е. Н., Федотов В. П., Ржезников В. М., Соловьева Е. В., Покровская Е. В. Взаимодействие нистранола с рецепторами эстрадиола и прогестерона в цитолозе матки крыс *in vitro* и *in vivo* 33
- Шестакова С. А., Степанян М. Л., Титова В. А., Бойкова Н. В. Функциональная активность тромбоцитов в ранние сроки формирования ангиопатии у крыс с аллоксановым диабетом 34

Обзоры

- Воронцов А. В., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: патогенез и лечение 37
- Krotkiewski M. Капилляризация мышц, их морфология и патогенез метаболического синдрома 42

Рецензии

- Гончаров Н. П. В. Н. Бабичев. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы 46

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Dedov, I. I., Suntsov, Yu. I., Kudryakova, S. V., Ryzhkova, S. G., Volkov, V. S., Inyakina, T. I., Lisitsyn, V. Yu., Baslerova, Yu. A., Gubanov, N. V. The National Register of Diabetes Mellitus: Incidence of noninsulin-dependent diabetes and its complications (Communication 1) 3
- Stroyev, Ye. A., Kasatkina, E. P., Dmitriyeva, N. V., Filimonova, A. Yu. Lipid metabolism and hormonal status in patients with type I diabetes mellitus combined with subclinical hypothyrosis 9
- Gheorgadze, Z. O., Balabolkin, M. I., Mamayeva, G. G., Lyudina, L. I., Mischenko, B. P. Enzymuria in diabetics with type II condition and disordered purine metabolism 12
- Odin, V. I., Poroshina, T. Ye., Tsyrlina, Ye. V., Bernstein, L. M. Adrenal steroids in the blood and urine and the immune status of women with age-associated disorders of glucose tolerance 14
- Ginzburg M. M., Kozupitsa, G. S., Sergeyev, O. V. Insulin content and arterial pressure in obese women 17
- Vax, V. V., Marova, Ye. I., Goncharov, N. P., Kasumova, S. Yu., Kadashev, B. A. Pituitary prolactotropic function in patients with "inactive" pituitary adenoma 19
- Koledova, Ye. B., Semicheva, T. V., Tyulpakov, A. N., Yarovaya, I. S., Peterkova, V. A. The Shereshevsky-Turner syndrome: Spontaneous growth and growth-promoting effects of estrogen replacement therapy 23

Guidelines for the Practitioner

- Goncharov, N. P. Androgens: A lecture 28

Principles and Methods of Autocontrol in Endocrine Diseases

- Melnichenko, G. A., Chernogolov, V. A., Pavlova, M. G. General data on the hypothalamo-pituitary disorders (guidelines for patients) 31

Experimental Endocrinology

- Kareva, Ye. N., Fedotov, V. P., Rzheznikov, V. M., Solovyova, Ye. V., Pokrovskaya, Ye. V. Interaction of nistranol with estradiol and progesterone receptors in the rat uterus cytosol *in vitro* and *in vivo* 33
- Shestakova, S. A., Stepanyan, M. L., Titova, V. A., Boikova, N. V. Functional activity of platelets in the early periods of angiopathy formation in rats with alloxane diabetes 34

Review of Literature

- Vorontsov, A. V., Shestakova, M. V. Diabetic nephropathy: Pathogenesis and treatment 37
- Kpotkiewski, M. Capillarization of muscles and morphology thereof. The Pathogenesis of metabolic syndrome 42

Book Review

- Goncharov, N. P. V. N. Babichev. Neuroendocrine Regulation of the Reproductive System 46

Фед. Центр. мед. библиотечка
Министерства Здравоохранения СССР

1749339

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64:313.13(470)

И. И. Дедов, Ю. И. Сунцов, С. В. Кудрякова, С. Г. Рыжкова, В. С. Волков,
Т. И. Инякина, В. Ю. Лисицын, Ю. А. Баслерова, Н. В. Губанов**О НАЦИОНАЛЬНОМ РЕГИСТРЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА:
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОГО ДИАБЕТА
И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ (СООБЩЕНИЕ 1)**

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

Поиск путей улучшения диабетологической службы предполагает получение статистически надежной информации об эпидемиологической ситуации в отношении сахарного диабета (СД). Решение о создании такой информационной службы было принято Минздравмедпромом Российской Федерации в августе 1993 г. В течение последующего времени проводилась активная работа по разработке и организации автоматизированной информационной системы Национального регистра СД (НРСД) в опытных регионах, которую осуществлял НИЦ информационных технологий экстремальных проблем Минздравмедпрома Российской Федерации. Научное сопровождение, организационно-методическую работу, разработку Положения о НРСД, документации регистра, а главное, координацию работ по регистрации больных и ведению создаваемых центров осуществлял Эндокринологический научный центр РАМН. К организации регистра в Московской области была привлечена Московская областная диабетологическая ассоциация. Активное участие в этой работе приняли органы практического здравоохранения, врачи-эндокринологи, территории которых были включены в опытную зону. На момент подготовки статьи ведется опытная эксплуатация Московского городского и Московского областного регистра детей, больных СД, а также регистра взрослых больных в Центральном, Юго-Западном административных округах Москвы и Мытищинском районе Московской области. Подготовлена материально-техническая база в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, в Самаре.

Структура НРСД представляет 3-ступенчатую систему центров сбора, передачи и аналитической обработки данных. В нем выделяют территориальный уровень, центр которого осуществляет сбор информации, ее верификацию, анализ, передачу результатов анализа на областной, республиканский или городской уровень, а также ведение базы данных и многие другие задачи, описанные в Положении о НРСД. Центр областного уровня осуществляет сбор и анализ данных в пределах своей области и передает их на федеральный уровень, в задачу которого входит сбор данных от региональных центров России.

Перечень основных данных, которые представляет центр НРСД любого уровня, включает в себя сведения о распространенности, частоте СД, по-

казатели смертности больных и ее непосредственные причины, а также сведения о распространенности основных осложнений диабета, причинах инвалидности, данные о фактической потребности в лекарственных средствах и др. На основании этих данных осуществляется планирование лечебно-профилактической помощи больным СД, формируется ее стратегия.

Учитывая, что около 85% больных имеют инсулиннезависимый СД (ИНСД) [9, 11], свое первое сообщение по результатам анализа данных регистра мы посвятили проблемам этого типа диабета. Известно, что распространенность ИНСД более чем в 10 раз превышает распространенность инсулинзависимого СД (ИЗСД). Это различие обусловлено многими факторами и в значительной степени зависит от этнической принадлежности популяций. Так, в европейских странах распространенность ИНСД колеблется в пределах 3–6%, в то время как в Полинезии и Микронезии она достигает 25–30% [6]. В отличие от ИЗСД распространенность ИНСД увеличивается с возрастом и достигает максимальных значений в возрастной группе 60 лет и старше [1, 7, 19]. При этом показатели распространенности ИНСД недостаточно полно отражают реальную ситуацию, так как фактическое число лиц с недиагностированным ИНСД во многих группах населения достаточно велико [1].

Стертость клинических проявлений ИНСД, несвоевременное обращение больных за медицинской помощью, а также недостаточная компенсация углеводного и липидного обмена обуславливают более высокую частоту развития у лиц с ИНСД сосудистых осложнений, которые приводят к их ранней инвалидизации или смерти.

С учетом вышеизложенного в статье представлены результаты анализа данных одного из территориальных центров НРСД в Центральном административном округе (ЦАО) Москвы.

Материалы и методы

Одной из основных задач создания НРСД было проведение регистрации всех случаев СД на конец 1994 г. На 01.01.95 среди населения ЦАО Москвы в возрасте 18 лет и старше зарегистрирован 7681 больной СД, среди которых 6796 человек были больны ИНСД. Регистрация проводилась по специальной карте (форма 40-95, см. приложение), которая заполнялась эндокринологами районных поликлиник. Наличие осложнений СД подтверждалось результатами обследования

Распространенность и частота ИНСД среди населения ЦАО Москвы в возрасте 18 лет и старше (на 100 000 населения соответствующих групп)

Показатель	Мужчины (1)	Женщины (2)	Оба пола	p_{1-2}
Распространенность ИНСД	707,0	1842,7	1349,88	$< 0,001$
Частота ИНСД	43,88	119,60	86,75	$< 0,001$

больных в поликлинике и/или стационаре по месту жительства. Полученные данные вводили в базу данных регистра.

Результаты и их обсуждение

На 01.01.95 распространенность ИНСД в ЦАО Москвы (см. таблицу) составила 1349,88, а частота — 86,75 на 100 000 населения. Эти результаты сравнимы с данными регистров г. Софии [16] и Каунаса [3]. В то же время до данным регистра распространенность ИНСД в Праге [19] и Таллинне [13] была несколько выше.

Анализ распространенности ИНСД в зависимости от пола показал, что распространенность этого типа СД у женщин составила 1842,7, а у мужчин — 707,0 на 100 000 населения соответствующего пола ($p < 0,05$). Интерпретация этих данных требует учета некоторых демографических особенностей ЦАО Москвы. Так, средняя продолжительность жизни у женщин примерно на 10 лет выше, чем у мужчин, в связи с этим число лиц женского пола в возрасте 70 лет и старше в ЦАО Москвы в 2,65 раза больше, чем мужчин того же возраста. Средний возраст населения этого округа выше, чем средний возраст населения других округов, и составляет 40,2 года, в то время как по другим округам он не превышает 39 лет ($p < 0,001$). Логично предположить, что и темпы роста заболеваемости ИНСД у мужчин с возрастом снижаются. И хотя аналогичные данные были получены в ряде других исследований [2, 5, 17, 24], различие в них было не столь значительным. Многие авторы не находили различий в распространенности ИНСД среди женщин и мужчин [4, 19], а в исследовании, выполненном в Израиле, наоборот, отмечены более высокие показатели распространенности этого типа СД среди мужчин [22].

Известно, что показатели распространенности ИНСД с возрастом увеличиваются. Полученные нами данные подтверждают эту закономерность. Так, распространенность ИНСД на территории регистра ЦАО (рис. 1) достигает своих макси-

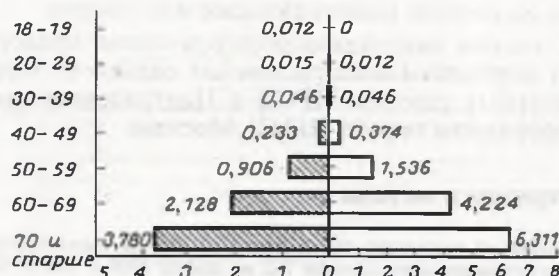


Рис. 1. Распространенность ИНСД с учетом возраста и пола больных (на 100 000 взрослого населения).

По оси ординат — возраст (в годах); по оси абсцисс — распространенность ИНСД (в тыс.). Заштрихованные столбики — мужчины, светлые — женщины.

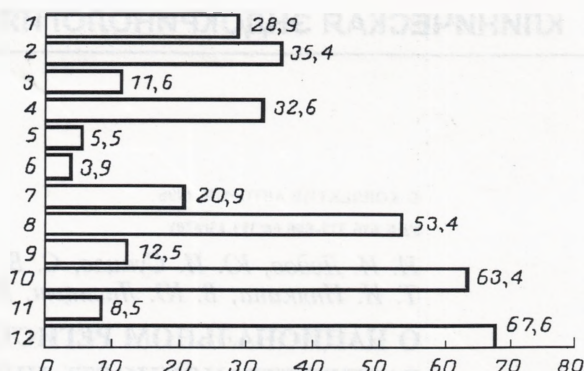


Рис. 2. Общая распространенность осложнений ИНСД у больных 18 лет и старше.

По оси ординат — осложнения СД: 1 — ретинопатия, 2 — катаракта, 3 — нефропатия, 4 — сенсорная нейропатия, 5 — автономная нейропатия, 6 — диабетическая стопа, 7 — макроангиопатия нижних конечностей, 8 — стенокардия, 9 — инфаркт миокарда, 10 — атеросклеротический кардиосклероз, 11 — инсульт, 12 — гипертония; по оси абсцисс — распространенность осложнений ИНСД (в %).

мальных значений у лиц в возрасте 60—69 лет (2128,5 у мужчин и 4224,0 у женщин на 100 000 населения соответствующего возраста) и 70 лет и старше (3780,0 у мужчин и 6311,1 у женщин на 100 000 населения соответствующего возраста). В то же время в возрастной группе 30—33 лет распространенность ИНСД составила 46,5 у мужчин и 46,7 у женщин, а в возрасте 40—49 лет — 233,5 у мужчин и 374,0 у женщин на 100 000 населения соответствующего возраста.

Осложнения ИНСД были зафиксированы у 86% больных (рис. 2). Ретинопатия обнаружена у 1980 (28,9%), катаракта — у 2418 (35,4%), нефропатия — у 803 (11,6%), нейропатия — у 2249 (32,6%) больных. Более высокая распространенность наблюдалась в отношении различных форм ИБС: стенокардия отмечена у 3660 (53,4%), инфаркт миокарда — у 893 (12,5%), атеросклеротический кардиосклероз — у 4240 (63,4%) больных. Артериальная гипертония (АГ) наблюдалась у 4634 (67,6%), инсульт — у 603 (8,5%) больных. Несколько реже выявлялась диабетическая макроангиопатия нижних конечностей — у 1438 (20,9%) больных.

Имеется достаточно много работ, которые свидетельствуют о большей распространенности стенокардии, инфаркта миокарда [12, 14, 19, 21, 23], а также АГ [11, 12] среди больных ИНСД по сравнению с больными ИЗСД. Высокую распространенность сердечно-сосудистых осложнений у больных ИНСД ряд исследователей связывают с высоким риском развития у них атеросклероза [10]. При этом определенное значение придается сочетанной генетической предрасположенности как к ИНСД, так и к развитию атеросклеротического поражения магистральных сосудов [18].

Анализ распространенности осложнений среди больных ИНСД с учетом их возраста показал, что происходит закономерный рост ее показателей с увеличением возраста больных. Так, в возрастной группе 60 лет и старше (рис. 3) показатели распространенности сердечно-сосудистых поражений были достоверно выше, чем в группе лиц 40—49 лет. При этом у больных в возрасте 60 лет и старше распространенность стенокардии достигала 59,5%, инфаркта миокарда — 13,8%, АГ — 69,4%. Макроангиопатия нижних конечностей

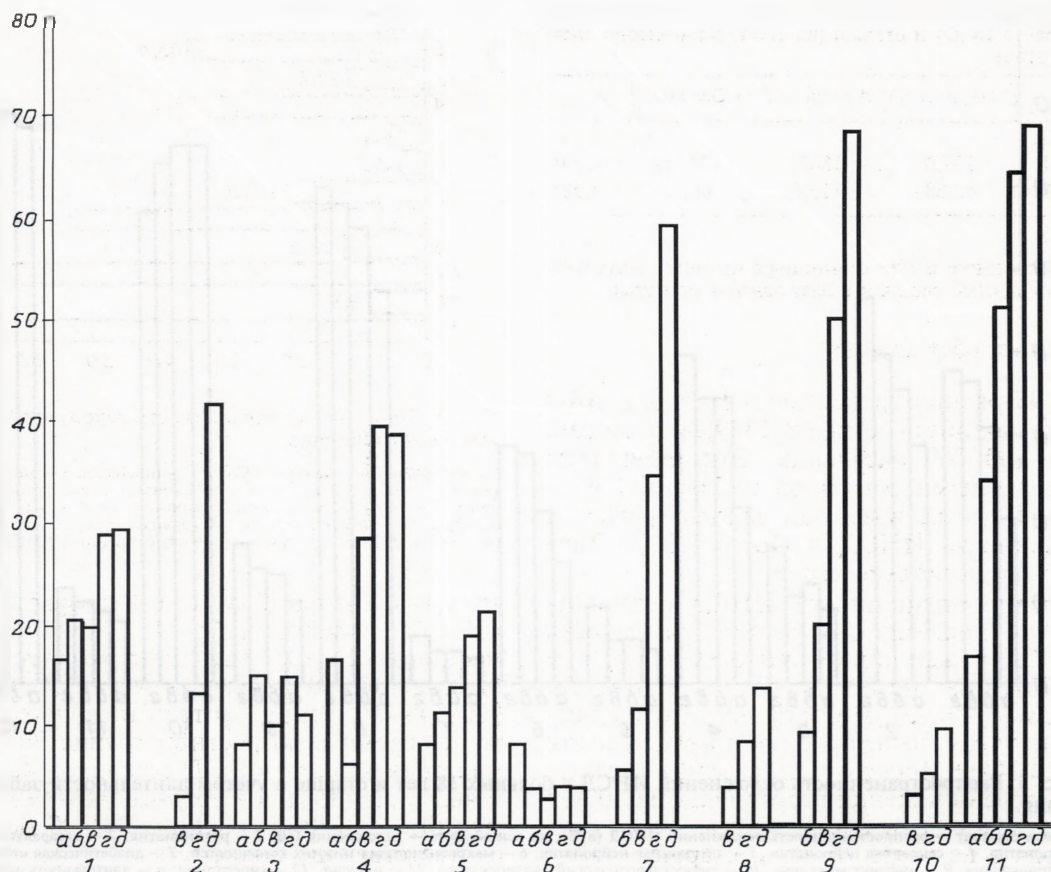


Рис. 3. Распространенность осложнений ИНСД у больных 18 лет и старше с учетом их возраста.

По оси ординат — распространенность осложнений ИНСД (в %); по оси абсцисс — осложнения СД: 1 — ретинопатия, 2 — катаракта, 3 — нефропатия, 4 — нейропатия, 5 — макроангиопатия нижних конечностей, 6 — диабетическая стопа, 7 — стенокардия, 8 — инфаркт миокарда, 9 — атеросклеротический кардиосклероз, 10 — инсульт, 11 — гипертония; а — возраст больных 18—29 лет, б — 30—39 лет, в — 40—49 лет, г — 50—59 лет, д — старше 60 лет.

стей обнаруживалась в этой возрастной группе в 21,6% случаев. Что касается других осложнений, то достоверные различия были выявлены лишь между показателями распространенности нейропатии в возрастных группах 40—49 и 60—69 лет (28,8 и 38,6% соответственно). Показатели распространенности ретинопатии и нефропатии существенно не различались во всех возрастных группах.

Рассматривая изменения показателей распространенности осложнений у больных в зависимости от пола (рис. 4), мы выявили, что у женщин достоверно чаще, чем у мужчин, развиваются катаракта, ИБС, АГ. В то же время распространенность инфаркта миокарда среди мужчин почти в 2 раза превышала таковую у женщин. Показатели распространенности ретинопатии и нефропатии у мужчин и женщин с ИНСД не различались. Эти данные сопоставимы с результатами исследований, проведенных в США [14], Финляндии [21, 23], Чехии [19].

Поднято считать, что развитие и прогрессирование осложнений СД находится в прямой зависимости от длительности диабета [8, 15, 20]. Согласно нашим данным (рис. 5), ретинопатия у лиц с длительностью ИНСД до 5 лет наблюдалась в 20,5%, а с длительностью 15 лет и более — в 38% случаев ($p < 0,001$), катаракта — в 29,1 и 46,8% ($p < 0,001$), нейропатия — в 21,4 и 39,7% ($p < 0,001$), макроангиопатия — в 15,0 и 28,3%

($p < 0,001$), инфаркт миокарда — в 9,5 и 17,1% случаев соответственно ($p < 0,001$). Несколько меньшими были различия в распространенности инсульта (7,2 и 10,9%; $p < 0,05$) и практически не было различий в распространенности АГ (66,8 и 67,6%; $p > 0,005$).

Анализируя показатели распространенности осложнений у мужчин и женщин с ИНСД в зависимости от его длительности, мы обнаружили, что у женщин при длительности СД 11—15 и 16—

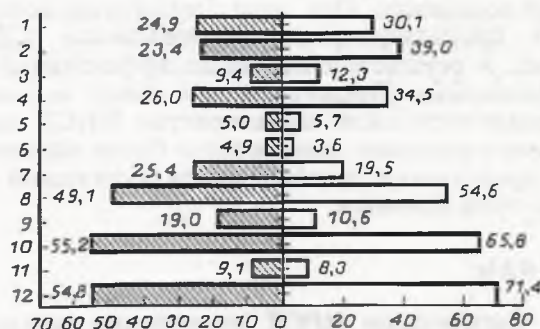


Рис. 4. Распространенность осложнений ИНСД у больных 18 лет и старше с учетом их пола.

По оси ординат — осложнения СД: 1 — ретинопатия, 2 — катаракта, 3 — нефропатия, 4 — сенсорная нейропатия, 5 — автономная нейропатия, 6 — диабетическая стопа, 7 — макроангиопатия нижних конечностей, 8 — стенокардия, 9 — инфаркт миокарда, 10 — атеросклеротический кардиосклероз, 11 — инсульт, 12 — гипертония; по оси абсцисс — распространенность осложнений ИНСД (в %). Черный прямоугольник — мужчины, заштрихованный — женщины.

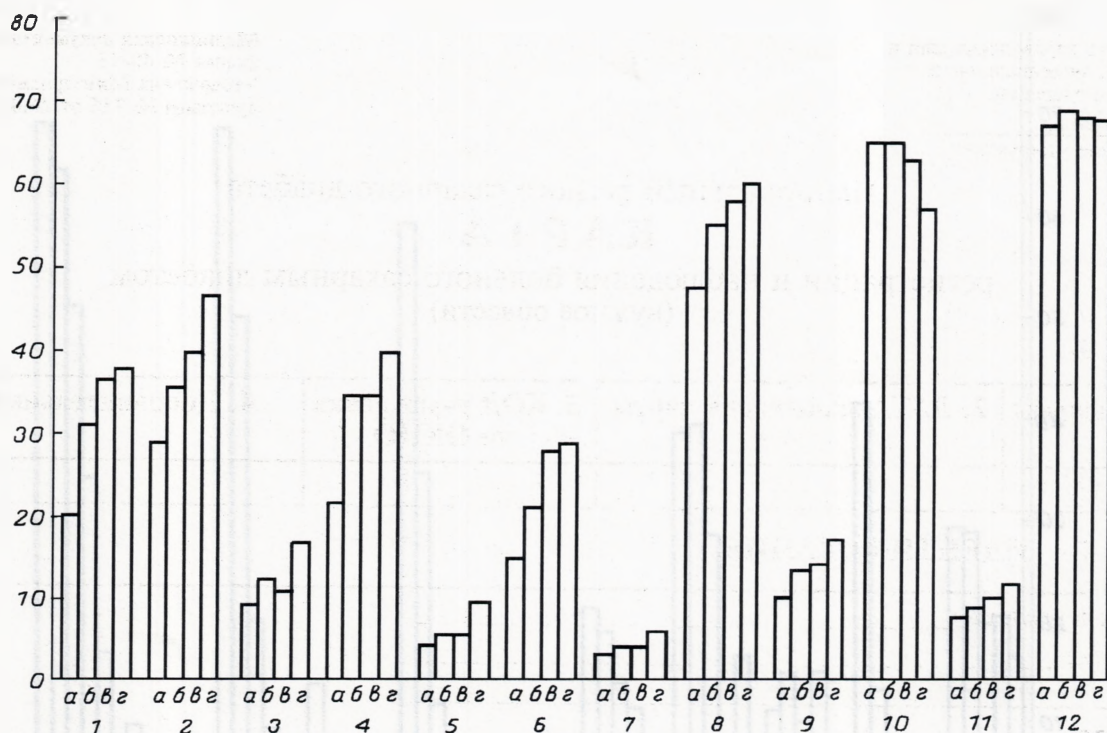


Рис. 5. Распространенность осложнений ИНСД у больных 18 лет и старше с учетом длительности заболевания.

По оси ординат — распространенность осложнений ИНСД (в %); по оси абсцисс — осложнения СД: 1 — ретинопатия, 2 — катаракта, 3 — нефропатия, 4 — сенсорная нейропатия, 5 — автономная нейропатия, 6 — макроангиопатия нижних конечностей, 7 — диабетическая стопа, 8 — стенокардия, 9 — инфаркт миокарда, 10 — атеросклеротический кардиосклероз, 11 — инсульт, 12 — гипертония; а — длительность заболевания 0—5 лет, б — 6—10 лет, в — 11—15 лет, г — более 15 лет.

20 лет достоверно чаще, чем у мужчин, встречались катаракта, полинейропатия и стенокардия. Вместе с тем для мужчин были характерны более высокие показатели распространенности инфаркта миокарда в группах с длительностью СД 1—5 и 6—10 лет и ангиопатии нижних конечностей в группе с длительностью СД 11—15 лет.

В данной статье представлена лишь часть результатов анализа полученной информации по ИНСД. В следующем сообщении планируется представить аналогичные данные по ИЗСД. Следует отметить, что аналитическая программа НРСД значительно шире и позволяет осуществлять решение как обязательных стандартных задач, так и задач произвольного характера, если таковые возникают. При этом открывается возможность прогнозирования заболеваемости СД, а значит, и осуществления более эффективной его профилактики. Представленный объем основных эпидемиологических характеристик ИНСД существенно расширяет возможности более эффективной организации лечебно-профилактической помощи этим больным.

Выводы

1. Организация НРСД значительно повышает уровень и качество медико-статистического мониторинга за эпидемиологической ситуацией заболевания, расширяет диапазон информации, необходимой в планировании и экономическом обосновании диабетологической службы здравоохранения, позволяет определять стратегию первичной и вторичной профилактики диабета, ос-

новные направления эпидемиологических исследований.

2. Данные регистра могут быть использованы в качестве информационной базы для фармацевтических предприятий и предприятий пищевой промышленности при планировании объема производства антидиабетических препаратов и диетических продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету: Пер. с англ. — М., 1987. — С. 32—74.
2. Сунцов Ю. И., Мазовецкий А. Г., Жуковский Г. С. // Пробл. эндокринол. — 1984. — № 3. — С. 11—15.
3. Урбонайте Б. К., Миникавичене Л. И., Лютайте В. С. // Вопросы эндокринологии. — Вильнюс, 1987. — С. 176.
4. Cederholm J. // Uppsala J. med. Sci. — 1985. — Vol. 90. — P. 201—207.
5. Di Cianni G., Benzi L., Giannarelli R. et al. // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 133-A.
6. Ekoe J. M. // Diabetes Mellitus. Aspects of the Worldwide Epidemiology of Diabetes and its Longterm Complications. — Amsterdam, 1988. — P. 23—34.
7. French L. R., Boen J. R., Martinez A. M. et al. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39. — P. 1131—1137.
8. Garancini P., Gallus G., Calori G. et al. // J. Diab. Compl. — 1988. — Vol. 2. — P. 12—15.
9. Groop L. C., Eriksson J. G. // Ann. Med. — 1992. — Vol. 24. — P. 483—489.
10. Henefeld M., Haller H., Schulze J. et al. // Dtsch. Gesundh.-Wes. — 1984. — Bd 39. — S. 1889—1892.
11. Janka H. U. // Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications. — Berlin, 1989. — P. 29—39.
12. Jarrett R. J. // Diabetologia. — 1984. — Vol. 26. — P. 99—102.
13. Kalits I., Kallikorm A., Adoiaa B. // G. ital. Diabetol. — 1992. — Vol. 12, Suppl. 1. — P. 14.
14. Kennel W. B., McGee D. L. // Circulation. — 1979. — Vol. 59. — P. 8—13.

Наименование учреждения

Национальный регистр сахарного диабета
КАРТА
регистрации и наблюдения больного сахарным диабетом
(нужное обвести)

РАЗДЕЛ 0.

1. КОД формы	2. ДАТА заполнения карты	3. КОД учреждения по ОКПО	4. Дополнительный КОД
40-95			

РАЗДЕЛ 1 — ИДЕНТИФИКАЦИЯ.

1. Номер в регистре: _____	
2. Фамилия _____	
3. Имя _____	
4. Отчество _____	
5. Пол больного: 1 — мужчина; 2 — женщина.	
6. Дата рождения (чис., мес., год): _____	
7. Социальное положение: 1 — руководитель, 2 — служащий, 3 — рабочий, 4 — фермер, так- же лица, связанные с выполнением сельхозработ, 5 — пенсионер, 6 — до- школьник, 7 — школьник (учащийся ПТУ), 8 — студент (высшего или сред- него специального учебного заведения), 9 — неработающий.	

РАЗДЕЛ 2 — АДРЕС МЕСТА ЖИТЕЛЬСТВА БОЛЬНОГО.

1. Почтовый индекс _____	Телефон _____
2. Населенный пункт _____	
3. Республика (край, область) _____	
4. Район (округ) _____	
5. Улица _____ дом _____ корпус _____ квартира _____	

РАЗДЕЛ 3 — СВЕДЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА.

1. Год установления диагноза: 19__ г.	
2. Год начала инсулинотерапии: 19__ г.	
3. Тип диабета:	1 — инсулинзависимый 2 — инсулиннезависимый 3 — сахарный диабет беременных 4 — другие виды диабета 5 — нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)
4. Рост (в см) _____ (п. 4 и 5 заполняются со слов больного)	
5. Вес (в кг) _____	
6. Диета: 1 — нет, 2 — да, 3 — не регулярно.	
7. Название сахароснижающих таблеток и их количество в день, получаемых больным в момент заполнения карты:	
а) _____	_____ таб.
б) _____	_____ таб.
8. Название получаемых инсулинов и их суммарная доза за сутки в момент заполнения карты:	
а) _____	_____ ЕД/сутки
б) _____	_____ ЕД/сутки
в) _____	_____ ЕД/сутки
г) _____	_____ ЕД/сутки

РАЗДЕЛ 4 — ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

1. Вид осложнения	2. Год установления осложнения
1. ЗАДЕРЖКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ у детей: 1 — нет, 2 — да	19__ г.
2. КАТАРАКТА: 1 — нет, 2 — да, 3 — отсутствие зрения на один или оба глаза вследствие КАТАРАКТЫ, 9 — нет сведений.	19__ г.
3. РЕТИНОПАТИЯ: 1 — нет, 2 — непролиферативная стадия, 3 — препролиферативная стадия, 4 — пролиферативная стадия, 5 — отсутствие зрения на один или оба глаза вследствие РЕТИНОПАТИЙ, 9 — нет сведений.	19__ г.
4. НЕФРОПАТИЯ: 1 — нет, 2 — протеинурия, 3 — компенсированная, 4 — декомпенсированная, 5 — диализ, 6 — трансплантация, 9 — нет сведений.	19__ г.
5. СЕНСОРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ: 1 — нет, 2 — болезненная, 3 — другие нарушения чувствительности, 4 — отсутствие чувствительности, 9 — нет сведений.	19__ г.
6. АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ: 1 — нет, 2 — да, 9 — нет сведений.	19__ г.
7. МАКРОАНГИОПАТИЯ Н/КОНЕЧНОСТЕЙ: 1 — нет; 2 — да; 3 — ампутация; 9 — нет сведений.	19__ г.
8. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА: 1 — нет; 2 — без изъязвления; 3 — с изъязвлением; 4 — ампутация (более одного пальца); 9 — нет сведений.	19__ г.
9. СТЕНОКАРДИЯ: 1 — нет, 2 — напряжения, 3 — покоя, 9 — нет сведений.	19__ г.
10. ИНФАРКТ МИОКАРДА: 1 — нет, 2 — да, 3 — повторный, 9 — нет сведений.	19__ г.
11. АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЙ КАРДИОСКЛЕРОЗ: 1 — нет; 2 — да	19__ г.
12. НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: 1 — нет; 2 — да; 9 — нет сведений.	19__ г.
13. ГИПЕРТОНΙΑ: 1 — нет, 2 — да, 9 — нет сведений.	19__ г.

РАЗДЕЛ 5 — ИНВАЛИДНОСТЬ.

1. Год установления инвалидности: 19__ г.

2. Инвалидность: 1 — нет инвалидности, 2 — первая гр., 3 — вторая гр.,
4 — третья гр., 5 — инвалид детства

3. Причина инвалидности:

1 — сахарный диабет;	5 — нефропатия;
2 — инфаркт миокарда;	6 — ампутация конечности;
3 — нарушение мозгового кровообращения;	7 — иные сосудистые осложнения;
4 — отсутствие зрения;	8 — другие заболевания.

РАЗДЕЛ 6 — СВЕДЕНИЯ О БЕРЕМЕННОСТЯХ У БОЛЬНЫХ ЖЕНЩИН.

1. Общее число беременностей: ____

2. Число беременностей, закончившихся нормальными родами: ____

3. Число беременностей с неблагоприятным исходом: ____

1 — выкидыш: ____	3 — мертворождение: ____
2 — недоношенность: ____	4 — врожденные пороки: ____

4. Беременность в год регистрации или наблюдения и ее исход:

1 — беременности нет, 2 — беременна в настоящий момент, 3 — беременность прервана,
4 — нормальные роды, 5 — самопроизвольный аборт, 6 — мертворождение,
7 — недоношенность, 8 — врожденные пороки.

ВРАЧ _____ / _____ / _____
подпись Ф. И. О. телефон

15. Klein R., Klein B., Moss S. et al. // Arch. Ophthalmol. — 1984. — Vol. 102. — P. 527–532.
16. Koev D. // G. ital. Diabetol. — 1992. — Vol. 12, Suppl. 1. — P. 10.
17. Matsuura N. // Japan-US Diabetes Epidemiology Training Courses. — Tokyo, 1992. — P. 50–54.
18. Owerbach D., Johansen K., Billesbolle P. et al. // Lancet. — 1982. — Vol. 2. — P. 1291–1293.
19. Perusicova J., Neuwirt K. // Epidemiology of Diabetes Mellitus in Prague. — Prague, 1992. — P. 27–89.
20. Pirati J. // Diabet. Care. — 1987. — Vol. 1. — P. 168–188; 253–265.
21. Pyorala K. // Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications. — Berlin, 1989. — P. 151–158.
22. Stern E., Blau J., Rusecki Y. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 297–302.
23. Uusitupa M., Siitonen O., Aro A. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 22–27.
24. Wagenknecht L., Roseman M., Alexander W. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 629–633.

Поступила 29.11.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-06:616.441-008.64]-07:616.153.915

Е. А. Строев, Э. П. Касаткина, Н. В. Дмитриева, А. Ю. Филимонова

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА В СОЧЕТАНИИ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Рязанский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

Неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом и сосудистых поражений, приводящих к ранней инвалидизации и высокой летальности в молодом, трудоспособном возрасте, определяет актуальность проблемы изучения метаболических нарушений при данном заболевании. Известно, что при сахарном диабете I типа в условиях дефицита инсулина нарушаются все виды обмена веществ. Снижение утилизации глюкозы при недостаточности инсулина приводит к активации альтернативного пути энергообеспечения организма — липидного обмена [1, 5].

При инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД) в результате недостаточности анаболического действия инсулина возникает нарушение метаболизма липидов. Причем нарушение обмена липидов выявляется при сахарном диабете как у взрослых, так и у детей [1, 4, 9, 14]. Дислипидемии оказывают индуцирующее действие на развитие микроангиопатий, а также раннего и распространенного атеросклероза [3, 11, 13]. Большое значение придается холестерину липопротеидов низкой плотности, холестерину липопротеидов высокой плотности и их соотношению — индексу атерогенности [7]. Атерогенность сыворотки крови имеется уже у детей, больных сахарным диабетом [10].

В последние годы отмечается также рост диффузной гиперплазии щитовидной железы, сопровождающейся, как правило, гипофункцией щитовидной железы, наличием как явного, так и субклинического гипотиреоза [8]. При гипотиреозе имеют место аналогичные с сахарным диабетом изменения липидного обмена, повышение концентрации липопротеидов низкой плотности в крови [7].

Сочетание ИЗСД и гипотиреоза встречается в 6,2% случаев; в развитии данной полиэндокрино-

I.I. Dedov, Yu.I. Suntsov, S.V. Kudryakova, S.G. Ryzhkova, V.S. Volkov, T.I. Inyakina, V.Yu. Lisitsyn, Yu.A. Baslerova, N.V. Gubanov — THE NATIONAL REGISTER OF DIABETES MELLITUS: INCIDENCE OF NONINSULIN-DEPENDENT DIABETES AND ITS COMPLICATIONS (COMMUNICATION 1)

Summary. The organizational structure of the National Register of Diabetes Mellitus (NRDM) is discussed, and results of analysis for one of the territorial centers of NRDM in the Central Administrative District of Moscow are presented. The data indicate that the organization of NRDM appreciably improves the level and quality of medical statistical monitoring of the epidemiological situation as regards the above disease, extends the scope of available information needed for planning and economic validation of diabetologic service in public health, and helps develop the strategy of primary and secondary prophylaxis of diabetes and outline the main trends in epidemiological research. The register data may be used as the database for drug and food plants when planning antidiabetic agents and dietetic foodstuffs.

патии ведущую роль играют органоспецифические аутоиммунные нарушения клеточного и гуморального иммунитета [2, 12]. Увеличение частоты комбинированной эндокринной патологии в детском возрасте, отсутствие исследований гормонально-метаболических нарушений при этом, их роли в раннем развитии атеросклероза послужило предпосылкой для изучения данной проблемы.

Целью настоящей работы явилось изучение липидного спектра и гормонального тиреоидного статуса у больных сахарным диабетом I типа, субклиническим гипотиреозом, а также при комбинированной патологии — сахарном диабете I типа и субклиническом гипотиреозе.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 157 больных с эндокринной патологией, из них 72 ребенка и 85 взрослых. Возраст больных от 3 до 48 лет. Длительность заболевания у детей от нескольких месяцев до 10 лет, у взрослых от 1 года до 22 лет.

В 1-ю группу вошли 52 больных сахарным диабетом I типа, из них 27 детей (средний возраст $10,3 \pm 0,54$ года) и 25 взрослых (средний возраст $28,64 \pm 1,66$ года), 2-ю группу составили 55 пациентов с субклиническим гипотиреозом, из них 32 ребенка (средний возраст $11,5 \pm 0,34$ года) и 23 взрослых (средний возраст $35,21 \pm 1,65$ года). В 3-ю группу включили 50 больных с сочетанием сахарного диабета I типа и субклинического гипотиреоза: 13 детей (средний возраст $9,0 \pm 0,86$ года) и 37 взрослых (средний возраст $31,27 \pm 1,25$ года).

Общеклиническое обследование включало исследование глюкозы крови натощак и суточного гликемического профиля глюкозооксидазным методом на глюкозоанализаторе "Exsan". У больных определяли липидный спектр сыворотки крови — общий холестерин (ОХС), β -липопротеиды (β -ЛП), триглицериды (ТГ), α -холестерин (α -ХС), общие липиды (ОЛ) и индекс атерогенности. Содержание ОХС в сыворотке крови определяли по методу Ильяка, ТГ, α -ХС — на автоанализаторе FR-9 (Финляндия), β -ЛП — турбидиметрическим методом по Бурштейну и Самай, ОЛ — по реакции с сульфифосфованилиновым реактивом [6].

Таблица 1

Показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом I типа, субклиническим гипотиреозом и при сочетанной патологии

Группа обследованных	ОХС, ммоль/л	β -ЛП, усл. ед.	ТГ, ммоль/л	α -ХС, ммоль/л	ОЛ, г/л	Индекс атерогенности
Здоровые дети ($n = 10$)	$4,97 \pm 0,15$	$31,6 \pm 1,29$	$1,23 \pm 0,11$	$1,54 \pm 0,08$	$5,1 \pm 0,17$	$1,81 \pm 0,08$
Здоровые взрослые ($n = 25$)	$5,57 \pm 0,11$	$33,44 \pm 0,93$	$1,32 \pm 0,09$	$1,6 \pm 0,04$	$5,36 \pm 0,14$	$2,02 \pm 0,06$
1-я группа:						
дети ($n = 27$)	$5,34 \pm 0,49$	$41,92 \pm 4,31$	$1,79 \pm 0,28$	$2,02 \pm 0,52$	$7,45 \pm 0,34$	$1,86 \pm 0,26$
p	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,001$	$> 0,05$
взрослые ($n = 25$)	$5,78 \pm 0,24$	$56,24 \pm 5,43$	$1,57 \pm 0,08$	$2,05 \pm 0,08$	$6,52 \pm 0,31$	$1,87 \pm 0,14$
p	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$
2-я группа:						
дети ($n = 32$)	$4,88 \pm 0,31$	$30,77 \pm 1,79$	$1,39 \pm 0,18$	$1,57 \pm 0,1$	$7,3 \pm 0,14$	$2,09 \pm 0,08$
p	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,01$
взрослые ($n = 23$)	$5,89 \pm 0,42$	$49,82 \pm 4,03$	$1,88 \pm 0,14$	$1,64 \pm 0,08$	$6,26 \pm 0,35$	$2,24 \pm 0,16$
p	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
3-я группа:						
дети ($n = 13$)	$4,8 \pm 0,6$	$39,36 \pm 0,3$	$1,41 \pm 0,14$	$1,94 \pm 0,09$	$7,63 \pm 0,2$	$1,86 \pm 0,11$
p	$> 0,05$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$
взрослые ($n = 37$)	$5,44 \pm 0,18$	$50,27 \pm 2,85$	$1,87 \pm 0,06$	$1,76 \pm 0,1$	$6,62 \pm 0,28$	$2,32 \pm 0,28$
p	$> 0,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$	$> 0,05$

О состоянии функциональной активности щитовидной железы судили по уровню тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) в сыворотке крови. Уровень T_3 и T_4 определяли радиоиммунным методом с помощью наборов рино- T_3 -ПГ и рино- T_4 -ПГ, а содержание ТТГ — иммуноферментным методом на аппарате СУМА (Куба).

Контрольную группу составили 35 человек соответствующих возрастных групп.

Результаты обработаны на ЭВМ с применением критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований представлены в табл. 1 и 2.

При анализе биохимических показателей липидного состава сыворотки крови у больных сахарным диабетом I типа (1-я группа) по сравнению с лицами контрольной группы обнаружена гиперлиппротеидемия, более выраженная для атерогенных липидов, с достоверным повышением уровня β -ЛП, ТГ, ОЛ, причем для детей более характерно повышение содержания ОЛ ($p < 0,001$), а у взрослых значительно увеличивается содержание β -ЛП ($p < 0,001$). Нарушение метаболизма липидов в тканях и его регуляции при

инсулиновой недостаточности приводит и увеличению их содержания в крови. Нарушение проницаемости сосудистой стенки ведет к отложению липидов в интиму сосудов, что является одним из факторов риска развития атеросклероза [10, 13]. Одновременное повышение уровня α -ХС, оказывающего антиатерогенное действие, и незначительные изменения индекса атерогенности установлены нами у детей и лиц молодого возраста.

Исследование влияния гормонального тиреоидного статуса на липидный обмен при сахарном диабете I типа подтверждает регуляторное действие гормонов на метаболические нарушения. У детей и взрослых с сахарным диабетом I типа имеется тенденция к снижению содержания T_3 и повышению уровня T_4 в сыворотке крови. У детей, больных ИЗСД, одновременно отмечается тенденция к повышению уровня ТТГ в крови. У взрослых больных сахарным диабетом I типа уровень ТТГ в крови достоверно повышается ($p < 0,05$), что свидетельствует о реакции организма на метаболический стресс и влиянии тиротро-

Таблица 2

Изменения тиреоидного гормонального профиля у больных сахарным диабетом I типа, субклиническим гипотиреозом и при сочетанной патологии

Группа обследованных	ТТГ, мЕД/мл	T_3 , нмоль/л	T_4 , нмоль/л
Здоровые ($n = 35$)	$3,32 \pm 0,43$	$1,28 \pm 0,15$	$121,72 \pm 6,27$
1-я группа:			
дети ($n = 27$)	$3,62 \pm 0,49$	$1,24 \pm 0,17$	$114,61 \pm 9,2$
p	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
взрослые ($n = 25$)	$5,47 \pm 0,69$	$1,1 \pm 0,06$	$132,17 \pm 7,36$
p	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
2-я группа:			
дети ($n = 32$)	$8,33 \pm 1,06$	$1,77 \pm 0,14$	$109,69 \pm 6,24$
p	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$
взрослые ($n = 23$)	$7,73 \pm 0,72$	$2,23 \pm 0,24$	$134,11 \pm 11,26$
p	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$
3-я группа:			
дети ($n = 13$)	$7,07 \pm 1,76$	$1,46 \pm 0,23$	$117,65 \pm 11,28$
p	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
взрослые ($n = 37$)	$5,3 \pm 0,54$	$1,03 \pm 0,14$	$137,68 \pm 11,23$
p	$< 0,01$	$> 0,05$	$> 0,05$

пина, обладающего липолитической активностью на липидный обмен.

У пациентов 2-й группы с субклиническим гипотиреозом выявлены изменения липидного спектра крови типа дислиппротеидемии. У детей имеет место тенденция к повышению отдельных фракций липидов, в частности ТГ. Однако содержание ОЛ значительно превышает показатели группы здоровых детей ($p < 0,001$). У взрослых пациентов данной группы липидный спектр характеризуется более выраженным повышением уровня липидов в крови. Это касается ТГ и β -ЛП ($p < 0,001$). Индекс атерогенности увеличивается не только у взрослых больных, но достоверно повышается и у детей с субклиническим гипотиреозом. Следовательно, атерогенные нарушения в липидном спектре у детей выступают предшественниками гиперлиппротеидемии у взрослых. Тиреоидный гормональный профиль у пациентов этой группы имеет характерные изменения для субклинического гипотиреоза как у детей, так и у взрослых. Обнаружено достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня ТТГ в крови у детей и взрослых. Наличие повышенного уровня T_3 в крови, по-видимому, является компенсаторной реакцией организма для сохранения эутиреоидного состояния. Положительная корреляционная зависимость между атерогенными липопротеидами и ТТГ позволяет высказать мнение о влиянии уже на ранних стадиях гипотиреоза щитовидной железы на развитие атеросклероза.

У больных 3-й группы с комбинированной эндокринной патологией в липидном спектре установлена выраженная гиперлиппротеидемия у детей и нарастающая у взрослых. Отмечено значительное повышение уровня β -ЛП ($p < 0,001$), ТГ ($p < 0,001$), ОЛ ($p < 0,001$). Индекс атерогенности у детей приближается к норме и одновременно повышается содержание α -ХС в крови ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о наличии резервных возможностей в детском возрасте. У взрослых больных с комбинированной патологией подобные изменения отсутствуют.

Тиреоидный гормональный статус больных с комбинированной эндокринной патологией существенно отличается выраженной тенденцией к снижению уровня T_3 в крови у взрослых при достоверном повышении уровня ТТГ у детей и взрослых. Закономерное снижение содержания T_3 в крови может способствовать развитию и прогрессированию атеросклероза.

Гиперлиппротеидемия у больных сахарным диабетом I типа и субклиническим гипотиреозом — один из важных патогенетических факторов раннего развития атеросклероза, особенно при сочетанной патологии. Коррекция гормонально-метаболических нарушений на ранних доклинических стадиях тиреоидной дисфункции позволит задержать развитие сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете.

Выводы

1. Сахарный диабет I типа у детей и взрослых характеризуется гиперлиппротеидемией, повышением в липидном спектре содержания β -ЛП, ТГ, ОЛ, а также увеличением уровня ТТГ.

2. У детей с субклиническим гипотиреозом имеет место дислиппротеидемия с повышением индекса атерогенности, которая сопровождается повышением уровня ТГ и β -ЛП у взрослых.

3. Субклиническая гипофункция щитовидной железы способствует нарушениям липидного обмена при сочетании с сахарным диабетом I типа и, возможно, более быстрому развитию атеросклеротических поражений сосудов у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Антонова Т. И., Алламяров Б. У. // Сов. мед. — 1988. — № 4. — С. 110—112.
2. Дедов И. И., Абугова И. А., Шишка П. И. и др. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 1. — С. 3—7.
3. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.
4. Ибрагимов Т. К. // Пробл. эндокринол. — 1990. — № 5. — С. 33—34.
5. Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей. — М., 1990.
6. Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф., Меньшиков В. В. Биохимические исследования в клинике. — М., 1981.
7. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — М., 1989.
8. Соколовская В. Н. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 4. — С. 28.
9. Туркина Т. И., Марченко Л. Ф., Зезеров А. Е. и др. // Там же. — 1991. — № 4. — С. 13—15.
10. Шагаева М. М., Славина Л. С., Собенин И. А. и др. // Там же. — 1993. — № 1. — С. 14—15.
11. Шестакова М. В., Дедов И. И., Невгеров Н. И. и др. // Там же. — № 5. — С. 7—9.
12. Feldt-Rasmussen U. et al. // Acta endocrinol. — 1991. — Vol. 124. — P. 524—539.
13. Keane W. F., Kasiske B. L., O'Donnell M. D. // Amer. J. Nephrol. — 1988. — Vol. 8. — P. 261—271.
14. Nikkila E. // Diabetes and Heart Disease / Ed. R. Jarrett. — Amsterdam, 1984. — P. 133—167.

Поступила 02.11.95

Ye.A. Stroyev, E.P. Kasatkina, N.V. Dmitriyeva, A.Yu. Filimonova —
LIPID METABOLISM AND HORMONAL STATUS IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS COMBINED WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM

Summary. Lipid metabolism and thyroid hormonal status were examined in diabetics with type I condition, subclinical hypothyroidism, and a combination of both. Lipid spectrum of the blood was assessed: total cholesterol, β -lipoproteins, triglycerides, α -cholesterol, total lipids, atherogenicity index, as well as the pituitary thyrotropic hormone, triiodothyronine, and thyroxine. Hyperlipoproteinemia was detected, which was particularly typical of atherogenic lipids in not only adult patients with type I diabetes, but in children as well, paralleled by an increase of the blood level of the pituitary thyrotropic hormone possessing a lipolytic activity. Atherogenic disorders in the lipid spectrum of children with subclinical hypothyroidism presenting as dyslipoproteinemia are considered to anticipate hyperlipoproteinemia in adult patients. A subclinical hypofunction of the thyroid is conducive to disorders of lipid metabolism when combined with type I diabetes and to boosting the atherosclerotic involvement of the vessels in children.

ОСОБЕННОСТИ ФЕРМЕНТУРИИ ПРИ НАРУШЕНИИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

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

Одним из диагностических методов поражения почек в клинической нефрологии является исследование ферментурии, однако этот аспект мало изучен при диабетической нефропатии [1, 3].

Согласно современным представлениям, уровень ферментативной активности мочи, особенно органоспецифических ферментов, при заболеваниях почек может явиться довольно ранним диагностическим тестом для оценки степени повреждения почечной ткани, активности заболевания и его прогноза [6, 8].

Наиболее чувствительным методом диагностики канальцевых дисфункций является определение активности в моче канальцевых ферментов и экскреции с мочой низкомолекулярных белков (β_2 -микроглобулина, лизоцима, ретинолсвязывающего белка и др.) [1, 2, 9]. Большинство исследователей выявили высокую экскрецию с мочой лизосомального фермента проксимальных канальцев — N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (НАГ) — у больных сахарным диабетом I типа на доклинической стадии диабетической нефропатии и расценили этот фактор как предвестник последней [8, 10]. М. В. Шестакова [4] при обследовании больных сахарным диабетом I типа без протеинурии также выявила высокую активность в моче лизосомальных ферментов НАГ и β -глюкуронидазы при нормальной экскреции с мочой ферментов щеточной каемки — щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтрансферазы, цитоплазмы нефроцитов проксимальных канальцев — лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

В. Baggio и соавт. [5] с помощью определения активности уроферментов выявили обратимые канальцевые дисфункции на фоне декомпенсации сахарного диабета, даже без признаков диабетической нефропатии.

В. Г. Спесивцева, А. В. Базарова и соавт. [3] изучали у больных сахарным диабетом органоспецифический митохондриальный фермент трансамидиназу (L-аргинин-глицинамидинотрансфераза), активность которого в крови и моче, как показали авторы, указывает на деструктивные и дистрофические процессы в канальцевых клетках.

Исследования, касающиеся изучения ферментурии при диабетической нефропатии, проводились преимущественно у больных сахарным диабетом I типа, однако не меньший интерес представляют аналогичные исследования у больных

сахарным диабетом II типа в сочетании с нарушением обмена мочевой кислоты.

Мы изучили у больных сахарным диабетом II типа спектр ферментов мочи, который позволяет определить не только состояние гломерулярного фильтра, но и степень канальцевых нарушений (тяжесть клеточных повреждений канальцевого эпителия), что представляется особенно важным при сочетании сахарного диабета и нарушений пуринового обмена, учитывая роль почек в поддержании нормального уровня мочевой кислоты в организме.

Материалы и методы

Исследование ферментурии было проведено у 25 больных инсулиннезависимым диабетом (ИНСД), из них у 8 без нарушения, а у 17 с различными нарушениями пуринового обмена. Группы сравнения составили 20 больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД), из них 14 без нарушения и 6 с нарушением пуринового обмена и 27 практически здоровых лиц, у которых были исключены заболевания почек, артериальная гипертония, наследственная отягощенность по сахарному диабету, ожирение, нарушение пуринового обмена, мочекаменная болезнь. Все больные сахарным диабетом находились в состоянии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена.

Исследование основных параметров пуринового обмена включало определение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови — урикемии, величина клиренса и суточной экскреции МК с мочой — урикозурии. Концентрацию МК определяли фотоколориметрическим методом с использованием фосфорно-вольфрамового реактива.

Изучение уроферментов (ЩФ, ЛДГ, НАГ, аланинаминопептидазы — ААПП, холинэстеразы — ХЭ, β -галактозидазы — β -ГАЛ) проводили у больных с лабораторно подтвержденным отсутствием инфекции мочевых путей. Активность НАГ определяли по М. Goven, использовали субстрат и буфер фирмы "Serva" (ФРГ). Активность ЩФ определяли по R. McComb и G. Bovers с использованием наборов реактивов фирмы "Lab-systems" (Финляндия), активность ЛДГ по оптическому тесту при 340 нм с использованием реактивов фирмы "Boehringer Mannheim" (ФРГ), активность ААПП — по методу, основанному на гидролизе синтетического субстрата L-аланина-пара-нитроанилида, активность β -ГАЛ — по методу основанному на гидролизе синтетического хромогенного субстрата — паранитрофенил- β -D-галактопиранозида.

В момент исследования показателей пуринового обмена и ферментурии все больные получали диету, соответствующую столу № 9. Прием алкоголя, медикаментов, прямо или косвенно влияющих на обмен МК (аллопуринола, урикозурических средств, диуретиков, салицилатов цитостатиков, антибиотиков, нитрофуранов и др.), был исключен.

Результаты и обсуждение

Средние показатели клубочковой фильтрации как при ИНСД, так и при ИЗСД были в пределах нормы и составили соответственно 81,9 и 89,5 мл/мин. Протеинурия отмечалась в обеих группах больных, но была более выражена у больных с ИНСД, составив 1,3 г/л. Клиренс МК у больных ИНСД был снижен и составил 6,6 мл/мин, а у больных ИЗСД находился в пределах нормы — 9,1 мл/мин.

При ИНСД отмечалось повышение уровня МК в крови (гиперурикемия у 28% больных и повы-

Таблица 1

Нарушение пуринового обмена (в %) у больных ИНСД и ИЗСД

Нарушение пуринового обмена	Больные ИНСД (n = 25)	Больные ИЗСД (n = 20)
Гиперурикемия	28	—
Гиперурикозурия	32	30

Таблица 2

Показатели ферментурии у больных ИНСД и ИЗСД ($M \pm m$)

Фермент, нкат/ммоль	Больные ИНСД (n = 25)	Больные ИЗСД (n = 20)	Здоровые лица (n = 27)
ЩФ	6,73 $\pm$ 2,06*	9,16 $\pm$ 1,9	17,1 $\pm$ 0,3
ЛДГ	7,41 $\pm$ 1,32	9,38 $\pm$ 1,8	9,0 $\pm$ 1,7
НАГ	8,85 $\pm$ 2,53*	11,18 $\pm$ 2,74	1,8 $\pm$ 0,43
ААПП	7,42 $\pm$ 1,54	10,04 $\pm$ 1,84	10 $\pm$ 2,8
ХЭ	28,09 $\pm$ 6,7*	22,7 $\pm$ 1,9	10,7 $\pm$ 3,3
β -ГАЛ	5,4 $\pm$ 1,59	6,15 $\pm$ 1,6	4,21 $\pm$ 0,8

Примечание. Звездочка — различия с группой здоровых лиц достоверны ($p < 0,001$).

шение выделения МК с мочой (гиперурикозурия у 32% больных), при ИЗСД в большинстве случаев отмечались нормоурикемия и повышение выделения МК с мочой (гиперурикозурия у 30% больных) (табл. 1).

Из представленных в табл. 2 данных следует, что у больных как ИНСД, так и ИЗСД имеются однонаправленные изменения ферментурии, отмечены различия только в степени выраженности изменений. Так, у больных ИНСД менее выражен уровень повышения лизосомального фермента НАГ ($8,85 \pm 2,53$ нкат/ммоль) по сравнению с ИЗСД ($11,18 \pm 2,74$ нкат/ммоль), у больных ИЗСД по сравнению со здоровыми лицами значительно повышено содержание НАГ ($1,8 \pm 0,43$ нкат/ммоль; $p < 0,01$). Наибольшее различие выявляется по уровню холинэстеразы в моче — $28,09 \pm 6,7$ и $22,7 \pm 1,9$ нкат/ммоль соответственно у больных ИНСД и ИЗСД (в группе здоровых $10,7 \pm 3,3$ нкат/ммоль; $p < 0,001$).

Полученные данные можно объяснить тем, что повышение уровня НАГ и ХЭ может служить важным патогенетическим звеном, ведущим к деградации гломерулярного фильтра. Известно, что лизосомальные гидролазы, представителем которых НАГ, принимают участие в катаболизме гликопротеинов и гликозаминогликанов, которые составляют структуру базальной мембраны клубочков [7]. Следовательно, повышенная активность лизосомальных ферментов мочи может привести к структурным изменениям базальной мембраны клубочков (БМК), нарушению ее прони-

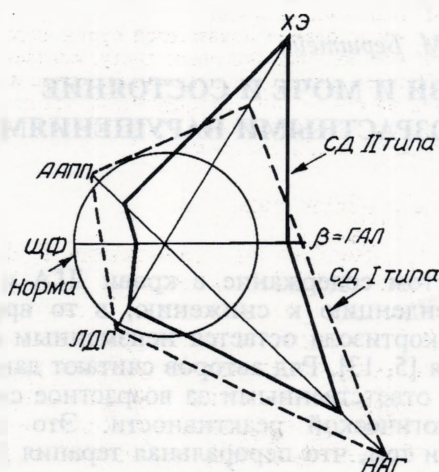


Рис. 1. Сравнение уровня экскреции ферментов в моче у больных ИНСД и ИЗСД.

Таблица 3

Показатели ферментурии у больных ИНСД и ИЗСД с нарушением пуринового обмена ($M \pm m$)

Фермент, нкат/ммоль	Больные ИНСД		Больные ИЗСД с гиперурикозурией (n = 6)
	с гиперурикемией (n = 7)	с гиперурикозурией (n = 8)	
ААПП	10,2 $\pm$ 3,1	5,5 $\pm$ 1,4*	6,9 $\pm$ 2,2
ЩФ	6,8 $\pm$ 2,3*	4,3 $\pm$ 1,4**	9,4 $\pm$ 2,8
ХЭ	35,9 $\pm$ 10,2*	17,9 $\pm$ 1,2*	21,9 $\pm$ 1,6*
ЛДГ	5,9 $\pm$ 2,1	2,4 $\pm$ 0,5*	5,9 $\pm$ 2,1
НАГ	12,8 $\pm$ 6,3*	15,2 $\pm$ 0,8*	3,5 $\pm$ 0,8*
β -ГАЛ	7,1 $\pm$ 2,2	5,7 $\pm$ 2,2	1,5 $\pm$ 0,04

Примечание. Звездочки — достоверность различий: одна с группой здоровых лиц ($p < 0,001$), две — с группой больных ИЗСД ($p < 0,05$).

цаемости и появлению протеинурии, что ведет к дальнейшему развитию и прогрессированию диабетической нефропатии. На рис. 1 показаны почти однотипные изменения уровня ферментурии у больных как ИНСД, так и ИЗСД — повышение уровня НАГ и ХЭ, характеризующих состояние гломерулярного фильтра.

Из представленных в табл. 3 данных видно повышение уровня НАГ у больных групп: при гиперурикемии $12,8 \pm 6,3$ нкат/ммоль, при гиперурикозурии $15,2 \pm 0,8$ нкат/ммоль у больных ИНСД и при гиперурикозурии $3,5 \pm 0,8$ нкат/ммоль у больных ИЗСД (различия с группой здоровых лиц статистически достоверны; $p < 0,001$) и повышение уровня ХЭ, причем более выраженное в группе больных ИНСД с повышенным уровнем МК ($35,9 \pm 10,2$ нкат/ммоль; $p < 0,001$). Представляет интерес достоверное снижение уровня ЩФ в группе больных ИНСД с нарушением пуринового обмена, более выраженное при гиперурикозурии ($4,3 \pm 1,4$ нкат/ммоль), что свидетельствует, по-видимому, об истощении функциональных возможностей тубулярного эпителия (рис. 2, 3).

Активность остальных ферментов (ЛДГ, ААПП, β -ГАЛ) практически не отличалась от контрольного уровня независимо от типа диабета.

При изучении содержания уроферментов и показателей пуринового обмена в разных группах больных ИНСД и ИЗСД отмечены однотипные изменения ферментурии, а различия выявлены только по степени выраженности этих изменений.

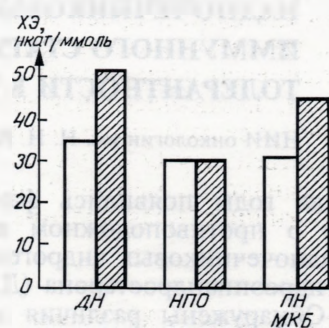


Рис. 2. Уровень ХЭ в моче при различных поражениях почек у больных ИНСД и ИЗСД.

ДН — диабетическая нефропатия; НПО — нарушение пуринового обмена; ПН — пиелонефрит; МКБ — мочекаменная болезнь; ХЭ — холинэстераза; светлые столбики ИНСД (n = 25), заштрихованные столбики ИЗСД (n = 20)

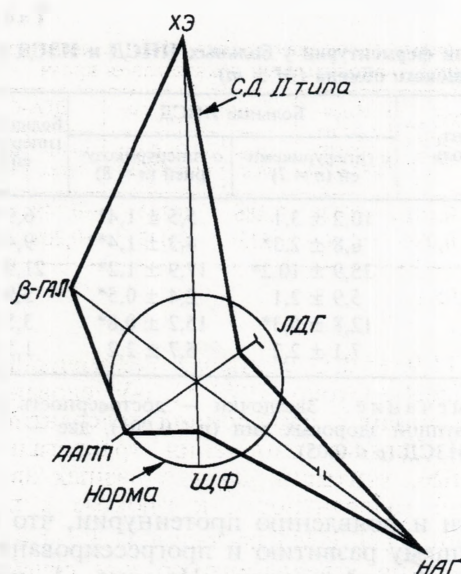


Рис. 3. Показатели уровня экскреции ферментов в моче у больных ИНСД с гиперурикемией.

Отмечено повышение уровня НАГ и ХЭ, характеризующих состояние гломерулярного фильтра.

При сравнении показателей ферментурии в указанных группах в зависимости от нарушения пуринового обмена отмечено более выраженное повышение уровня ХЭ у больных ИНСД, но вместе с тем отмечено снижение содержания ЩФ, что, по-видимому, свидетельствует об истощении функциональных возможностей тубулярного аппарата.

Выводы

1. У больных ИНСД при нарушении пуринового обмена отмечается синдром ферментативной недостаточности — выраженное снижение активности ЩФ. Уровни ААПП и ЛДГ были снижены в меньшей степени.

2. У больных ИНСД выявлен синдром повышенной гломерулярной проницаемости — выра-

женное повышение уровня ХЭ и НАГ в моче. У больных ИЗСД также отмечается повышение указанных показателей, особенно у лиц с нарушением пуринового обмена и нефропатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарова А. В. Характеристика функции канальцев почек у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.
2. Пушкарев И. А. Лабораторная диагностика протеинурий. — Рига, 1985.
3. Спесивцева В. Г., Мамаева Г. Г., Базарова А. В. // Клин. мед. — 1990. — № 6. — С. 19—24.
4. Шестакова М. В. Диагностика доклинической стадии диабетической нефропатии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
5. Baggio B., Briani G., Cicerello E. et al. // Nephron. — 1986. — Vol. 43. — P. 187—190.
6. Chouinard S., Viau C., Greselin E. // Ren. Fail. — 1992. — Vol. 14, № 1. — P. 41—47.
7. Cortes P., Dumler F., Venkatachalam K. K., Levin N. W. // Mineral Electrolyte Metabol. — 1983. — Vol. 9. — P. 306—316.
8. Jung K., Pergande M., Schimke E. et al. // Clin. Chem. — 1988. — Vol. 34. — P. 544—547.
9. Ngwen S. H., Vincent C., Revillorol P. // Nephron. — 1988. — Vol. 48. — P. 159—160.
10. Skrha J., Perusicova J., Stolba P. et al. // Clin. chim. Acta. — 1987. — Vol. 166, № 2—3. P. 135—141.

Поступила 19.05.95

Z.O. Gheorgadze, M.I. Balabolkin, G.G. Mamayeva, L.I. Lyudina, B.P. Mischenko — ENZYMURIA IN DIABETICS WITH TYPE II CONDITION AND DISORDERED PURINE METABOLISM

Summary. The authors compare enzymuria occurring in disorders of purine metabolism in patients with types I and II diabetes. Urinary enzymes (alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, N-acetyl-β-D-glucosaminidase, alanine aminopeptidase, cholinesterase, and β-galactosidase) were measured in 25 patients with noninsulin-dependent (NIDDM) and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) with different disorders of purine metabolism (hyperuricemia and hyperuricosuria) and in 27 normal controls. The study revealed the syndrome of enzymatic insufficiency and syndrome of increased glomerular permeability (expressed increase of cholinesterase level in the urine) in patients with NIDDM; the latter syndrome was expressed similarly in patients with both NIDDM and IDDM. This syndrome was particularly severe in patients with IDDM complicated by diabetic nephropathy and disordered purine metabolism.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.45-008.6:577.175.6]-092:612.017.1]-053.88]-07:616.154:577.175.722

В. И. Один, Т. Е. Порошина, Е. В. Цырлина, Л. М. Берштейн

НАДПОЧЕЧНИКОВЫЕ СТЕРОИДЫ В КРОВИ И МОЧЕ И СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ВОЗРАСТНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

В последние годы появились факты, свидетельствующие о противоположном влиянии на иммунитет надпочечниковых андрогенов (НА), в частности дегидроэпиандростерона (ДГА), и кортизола [11]. Обнаружены различия во влиянии глюкокортикоидов и НА на продукцию лимфокинов лимфоцитами. Так, в эксперименте показано, что ДГА и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГА-С) активируют секрецию лимфоцитами интерлейкина-2, а кортизол — интерлейкина-4 [7].

С возрастом содержание в крови ДГА и ДГА-С имеет тенденцию к снижению, в то время как уровень кортизола остается неизменным или повышается [5, 13]. Ряд авторов считают данные изменения ответственными за возрастное снижение иммунологической реактивности. Это подтверждается и тем, что пероральная терапия ДГА вызывала реверсию связанных с возрастом иммунных нарушений, в частности у женщин в менопаузе резко увеличивалась активность натураль-

Корреляционные отношения уровня РБТЛ с некоторыми метаболическими и гормональными показателями крови

Митоген	ХС натошак, мг%	Инсулин натошак, мкЕД/мл	Кортизол, нг/мл		ДГА-С, нг/мл	
			натошак	на 60-й минуте ПГТТ	натошак	на 60-й минуте ПГТТ
ФГА-М	0,151	-0,428	0,286	0,283	-0,148	-0,139
PW	0,088	-0,068	0,525*	0,443	-0,208	-0,221

* $p < 0,05$.

ных киллеров [6]. В совокупности было сформулировано представление о том, что возрастное изменение соотношения НА/глюкокортикоиды является важным фактором, определяющим баланс субклонов Т-лимфоцитов Th1/Th2 и соответственно особенности функционирования клеточного иммунитета [7].

Состояние иммунологической реактивности определяется и другими факторами. Так, показано, что возрастные нарушения жирового и углеводного обмена и гиперинсулинемия подавляют активность Т-клеточного иммунитета, оцениваемую в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с фитогемагглютинином (ФГА) [1]. С другой стороны, есть сведения, показывающие, что инсулин может снижать содержание ДГА и его сульфата в крови, возможно, за счет усиления почечного клиренса этого стероида либо за счет усиления почечного клиренса этого стероида либо за счет иных механизмов [3, 9].

В связи с этим представляется важным изучение вопроса о взаимоотношениях влияния гиперинсулинемии и содержания НА на РБТЛ у женщин с возрастными нарушениями толерантности к глюкозе.

Материалы и методы

Обследовано 15 женщин с возрастными нарушениями толерантности к глюкозе без соматической и эндокринной патологии (средний возраст $54,6 \pm 2,2$ года). С учетом возрастной тенденции к увеличению жировой массы допускалось наличие ожирения I–II степени. Исходя из задач работы, все обследованные подвергались пероральному глюкозотолерантному тесту (ПГТТ), в ходе которого определяли намеченные показатели. Тест проводили в 8–9 ч после 12-часового ночного голодания путем приема глюкозы из расчета 40 г на 1 м^2 поверхности тела. Кровь брали натощак, а затем через 60–120 мин от момента перорального приема раствора глюкозы. В полученных образцах сыворотки крови определяли уровни глюкозы и гормонов. В крови, взятой до нагрузки, исследовали также уровень липидов крови и РБТЛ.

Лимфоциты из периферической крови выделяли по методу Л. Б. Хейфеца и В. А. Абалкина (1973 г.). Конечная концентрация лимфоцитов для постановки РБТЛ составляла 0,5 млн клеток в 1 мл среды. Для каждого больного ставили 5 параллельных проб. В качестве митогенов использовали ФГА-М и Pokweed-митоген — PW ("Difco", США) для оценки активности клеточного и гуморального иммунитета в концентрации 1 и 10 мкл на культуру соответственно. Эта доза вызывала максимальную скорость синтеза ДНК в лимфоцитах на 3-и сутки. Контролем служили культуры без митогена. Учет реакции проводили с помощью радиометрического метода по включению в стимулированные лимфоциты $[^3\text{H}]$ -тимидина, который добавляли на 2-е сутки из расчета 37 мБк на культуру. Измерение проб проводили на счетчике "Delta-300" ("Amersham", Англия). Реакцию оценивали в импульсах в минуту.

Уровень гормонов определяли радиоиммунологическими методами с помощью наборов ОП ИБОХ АН Республики Беларусь (инсулин и кортизол) и фирмы DRG, США (ДГА-С). Содержание гормонов в моче измеряли по следующим методикам: суммарные 17-кетостероиды (17-КС) и суммарные 17-оксикортикостероиды (17-ОКС) — по унифицированным методам А. Г. Резникова (1980 г.), ДГА — по методу М. F. Jayle (1962 г.). Результаты выражали в миллиграммах за 24 ч. Биохимические показатели определяли стандартными методами. Оценку ожирения проводили измерением индекса массы тела (ИМТ) с помощью формулы Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$.

Полученные данные обрабатывали на ПЭВМ с помощью пакета прикладных программ для статистической обработки "Statgraphics" (3-я версия).

Результаты и их обсуждение

По результатам ПГТТ (уровень глюкозы натощак $109,7 \pm 7,7$ мг%, на 120-й минуте теста

$171,3 \pm 11,9$ мг%), учитывая рекомендации National Diabetic Group (1979 г.), обследованных отнесли к лицам с нарушенной толерантностью к глюкозе. Данные изменения трактовались как возрастные, учитывая данные разных авторов о снижении толерантности к глюкозе в процессе старения [8, 12]. ИМТ составил $31,3 \pm 1,4$ кг/м².

Нарушения углеводного обмена сочетались с выраженной гиперлипидемией. Так, уровень общего холестерина составлял $272,8 \pm 7,8$ мг%, β -липопротеидов — $659,8 \pm 28,1$ усл. ед. и триглицеридов сыворотки крови — $119,7 \pm 9,5$ мг%. Эти нарушения наблюдались на фоне достаточно высокого уровня α -холестерина ($52,9 \pm 2,9$ мг%).

Метаболические сдвиги сопровождалась тенденцией к гиперинсулинемии, как базальной, так и стимулированной глюкозой (уровень инсулина натощак $22,9 \pm 3,1$ мкЕД/мл, на 120-й минуте теста $74,9 \pm 12,5$ мкЕД/мл).

Содержание надпочечниковых стероидов (НС) натощак составило: кортизола $203,6 \pm 28,9$ нг/мл, ДГА-С $941,3 \pm 183,4$ нг/мл, что согласуется с данными литературы [2, 5].

Показатели экскреции НС и их метаболитов отражали возрастную диспропорцию, наблюдаемую рядом авторов [14]. Так, содержание 17-КС в суточной моче составило $8,24 \pm 1,9$ мг, 17-ОКС — $6,59 \pm 1,04$ мг и ДГА — $2,39 \pm 0,32$ мг.

РБТЛ составила в базальных условиях $404,2 \pm 178,3$ имп/мин, при стимуляции ФГА-М $35109,5 \pm 6383,4$ имп/мин, а в ответ на PW-митоген $12300,7 \pm 4475,1$ имп/мин. Для изучения связей состояния иммунного статуса и выявленных гормонально-метаболических сдвигов был проведен корреляционный анализ. Спонтанная РБТЛ не имела достоверных коррелятивных связей с изученными параметрами (данные не приводятся). Анализ митогенстимулированной пролиферации лимфоцитов показал следующие изменения.

Статистически достоверной зависимости активности бластогенеза лимфоцитов от уровня инсулина в крови не обнаружено, хотя с базальной инсулинемией выявлена недостоверная отрицательная корреляция активности клеточного иммунитета ($r = -0,428$; $p > 0,1$). На 60-й и 120-й минуте ПГТТ данная взаимосвязь инсулина в крови и РБТЛ на ФГА-М практически нивелировалась ($r = -0,226$; $p > 0,4$ и $r = -0,177$; $p > 0,5$ соответственно). Возможно, это связано с вовлечением инсулина и гиперинсулинемии в целый ряд процессов, оказывающих неравнозначное влияние на РБТЛ, индуцируемую различными митогенами.

Отмечаются значительные различия в корреляционных взаимоотношениях показателей РБТЛ в

Таблица 2

Корреляционные отношения РБТЛ и показателей экскреции стероидов

Митоген	17-КС	17-ОКС	ДГА
ФГА-М	0,069	0,125	-0,651*
PW	0,177	0,027	-0,299

* $p < 0,01$.

ответ на ФГА-М и PW-митоген с уровнем отдельных НС крови. Так, уровень кортизола достоверно и положительно коррелировал с активностью гуморального иммунитета как натошак (табл. 1), так и на 180-й минуте ПГТТ ($r = 0,592$; $p < 0,02$), причем стимулирующее влияние кортизола выявилось и в отношении клеточного иммунитета при корреляционном анализе на 180-й минуте ПГТТ и РБТЛ с ФГА-М ($r = 0,510$; $p < 0,05$). Это наблюдение представляется неожиданным, но если учесть, что абсолютное содержание кортизола в крови в ходе ПГТТ снижается и находится в пределах физиологических границ нормы (натошак $203,6 \pm 28,9$ нг/мл, на 180-й минуте ПГТТ $153,6 \pm 16,6$ нг/мл), то можно предположить вовлечение механизма экспрессии рецепторов интерлейкина-1 на лимфоцитах под воздействием низких концентраций глюкокортикоидов, что может способствовать усилению их пролиферативной активности [10].

Содержание ДГА-С в крови статистически достоверно не определяло активность бластогенеза лимфоцитов (см. табл. 1). Тем не менее анализ корреляций НС, в частности НА, а также их метаболитов в моче, с одной стороны, и РБТЛ, с другой, выявил определенные закономерности. Так, если для суммарного содержания 17-КС и 17-ОКС не выявлено достоверных взаимоотношений с состоянием иммунитета, то содержание ДГА в суточной моче негативно коррелировало с активностью Т-клеточного иммунитета, оцениваемого в тесте РБТЛ с ФГА-М (табл. 2).

С целью определения факторов сыворотки, возможно, вызывающих снижение активности иммунитета и усиление экскреции ДГА, проведен корреляционный анализ связей параметров жирового и углеводного обмена. Показатели глюкозы и липидов крови не обнаружили достоверных коррелятивных взаимоотношений с РБТЛ и уровнем экскреции ДГА (данные не приводятся).

Как видно из табл. 3, наиболее тесно из изученных гормонов с содержанием ДГА в моче связан базальный уровень инсулина в крови, причем стимулированный глюкозой уровень инсулина данных взаимоотношений не проявляет (на 60-й минуте ПГТТ $r = 0,181$; $p > 0,05$). В то же время концентрации инсулина и ДГА-С в плазме крови не связаны пропорциональными соотношениями (натошак $r = 0,054$; $p > 0,82$), что можно объяснить взаимодействием инсулина с другими фракциями ДГА [3]. Как видно из табл. 1, повышенная концентрация в крови инсулина натошак демонстрирует тенденцию к негативной корреляции с активностью бласттрансформации лимфоцитов. Таким образом, можно предположить, что базальная инсулинемия не только регу-

Таблица 3

Корреляционные отношения уровней экскреции стероидов мочи и гормонов плазмы крови

Стероиды суточной мочи	Инсулин	Кортизол	ДГА-С
	натошак		
ДГА	0,534*	-0,077	0,193
17-КС	0,153	0,079	-0,113
17-ОКС	0,326	0,077	-0,062

* $p < 0,05$.

лирует экскрецию ДГА с мочой, но и может влиять на метаболизм ДГА в организме и косвенно определять эффект его воздействия на Т-клеточный иммунитет. Возможно, в свою очередь увеличение сывороточного пула ДГА может усиливать связывание инсулина иммунокомпетентными клетками [4], тем самым способствуя усилению транспорта глюкозы и повышая "энергетическую обеспеченность" пролиферативного ответа лимфоцитов на митоген. Стимулированный глюкозой уровень кортизола позитивно коррелирует с РБТЛ в ответ на оба митогена. Тем не менее данное наблюдение, по-видимому, не связано с тандемом ДГА—инсулин, так как достоверных корреляций уровня кортизола в крови с ДГА мочи (см. табл. 3) и с инсулином крови ($r = 0,029$; $p > 0,05$) не получено. Отсутствие корреляции РБТЛ и ДГА-С плазмы крови может указывать на роль в опосредовании активности иммунных реакций других форм ДГА, в том числе неконъюгированной, имеющей более высокую скорость метаболического клиренса.

Выводы

1. Достоверная отрицательная корреляция экскреции ДГА с РБТЛ на ФГА-М может свидетельствовать о связи метаболического клиренса ДГА плазмы крови и состояния активности Т-клеточного иммунитета.
2. Базальный уровень кортизола плазмы крови в концентрациях, близких к физиологической норме положительно коррелирует со степенью активности гуморального иммунитета, оцениваемого в РБТЛ на PW-митоген.
3. Базальный уровень инсулина крови достоверно положительно коррелирует с экскрецией ДГА и отрицательно — со степенью активности Т-клеточного иммунитета, оцениваемого в РБТЛ с ФГА-М, что позволяет рассматривать возрастную гиперинсулинемию в качестве важного регулятора как продукции надпочечниковых андрогенов, так и состояния клеточного иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дильман В. М., Остроумова М. Н., Немировский В. С. и др. // *Вопр. онкол.* — 1976. — № 2. — С. 13—17.
2. Зеурский А. А. // *Механизмы приспособления организмов к различным условиям существования.* — М., 1983. — С. 103—105.
3. Один В. И. *Нарушения жирового обмена и надпочечниковые стероиды у лиц с возрастными нарушениями толерантности к глюкозе и онкологических больных:* Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1994.
4. Buffington C. K., Kitabchi A. E., Givens J. R. // *Clin. Res.* — 1988. Vol. 38. — P. 583—585.

5. Carlstrom K., Brody S., Lunell N. O. et al. // *Maturitas*. — 1988. — Vol. 16, № 4. — P. 297–306.
6. Casson P. R., Andersen R. N., Herrod H. G. et al. // *Amer. J. Obstetr. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169, № 6. — P. 1536–1539.
7. Daynes R. A., Dudley D. J., Araneo B. A. // *Eur. J. Immunol.* — 1990. — Vol. 20. — P. 793–802.
8. Hofstatter L., Sonnenberg A., Kountz W. D. // *Biological Symposium*. — Lancaster, 1945. — P. 88–95.
9. Kahwash Z., O'Brien R., Nestler J. E. // *Clin. Res.* — 1993. — Vol. 41. — P. 800A.
10. Matsushima K., Akahoshi T., Oppenheim J. J. // *Ann. Inst. Pasteur*. — 1987. — Vol. 138, № 3. — P. 478–481.
11. May M., Holmes E., Rogers W., Foth M. // *Life Sci.* — 1990. — Vol. 46, № 22. — P. 1627–1631.
12. O'Sullivan J. B., Mahan C. M., Freelaender A. E. et al. // *J. clin. Endocrinol. Metab.* — 1971. — Vol. 33. — P. 619–823.
13. Svec J., Lopez S. A. // *Lancet*. — 1989. — Vol. 2. — P. 1335–1336.
14. Weykamp C. D., Penders T. J., Schmidt N. A. et al. // *Clin. Chem.* — 1989. — Vol. 35, № 12. — P. 2281–2284.

Поступила 08.09.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616-056.52-055.2-06:616.12-008.331.1]-07:616.154:577.175.722]-078

М. М. Гинзбург, Г. С. Козуница, О. В. Сергеев

СОДЕРЖАНИЕ ИНСУЛИНА И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Самарский государственный медицинский университет

Гипертензия является наиболее частым осложнением ожирения и встречается при этом заболевании с частотой до 60% [2, 5]. Предполагают, что один из механизмов повышения артериального давления (АД) при избыточной массе тела заключается в инсулинорезистентности [2, 5–7], которые, как правило, наблюдаются при ожирении [2, 3]. Действительно, в ряде исследований обнаружена связь между уровнем инсулина в плазме, чувствительностью тканей к этому гормону и величиной АД при ожирении [6, 7], однако работ, посвященных этому вопросу, недостаточно. В частности, мы не встретили исследований, посвященных влиянию эндогенного инсулина на параметры АД у женщин, больных ожирением. Это и явилось целью настоящей работы.

Материалы и методы

Обследовано 36 женщин, больных ожирением (индекс массы тела — ИМТ — отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах больше 27), в возрасте 20–36 лет с продолжительностью заболевания 6–17 лет, с нормальной толерантностью к углеводам, без признаков эндокринной и почечной патологии. Больные были разделены на 2 группы: больные с ИМТ < 35, что соответствует ожирению I–II степени (1-я группа) с ИМТ > 35, что соответствует ожирению III–IV степени (2-я группа). Группы больных достоверно не различались по возрасту и продолжительности заболевания. В качестве контроля были взяты здоровые женщины той же возрастной группы с нормальной массой тела.

Содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли радиоиммунным методом в сыворотке крови, взятой из локтевой вены в 8 ч натощак. Уровень глюкозы в капиллярной крови устанавливали в то же время глюкозооксидазным методом. Далее уровень ИРИ и глюкозы определяли через 60 и 120 мин после пероральной нагрузки с 75 г глюкозы. АД измеряли на правой руке по Короткову после ночного отдыха непосредственно перед взятием крови.

Статистический анализ проводили на ЭВМ в среде пакета Excel фирмы "Microsoft" по общепринятой методике [1]. Различия средних величин считали достоверными при $p < 0,05$.

V.I. Odin, T.E. Poroshina, E.V. Tsyrlina, L.M. Bernstein — ADRENAL STEROIDS IN THE BLOOD AND URINE AND THE IMMUNE STATUS OF WOMEN WITH AGE-ASSOCIATED DISORDERS OF GLUCOSE TOLERANCE

Summary. Dehydroepiandrosterone (DHA), hydrocortisone, and insulin are naturally occurring substances influencing the immune functions. The present paper is devoted to their combined effects on the mitogen-stimulated proliferation of lymphocytes (MSPL) with phytohemagglutinin-M (PHA-M) and Pokeweed mitogen used as stimulants. A positive correlation between blood insulin and urinary DHA levels ($r=0.534$; $p<0.05$) has been revealed. The level of DHA secretion was in negative correlation with the values of MSPL stimulated by PHA-M ($r=-0.651$; $p<0.01$). Hence, age-associated hyperinsulinemia may be regarded as an important regulator of both, adrenal androgen production and the cellular immunity status.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, у больных с ожирением как систолическое (САД), так и диастолическое (ДАД) достоверно выше, чем в контроле, причем при ожирении III–IV степени оно значимо выше, чем при I–II степени. Ожирение сопровождалось достоверным учащением пульса, что может косвенно свидетельствовать о повышении активности симпатико-адреналовой системы.

У больных с ожирением в обеих группах наблюдалось достоверное повышение базального и стимулированного уровня ИРИ. В то же время базальный и стимулированный уровень глюкозы не отличался от контроля. Более высокий уровень инсулина при нормальном содержании глюкозы позволяет предположить, что гиперинсулинизм, наблюдающийся при ожирении, связан с состоянием инсулинорезистентности тканей. Достоверных различий в содержании ИРИ у больных I-й и 2-й групп не обнаружено.

Результаты корреляционного анализа (табл. 2) показали, что у больных с ожирением существует прямая достоверная зависимость параметров АД от базального уровня ИРИ. Эта закономерность описывается следующими регрессионными уравнениями:

$$y_1 = 0,0011x^2 - 0,0562x + 131,5 \quad (R^2 = 0,50; p < 0,05),$$

$$y_2 = 0,168x + 75,5 \quad (R^2 = 0,31; p < 0,05),$$

где y_1 и y_2 — соответственно значения САД и ДАД, а x — базальный уровень ИРИ.

При значениях ИРИ, близких к контрольным, уровень САД находится в пределах 130 мм. рт. ст. САД начинает повышаться при концентрациях ИРИ более 50 пмоль/л (см. рисунок).

Зависимость ДАД от базального уровня ИРИ носит линейный характер. Как следует из уравне-

Характеристика групп больных

Показатель	Группа обследуемых			
	контроль (n = 25)	ожирение (n = 36)	в том числе	
			I—II степени (n = 14)	III—IV степени (n = 22)
Возраст, годы	28,1 ± 1,1	30,0 ± 1,7	26,8 ± 2,0	32,6 ± 2,5
Длительность заболевания, годы	—	14,9 ± 1,9	13,2 ± 2,3	15,6 ± 2,5
Рост, м	1,63 ± 0,01	1,63 ± 0,01	1,66 ± 0,02	1,60 ± 0,02
Масса тела, кг	57,3 ± 1,45	98,5 ± 3,0*	86,6 ± 1,7*	111,9 ± 4,1*,**
ИМТ, кг/м ²	21,5 ± 0,44	36,6 ± 1,2*	31,6 ± 0,5*	43,6 ± 1,8*,**
САД, мм рт. ст.	112,5 ± 2,5	138,5 ± 3,5*	129,1 ± 3,6*	151,9 ± 6,4*,**
ДАД, мм рт. ст.	75,0 ± 2,9	90,4 ± 2,7*	84,1 ± 2,9	98,9 ± 4,2*,**
Частота сердечных сокращений в минуту	68,5 ± 4,4	78,3 ± 1,0*	78,0 ± 1,2*	78,5 ± 1,5*
Базальный уровень ИРИ, пмоль/л	32,4 ± 4,8	82,4 ± 9,6*	78,0 ± 9,9*	114,2 ± 22,4*
Стимулированный уровень ИРИ через 60 мин, пмоль/л	163,9 ± 19,0	404,3 ± 63,9*	396,7 ± 97,3*	454,7 ± 80,0*
Стимулированный уровень ИРИ через 120 мин, пмоль/л	66,0 ± 7,4	255,3 ± 41,8*	225,9 ± 68,4*	299,4 ± 55,9*
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	4,32 ± 0,14	4,05 ± 0,11	4,09 ± 0,20	4,14 ± 0,22
Стимулированный уровень глюкозы через 60 мин, ммоль/л	6,14 ± 0,25	7,12 ± 0,86	7,37 ± 0,39	6,81 ± 0,97
Стимулированный уровень глюкозы через 120 мин, ммоль/л	4,19 ± 0,19	5,63 ± 0,47	6,24 ± 1,19	4,94 ± 0,31

Примечание. Звездочки — достоверность ($p < 0,05$) различий: одна — с контролем, две — в группах больных с ожирением.

ния, контрольные значения ИРИ ($32,4 \pm 4,8$ пмоль/л) соответствуют уровню ДАД порядка 80 мм рт. ст.

У женщин, больных ожирением, наблюдается достоверная связь между параметрами АД и значением ИМТ, а также между уровнем АД и длительностью заболевания. Достоверная зависимость АД от возраста больных отсутствует, что можно объяснить сравнительно молодым возрастом наших пациентов.

Мы не обнаружили достоверной корреляции между базальным уровнем ИРИ и величиной ИМТ ($r = 0,30$; $p > 0,05$). Это позволяет сделать заключение, что гиперинсулинизм, наблюдаемый при ожирении у женщин, практически не зависит от степени выраженности ожирения. Отсутствие данной связи может объясняться еще и тем, что на величину ИРИ, кроме ИМТ, влияет распределение жировой ткани [4, 8], которое мы в данной работе не исследовали.

Положительные корреляции между базальным уровнем инсулина и параметрами АД у больных с

ожирением без разделения по полу были продемонстрированы в работах R. Weinsier и соавт. [9] и T. Pollare и соавт. [8]. В исследовании D. Johnson и соавт. [4] у мужчин, больных ожирением, отмечается связь между параметрами АД и значениями инсулина в ходе теста нагрузки с глюкозой, тогда как, согласно нашим результатам, у женщин исследуемой возрастной группы данная связь отсутствует.

Механизм повышения АД на фоне гиперинсулинизма до конца не изучен. Предполагают, что он связан с задержкой натрия и воды в канальцах почек, а также со стимуляцией инсулином активности симпатико-адреналовой системы [2, 8]. Косвенным подтверждением последнего может служить наблюдаемое нами учащение пульса у женщин с ожирением. В то же время мы не получили достоверной корреляции между базальным уровнем ИРИ и частотой сердечных сокращений ($r = 0,15$; $p > 0,05$).

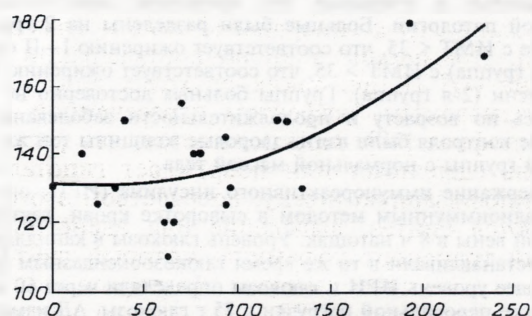
Таким образом, наличие связи между базальным уровнем ИРИ и параметрами АД может свидетельствовать об участии гиперинсулинизма в

Таблица 2

Корреляционная зависимость показателей АД от степени выраженности ожирения и содержания ИРИ

Показатель	САД	ДАД
Возраст	0,19	0,32
Масса тела	0,57*	0,55*
ИМТ	0,54*	0,66*
Длительность заболевания	0,52*	0,53*
Базальный уровень ИРИ	0,65*	0,56*
Стимулированный уровень ИРИ через 60 мин	-0,19	-0,43
Стимулированный уровень ИРИ через 120 мин	-0,10	-0,23

Примечание. Звездочка — значение коэффициента корреляции достоверно ($p < 0,05$).



Зависимость САД от базального содержания ИРИ у женщин, больных ожирением.

По оси абсцисс — базальный уровень ИРИ (в пмоль/л), по оси ординат — САД (в мм рт. ст.).

патогенезе гипертензии у женщин, больных ожирением. Однако для уточнения характера и механизмов данного участия необходимы дальнейшие исследования.

Выводы

1. Параметры АД у женщин, больных ожирением, прямо коррелируют с базальным уровнем ИРИ. Это позволяет предположить, что увеличение содержания инсулина в сыворотке может играть определенную роль в механизмах повышения АД при ожирении у женщин.

2. Уровень АД у женщин в возрасте 18—37 лет, больных ожирением прямо зависит от степени выраженности ожирения и от продолжительности заболевания, но не зависит от возраста больных.

3. Уровень гиперинсулинизма у женщин, больных ожирением, не зависит от степени избытка массы тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Углов Б. А., Котельников Г. П., Углова М. В. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях. — Самара, 1994.
2. DeFronzo R. A., Ferrannini E. // *Diabet. Care.* — 1991. — Vol. 14, N 2. — P. 173—194.

3. Goley A., Felber J. P., Jequier E. et al. // *Diabet. Metab. Rev.* — 1988. — Vol. 4, N 6. — P. 727—747.
4. Johnson D., Prudhomme D., Despres J. P. et al. // *Int. J. Obes.* — 1992. — Vol. 16. — P. 881—890.
5. Lucas C. P., Estigarribia J. A., Darga L. L. et al. // *Hypertension.* — 1985. — Vol. 7, N 6. — P. 702—706.
6. Manicardi V., Camellini L., Bellodi G. et al. // *J. clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 62, N 11. — P. 1302—1304.
7. Modan M., Halkin H., Almog S. et al. // *J. clin. Invest.* — 1985. — Vol. 75, N 7. — P. 809—817.
8. Pollare T., Lithell H., Berne C. // *Metabolism.* — 1990. — Vol. 39, N 2. — P. 167—174.
9. Weinsier R. L., Norris D. J., Birch R. et al. // *Int. J. Obes.* — 1986. — Vol. 10, N 1. — P. 11—17.

Поступила 23.11.95

M.M. Ginzburg, G.S. Kozupitsa, O.V. Sergeyev — INSULIN CONTENT AND ARTERIAL PRESSURE IN OBESE WOMEN

Summary. The pathogenesis of hypertension developing in obesity is still to be studied. Hyperinsulinism and insulin resistance are believed to contribute to it. A relationship between the levels of basal and glucose-stimulated immunoreactive insulin (IRI) and arterial pressure (AP) has been studied in 36 women aged 18 to 37 suffering from obesity of the first-fourth degrees. Basal IRI level was appreciably increased and directly correlating with systolic and diastolic AP, but not related to body weight excess. AP directly depended on the degree of obesity and disease standing, but not on patient's age. These data permit us to conclude that insulin contributes to the pathogenesis of hypertension in obese women, but further studies are needed to elucidate the type and mechanisms of this contribution.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.432-006.55-06:616.432-008.6]-07

В. В. Вакс, Е. И. Марова, Н. П. Гончаров, С. Ю. Касумова, Б. А. Кадашев

ПРОЛАКТОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С "НЕАКТИВНОЙ" АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА

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

При "неактивных" аденомах гипофиза (НАГ), составляющих 1/4 опухолей гипофиза [6], клинически не наблюдаются типичные гиперсекреторные признаки и симптомы, а при радиоиммунологическом анализе не обнаруживается повышение в крови уровня гипофизарных гормонов, за исключением небольшой или умеренной гиперпролактинемии [4, 5, 8, 9], которая может встречаться у некоторых пациентов, особенно имеющих большие опухоли, и сопровождается синдромом галактореи—аменореи у женщин и нарушением половых функций у мужчин, что нередко приводит к гипердиагностике пролактином [9, 12]. Повышение у крови концентраций пролактина (ПРЛ) при таких опухолях объясняется так называемым "эффектом пересеченной ножки" гипофиза [10]. Предполагается, что растущая опухоль сдавливает или повреждает гипоталамус или гипофизарную ножку, посредством этого подавляются синтез, выделение или аденогипофизарный транспорт дофамина, который считается главным гипоталамическим фактором, ингибирующим секрецию ПРЛ. Мы проанализировали ретроспективно, после верификации диагноза с помощью электронно-микроскопического исследования удаленной ткани, состояние пролактотрофной функции гипофиза у больных с НАГ.

Материалы и методы

Обследовано 23 больных (15 женщин и 8 мужчин) в возрасте 18—63 лет с НАГ. У 10 обследованных клинически не выявлено эндокринных нарушений, у 3 диагностирован пангипопитуитаризм. По данным электронно-микроскопического исследования у этих 13 больных обнаружено 6 онкоцитом, 7 0-клеточных аденом. Среди других 10 больных у 7 женщин был синдром галактореи—аменореи, у 3 мужчин — снижение либидо и потенции. Электронно-микроскопически выявлено 2 онкоцитомы и 8 0-клеточных аденом. В дооперационном периоде у всех больных для оценки пролактотрофной функции гипофиза были исследованы базальный сывороточный уровень ПРЛ, концентрация ПРЛ в ответ на пробу с тиролиберином (ТРГ), который вводили внутривенно в дозе 500 мкг. Кровь брали перед введением ТРГ, через 20, 40, 60, 90 и 120 мин после введения препарата. Определяли также концентрацию ПРЛ в ответ на пробу с парлоделом (кровь брали до приема 2,5 мг парлодела per os, через 2 и 4 ч).

Для изучения роли гипоталамических факторов исследования суточные колебания содержания ПРЛ в крови у 15 больных с НАГ. Кровь для изучения суточных колебаний ПРЛ брали в 8, 16, 23 и 4 ч. Кроме того, для изучения функции гипофиза исследовали уровень других тропных гормонов крови: ТТГ, ЛГ, ФСГ, СТГ. Исследование уровня гормонов проводили радиоиммунологическим методом.

Всем 23 больным была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга с контрастным усилением. У 4 больных обнаружили эндосellarную аденому, у 19 — экстраселлярную аденому (преимущественно с супрапараселлярным ростом). 14 (60,8%) больным произведена транскраниальная аденомэктомия, 9 (39,2%) — трансфеноидальная. Электронно-микроскопическое исследование осуществляли по ранее описанному методу [4].

Изменение концентрации ПРЛ (в Мед/л) в ходе пробы с ТРГ у пациентов контрольной группы и у больных с НАГ ($M \pm m$)

Группа обследованных	Минута пробы					
	0-я	20-я	40-я	60-я	90-я	120-я
КрГ ($n = 9$)	298 $\pm$ 49	2602 $\pm$ 368	1980 $\pm$ 275	1530 $\pm$ 148	1067 $\pm$ 151	751 $\pm$ 133
p		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05
НПРЛ ($n = 12$)	401 $\pm$ 122	1184 $\pm$ 423	995 $\pm$ 332	784 $\pm$ 239	647 $\pm$ 188	531 $\pm$ 223
p		< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,05	> 0,05
ГПРЛ ($n = 11$)	817 $\pm$ 283	1411 $\pm$ 689	1240 $\pm$ 392	1013 $\pm$ 253	919 $\pm$ 243	838 $\pm$ 254
p		< 0,01	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
$p_{\text{КрГ-НПРЛ}}$	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05
$p_{\text{КрГ-ГПРЛ}}$	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
$p_{\text{НПРЛ-ГПРЛ}}$	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание. p — достоверность различий с базальным уровнем. КрГ — контрольная группа. Здесь и в табл. 2, 3: НПРЛ — больные с НАГ с нормопролактинемией, ГПРЛ — больные с НАГ с гиперпролактинемией.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При исследовании базального уровня тропных гормонов гипофиза у больных с НАГ была выявлена низкая концентрация СТГ (средний уровень $0,7 \pm 1,2$ нг/мл). Концентрация ТТГ у всех больных была в пределах нормы, кроме лиц с клинической картиной пангипопитуитаризма, у которых уровень ТТГ составлял $0,12 \pm 0,2$ Мед/л (норма $0,23-2,9$ Мед/л). 6 больных имели повышенную концентрацию гонадотропинов (2 больных — ЛГ, 3 больных — ФСГ и 1 больной — как ЛГ, так и ФСГ).

У 11 (47,8%) больных была выявлена умеренная гиперпролактинемия от 486 до 1880 Мед/л при норме < 467 Мед/л для мужчин и < 613 Мед/л для женщин. Мы проанализировали зависимость между уровнем ПРЛ и размером аденомы. Были получены следующие результаты: у всех больных с эндосellarной аденомой содержание ПРЛ в сыворотке крови было в пределах нормы — $287,4 \pm 76$ Мед/л (от 175 до 360 Мед/л), тогда как у больных с супрасellarным ростом аденомы гипофиза концентрация ПРЛ была повышена — $773,4 \pm 224$ Мед/л (от 468 до 1288 Мед/л; $p < 0,001$). В ряде случаев повышение уровня ПРЛ

было обнаружено при повторном его определении. Таким образом, гиперпролактинемия при НАГ, по-видимому, связана с нарушением гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений при больших размерах аденомы и имеет, возможно, непостоянный характер (так называемая транзиторная гиперпролактинемия).

Реакция ПРЛ на ТРГ. При анализе реакции ПРЛ на ТРГ мы разделили больных на 2 группы: с нормо- и гиперпролактинемией. Изменение содержания ПРЛ в периферической крови больных в ходе пробы с ТРГ представлено в табл. 1. Для пациентов контрольной группы была характерна высокая реактивность секреции ПРЛ в ответ на действие ТРГ. Из табл. 1 видно, что через 20 мин пробы содержание ПРЛ в крови достигало максимума, увеличиваясь в 9 раз, через 120 мин пробы содержание гормона в крови резко снижалось, хотя и не возвращалось к исходному уровню. У мужчин контрольной группы увеличение уровня ПРЛ через 20, 40, 60 мин пробы было достоверно ниже, чем у женщин, и концентрация максимальная не увеличивалась в 7 раз.

У больных с НАГ как с нормо-, так и с гиперпролактинемией (у женщин и мужчин) введение ТРГ также приводило к повышению концентрации ПРЛ, но оно было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Максимальный уровень гормона в контрольной группе составил 2602 ± 368 Мед/л. У пациентов с нормо- и гиперпролактинемией максимальные показатели ПРЛ также были зарегистрированы через 20 мин пробы и составили соответственно 1184 ± 423 и 1411 ± 689 Мед/л ($p < 0,05$ по отношению к контрольной группе).

Между группами с нормо- и гиперпролактинемией получено достоверное различие: по абсолютным значениям — только через 40 и 60 мин пробы, а по проценту прироста к базальному уровню ПРЛ — во всех временных интервалах пробы (рис. 1).

М. Riedel и соавт. [11] при ретроспективном анализе результатов пробы с ТРГ у больных с ПРЛ-положительными (пролактиномами) и ПРЛ-негативными опухолями, сочетающимися с умеренной гиперпролактинемией, обнаружили больший процент увеличения уровня ПРЛ при ПРЛ-негативных опухолях (37%), чем при ПРЛ-положительных (9%), но с широким размахом ответа и заключи-

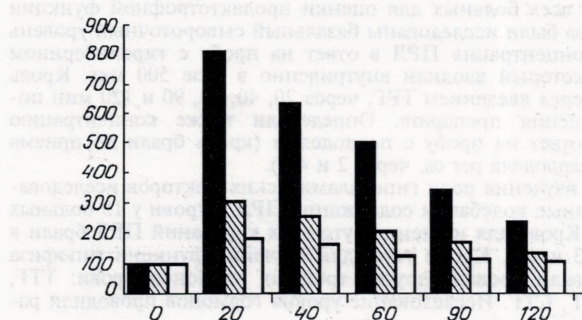


Рис. 1. Реакция ПРЛ в ответ на введение ТРГ (500 мкг внутривенно) в контрольной группе (столбики со штриховкой в клетку) и у больных с НАГ в группах с нормопролактинемией (столбики с косой штриховкой) и гиперпролактинемией (светлые столбики).

По оси ординат — процент увеличения от исходного уровня; по оси абсцисс — время после введения ТРГ (в мин).

Таблица 2

Изменение концентрации ПРЛ (в Мед/л) в ходе пробы с парлоделом у пациентов контрольной группы и у больных с НАГ ($M \pm m$)

Группа обследованных	Час пробы		
	0-й	2-й	4-й
КрГ ($n = 7$)	345 ± 54	205 ± 73	109 ± 64
p		$< 0,05$	$< 0,05$
НПРЛ ($n = 6$)	439 ± 90	260 ± 85	139 ± 80
p		$< 0,05$	$< 0,05$
ГПРЛ ($n = 7$)	947 ± 204	538 ± 286	315 ± 298
p		$< 0,05$	$< 0,05$
$p_{\text{КрГ-НПРЛ}}$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
$p_{\text{КрГ-ГПРЛ}}$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
$p_{\text{НПРЛ-ГПРЛ}}$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

ли, что у больных с аденомой гипофиза с умеренной гиперпролактинемией дифференциальная диагностика по базальным гормональным уровням и по их ответу на ТРГ-тест не может дать достоверных результатов. По данным литературы [7], нормальным ответом считается удвоение базального уровня ПРЛ в ответ на введение ТРГ. В нашем исследовании в обеих группах происходило увеличение уровня ПРЛ после введения ТРГ — в группе с нормопролактинемией максимальное увеличение было в 3 раза, с гиперпролактинемией — в 2 раза, но по сравнению с контрольной группой реакция имела гипоергический характер в обеих группах. Индивидуальный анализ показал, что в группе с гиперпролактинемией у 4 больных (у 3 мужчин и 1 женщины) реакция на ТРГ отсутствовала.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с НАГ независимо от базального уровня ПРЛ отмечается нарушение секреции ПРЛ в ответ на введение ТРГ, связанное, по-видимому, со снижением тонуса дофаминергической регуляции или снижением чувствительности пролактотрофов на стимуляцию ТРГ в условиях механического сдавления опухолью нормального аденогипофиза. У больных с базальной гиперпролактинемией эти нарушения более выражены.

Реакция ПРЛ на парлодел. При острой нагрузке парлоделом было получено достоверное снижение концентрации ПРЛ в крови через 2 и 4 ч пробы как в контрольной группе, так и у больных с нормо- и гиперпролактинемией. Наибольшее снижение концентрации было отмечено через 4 ч пробы — уровень ПРЛ уменьшился в 3 раза во всех группах (табл. 2). При сравнении процента снижения уровня ПРЛ между группами с нормо- и гиперпролактинемией и контрольной группой различий не получено. Снижение концентрации ПРЛ у больных с НАГ с умеренной гиперпролактинемией в ответ на острую нагрузку парлоделом (более чем на 50%, как и у здоровых) подтверждает функциональный характер гиперпролактинемии у больных с НАГ.

Учитывая данные некоторых авторов [1, 2, 7] о том, что у больных с макропролактиномами при пробе с парлоделом отмечается отсутствие существенных сдвигов в концентрации ПРЛ в крови, т. е. имеется рефрактерность клеток опухоли к до-

Таблица 3

Изменение концентрации ПРЛ в течение суток у здоровых людей и больных с НАГ ($M \pm m$)

Группа обследованных	Время исследования			
	8 ч	16 ч	23 ч	4 ч
Контрольная	556 ± 42	399 ± 41	452 ± 84	$1127 \pm 162^*$
НПРЛ	449 ± 172	392 ± 144	516 ± 331	$652 \pm 340^*$
ГПРЛ	807 ± 249	744 ± 236	775 ± 231	818 ± 220

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$ по отношению к 16 ч.

фаминергическому агонисту, можно использовать пробу с парлоделом при наличии макроаденомы и средней гиперпролактинемии для дифференциальной диагностики между гиперпролактинемией функционального и секреторного характера.

Биоритм ПРЛ. Суточный ритм колебаний уровня ПРЛ у здоровых людей характеризуется более низким уровнем гормона в крови в дневное время и наиболее высоким в вечерние, ночные и ранние утренние часы. И. И. Дедов и В. И. Дедов в своей работе [3] отмечают сонзависимую секрецию ПРЛ, т. е. сон (а не время суток) является основной детерминантой повышения концентрации ПРЛ в крови в ночное время. Колебания концентрации ПРЛ у больных с НАГ с нормо- и гиперпролактинемией, а также в контрольной группе представлены в табл. 3. У больных с нормопролактинемией и у здоровых выявлено достоверное повышение концентрации ПРЛ в ночное время в отличие от больных с НАГ с гиперпролактинемией, у которых отсутствует ночной пик ПРЛ ($p > 0,05$). При индивидуальном анализе оказалось, что 2 больных с нормопролактинемией и гигантскими аденомами также не имели ночного пика ПРЛ, и характер секреции был монотонным, а у 2 больных со средними размерами аденомы и гиперпролактинемией наблюдался ночной пик ПРЛ, в связи с этим мы проанализировали зависимость наличия биоритма ПРЛ от размера НАГ. Оказалось, что у больных с интраселлярной и среднего размера аденомой (1-я группа — 4 больных) имелся ночной пик ПРЛ, а у больных с большими и гигантскими аденомами (2-я группа — 10 больных) он отсутствовал (рис. 2).

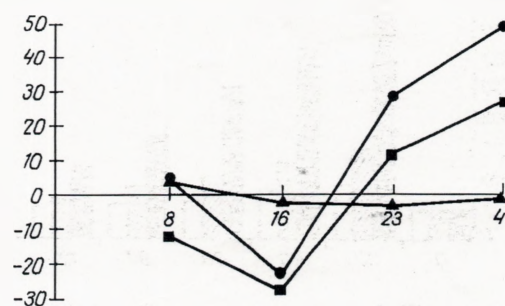


Рис. 2. Динамика секреции ПРЛ в течение суток у здоровых (кружок), больных с НАГ со средними (квадрат) и большими (треугольник) размерами аденомы гипофиза.

По оси ординат — процентное отношение к среднесуточной концентрации ПРЛ; по оси абсцисс — время (в ч).

Таким образом, у больных с НАГ при наличии большой или гигантской аденомы, видимо, при полном сдавлении опухолью ножки гипофиза происходит нарушение гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений, в результате которого нарушаются суточные колебания уровня ПРЛ.

Выводы

1. У 48% больных с НАГ встречается умеренная гиперпролактинемия, которая нередко сопровождается галактореей—олигоаменореей у женщин и нарушением половых функций у мужчин.

2. Гиперпролактинемия при НАГ носит функциональный характер (связана с нарушением гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений при больших размерах аденомы), что подтверждается результатами пробы с парлоделом, на фоне которой у больных с НАГ наблюдается снижение уровня ПРЛ более чем на 50%, как и у здоровых людей.

3. У больных НАГ как с нормо-, так и с гиперпролактинемией наблюдается снижение реакции ПРЛ на стимулирующее действие тиролиберина, которое более выражено при гиперпролактинемии.

4. Выявлено отсутствие суточного биоритма ПРЛ у больных с НАГ, наблюдающееся при больших и гигантских аденомах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А. Дифференциальная диагностика и лечение аденом гипофиза и синдрома гиперпролактинемии (эндокринологические аспекты): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
2. Герасимов Г. А., Балаболкин М. И. // Тер. арх. — 1988. — № 9. — С. 61—63.
3. Дедов И. И., Дедов В. И. Биоритмы гормонов. — М., 1992. — С. 77—78.
4. Касумова С. Ю. Функциональная морфология аденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.
5. Снугирева Р. Я. Нейроэндокринные нарушения при аденомах гипофиза и их коррекция: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987.
6. Asa S. L., Kovacs K. // Can. J. Neurol. Sci. — 1992. — N 19. — P. 228—235.
7. Besser G. M., Ross R. J. M. // Recent Advances in Endocrinology and Metabolism. — Edinburgh, 1989. — P. 135—158.
8. Faglia G., Spada A., Reck-Pecoz P. et al. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 373—382.
9. Croue A., Beldent V., Rousselet M. C. et al. // Hum. Pathol. — 1992. — Vol. 23, N 12. — P. 1332—1339.
10. Kovacs K. // Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research. — Amsterdam, 1991. — P. 351—358.
11. Riedel M., Ziegler F., Rahe S. et al. // Acta endocrinol. — 1990. — Vol. 122. — P. 68.
12. Vax V., Marova E., Kasumova S. et al. // Neuroendocrinology. International Prolactin Congress, 6-th: Abstracts. — Paris, 1993. — P. 31.

Поступила 05.05.95

V.V. Vax, Ye.I. Marova, N.P. Goncharov, S.Yu. Kasumova, B.A. Kadashchev — PITUITARY PROLACTOTROPIC FUNCTION IN PATIENTS WITH "INACTIVE" PITUITARY ADENOMA

Summary. Pituitary prolactotropic function was retrospectively analyzed in 23 patients with "inactive" pituitary adenoma (8 oncocytoomas and 15 zero-cell adenomas) verified by electron microscopy. Before surgery basal prolactin level, prolactin concentrations in tests with thyrotropin-releasing hormone (TRH) and parlodol, and daily fluctuations in prolactin levels in the blood were measured in all the patients. Moderate hyperprolactinemia was detected in 11 (47.8%) patients, which was often associated with galactorrhea-amenorrhea in women and with sexual dysfunction in men and was related to disturbed hypothalamo-pituitary relationships in cases with large adenomas. Irrespective of the basal level of prolactin, its secretion in response to TRH was abnormal: the reaction was reduced, particularly in patients in whom the tumors were associated with hyperprolactinemia. Acute loading with parlodol led to a reliable reduction of prolactin concentration in the blood both in controls and in patients with normo- and hyperprolactinemia. A reduction of prolactin level by more than half in patients with inactive pituitary adenomas and moderate hyperprolactinemia in response to parlodol loading, similarly as in normal subjects, confirms the functional type of hyperprolactinemia in such patients. Daily fluctuations of prolactin level were revealed in patients with large or giant adenomas.

Е. Б. Коледова, Т. В. Семичева, А. Н. Тюльпаков, И. С. Яровая, В. А. Петеркова

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА: СПОНТАННЫЙ РОСТ И ДИНАМИКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭСТРОГЕНАМИ

Детское отделение (зав. — проф. В. А. Петеркова) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов), РАМН, Москва

Синдром Шерешевского—Тернера (СШТ) является относительно частой патологией (1 случай на 2500 живорожденных девочек), сопровождающейся постнатальной задержкой роста. Особенности роста у детей с СШТ широко изучаются за рубежом, однако в России подобные исследования до настоящего времени не проводились. По данным зарубежных авторов, задержка роста у детей с СШТ имеет различную выраженность в зависимости от хронологического возраста (ХВ), вида кариотипа и наличия или отсутствия самостоятельного функционирования яичников [5, 9, 14]. В настоящее время известно, что в зависимости от доз эстрогены оказывают противоположное влияние на процесс роста скелета (стимулирующее — в низких дозах и тормозящее — в высоких) [12]. Перспектива регуляции темпов роста скелета при назначении разных доз эстрогенов приводит к различным, часто противоположным взглядам в отношении режима заместительной терапии гипогонадизма у детей с СШТ.

Целью настоящей работы было изучение спонтанного роста детей с СШТ в российской группе в зависимости от ХВ, кариотипа и наличия заместительной терапии эстрогенами.

Материалы и методы

Работа основана на результатах обследования группы детей с СШТ ($n = 61$) в возрасте от 5 до 17 лет. Диагноз СШТ ставили при исследовании кариотипа в периферических лимфоцитах. Рост стоя измеряли с помощью стадиометра фирмы "Holtain Ltd, Crugmych, Dyfed" с точностью до 0,5 см. Полученные данные трансформировали в показатели SDS с использованием нормативов роста для здоровых девочек [11] и для детей с СШТ [6] по формуле

$$SDS = (x - x')/SD,$$

где x — результаты измерения у данного больного; x' — средний нормативный показатель для данного ХВ; SD — стандартное отклонение для данного ХВ. Аналогичным образом рас-

считывали показатели SDS массы и длины тела при рождении по отношению к нормам у здоровых девочек. Для оценки массы тела использовали SDS индекса массы тела (ИМТ), рассчитываемый по формуле: $SDS \text{ ИМТ} = (x - x')/SD$, где x — lg (масса тела/длина тела²) у данного больного; x' — средний нормативный показатель lg (масса тела/длина тела²) для девочек данного ХВ; SD — стандартное отклонение lg (масса тела/длина тела²) для девочек данного ХВ [10]. Ожидаемый рост для девочек вычисляли как среднюю сумму показателей роста матери и отца (в см) минус постоянная величина, равная 6,5. Прогнозируемый конечный рост (ПКР) определяли по формуле А. Луон и соавт. [6], подразумевающей, что показатель SDS конечного роста при СШТ соответствует показателю SDS спонтанного роста в раннем препубертатном периоде

$$ПКР = (1,13 \cdot X_1 + 0,21) \cdot 7,16 + 146,9,$$

где X_1 — SDS роста, определяемый с помощью стандартов роста для СШТ; $146,9 \pm 7,16$ — средний показатель $\pm SD$ конечного роста для детей с СШТ в европейской популяции [8]. Достоверность этого метода составляет $\pm 5,8$ см.

Заместительную терапию эстрогенами назначали при отсутствии признаков спонтанного пубертата и костном возрасте (КВ), превышающем 11 лет. Для заместительной терапии во всех случаях применяли дигидростильбэстрол (синэстрол; Минмедбиопрот Российской Федерации), препарат из группы искусственных эстрогенов, давно известный в отечественной практике и рекомендуемый для заместительной терапии у девочек с СШТ [3]. Препарат применяли в стандартной дозе 1 мг/сут, длительность наблюдения на фоне терапии составила в среднем $0,96 \pm 0,15$ года. По биологической активности 1 мг дигидростильбэстрола соответствует 10 мкг ЕЕ2 [1]. Таким образом, в пересчете на ЕЕ2 средняя доза синэстрола, используемая в настоящей работе, составляла 0,3 мкг/кг в сут ЕЕ2. Во всех случаях мы отметили хорошую чувствительность к препарату, проявляющуюся развитием вторичных половых признаков на фоне терапии. Влияние заместительной терапии эстрогенами на рост и созревание скелета оценивали по данным SDS роста, рассчитанного для КВ до лечения и на фоне терапии. Половое созревание оценивали по классификации J. Tanner [11].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью параметрических и непараметрических методов статистического анализа — парного критерия Стьюдента, парного критерия Вилкоксона, критерия Манна—Уитни, корреляционного анализа (метод Спирмена) на IBM-совместимом компьютере с использованием программы Systat for Windows 5.0. Результаты представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка метода (SEM).

Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследованных составил $11,87 \pm 0,35$ года. Варианты кариотипов у обследованных девочек с СШТ приведены в табл. 1.

Таким образом, в российской популяции детей с СШТ кариотип 45, X определяли у 69% детей; различные варианты мозаичного кариотипа, связанные с X-хромосомой (45, X/46, XX; 45, X/46, X(r)x) — у 16%; различные варианты структурных нарушений X-хромосомы — изохромосома X (46, Xi(q)), делеции X хромосомы — у 10%; мозаичные варианты кариотипа, связанные с Y-хромосомой (45, X/46, XY) — у 5%. Распределение частоты различных видов кариотипа (наиболее часто встречающийся 45, X; затем мозаицизм,

Таблица 1

Варианты кариотипа у девочек с СШТ

Кариотип	Число обследованных
45, X	41
46, Xi (q)	5
Мозаицизм, связанный с X-хромосомой	
45, X/46, X + mar	4
45, X/46, X (r)x	3
45, X/46, XX	3
Мозаицизм, связанный с Y-хромосомой	
45, X/46, XY	3
Редкие формы	
46, XX del (x) q 21.11	1
45, X inv (9) p11 q 12	1
Всего...	61

Таблица 2

Показатели роста родителей и ожидаемого роста у девочек с СШТ

Показатель	Число обследованных	Среднее $\pm$ SEM
Рост матери, см	47	161,3 $\pm$ 0,8 (145,0 — 169,3)
Рост отца, см	46	174,2 $\pm$ 1,0 (160,0 — 188,0)
Ожидаемый рост, см	46	161,0 $\pm$ 0,8 (148,5 — 169,5)

Примечание. Здесь и в табл. 3—5 в скобках — пределы колебаний.

связанный с X-хромосомой, и на 3-м месте варианты с изохромосомой X) не отличалось от данных других исследований [9]. Незначительное увеличение частоты кариотипа 45, X (69%), определяемое в настоящей работе, по сравнению с данными зарубежных авторов, применявших метод хромосомного "зондирования" и показавших, что частота кариотипа 45, X не должна превышать 50—60% [8], связано с использованием стандартного метода определения кариотипа (G-окрашивание), не позволяющего в большинстве случаев определить структурные нарушения X-хромосомы.

Анализ роста и физического развития основывается на изучении наследственных факторов, определяющих возможности роста; влияния кариотипа на показатели роста и физического развития в пре- и постнатальном периодах; особенностей роста и развития во внутриутробном периоде; особенностей роста и развития в постнатальном периоде.

Показатели ожидаемого роста детей и роста родителей (табл. 2) соответствовали нормативам для здоровых людей в российской популяции [2]. Полученные данные доказывают отсутствиеотягощенной наследственности по низкорослости в группе обследованных лиц.

Наличие СШТ препятствовало полной реализации ростовых возможностей, и показатель ПКР составил $145,9 \pm 7,37$ см. Эти данные не отличались от показателей конечного роста, полученных по данным исследования европейской популяции ($146,9 \pm 7,16$ см). Отсутствие достоверных отличий спонтанного роста в обследованной группе от аналогичных показателей в более масштабных зарубежных исследованиях позволяет рекомендовать использование европейских стандартов [6, 8] для оценки роста и эффективности ростстимулирующей терапии у детей с СШТ в российской популяции. Абсолютные и относительные (представленные в виде SDS) показатели физического развития при рождении представлены в табл. 3.

Показатели длины и массы тела при рождении в случае доношенной беременности представлены в виде графика (рис. 1, а и б).

У всех доношенных девочек с СШТ выявлено умеренное снижение длины и массы тела при рождении независимо от вариантов кариотипа ($-0,95 \pm 0,11$ SDS). Длина тела ($49,32 \pm 0,28$ и $48,61 \pm 0,56$ см; $p = 0,48$) и масса тела ($2,96 \pm 0,06$ и $2,63 \pm 0,13$ кг; $p = 0,07$) при рождении в случае чистой X-моносомии достоверно не отличались

Таблица 3

Длина и масса тела при рождении в группе девочек с СШТ

Показатель	Число обследованных	Среднее $\pm$ SEM
Длина тела, см ¹	56	49,0 $\pm$ 0,9 (43,0 — 54,0)
Масса тела, кг	61	2,9 $\pm$ 0,1 (1,7 — 3,85)
SDS длины тела ²	46	-0,95 $\pm$ 0,11 (-2,24 — 1,09)
SDS массы тела ²	51	-1,15 $\pm$ 0,13 (-3,38 — 1,56)

¹Число больных различается в связи с отсутствием данных.

²Показатели SDS длины и массы тела указаны в случае доношенной беременности.

от аналогичных показателей при мозаичном кариотипе. Таким образом, снижение роста у детей с СШТ начинает развиваться во внутриутробном периоде независимо от варианта кариотипа. Мы не получили достоверной корреляции между показателями длины и массы тела при рождении и ростом матери ($r = 0,09$ и $r = 0,25$ соответственно). Длина тела при рождении также не коррелировала с ростом отца ($r = -0,33$). Отсутствие корреляции между ростом родителей и длиной тела при рождении показывает, что влияние материнских и отцовских факторов на рост при СШТ отличается от такового в нормальной популяции, что может быть обусловлено отсутствием парной X-хромосомы. Положительная корреляция между ростом матери и показателями длины тела и массы ребенка при рождении, характерная для здоровых детей [13] и больных с идиопатической недостаточностью гормона роста [4], не подтверждена для СШТ. Таким образом, можно предположить, что внутриутробная задержка роста, наблюдаемая у детей с СШТ, может быть обусловлена не только генетической патологией плода, но и нарушениями различных материнских (в том чис-

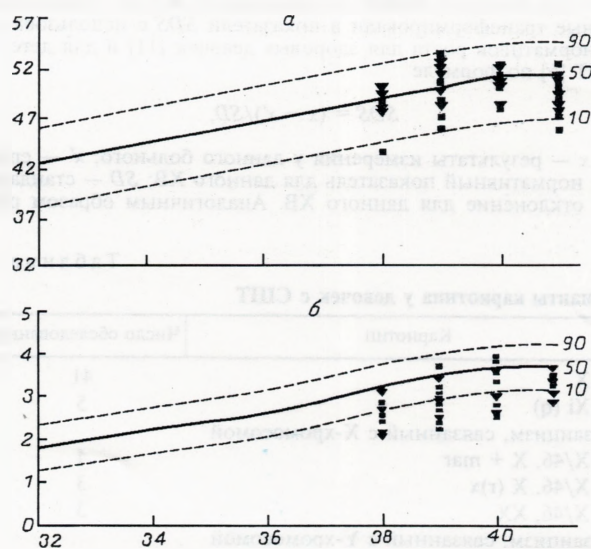


Рис. 1. Показатели длины тела (а) и массы тела (б) при рождении в случае доношенной беременности у девочек с СШТ.

По осям ординат: а — длина тела (в см), б — масса тела (в кг); по осям абсцисс — гестационный возраст (в нед).
Здесь и на рис. 2: треугольник — мозаичный кариотип; прямоугольник — кариотип 45, X.

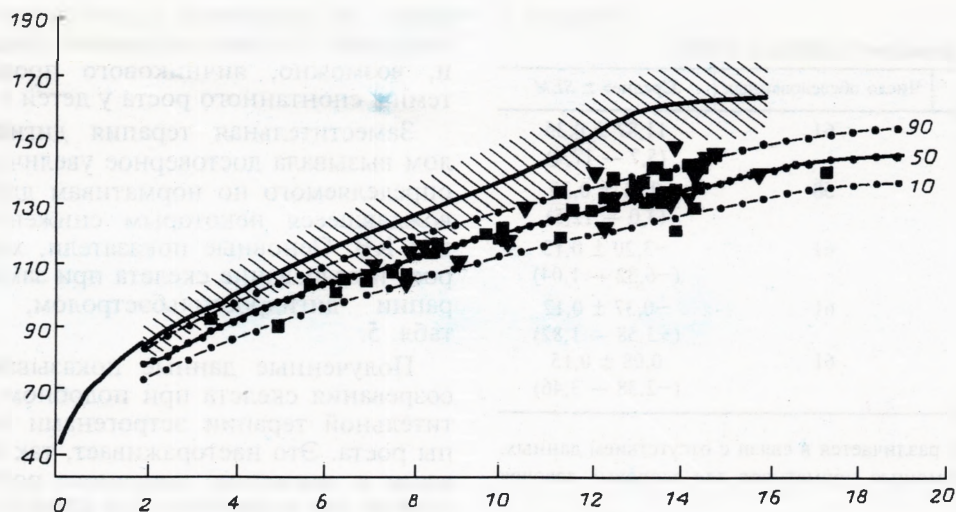


Рис. 2. Спонтанный рост у девочек с СШТ в зависимости от вариантов кариотипа.
По оси ординат — рост (в см); по оси абсцисс — возраст (в годах).

ле плацентарных) факторов (из наиболее известных следует отметить генетическую неполноценность плаценты [5]).

Влияние кариотипа на постнатальный рост при СШТ представлено на рис. 2. Данные приведены в сравнении с нормами роста для здоровых девочек, девочек с СШТ, а также в зависимости от вариантов кариотипа (45, X или мозаицизм). Различные варианты кариотипа (45, X или мозаицизм) не оказывали существенного влияния на показатели спонтанного роста у детей с СШТ ($p = 0,8$). Аналогичное мнение высказывают многие авторы [7, 9]. С другой стороны, существуют сообщения, подтверждающие более высокий конечный рост у детей с СШТ при делециях короткого или длинного плеча X-хромосомы (46, XXq1;

46, XXp- и особенно при кариотипе 46,XXq-) [14]. Подобные виды кариотипа в обследованной группе встречались у 6 девочек с СШТ. В 3 случаях (кариотип 45, X/46, Xiq ($n = 2$) и 46, XXdel(x)q2.21 ($n = 1$)) мы выявили самые высокие в группе показатели ПКР (160,9—163,5 см); в остальных случаях ($n = 3$) наличие изохромосомы (Xqi) сопровождалось развитием спонтанного пубертата и более низкими значениями ПКР (133,4—152,7 см). В связи с малочисленностью группы и отсутствием данных о конечном достигнутом росте мы не проводили более детального анализа этих интересных фактов.

Физикальный осмотр обследованных общей группы ($n = 61$) выявил достоверное ($r = -0,647$; $p < 0,01$) снижение роста по отношению к ХВ

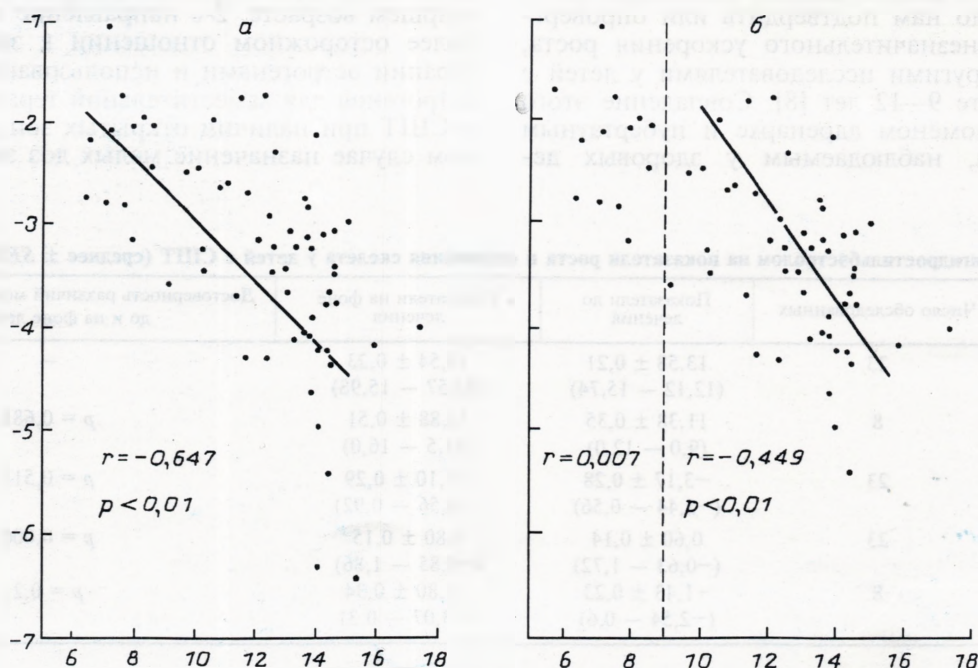


Рис. 3. Особенности роста (SDS роста) у детей с СШТ в зависимости от ХВ.

а — общая группа ($n = 61$); б — подгруппы с ХВ < 9 лет и ХВ > 9 лет. По осям ординат — SDS роста; по осям абсцисс — ХВ (в годах).

Таблица 4

Рост и физическое развитие у девочек с СШТ

Показатель	Число обследованных	Среднее $\pm$ SEM
ХВ, годы	61	11,87 $\pm$ 0,35 (5,7 — 17,4)
КВ, годы ¹	58	9,91 $\pm$ 0,30 (3,0 — 12,5)
SDS роста ²	61	-3,20 $\pm$ 0,13 (-6,32 — 1,04)
SDS роста ³	61	-0,37 $\pm$ 0,12 (-3,58 — 1,82)
SDS ИМТ	61	0,08 $\pm$ 0,15 (-2,38 — 3,46)

¹Число больных различается в связи с отсутствием данных.

²Рассчитан с помощью нормативов для здоровых девочек [11].

³Рассчитан с использованием нормативов роста для девочек с СШТ [8].

(рис. 3, а). Исследование методом "поперечного среза" показало, что снижение роста у детей с СШТ начинает быстро прогрессировать после 9-летнего возраста ($r = -0,449$; $p < 0,01$; рис. 3, б). Основные клинические данные, характеризующие рост и физическое развитие у девочек с СШТ, представлены в табл. 4.

Дальнейшее изучение особенностей роста в группе девочек с СШТ показало прогрессирующее снижение роста по отношению к ХВ. У девочек с СШТ младше 9 лет задержка роста составляла $-2,46 \pm 0,19$ SDS. Снижение роста становилось наиболее выраженным в пубертатном периоде ($-3,36 \pm 0,20$ SDS). Аналогичная динамика роста получена в зарубежных исследованиях при динамических ("продольных") и статичных (метод "поперечного среза" исследований [6, 8, 9]. Определенное ограничение во времени и вследствие этого использование статичного метода не позволило нам подтвердить или опровергнуть наличие незначительного ускорения роста, выявляемого другими исследователями у детей с СШТ в возрасте 9—12 лет [8]. Совпадение этого периода с феноменом адренархе и пубертатным скачком роста, наблюдаемым у здоровых де-

вочек, не исключает определенного влияния эндогенных половых стероидов (надпочечникового и, возможно, яичникового происхождения) на темпы спонтанного роста у детей с СШТ.

Заместительная терапия дигидростильбэстролом вызывала достоверное увеличение SDS роста, определяемого по нормативам для СШТ, сопровождавшееся некоторым снижением SDS роста для КВ. Основные показатели, характеризующие рост и созревание скелета при заместительной терапии дигидростильбэстролом, приведены в табл. 5.

Полученные данные показывают, что темпы созревания скелета при подобном режиме заместительной терапии эстрогенами опережают темпы роста. Это настораживает, так как может привести к снижению конечного роста. Назначение низких доз эстрогенов для коррекции роста у детей с СШТ привлекает своей патогенетической направленностью, доказанным стимулирующим рост влиянием эстрогенов и меньшей стоимостью терапии по сравнению с лечением гормонами роста. Снижение SDS роста для КВ под действием дигидростильбэстрола позволяет рекомендовать назначение эстрогенов при СШТ только с целью заместительной терапии гипогонадизма, начиная с низких доз (соответствующих дозе ЕЕ2 0,1 мкг/кг массы тела в сут). Таким образом, результаты настоящей работы позволяют рекомендовать 2 основных направления терапевтической тактики при назначении заместительной терапии эстрогенами у девочек с СШТ. 1-е — назначение заместительной терапии эстрогенами в более поздние сроки в пределах физиологичных норм. В этом случае назначение эстрогенов предпочтительнее сочетать с предварительным лечением гормоном роста, вызывающим нормализацию темпов физического развития у девочек с СШТ в периоде детства и дающим возможность начать заместительную терапию эстрогенами в более старшем возрасте. 2-е направление заключается в более осторожном отношении к заместительной терапии эстрогенами и использовании малых доз эстрогенов для заместительной терапии у девочек с СШТ при наличии открытых зон роста. В данном случае назначение малых доз эстрогенов по-

Таблица 5

Влияние терапии дигидростильбэстролом на показатели роста и созревания скелета у детей с СШТ (среднее $\pm$ SEM)

Показатель	Число обследованных	Показатели до лечения	Показатели на фоне лечения	Достоверность различий между показателями до и на фоне лечения ¹
ХВ, годы	23	13,58 $\pm$ 0,21 (12,12 — 15,74)	14,54 $\pm$ 0,23 (12,57 — 15,98)	—
КВ, годы ²	8	11,38 $\pm$ 0,35 (9,0 — 12,0)	12,88 $\pm$ 0,51 (11,5 — 16,0)	$p = 0,681$
SDS роста ³	23	-3,17 $\pm$ 0,28 (-5,44 — 0,56)	-3,10 $\pm$ 0,29 (-4,56 — 0,92)	$p = 0,511$
SDS роста ⁴	23	0,60 $\pm$ 0,14 (-0,63 — 1,72)	0,80 $\pm$ 0,15 (-0,85 — 1,86)	$p = 0,006$
SDS роста для КВ	8	-1,43 $\pm$ 0,23 (-2,54 — 0,6)	-1,80 $\pm$ 0,34 (-3,07 — 0,3)	$p = 0,2$

¹Достоверность различий определяли с помощью парного t -критерия Стьюдента.

²Число больных различается в связи с отсутствием данных.

³Рассчитан с помощью нормативов для здоровых девочек [11].

⁴Рассчитан с использованием нормативов роста для девочек с СШТ [6].

зволит снизить негативное влияние на прогноз конечного роста у детей с СШТ. При подборе индивидуальной дозы заместительной терапии эстрогенами у девочек с СШТ необходимо, чтобы темпы созревания скелета не опережали темпы роста, в связи с чем следует проводить динамическое определение *SDS* роста для ХВ вместо *SDS* роста для КВ.

Выводы

1. В российской популяции детей с СШТ кариотип 45, X выявляется у 69% детей; различные варианты мозаичного кариотипа, связанные с X-хромосомой (45, X/46, XX; 45, X/46, X(r)x — у 16%; различные варианты структурных нарушений X-хромосомы (изохромосома X (46, Xi(q)); делеции X хромосомы) — у 10%; мозаичные варианты кариотипа, связанные с Y-хромосомой (45, X/46, XY) — у 5%.

2. Низкие темпы роста у детей с СШТ выявляются на всех этапах развития, включая пренатальное. Снижение роста ($-0,95 \pm 0,11$ *SDS*) определяется уже при рождении и прогрессирует с возрастом (метод "поперечного среза"). У девочек с СШТ младше 9 лет задержка роста составляет $-2,46 \pm 0,19$ *SDS*. Снижение роста становится наиболее выраженным в пубертатном периоде ($-3,36 \pm 0,20$ *SDS*).

3. Показатели роста детей с СШТ в российской популяции не отличаются от европейских стандартов роста для детей с этим синдромом. Степень задержки роста не зависит от варианта кариотипа (45, X или различные варианты мозаицизма).

4. Отсутствие различий между данными спонтанного роста в российско группе детей с СШТ и европейскими нормами роста для детей с этим синдромом позволяет использовать европейские нормы при расчете показателя *SDS* роста, необходимого для более точной оценки отставания роста и эффективности различных видов терапии, стимулирующей рост у детей с СШТ в российской популяции.

5. При подборе индивидуальной дозы заместительной терапии эстрогенами у девочек с СШТ необходимо, чтобы темпы созревания скелета не опережали темпы роста, в связи с чем следует проводить динамическое определение *SDS* роста для ХВ вместе с *SDS* роста для КВ. Использование малых доз эстрогенов, снижающее негативное влияние на прогноз конечного роста, следует считать наиболее предпочтительным для заместительной терапии у девочек с СШТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбаха, Г. Кнаппе, В. Карола. — М., 1988.

2. Мазурин А. В., Воронцов И. М. Пропедевтика детских болезней. — М., 1985.
3. Нарушение полового развития / Жуковский М. А., Лебедев Н. Б., Семичева Т. В. и др. — М., 1989.
4. Albertsson-Wikland K., Wilton P., Ranke M. B. // Progress in Growth Hormone Therapy — 5 Years of KIGS / Eds M. B. Ranke, R. Gunnarsson. — Mannheim, 1994. — P. 77–87.
5. Hall J. S. // Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfield. — Amsterdam, 1991. — P. 9–13.
6. Lyon A. J., Preece M. A., Grant D. B. // Arch. Dis. Child. — 1985. — Vol. 60. — P. 932–935.
7. Naeraa R. W., Eiken M., Legarth E. G. // Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies / Eds M. B. Ranke, R. G. Rosenfield. — Amsterdam, 1991. — P. 113–116/
8. Ranke M. B., Pfluger H., Rosendahl W. // Eur. J. Pediatr. — 1983. — Vol. 141. — P. 81–88.
9. Ranke M. B. // Progress in Growth Hormone Therapy — 5 Years of KIGS / Eds M. B. Ranke, R. Gunnarsson. — Mannheim, 1994. — P. 190–205.
10. Rolland-Cachera M. F., Sempe M., Guillaud-Battaille M. // J. clin. Nutr. — 1982. — Vol. 36. — P. 178–184.
11. Tanner J. M., Whitehouse R. H., Takaishi M. // Arch. Dis. Child. — 1966. — Vol. 41. — P. 454–471.
12. Vanderschueren-Lodeweyckx M., Massa G., Maes M. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 122–126.
13. Walli R., Stetter T., Largo R. H. et al. // Helv. paediatr. Acta. — 1980. — Vol. 35. — P. 397–418.
14. Willson J. D., Foster D. W. Williams Textbook of Endocrinology. 8-th Ed. — Philadelphia, . — P. 766; 892; 894–895.

Поступила 17.11.95

Ye.B. Koledova, T.V. Semicheva, A.N. Tyulpakov, I.S. Yarovaya, V.A. Peterkova — THE SHERESHEVSKY-TURNER SYNDROME: SPONTANEOUS GROWTH AND GROWTH-PROMOTING EFFECTS OF ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY

Summary. Short stature and ovarian failure are typical features of Turner's syndrome (TS). Although growth in TS has been intensively studied, few data are available concerning the influence of different karyotypes and estrogen replacement therapy on the growth of TS patients. This paper presents the first results of studying the growth of TS patients in Russia. Sixty-one girls aged 5 to 17 with TS were examined. Auxological data included parental height (Ht), target Ht, predicted Ht (1), spontaneous Ht, Ht SDS (Tanner), Ht SDS TS (1), birth length, birth length SDS, and Ht SDS for BA before and after estrogen therapy. The diagnosis of TS was confirmed by identification of the karyotype from peripheral leukocytes. 45,X karyotype was detected in 69%, different types of mosaicism including X chromosome (45,X/46,XX; 45,X/46,X(r)x) in 16%, 46,Xi(q) and deletions of X chromosome in 10%; Y chromosome mosaicism (45,X/46,XY) in 5%. Estrogen replacement (didyrostilbestrol orally in a daily dose of 1.0 mg) was started at BA>11.0 years if no signs of spontaneous puberty were observed. The mean duration of estrogen therapy was 0.96 ± 0.15 years. A moderate growth delay was seen at birth (0.95 ± 0.11 Ht SDS). There was no correlation between birth length and parental height ($r=0.09$ for maternal and $r=-0.33$ for parental height, respectively). The degree of postnatal growth retardation negatively correlated with CA ($r=-0.647$; $p<0.01$). Short stature was particularly evident at CA>9.0 yrs (-2.46 ± 0.19 Ht SDS and -3.36 ± 0.20 Ht SDS, CA>9.0 yrs vs. CA>9.0 yrs, respectively). The karyotype (45,X or mosaicism) did not influence growth retardation either at birth (49.32 ± 0.28 cm vs. 48.61 ± 0.56 cm; $p=0.48$) or in the postnatal life ($p=0.8$). Estrogen appreciably accelerated the growth (0.60 ± 0.14 and 0.80 ± 0.15 Ht SDS TS, before vs. after estrogen, $p=0.006$), followed by a decrease of SDS for BA (-1.43 ± 0.23 vs. -1.80 ± 0.34 , $p=0.2$). Hence, spontaneous growth in Turner girls in Russia does not appreciably differ from European standards. Short stature progressed with age irrespective of the karyotype (45,X or mosaicism). Low estrogen doses, minimizing the unfavorable effects on BA maturation, are more appropriate for replacement therapy in TS.

© Н. П. ГОНЧАРОВ, 1996

УДК 612.616.31:577.175.61-07

Н. П. Гончаров

АНДРОГЕНЫ (ЛЕКЦИЯ)

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

Андрогены (греч. aner, andros — мужчина и genesis — происхождение) — соединения, обладающие свойствами мужского полового гормона тестостерона (Т). Т (андрост-4-ен-17 β -ол-3-он; мол. масса 288,41) является производным андростана.

В 1935 г. Лакер из 100 кг семенников быков впервые выделил 10 мг чистого вещества, которое он назвал тестостероном. Его биологическая активность оказалась в 10 раз выше таковой известного к тому времени андростерона. На основании ряда исследований было высказано предположение, что Т является 17-дигидропроизводным андростендиона. Вскоре гипотетическая структура Т была расшифрована и осуществлен его синтез. Это явилось прологом для синтеза десятков производных Т с заданными свойствами. Позже из различных биологических сред человека и животных было выделено большое количество естественных андрогенов, секретируемых семенниками и надпочечниками, а также продуктов их метаболизма, экскретируемых с мочой.

Биосинтез и метаболизм андрогенов

С помощью различных методов, в том числе химико-аналитических, радиоизотопных, хроматографических, перфузии семенников, исследуя продукты метаболизма, экскретируемые с мочой, удалось разработать принципиальную схему синтеза андрогенов. Аккумулируемый клетками Лейдига семенников эфир холестерина является источником образования андрогенов.

Стероидпродуцирующие железы, к которым относятся половые железы и надпочечники, имеют общее эмбриональное происхождение, формируясь из уrogenитального гребешка. В результате сложного процесса дифференцировки каждая железа специализируется на доминирующем синтезе андрогенов, эстрогенов или кортикостероидов. Характер стероидогенеза в них детерминирован набором различных ферментов. Определяющим моментом в биосинтезе является строгая последовательность реакции гидроксирования. Первоначально с участием фермента десмолазы происходит отщепление боковой цепи путем гидроксирования при 20-м или 22-м атоме углерода холестерина. В результате образуется прегненолон и изокапроновый альдегид. Дальнейшее гидроксирование стероидного ядра при 17, 21, 11, 18-м атоме углерода ведет к образованию разных по структуре стероидов. В основе всех этих реакций лежит общий механизм. Они требуют участия НАДФН, молекулярного кислорода и системы донора кислорода, включая цитохром P-450. Последний несет одну и ту же функцию во всех реакциях гидроксирования, однако его ферментная часть строго специфична для каждого субстрата и обозначается соответственно как P-450_{17 α} , P-450_{11 β} , P-450_{C21} и P-450_{C18}. В связи с тем что образование каждого фермента контролируется отдельным геном, качественные различия в образовании стероидов в семенниках, надпочечниках и яичниках проявляются на стадии дифференцировки желез, когда в них начинает синтезироваться в определенном соотношении весь набор ферментов цитохрома P-450. Образование Т в семенниках, как видно на рис. 1, идет как по $\Delta 4$ -пути (прегненолон $\rightarrow$ прогестерон $\rightarrow$ 17-гидроксипрогестерон $\rightarrow$ андростендион), так и по $\Delta 5$ -пути (прегненолон $\rightarrow$ 17-гидроксипрегненолон $\rightarrow$ дегидроэпиандростерон $\rightarrow$ андростендион). У человека, обезьян и ряда животных доминирующим путем является первый.

Образование андрогенов в клетках Лейдига находится под регулирующим контролем лютеинизирующего гормона (ЛГ), а у развивающегося плода — хорионического гонадотропина. Функционально это единая система гипофиз — семенники, которая в свою очередь регулируется гипоталамическим гонадолиберином. В основе ее саморегуляции лежит принцип отрицательной и положительной обратной связи, впервые открытый русским ученым М. М. Завадовским. Через механизмы отрицательной обратной связи Т уменьшает импульсный выброс гонадотропинов. В этом процессе принимают участие

также активные метаболиты Т дигидротестостерон и эстрадиол.

По современным представлениям, в системе регуляции имеется и механизм положительной обратной связи, где только эстрадиол, но не Т обеспечивает выброс ЛГ при определенных патофизиологических условиях, например при кастрации или гипогонадизме. Т обеспечивает ингибирующий эффект прежде всего на уровне гипоталамуса и в меньшей степени на гипофизарном уровне.

Кроме ЛГ, и другие факторы могут модулировать гормональный ответ клеток Лейдига. Например, гормон роста усиливает секрецию Т у мальчиков с дефицитом соматотропного гормона. Некоторые пептиды могут оказывать активирующее или ингибирующее влияние на секрецию Т. К ним относятся аргинин, вазопрессин, окситоцин, активин и β -эндорфин. Последний могут синтезировать семенники.

Образование андрогенов в основном по $\Delta 5$ -пути происходит также и в сетчатой зоне коры надпочечников. Их синтез частично контролируется аденокортикотропным гормоном гипофиза. В значительных количествах надпочечники вырабатывают дегидроэпиандростерон и в огромных количествах — его сульфатную форму. В незначительных количествах они образуют также Т, андростендион и 11 β -гидроксиандростендион. Последний могут синтезировать только надпочечники, так как фермент 11 β -гидроксилаза отсутствует в гонадах. В отличие от надпочечников семенники не секретируют сульфатную форму дегидроэпиандростерона. Дегидроэпиандростерон могут также синтезировать определенные структуры мозга животных и человека.

Метаболические превращения андрогенов происходят в основном в печени, а продукты их деградации выводятся главным образом с мочой в виде соединений серной или глюкуроновой кислоты. При этом 3 β -оксистероиды при участии сульфокиназы конъюгируются только с серной кислотой, а 3 α -ок-

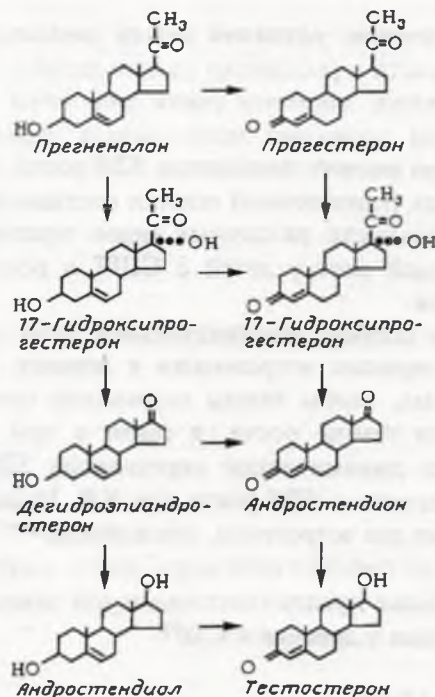


Рис. 1. Основные пути биосинтеза андрогенов в семенниках людей.

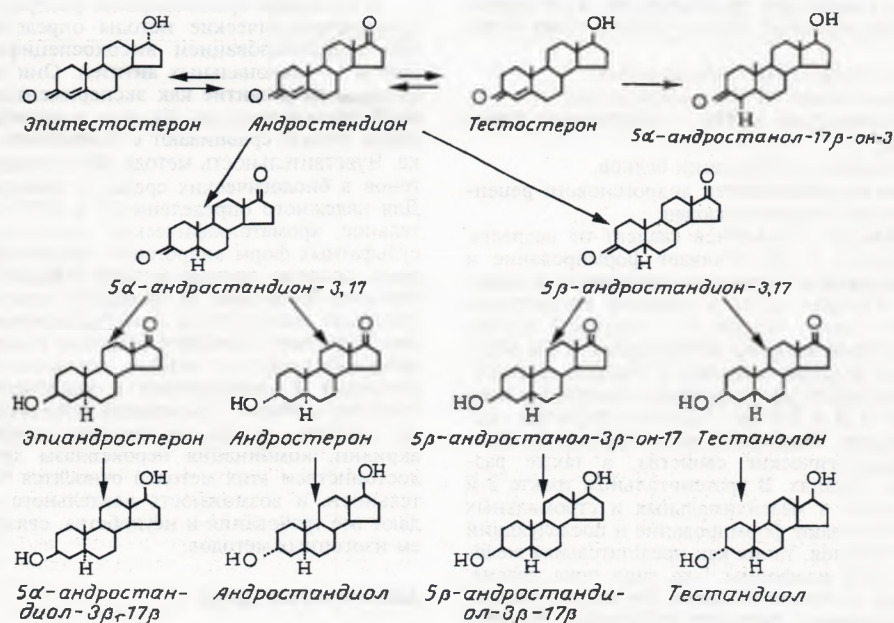


Рис. 2. Метаболизм андрогенов.

систероиды связаны преимущественно с глюкуроновой кислотой. Конъюгация обеспечивается глюкуронилтрансферазой. На рис. 2 показаны основные пути метаболизма андрогенов. Его направленность детерминирована реакцией восстановления в кольцо А и восстановления кетогруппы в 17-м положении. Ниже горизонтальной линии представлены основные метаболиты андрогенов. Их соотношение имеет существенные видовые, а у некоторых животных и половые различия. У человека оно зависит от функционального состояния печени, щитовидной железы и других факторов.

Кортикостероиды — кортизол и кортизон — также превращаются в андрогены и выводятся с мочой. К ним относятся 11β-оксиандростерон, 11β-оксиандростендион, 11-кетоандростерон, 11-окситестанолон, 11-кетотестанолон и адреностерон. Метаболиты Т имеют значительно меньшую андрогенную активность или лишены ее. Некоторые из них приобретают новые биологические свойства. Например, этиохоланолон оказывает пирогенное действие. В тканях-мишенях Т метаболизируется также в активные метаболиты — дигидротестостерон (ДГТ) и эстрадиол. Метаболиты с кетогруппой при 17-м атоме углерода объединяются понятием 17-кетостероиды (17-КС). Только 30% экскретируемых с мочой 17-КС являются продуктом превращения андрогенов семенников, остальные 70% имеют надпочечниковое происхождение. Определение 17-КС долгое время использовалось для оценки функции надпочечников и половых желез.

Секреция андрогенов

Метаболическая инактивация андрогенов и их экскреция компенсируются постоянной продукцией стероидов. Процессы синтеза и секреции Т протекают практически одновременно. В таблице представлен диапазон колебаний концентрации (в нмоль/л) андрогенов и их предшественников в периферической крови и в крови, оттекающей от семенника человека. В

наибольшем количестве семенники секретируют Т, затем андростендион, дегидроэпиандростерон и ДГТ. Доминирующим предшественником является 17α-гидроксипрогестерон.

В эксперименте на самцах обезьян с одномоментной селективной катетеризацией надпочечниковой и семенниковой вен определены количественные параметры продукции андрогенов. Семенники вырабатывают (из расчета нмоль/сут) Т — 70—90, андростендион — 17—35, ДГТ — 8—20. Надпочечники секретируют Т в 10 раз меньше, ДГТ — в сопоставимых количествах, андростендион в 10 раз больше, а продукция дегидроэпиандростерона достигает 12 мкмоль железой за сутки.

Основная часть Т (более 98%), поступающего в кровь общей циркуляции, связывается со специфическим транспортным белком — тестостерон-эстрадиолсвязывающим глобулином. Его синтез происходит в печени. На процесс связывания влияют эстрогены. Т связывается также и альбумином, хотя этот комплекс менее прочный, но он проникает через гематоэнцефалический барьер, тогда как комплекс с глобулином не проникает в мозг. Биологическое действие осуществляет свободный Т. Другой связывающий белок, называемый андрогенсвязывающим глобулином, содержится в жидкости семенных канальцев. Он обеспечивает высокую концентрацию Т внутри семенника, которая требуется для обеспечения процесса сперматогенеза. Этот белок отличается от глобулина крови как иммунологически, так и степенью родства к Т и ДГТ.

Уровень плазменного Т существенно снижается с возрастом только в случае сопутствующих заболеваний, однако уровень свободного Т у пожилых мужчин уменьшается. С возрастом содержание в крови ДГТ немного уменьшается, но его образование в ткани предстательной железы нарастает. Это является основной причиной развития гиперплазии и аденомы предстательной железы. У пожилых мужчин снижается чувствительность андрогеновых рецепторов тканей-мишеней к Т и ДГТ, исчезает суточный ритм М. Продукция надпочечникового андрогена — дегидроэпиандростерона прогрессивно снижается после 30 лет. Стресс, курение, неблагоприятные факторы внешней среды ингибируют продукцию Т.

Биологическое действие андрогенов

Андрогены обеспечивают прежде всего регуляцию развития, роста и функцию органов и тканей репродуктивной системы. Биологическое влияние андрогенов на ткани-мишени реализуется через специфические рецепторы и во многом определяется конфигурацией молекулы стероида. Последовательность происходящих реакций под действием Т выглядит следующим образом:

- проникновение свободного Т в клетку;
- образование комплекса Т + рецептор;
- трансформация комплекса в форму, способную связываться ядерным акцептором;
- связывание с хроматиновым акцептором;

Концентрация (в нмоль/л) стероидов в крови

Стероид	Периферическая кровь	Вена сперматика
Прегненолон	1,9 — 10,1	5,3 — 91,6
17-Гидроксипрегненолон	1,2 — 11,4	3,3 — 65,0
Прогестерон	0,6 — 1,9	2,2 — 22,0
17α-Гидроксипрогестерон	1,5 — 8,8	84,1 — 621
Дегидроэпиандростерон	9,0 — 37,1	26,7 — 183
Дегидроэпиандростерон сульфат	1054 — 2773	1449 — 3027
Андростендион	4,5 — 10,5	46,0 — 238
Т	11,8 — 21,8	737 — 1630
ДГТ	2,7 — 9,6	—

— избирательная инициация транскрипции специфических мРНК и координированный синтез транспортных и рибосомных РНК;

- процессинг первичных РНК-транскриптов;
- транспорт определенных мРНК в цитоплазму;
- трансляция поступающих мРНК и обеспечение повышенного синтеза белка;
- посттрансляционные модификации белков.

В настоящее время клонирован ген андрогенового рецептора, который всесторонне охарактеризован.

Биологические эффекты андрогенов зависят от возраста. В эмбриональный период Т обеспечивает формирование и развитие семенных пузырьков, придатка семенников и семявыводящего протока. Процесс роста и развития предстательной железы, полового члена, мошонки и наружной уретры контролирует ДГТ, который является метаболитом Т. Он образуется непосредственно в тканях-мишенях с участием фермента 5 α -редуктазы. В настоящее время доказано наличие у млекопитающих изоформ (1-й и 2-й тип) данного фермента, кодируемых разными генами. Изоформы имеют различные биохимические и фармакологические свойства, а также разное распределение в тканях. В уrogenитальном тракте 2-й тип фермента содержится в мезенхимальных и стромальных клетках, которые обеспечивают формирование и последующий рост репродуктивных органов, таких как предстательная железа. Физиологическая роль изоформы 1-го типа пока неясна. Она обнаружена в коже и печени человека. Во время пубертации андрогены обеспечивают развитие вторичных половых признаков, голосового аппарата, стимулируют рост (за счет повышения секреции гормона роста и усиления продукции инсулиноподобного ростового фактора I).

Андрогены необходимы для нормальной половой функции. Т инициирует и поддерживает процесс сперматогенеза, либидо и спонтанные эрекции. Он не влияет на эрекции, обусловленные визуальными стимулами. Кроме этого, для взрослого организма андрогены необходимы для поддержания вторичных половых признаков, кроветворения, мышечной и костной ткани. Они оказывают генерализованное анаболическое действие на белковый обмен (задержка азота, увеличение массы тела, суммарной массы поперечнополосатой мускулатуры и нарастание ее силы). В печени андрогены влияют на синтез различных сывороточных белков, стимулируют выработку почками эритропоэтина. Андрогены оказывают прямое действие на стволовые клетки системы кроветворения. Они стимулируют формирование кости, ее плотность, обеспечивают созревание остеобластов и хондроцитов.

Андрогены участвуют в дифференцировке мозга. В их отсутствие его развитие идет по женскому типу. Они влияют на те участки мозга, которые контролируют циклическую регуляцию секреции гонадолиберина гипоталамусом и половое поведение. Т в этом случае действует опосредованно, через ДГТ и эстрадиол, которые образуются из него с участием 5 α -редуктазы и ароматазы в специфических нейронах гипоталамуса. ДГТ, вводимый экзогенно, не воспроизводит эффектов Т, так как его молекула не подвергается ароматизации. Мозг эмбрионов обоего пола защищен от высокого уровня эстрогенов в крови матери α -фетопroteinом, обладающим огромной емкостью для связывания эстрогенов.

У низших животных существует прямая корреляция между уровнем Т и агрессивным поведением. У человека такая связь не доказана.

Недостаточная продукция андрогенов приводит к развитию различных форм гипогонадизма, а избыточная — разных типов гиперандрогении.

Методы определения андрогенов

Для определения содержания андрогенов используют биохимические, химические и радиоиммунологические методы. В течение длительного времени единственным возможным подходом к оценке уровня андрогенов был биологический метод. Их биологическую активность определяли по росту гребня молодых петушков и кастрированных петухов, по массе предстательной железы и семенных пузырьков у неполовозрелых или кастрированных крыс и мышей. С домашю этого метода тестируют андрогенную активность вновь синтезированных андрогенов, сравнивая ее с активностью Т.

Решающую роль в понимании синтеза и метаболизма андрогенов сыграли химические методы, включая все варианты хроматографии (бумажная, колоночная, тонкослойная, газожидкостная с масс-спектрометрией и высокоэффективная жидкостная хроматография). Они до сих пор остаются важными приемами для изучения метаболизма андрогенов. Метод определения 17-КС сыграл большую роль в диагностике гормональных нарушений надпочечников и семенников.

В последнее время широкое распространение получили радиоиммунологические методы определения уровня андрогенов с использованием высокоспецифических поликлональных и моноклональных антител. Они оказали определяющее влияние на развитие как экспериментальной, так и клинической эндокринологии. Их роль в развитии современной медицины ученые сравнивают с появлением телескопа в XVII веке. Чувствительность метода обеспечивает определение андрогенов в биологических средах в пикограммовых количествах. Для надежного определения Т и ДГТ требуется их предварительное хроматографическое разделение; для определения сульфатных форм андрогенов, например дегидроэпандростерона, созданы прямые методы иммуноанализа без предварительного сольволиза. В последнее десятилетие созданы альтернативные неизотопные иммунологические методы определения гормонов. Наиболее широкое распространение получили иммуноферментные методы, люминесцентные, методы специфической флюоресценции и усиленной люминесценции. В качестве меченого компонента используются пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза, европий, люминол, изолюминол или акридин, комбинация пероксидазы хрена с люминолом. К достоинствам этих методов относятся их высокая производительность и возможность длительного использования. Отпадают все требования и неудобства, связанные с использованием изотопных методов.

Аналоги тестостерона

Т очень быстро инактивируется в печени и поэтому имеет ограниченное значение для перорального применения в качестве заместительной терапии при различных формах гипогонадизма. С этой целью были синтезированы аналоги Т с более длительным биологическим действием. Практически все они являются эфирами Т. К ним относятся тестостерона пропионат, тестостерона энантат, который оказывает более длительное, но более продолжительное действие. При парентеральном введении он обеспечивает гормональный эффект в течение 2—3 нед. В последнее время синтезирован новый эфир Т — тестостерона буиклат. 1 инъекция масляного раствора стероида поддерживает уровень Т в крови в пределах нормальных колебаний в течение 3 мес. Ведутся работы по использованию пролонгированных андрогенов в комбинации с прогестинами для подавления фертильности, которая достигается ингибированием сперматогенеза при сохранении либидо. Из пероральных производных Т используют метилтестостерон, однако по активности он уступает эфирам Т. Назначают препараты при половом недоразвитии, мужском климактерическом состоянии и связанных с ним сердечно-сосудистых и нервных расстройствах. Следует помнить о гепатотоксическом действии ряда производных Т.

Антиандрогены

Естественным антагонистом андрогенов является прогестерон. Некоторые его производные имеют еще более выраженное влияние. Антиандрогены, конкурируя за связь с андрогеновыми рецепторами, противодействуют эффектам Т и ДГТ в тканях-мишенях. Наиболее активным антиандрогеном является ципротеронацетат. Он применяется для лечения гирсутизма, некоторых маскулинизирующих синдромов, а также для лечения аденомы и рака предстательной железы. К более слабым антиандрогенам относятся спиронолактон и препарат нестероидной природы флутамид. В последнее время синтезирован и получил распространение в клинике новый антиандроген, специфический блокатор 5 α -редуктазы финастерид, или проскар. Препарат, являясь производным стероидов андростанового ряда, избирательно блокирует 5 α -редуктазную активность и тем самым снижает образование ДГТ из Т. Он практически не связывается андрогеновыми рецепторами. Успешно применяется для лечения гиперплазии предстательной железы.

Анаболические стероиды

Т оказывает выраженное анаболическое действие и является самым мощным естественным анаболическим гормоном. Поэтому снижение его продукции, обусловленное гипогонадизмом, кастрацией, сопровождается нарушением белкового обмена, атрофией скелетной мускулатуры, ожирением, развитием остеопороза. Однако применению Т как анаболика препятствует его сильное андрогенное действие. В последние годы получены производные Т с усиленными анаболическими свойствами и маловыраженной андрогенной активностью. Они получили название анаболических стероидов. К ним относятся метандростенолон (синонимы: дианабел, неробол),

феноболин (синонимы: нероболил, туринабол), ретаболил (синоним: туринабол-депо), силаболин, метиландростендиол (синоним: метандриол).

Основным показанием к применению анаболических стероидов является нарушение белкового обмена (кахексия различного генеза, тяжелые травмы, ожоги, инфекционные и другие заболевания, сопровождающиеся потерей белка). Их применяют при остеопорозе, обширных пластических операциях на костях, при миопатиях и прогрессирующей мышечной дистрофии, при хронических заболеваниях почек и легких. Анаболические стероиды назначают при задержке роста, хронической недостаточности надпочечников, диабетических ангиопатиях, адипозогенитальной дистрофии, гипопизарной карликовости и др. Анаболические стероиды увеличивают фибринолиз и уровень антитромбина III. Положительное влияние анаболических стероидов на спортивные результаты научно не доказано.

ЛИТЕРАТУРА, РЕКОМЕНДУЕМАЯ ПО ДАННОМУ ВОПРОСУ

Гончаров Н. П., Каця Г. В., Асо Т. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1978. — № 1. — С. 98—102.

Клиническая эндокринология: Руководство / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.

Tenpermen D., Tenpermen X. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. — М., 1989. — С. 177.

Хефتمان Э. Биохимия стероидов: Пер. с англ. — М., 1972. — С. 118.

Burger H., de Kretser D. (Eds). The Testis. — New York, 1951. David V. // International Congress on Hormone Steroids, 9-th: Proceedings. — Dallas, 1994. — P. 40.

Ewing L. L., Zirkin B. // Recent Prog. Horm. Res. — 1983. — Vol. 39. — P. 599.

Forest M. G. // Horm. Res. — 1983. — Vol. 18. — P. 59.

Griffin J. E., Wilson J. D. // Williams Textbook of Endocrinology, 7-th Ed. / Eds J. D. Wilson, D. W. Foster. — Philadelphia, 1985.

Jung M. H., Supakar P. C. et al. // International Congress on Hormonal Steroids, 9-th: Proceedings. — Dallas, 1994. — P. 105.

De Kretser D. M., Burger H. G., Hutson J. M. (Eds). The Pituitary and Testis. — New York, 1983.

Snyder P. J. // Ann. Rev. Med. — 1984. — Vol. 35. — P. 207.

de la Torre B. Quantitative Clinical Studies on Adrenocortical and Testicular Steroid in Adult Human Males. — Stockholm, 1982. — P. 26.

Vermeulen A. // Norm. Res. — 1983. — Vol. 18. — P. 37.

Поступила 09.01.96

◆ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ САМОКОНТРОЛЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.43:364.464

Г. А. Мельниченко, В. А. Черноглов, М. Г. Павлова

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫХ РАССТРОЙСТВАХ (ШКОЛА БОЛЬНОГО)

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Большинство заболеваний гипоталамуса и гипофиза встречается относительно редко, в связи с чем не только больные, но и многие врачи плохо знакомы с их проявлениями, методами диагностики, тактикой лечения, а самое главное, с методами реабилитации (в том числе и психологической). Невысокая частота встречаемости подобного рода заболеваний, однако, не умаляет значимости проблем, встающих перед конкретным больным.

В настоящее время созданы и активно функционируют школы по обучению методам самоконтроля больных с сахарным диабетом, рядом других хронических заболеваний. Назрела необходимость создания подобных школ для больных с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями, поскольку грамотное проведение заместительной терапии, в которой нуждается подавляющее большинство пациентов после проведения различных вмешательств на гипофизе, значительно повышает качество их жизни. А если принять во внимание, что возраст большинства больных не превышает 40 лет, то значение подобных школ, а также необходимость создания всесторонней системы реабилитации данных больных, становятся очевидны.

Школы для больных с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями уже созданы и успешно функционируют в Западной Европе, в частности в Великобритании. Эти школы помогают больным с болезнью Иценко—Кушинга, пролактиномами, акромегалией, несхарным диабетом, гипофизарным нанизмом, пангипопитуитаризмом. Во время занятий больные знакомятся с анатомо-физиологическими особенностями гипоталамо-гипофизарной системы, ее связью с периферическими эндокринными железами, им разъясняют основные клинические проявления их заболевания, методы его диагностики и лечения. Больным рассказывают о значении некоторых терминов, применяемых лечащими врачами при описании их заболевания, а также о возможных побочных эффектах принимаемых ими лекарственных препаратов.

Наша статья адресована в первую очередь пациентам, имеющим различные расстройства гипоталамо-гипофизарной системы, а также их родственникам и друзьям. Однако мы надеемся, что целый ряд специалистов (эндокринологов, хирургов, гинекологов), вплотную занимающихся проблемами диаг-

ностики, лечения и реабилитации пациентов с заболеваниями гипоталамуса и гипофиза, заинтересуются настоящей публикацией.

В данной статье используются материалы, разработанные Эндокринологическим научным обществом Великобритании.

Прежде чем рассказать о строении и функциях гипоталамо-гипофизарной системы в норме и при патологии, мы хотели бы познакомить наших читателей с терминами, которые будут встречаться в данном пособии.

Словарь для больных с заболеваниями гипофиза

Адреналэктомия — хирургическая операция по удалению надпочечников.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) — гормон гипофиза, дающий "команду" надпочечникам вырабатывать кортизол (см. раздел "Заместительная терапия при заболеваниях гипофиза" и "Болезнь Иценко—Кушинга").

Акромегалия — заболевание, при котором опухоль гипофиза вырабатывает избыточное количество гормона роста (см. раздел "Акромегалия").

Аменорея — отсутствие менструальных кровотечений более 6 мес.

Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин) — гормон, дающий "сигнал" почкам уменьшить образование мочи.

Болезнь Иценко—Кушинга — заболевание гипофиза, при котором наблюдаются симптомы гиперкортизолизма.

Вазопрессин — см. Антидиуретический гормон.

Высокорослость — см. Гигантизм.

Галакторея — выделение молока из грудных желез, не связанное с беременностью и кормлением грудью.

Гигантизм — состояние, наступающее у детей вследствие избытка в крови соматотропного гормона (СТГ, гормона роста), что приводит к чрезмерному росту.

Гидрокортизон (кортизол) — природный гормон коры надпочечников. Так же называется лекарственный препара-

рат, используемый для лечения надпочечниковой недостаточности.

Гиперкортицизм (гиперкортизолизм) — избыточная выработка кортизола.

Гиперпролактинемия — избыточная выработка пролактина (см. раздел "Пролактинома").

Гипонатриемия — состояние, при котором наблюдаются нехватка натрия в крови и повышенная "разбавленность" крови, что ведет к головным болям и общему плохому самочувствию. Такое состояние при несахарном диабете означает неправильную дозу адиуретина; в этом случае необходимо обратиться к врачу.

Гипопитуитаризм — недостаточная выработка гипофизом своих гормонов (см. раздел "Заместительная терапия").

Гипотиреоз — недостаточная функция щитовидной железы, иногда отмечающаяся при заболевании гипофиза (см. раздел "Заместительная терапия").

Гипофиз — железа размером с горошину, располагающаяся в специальном костном ложе, именуемом турецким седлом.

Гонадотропины — собирательное название лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофиза, стимулирующих яичники и яички.

Гонады — половые железы (яичники у женщин и яички у мужчин), участвующие в процессе размножения.

Гормон роста (соматотропный гормон) — гормон гипофиза, влияющий на скорость роста и выделяющийся преимущественно во сне (см. раздел "Акромегалия").

Гормонально-неактивная опухоль — опухоль, не вырабатывающая гормонов.

Десмопрессин, адиуретин — коммерческое название лекарств, используемых для заместительной терапии при нехватке антидиуретического гормона (см. раздел "Заместительная терапия").

ДДАВП — исходное название десмопрессина (капель и таблеток).

Доброкачественная опухоль — нераковое образование.

Карликовость (низкорослость) — часто развивается вследствие недостаточной выработки гормона роста (см. раздел "Заместительная терапия").

Кортизол — один из гормонов надпочечников, регулирующий ряд функций организма и являющийся особо важным в период заболеваний и стресса.

Надпочечники — железы внутренней секреции, располагающиеся над почками и вырабатывающие различные гормоны, в том числе кортизол и адреналин.

Несахарный диабет — заболевание, развивающееся из-за нехватки антидиуретического гормона, при котором наблюдаются сильная жажда и обильное мочеиспускание (см. раздел "Несахарный диабет").

Остеопороз — истончение костей, связанное с недостатком или избытком ряда гормонов, что приводит к повышению риска переломов.

Парлодел — лекарство для лечения гиперпролактинемии и акромегалии.

Прогестерон — женский половой гормон, образуемый желтым телом яичников.

Пролактин — так называемый "молочный гормон", основная функция которого заключается в стимуляции молочных желез к выделению молока после родов. Этот гормон имеется и у мужчин, но его функция у них до конца неясна.

Пролактинома — опухоль гипофиза, выделяющая пролактин; различают микропролактиномы (диаметром менее 10 мм) и макропролактиномы (диаметром более 10 мм) (см. раздел "Пролактинома").

Радиотерапия — лечение с помощью рентгеновских лучей.

Синдром Иценко—Кушинга — состояние, при котором наблюдаются симптомы гиперкортизолизма вследствие причин, не зависящих от гипофиза.

Тестостерон — основной половой гормон мужчин, вырабатываемый яичками.

Тиреотропный гормон (ТТГ) — гормон гипофиза, который стимулирует щитовидную железу к образованию тироксина (см. раздел "Заместительная терапия").

Тироксин — гормон, образующийся в щитовидной железе.

Тиротропин — тиреотропный гормон.

Транссфеноидальный доступ — метод операции на гипофизе путем разреза в области резцов за верхней губой или через нос.

Щитовидная железа — железа, располагающаяся на шее непосредственно под гортанью.

Эндокринная система — система желез внутренней секреции, расположенных в различных частях тела и вырабатывающих гормоны, регулирующие функции организма.

Эндокринолог — врач, занимающийся диагностикой и лечением заболеваний эндокринной системы.

Эстрогены — женские половые гормоны, вырабатываемые яичниками.

I. Строение и функции гипоталамо-гипофизарной системы в норме

Гипофиз является очень важной железой внутренней секреции, поскольку, будучи "дирижером эндокринной системы", он контролирует деятельность большинства периферических эндокринных желез, таких как щитовидная железа, надпочечники, половые железы (яичники и яички). Гипофиз находится на основании головного мозга, располагаясь в костном ложе, именуемом турецким седлом. Контроль за функцией гипофиза осуществляет специальная часть головного мозга, называемая гипоталамусом (подбугорьем). Специалисты объединяют гипофиз и гипоталамус в единую систему, носящую название гипоталамо-гипофизарной системы. Гипофиз делится на 2 основные части. 1-я — аденогипофиз — объединяет переднюю и среднюю доли гипофиза, которые секретируют тропные гормоны (эти гормоны управляют деятельностью периферических желез внутренней секреции и координируют ее). 2-я часть — нейрогипофиз, или задняя доля. В нее поступают гормоны гипоталамуса (вазопрессин, или антидиуретический гормон, и окситоцин), выделяющиеся далее в кровь.

Если гипофиз функционирует нормально, он выделяет в кровь целый ряд гормонов. Аденогипофиз секретирует: 1) аденокортикотропный гормон (АКТГ), стимулирующий работу надпочечников (желез внутренней секреции, расположенных над верхним полюсом почек). Под воздействием АКТГ надпочечники вырабатывают кортизол, необходимый человеку для нормальной жизни и адаптации к стрессовым ситуациям; 2) гонадотропины, обеспечивающие развитие вторичных половых признаков и размножение посредством воздействия на половые железы. В передней доле гипофиза вырабатывается 2 гонадотропина — лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны. У женщин эти гормоны контролируют процесс созревания яйцеклеток, а также оказывают влияние на становление и поддержание нормального менструального цикла и зачатие. У мужчин ЛГ стимулирует выработку мужского полового гормона тестостерона, а ФСГ влияет на образование спермы; 3) гормон роста, или соматотропный гормон (СТГ), который в детском возрасте обеспечивает нормальный рост ребенка, а у взрослых отвечает за целый ряд жизненно важных функций, в том числе за энергетический обмен; 4) пролактин, стимулирующий выработку молока молочными железами. В норме его уровень значительно возрастает в период беременности и вскармливания грудью; 5) тиреотропный гормон (ТТГ), стимулирующий деятельность щитовидной железы, гормоны которой контролируют целый ряд жизненно важных функций, в том числе работу сердца и метаболизм (обмен веществ и энергии).

В нейрогипофиз из гипоталамуса поступают следующие гормоны: 1) антидиуретический гормон (или вазопрессин), регулирующий количество выпиваемой жидкости и выделяемой почками мочи; 2) окситоцин, который необходим для нормального сокращения матки во время родов, а также для кормления ребенка грудью.

В следующем номере мы остановимся на том, как проявляется недостаток различных гормонов гипофиза, а также на основных моментах лечения подобных состояний.

Поступила 26.12.95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 612.621.31.083/.084

Е. Н. Карева, В. П. Федотов, В. М. Ржесников, Е. В. Соловьева, Е. В. Покровская

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИСТРАНОЛА С РЕЦЕПТОРАМИ ЭСТРАДИОЛА И ПРОГЕСТЕРОНА В ЦИТОЗОЛЕ МАТКИ КРЫС *IN VITRO* И *IN VIVO*

Эндокринологический научный центр РАМН, Российский государственный медицинский университет, Москва

Направленный поиск веществ с выраженной эстрогенной активностью привел к созданию соединения, синтезированного в Эндокринологическом научном центре РАМН, — 11 β -нитроокси-9 α -гидрокси-этинилэстрадиол-диацетата, получившего название "нистранол" [5, 6]. Изучению влияния нового эстрогена на связывание эстрадиола и прогестерона в тканях матки крыс посвящена данная работа.

Исследование способности новых эстрогенов конкурировать с эстрадиолом за связывание в тканях органов-мишеней *in vitro* и влиять на связывание эстрадиола и прогестерона *in vivo* дает возможность более эффективного скрининга эстрогенов, чем использование только классического метода *in vitro* [4].

Материалы и методы

Влияние нистранола на связывание эстрадиола и прогестерона в цитозольной фракции тканей матки крыс изучено на 72 крысах-самках массой 120–140 г, по 6 животных в каждой из исследуемых групп. Масляный раствор нистранола в дозе 0,1–1 мг/кг вводили внутривентриально на 7-й день после овариэктомии по методу Я. Д. Киршенבלата [3]. В качестве контроля служили животные, которым вводили чистый растворитель. Эвтаназию животных проводили под эфирным наркозом через 24 ч после инъекции препаратов.

Очищенные от жировой и соединительной ткани матки гомогенизировали в жидком азоте. Выделение цитозольной фракции и определение влияния препаратов на связывание эстрадиола и прогестерона в тканях матки крыс осуществляли по методу Л. С. Бассалык [1]. Белок определяли по методу О. Lowry [8]. Для статистической обработки данных эксперимента использовали непараметрический *U*-критерий для непарных совокупностей Вилкоксона—Манна—Уитни [2].

Влияние эстрадиола, этинилэстрадиола и нистранола на связывание эстрадиола в цитозольной фракции тканей матки крыс через 1, 6, 24 и 48 ч после их однократного введения изучено на 100 неполовозрелых самках крыс массой 40–45 г методом лигандного обмена [7].

Способность нистранола конкурировать с эстрадиолом за связывание в цитозольной фракции тканей матки крыс *in vitro*

изучали, используя метод конкурентного анализа [4]. В опытах использованы матки неполовозрелых крыс массой тела 35–40 г. Показатель относительной конкурентной способности (ОКС) нистранола вычисляли как процентное соотношение между молярными концентрациями 17 β -эстрадиола и конкурента, при которых [2, 4, 6, 7-³N]-эстрадиол вытесняется из связи с его цитозольными рецепторами на 50%.

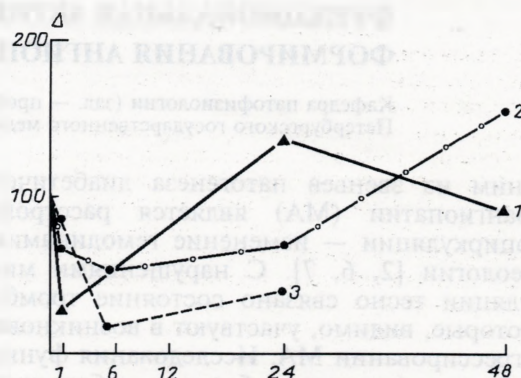
Результаты и их обсуждение

Данные о влиянии эстрадиола, этинилэстрадиола и нистранола на связывание эстрадиола и прогестерона (в фмоль/мг белка) в тканях матки крыс через 24 ч после однократного введения в дозе 0,1 мг/кг массы тела животного представлены в табл. 1. Показано, что однократное введение нистранола снижает в 2 раза уровень рецепторов эстрадиола в ткани матки. В то же время введение эстрадиола в дозе 0,1 мг/кг увеличивает содержание его рецепторов в цитозоле тканей матки в 3,2 раза.

Таким образом, нистранол действует на связывание эстрадиола в цитозольной фракции тканей матки подобно этинилэстрадиолу и противоположно эстрадиолу.

Нистранол, этинилэстрадиол и эстрадиол в изученных дозах увеличивали связывание прогестерона через 24 ч после однократного введения. Более выраженное влияние на этот показатель оказали этинилэстрадиол и нистранол, которые увеличивали его в 1,8 раза, тогда как эстрадиол — в 1,5 раза.

Данные о влиянии нистранола, эстрадиола и этинилэстрадиола на связывание эстрадиола в ци-



Влияние нистранола (0,1 мкг), эстрадиола (0,5 мкг) и этинилэстрадиола (0,1 мкг) на связывание эстрадиола в цитозольной фракции тканей матки неполовозрелых самок крыс через 1, 6, 24 и 48 ч после однократного введения.

По оси ординат — влияние эстрадиола (1), этинилэстрадиола (2) и нистранола (3) на связывание эстрадиола в цитозольной фракции ткани матки (в % от среднего значения в контрольной группе); по оси абсцисс — время после инъекции (в ч).

Таблица 1
Влияние эстрадиола, этинилэстрадиола и нистранола на связывание эстрадиола и прогестерона в цитозольной фракции тканей матки крыс (в фмоль/мг белка)

Вводимое соединение	Связывание	
	эстрадиола	прогестерона
Растворитель	43,8 ± 15,3	132,6 ± 16,1
Эстрадиол (0,1)	140,2 ± 35,4*	204,2 ± 37,2*
Этинилэстрадиол (0,1)	30,0 ± 9,5*	239,7 ± 52,8*
Нистранол (0,1)	18,4 ± 8,3*	235,8 ± 57,6*

Примечание. Доза всех вводимых соединений составляла 0,1 мг/кг. * — достоверное отличие от контроля при $p < 0,05$.

Таблица 2

ОКС эстрадиола, этинилэстрадиола и нистранола

Соединение	ОКС
Эстрадиол	100,0
Этинилэстрадиол	150,0 ± 16,8
Нистранол	0,2 ± 0,01

тозольной фракции тканей матки неполовозрелых самок крыс через 1, 6, 24 и 48 ч после однократного введения представлены на рисунке. Через 1 ч после введения эстрадиола и этинилэстрадиола связывание меченого эстрадиола снижается на 75 и 25% соответственно, через 6 ч после введения этинилэстрадиола и нистранола этот показатель снижается на 50 и 80% соответственно. Связывание эстрадиола после введения нистранола и этинилэстрадиола не восстанавливается за 24 ч, тогда как после введения эстрадиола к этому сроку оно возрастает почти в 2 раза. Показанная ранее [5, 6] высокая утеротропная активность нистранола может быть обусловлена его способностью увеличивать скорость транслокации гормон-рецепторных комплексов в ядро, что также объясняет низкую концентрацию цитозольных рецепторов эстрадиола в тканях матки крыс, получавших нистранол.

Критерием способности нистранола конкурировать с эстрадиолом за связывание в цитозольной фракции тканей матки крыс *in vitro* служит показатель ОКС нистранола, представленный в табл. 2. Полученные результаты показали, что нистранол практически не конкурирует с эстрадиолом за связывание с его цитозольными рецепторами в отличие от этинилэстрадиола, моонитратом диоксипроизводного которого он является.

Выводы

1. Отсутствие у нистранола способности конкурировать с эстрадиолом *in vitro* и наличие выра-

женного влияния на связывание эстрадиола и прогестерона в цитозольной фракции *in vivo* наряду с выраженным утеротропным эффектом вероятно связано с превращением нистранола в организме в активный(е) метаболит(ы).

2. При изучении потенциальных лекарственных препаратов с эстрогенной активностью необходимо использовать сочетание методов исследования *in vivo* и *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бассалык Л. С. Рецепторы стероидных гормонов. — М., 1987. — С. 198—203.
2. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л., 1978. — С. 72—75.
3. Кириенко Я. Д. Практикум по эндокринологии. — М., 1969. — С. 139—141.
4. Покровская Е. В., Иваненко Т. И. // Пробл. эндокринол. — 1981. — № 6. — С. 66—70.
5. Ржезников В. М., Иваненко Т. И., Покровская Е. В., Федотов В. П. // Хим.-фарм. журн. — 1986. — № 9. — С. 1057—1061.
6. Ржезников В. М., Иваненко Т. И., Федотов В. П. // Пат. 1202250 РФ, 1993.
7. Katzenellenbogen J. A., Johnson H. J., Carlson K. E. // Biochemistry. — 1973. — Vol. 12. — P. 4092—4093.
8. Lowry O. U. et al. // Anal. Biochem. — 1977. — Vol. 83, № 2. — P. 346—356.

Поступила 22.11.95

Ye.N. Kareva, V.P. Fedotov, V.M. Rzhiznikov, Ye.V. Solovyova, Ye.V. Pokrovskaya — INTERACTION OF NISTRANOL WITH ESTRADIOL AND PROGESTERONE RECEPTORS IN THE RAT UTERUS CYTOSOL *IN VITRO* AND *IN VIVO*

Summary. Interactions between nistranol and estradiol and progesterone receptors in the cytosol fraction of the uterine tissue of oophorectomized rats and the relative competitive capacity of nistranol have been studied 24 h after a single injection of the drug. The results demonstrate the effects of nistranol on estradiol and progesterone binding. Nistranol boosting of uterine growth in rats is explained by its capacity to accelerate the translocation of hormone-receptor complexes into the nucleus. Investigations of the capacity of new estrogens to compete with estradiol for binding in the tissues of target organs *in vitro* and affect estradiol and progesterone binding *in vivo* permit a more effective screening of estrogens than use of only the classical *in vitro* method.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-06:616.61-005-092.9]-076.4

С. А. Шестакова, М. Л. Степанян, В. А. Титова, Н. В. Бойкова

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ В РАННИЕ СРОКИ ФОРМИРОВАНИЯ АНГИОПАТИИ У КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра патофизиологии (зав. — проф. Н. Н. Петрищев) и НИЦ (руководитель В. В. Томсон) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Одним из звеньев патогенеза диабетической микроангиопатии (МА) является расстройство микроциркуляции — изменение гемодинамики и гемореологии [2, 6, 7]. С нарушениями микроциркуляции тесно связано состояние тромбоцитов, которые, видимо, участвуют в возникновении и прогрессировании МА. Исследования функциональной активности тромбоцитов у больных сахарным диабетом (СД), осложненным и не осложненным МА, привели к противоречивым результатам [14], что отчасти, вероятно, обусловлено трудностями ранней диагностики ангиопатий, особенно диабетической нефропатии (ДН). Для выяснения роли тромбоцитов в патогенезе МА

необходимо исследовать состояние системы тромбоцит—сосудистая стенка в ранние сроки формирования сосудистой патологии, используя для этого животных с экспериментальным СД.

Задачей нашего исследования было изучение функциональной активности тромбоцитов и антиагрегационной активности (АА) аорты в ранние сроки формирования микрососудистых повреждений в почках у крыс с экспериментальным СД.

Материалы и методы

Опыты выполнены на 64 нелинейных белых крысах-самцах массой 180—240 г, находившихся на обычном рационе питания. Инсулинзависимый СД (ИЗСД) воспроизводили введе-

Показатели тяжести заболевания и микрососудистых осложнений МД в разные сроки его течения

Показатель	15-е сутки		30-е сутки		60-е сутки	
	СД	контроль	СД	контроль	СД	контроль
Гликемия, ммоль/л	12,8 ± 4,6**	4,2 ± 0,9	13,8 ± 5,1**	4,3 ± 0,8	13,9 ± 3,2**	4,1 ± 1,1
Глюкозурия, ммоль/л	8,3 ± 2,4	0	9,4 ± 2,1	0	6,9 ± 2,3	0
Протеинурия, г/л	0,62 ± 0,31	0	0,71 ± 0,26	0	0,68 ± 0,32	0
Изменение массы тела, г	-27 ± 6,0	+10 ± 2,0	-30 ± 4,0	+15 ± 3,0	-61 ± 3,2	+40 ± 5,0
МДА, нмоль/мл	37,2 ± 5,5**	12,5 ± 2,4	39,2 ± 8,9**	14,1 ± 1,5	32,7 ± 2,6**	14,4 ± 3,1
Удельный объем мезангия, %	20,0 ± 4,1	0	24,1 ± 1,8	0	31,6 ± 3,9***	0

Примечание. ** — $p < 0,01$; *** — достоверность ($p < 0,01$) различия с СД на 15-е сутки его развития.

нием 5% раствора аллоксана подкожно в дозе 140—180 мг/кг. Тяжесть СД оценивали по уровню гликемии натощак (глюкозооксидазным методом), глюкозурии и протеинурии (с помощью стандартных полосок "Lachema", Чехия) и по изменению массы тела. В плазме крови определяли уровень малонового диальдегида (МДА) согласно [10]. В опыт брали крыс с выраженными признаками СД через 15, 30 и 60 сут после введения аллоксана.

Агрегацию тромбоцитов исследовали в плазме крови, полученной из брюшного отдела аорты, используя в качестве индуктора 10^{-5} М АДФ ("Reanal", Венгрия). Содержание МДА определяли в тромбоцитах, не активированных и активированных тромбином (2,5 ЕД/мл) [10]. АА аорты исследовали согласно [12] и оценивали по разведению инкубата аорты, снижающего в 2 раза максимальную агрегацию тромбоцитов интактных крыс.

Методом световой микроскопии исследовали почки крыс, фиксированные в 10% формалине и залитые в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и ставили PAS-реакцию. Морфометрическую оценку нефрона проводили методом точечного счета по Вайбелю. Для ультраструктурного исследования почки фиксировали в 2% растворе глутаральдегида с последующим осмириванием и заливкой в эпон-812. Срезы готовили на ультратоме УМТП-3 и просматривали в микроскопе "Hitachi-300".

Результаты и их обсуждение

Характеристика СД в динамике течения заболевания представлена в таблице. У животных выявлен диабет средней тяжести, который сопровождался изменениями почечных клубочков, отмеченными на 15-е сутки заболевания и неуклонно прогрессирующими к 60-м суткам.

Исследование агрегации тромбоцитов не выявило значимых изменений ее на 15-е и 30-е сутки развития СД, однако на 60-е сутки агрегация тромбоцитов увеличилась на 25% по сравнению с показателями в контроле (рис. 1). Одновременно прослеживалось замедление дезагрегации тромбоцитов у 30% крыс с СД, наиболее выраженное на 60-е сутки его течения.

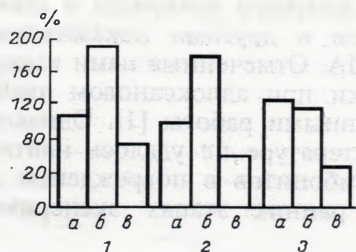


Рис. 1. Агрегация тромбоцитов, содержание в них МДА и АА аорты у крыс в динамике течения СД (показатели в контроле приняты за 100%).

1, 2, 3 — соответственно 15, 30, 60-е сутки развития СД. а — агрегация тромбоцитов; б — МДА в неактивированных тромбоцитах; в — АА инкубата аорты.

В механизме сосудисто-тромбоцитарного взаимодействия большое значение имеют метаболиты арахидоновой кислоты (АК) — простагландины, обладающие высокой физиологической активностью и оказывающие реципрокное действие в отношении тонуса сосудов и агрегации тромбоцитов. Мы исследовали содержание в тромбоцитах МДА, конечного продукта метаболизма АК, образующегося в эквимолярных количествах с тромбоксаном A_2 и отражающего синтез последнего [11]. Содержание МДА в неактивированных и активированных тромбоцитах у крыс с СД на 15-е сутки составило соответственно $2,35 \pm 0,26$ и $4,87 \pm 0,39$ нмоль/ 10^9 клеток ($p < 0,01$), а на 30-е сутки — $2,04 \pm 0,26$ и $4,57 \pm 0,61$ нмоль/ 10^9 клеток (в контроле — соответственно $1,20 \pm 0,13$ и $2,77 \pm 0,25$ нмоль/ 10^9 клеток). На 60-е сутки уровень МДА в неактивированных и активированных тромбоцитах приближался к контрольным значениям (см. рис. 1). Эти данные указывают на повышение образования МДА тромбоцитами крыс с СД как *in vivo*, так и *in vitro*.

Исследование АА аортального инкубата на 15-е сутки СД выявило снижение ее по сравнению с контролем. Она продолжала нарастать, и на 60-е сутки АА аорты была в 2 раза ниже, чем в соответствующей контрольной группе.

Морфометрический анализ показал, что во все исследуемые сроки СД наблюдается рост удельного объема мезангия, в котором накапливалось PAS(+) — вещество. Отмечалась гиалиново-капельная и зернистая дистрофия эпителия проксимального отдела нефрона, что, по-видимому, обусловлено протеинурией (см. таблицу), возможно, вследствие повышения проницаемости гломерулярного фильтра и истощения реабсорбционных механизмов. На ультраструктурном уровне на 15-е сутки развития СД в клубочках отмечались деструкция фенестр эндотелия, вакуолизация и очаговое отслоение его от базальной мембраны (БМ), которая местами была утолщена и пропитана электронно-плотным мелкозернистым материалом. Наблюдалась сегментарная пролиферация мезангиоцитов и в отдельных петлях капилляров скопления прилежащих к эндотелию тромбоцитов. Через 60 сут в клубочках нарастала деформация капиллярных петель вплоть до полной облитерации (рис. 2), БМ была утолщена и разрыхлена на обширных участках и местами лишена эпителиального покрытия. В просвете капсулы и мезангиуме накапливался электронно-плотный материал. Отмечались скопления пристеночно расположенных тромбоцитов (до 10—20 в поле зре-



Рис. 2. Капиллярные петли клубочка крысы с аллоксановым диабетом (60 сут).

1 — БМ; 2 — просвет капилляра; 3 — вакуолизация эндотелия; 4 — подоциты; 5 — ножковые отростки подоцитов. Ув. 7000.



Рис. 3. Участок капиллярной петли почки крысы с аллоксановым диабетом (60 сут).

1 — БМ; 2 — эритроцит; 3 — тромбоциты; 4 — дегранулированный тромбоцит. Ув. 12 000.

ния), часть из которых была дегранулирована (рис. 3). Эти изменения клубочков указывают на микрососудистые повреждения, эквивалентные описанным в литературе ранним изменениям клубочков при ДН [1, 9].

Таким образом, нами выявлен комплекс нарушений показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у крыс с СД: усиление агрегации и продукции МДА тромбоцитами, указывающее на повышение их реактивности, и прогрессирующее снижение АА аорты. При этом различные функции тромбоцитов изменялись не одновременно: более ранние изменения (на 15-е сутки) отмечались со стороны процессов липопероксидации (увеличение образования МДА) и дезагрегации, тогда как агрегация изменялась лишь на 60-е сутки течения СД. Усиление ПОЛ в тромбоцитах сочетается с общей активизацией свободнорадикального окисления липидов при СД в плазме крови (см. таблицу) и в тканях, что согласуется с данными работ [4, 8]. Причиной усиления ПОЛ, в том числе в тромбоцитах, считают нарушения липидного обмена при дефиците инсулина и недостатке антиоксидантных систем защиты, в частности α -токоферола [3, 4].

Ослабление АА аорты у крыс с СД, по-видимому, связано со спецификой метаболизма АК в стенке сосуда и обусловлено угнетением активности Pgl_2 -синтетазы избытком продуктов ПОЛ при СД [13]. В литературе также описан дисбаланс между проагрегантными простаноидами тромбоцитов и антиагрегантными простаноидами

сосудистой стенки в сторону превалирования первых у больных ИЗСД и у крыс со стрептозототиновым диабетом, осложненным МА [3, 5], что является важным фактором нарушения тромбоцитарно-сосудистого взаимодействия, приводящего к гиперагрегации.

Существенно, что активация тромбоцитов *in vivo*, о чем свидетельствует повышение содержания МДА в неактивированных тромбоцитах, отмечалась в те же сроки СД (на 15-е сутки), что и признаки МА — протеинурия, утолщение мезангия клубочков (см. таблицу), коррелирующие с уровнем гликемии ($r = +0,53$; $p < 0,05$). В дальнейшем усиление внутрисосудистой активации тромбоцитов, на что указывает появление дегранулированных клеток в тромбоцитарных агрегатах (см. рис. 3), сочеталось с усилением повреждения эндотелия, утолщением мезангия, накоплением электронно-плотного материала в стенке и просвете сосудов и другими показателями формирующейся МА. Отмеченные нами изменения клубочков почки при аллоксановом диабете согласуются с данными работы [1]. Однако в доступной нам литературе не удалось найти описания участия тромбоцитов в повреждении сосудистой стенки на ранних этапах экспериментального диабета.

Сопоставление свойств тромбоцитов и сосудистой стенки с изменениями в почечных клубочках в ранние сроки развития сосудистых повреждений у крыс с СД позволило продемонстрировать тесную связь между появлением и накоплением пу-

ла гиперреактивных тромбоцитов и состоянием стенки сосудов *in vivo* и *in vitro*. По-видимому, возникающие при СД нарушения углеводного и жирового обмена и их последствия (полиоловый путь метаболизма глюкозы, неферментное гликозилирование белков, активизация ПОЛ) затрагивают и тромбоциты, и эндотелий, однако степень изменения каждого из них зависит от местных условий в различных сосудистых бассейнах. Существуют определенные особенности гемодинамики в клубочках при СД. Можно предположить, что внутриклубочковая гипертензия как дополнительный фактор обуславливает реализацию активности подготовленных (гиперреактивных) тромбоцитов — агрегацию и высвобождение проагрегантов и вазоконстрикторов (серотонин, тромбоксан A_2 и др.) и продуктов ПОЛ (МДА), которые, вызывая спазм сосудов и повреждения эндотелия, нарушают микроциркуляцию в клубочках, способствуют микротромбозу и формированию ДН.

Выводы

1. У крыс с хроническим аллоксановым диабетом в динамике его течения изменения функциональной и метаболической активности тромбоцитов наступают не одновременно: усиление образования МДА и снижение дезагрегации тромбоцитов отмечаются на 15-е сутки развития СД, тогда как увеличение АДФ-индуцированной агрегации и отсутствие изменений в содержании и продукции тромбоцитами МДА — на 60-е сутки течения СД.

2. На ранних этапах развития СД (15-е сутки) у крыс отмечается снижение АА аорты, прогрессирующее к 60-м суткам СД.

3. Выявлен параллелизм между появлением ранних признаков ДН, протеинурией и наличием пула гиперреактивных тромбоцитов, которым принадлежит определенная роль в механизмах повреждения сосудов клубочков на ранних этапах формирования диабетической ангиопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берулава М. Х. Морфологические изменения в почках при экспериментальном аллоксановом диабете. — Тбилиси, 1980.
2. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.
3. Задкова Г. Ю., Авакян Х. М., Марков А. М. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 5. — С. 40—43.
4. Корчин В. И., Ланкин В. З. и др. // Бюл. eksper. биол. — 1992. — № 9. — С. 279—282.
5. Сергиенко А. А. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 4. — С. 24—26.
6. Шестакова М. В., Дедов И. И. // Тер. арх. — 1994. — № 6. — С. 75—78.
7. Belfiore A. et al. // Vascular Complications in Diabetes Mellitus. — Basel, 1987.
8. Noberasco G., Odetti P., Boeri D. et al. // Biomed. Pharmacother. — 1991. — Vol. 45, № 4—5. — P. 193—196.
9. Steffer M. W., Osterby R. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, № 9. — P. 1077—1083.
10. Stuart H. J., Murphy S., Oski F. A. // N. Engl. J. Med. — 1975. — Vol. 292. — P. 10—13.
11. Stuart H. J. // Thromb. Haemost. — 1979. — Vol. 42. — P. 649—654.
12. Ts'ao C., Krajewski D., Galuzzo T. // Proc. Soc. exp. Biol. — 1981. — Vol. 166. — P. 383—388.
13. Vane J. R., Bunting S., Moncada S. // Int. Rev. exp. Pathol. — 1982. — Vol. 23. — P. 162—196.
14. Winocour P. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. 26—31.

Поступила 04.08.95

S.A. Shestakova, M.L. Stepanyan, V.A. Titova, N.V. Boikova —
FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS IN THE EARLY
PERIODS OF ANGIOPATHY FORMATION IN RATS WITH
ALLOXANE DIABETES

Summary. Functional and metabolic activity of platelets and antiaggregation activity of aortic wall, as well as the specific features in the structure of renal glomeruli were studied in rats at the early stages of alloxan diabetes development. A decrease of platelet disaggregation, increase in the levels of malonic dialdehyde (MDA) in nonactivated platelets, and an expressed increase of MDA production by thrombin-activated platelets were observed in animals with 15-day diabetes mellitus. A depression of the antiaggregation activity of the aorta was observed at the same period. In the renal glomeruli, ultrastructure of the epithelium was changed (destruction of its fenestrae, vacuolization, and detachment from the basal membrane), and proliferation of the mesangial elements of a glomerulus observed. In later periods of diabetes mellitus (60 days) the maximal increase of platelet aggregation activity and a continuing decrease of their disaggregation were observed, which were not paralleled by a higher production of MDA in nonactivated and activated platelets. Decrease of antiaggregation activity of the aorta and changes in the renal glomeruli progressed by day 60 of the disease: degranulated platelets and aggregations thereof were found in the lumens of glomerular capillaries.

♦ ОБЗОРЫ

© А. В. ВОРОНЦОВ, М. В. ШЕСТАКОВА, 1996

УДК 616.379-008.64-06:616.611-092-08(048.8)

А. В. Воронцов, М. В. Шестакова

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ

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

В настоящее время диабетическая нефропатия (ДН) является ведущей причиной инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом (СД). Развиваясь у 40—45% больных как инсулинзависимым — ИЗСД (I тип), так и инсулиннезависимым — ИНСД (II тип) СД [35], это грозное осложнение приводит к развитию хронической почечной недостаточности, а в итоге — к гибели больных от уремии.

Впервые поражение почек при СД было описано Р. Kimmelstiel и С. Wilson в 1936 г. [42]. Клинически оно характеризуется следующими проявлениями: нарастающей протеинурией (при неизменном мочевом осадке), артериальной гипертензией, формированием нефротического синдрома (примерно у 30% больных) и прогрессирующим снижением фильтрационной функции почек. Коварство этого осложнения СД состоит в том, что оно развивается постепенно и долгое время остает-

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
Стадия гиперфункции	Увеличение СКФ (> 140 мл/мин); увеличение почечного кровотока; гипертрофия почек; нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	Дебют СД
Стадия начальных структурных изменений почек	Утолщение БМ клубочков; экспансия мезангиума; сохранение высокой СКФ; нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	2—5 лет от начала заболевания
Стадия начинающейся ДН	МАУ (30—300 мг/сут); СКФ повышена или в норме; нестойкое повышение АД	5—15 лет от начала заболевания
Стадия выраженной ДН	Протеинурия (более 300 мг/сут); СКФ умеренно снижена; артериальная гипертензия	10—25 лет от начала заболевания
Стадия уремии	Снижение СКФ (менее 10 мл/мин); артериальная гипертензия; симптомы интоксикации	Более 20 лет от начала диабета или 5—7 лет от появления протеинурии

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; БМ — базальная мембрана.

ся незамеченным, так как на начальных стадиях не вызывает у больного ощущения дискомфорта. А на поздних стадиях, когда наличие ДН уже не вызывает сомнений, предотвратить дальнейшее ее прогрессирование крайне сложно, а зачастую и невозможно.

СТАДИИ РАЗВИТИЯ ДН

В нашей стране в течение многих лет использовалась классификация ДН В. Р. Клячко, в соответствии с которой выделялись пренефротическая, нефротическая и нефросклеротическая стадии. По этой классификации ДН диагностируется только с момента, когда у больного появляется протеинурия, регистрируемая обычными лабораторными методами, что свидетельствует о выраженности и необратимости патологических изменений в почках. Современная классификация, выделяющая стадии, при которых еще отсутствуют клинические проявления, а выявляются только функциональные нарушения, была предложена С. Mogensen в 1983 г. [51] (см. таблицу). В соответствии с данной классификацией первые 3 стадии обычными клиническими методами не выявляются (доклиническая стадия ДН). Наиболее информативным маркером ранних стадий ДН является определение микроальбуминурии (МАУ), под которой подразумевается экскреция альбумина с мочой в количестве от 30 до 300 мг/сут [51]. Выявление МАУ у больного СД I типа означает, что вероятность развития у него клинической картины ДН в ближайшие 10 лет составляет 80%.

1. Патогенез ДН

1.1. Метаболические нарушения

1.1.1. Нарушения углеводного обмена

В настоящее время доказана прямая зависимость темпов развития ДН от уровня нарушений углеводного обмена у больных ИЗСД [26]. Гипергликемия оказывает повреждающее действие на сосуды клубочков как прямо, так и через активацию некоторых биохимических процессов. Прямая глюкотоксичность связана, в частности, с тем, что высокие концентрации глюкозы способны оказывать непосредственное повреждающее действие на эндотелий сосудов. Известно, что эндотелиальные клетки являются инсулиннезависимыми [11], поэтому в условиях гипергликемии глюкоза беспрепятственно проникает в них, вызывая нарушение их функции в результате патологических метаболических сдвигов [47]. Известно, что высокие концентрации глюкозы нарушают экспрессию генов, ответственных за синтез протеогликанов в культуре эндотелиальных клеток [48].

Одним из важнейших механизмов патогенного действия высокой концентрации глюкозы является неферментное гликозилирование белков, т. е. не требующая присутствия специфических ферментов реакция между глюкозой и аминокислотными остатками структурных и циркулирующих белков. Накопление как обратимых, так и (особенно) конечных продуктов гликозилирования оказывает повреждающее действие на почечные структуры, способствует поддержанию гиперфильтрации [62, 63]. Гликозилирование структурных белков мезангия и базальной мембраны (БМ) клубочков приводит в конечном итоге к нарушению синтеза их основных компонентов, снижению зарядо- и размероселективности БМ, нарушению ее инфраструктуры и утолщению; одновременно с нарушением структуры и функций БМ гипергликемия инициирует экспансию клеток мезангия [63].

В патогенезе нарушения функции инсулиннезависимых тканей большое значение имеет превращение глюкозы по полиоловому пути в сорбитол под влиянием фермента альдозоредуктазы. Накопление избыточного количества сорбитола в клетках повышает осмотическое давление и вызывает клеточный отек, создавая условия для нарушения функции клеток и способствуя нарушению микроциркуляции [20]. Образование внутриклеточного сорбитола происходит преимущественно в клетках эндотелия сосудов, почечных клубочков, нервных волокон, хрусталика, а также в перитцитах сетчатки.

1.1.2. Гиперлипидемия

Патогенетическая роль нарушений липидного обмена в прогрессировании поражения почек при СД стала обсуждаться только в последние годы. Известно, что как при ИЗСД, так и при ИНСД отмечается повышение содержания в крови общего холестерина, триглицеридов и особенно холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности [3]. При этом гиперлипидемия при СД может быть связана с декомпенсацией СД, сопровождающейся нарушением активности липопротеинлипазы, а также может быть обусловлена первичными нарушениями липидного обмена.

В последнее время показано, что наряду с гипергликемией гиперлипидемия может играть роль самостоятельного патогенетического фактора, индуцирующего развитие ДН [5]. Так, по данным Н. Mules и соавт. [53], гиперхолестеринемия у больных ИЗСД является важным фактором риска, прогностически определяющим развитие у них ДН. Это подтверждается тем, что достижение нормализации содержания холестерина в крови способно замедлить прогрессирование ДН [46], однако механизмы влияния гиперлипидемии на развитие ДН пока мало изучены. По мнению исследователей, гиперлипидемия приводит к повреждению эндотелиальных клеток клубочков и отложению липидов в мезангии, что приводит к его экспансии, избыточному образованию экстрацеллюлярного матрикса и в конечном итоге к гломерулосклерозу [55]. Ряд исследований, проведенных на лабораторных животных, показывает, что гиперлипидемия, вызванная гиперхолестериновой диетой или обусловленная генетически, способна индуцировать развитие гломерулосклероза, а ее коррекция препаратами, нормализующими липидный состав крови, замедляет или предотвращает эти изменения [29, 33].

Н. Jin-Soo и соавт. [38] в 1992 г. показали, что морфологически изменения в почках у животных с индуцированным СД характеризуются развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза с расширением мезангия из-за отложения мембраноподобного материала, пролиферацией мезангиальных клеток, имеющих липидные включения, и большим количеством пенных клеток, представляющих собой макрофаги, содержащие большое количество липидов.

Механизм проникновения липидов в почечную ткань изучен недостаточно, однако, по-видимому, оно связано с повышенной проницаемостью деформированной БМ клубочков у больных с ДН. Что же касается причин появления липидных включений в почечной ткани у больных с еще не поврежденным клубочковым фильтром при отсутствии клинических признаков поражения почек и даже гиперлипидемии, то, по-видимому, в основе этого сложного процесса лежит внутриклубочковая гипертензия [4]. Характерно, что в почках крыс с индуцированным диабетом появление липидных отложений прямо обусловлено внутриклубочковой гипертензией, причем даже при отсутствии гиперхолестеринемии [59].

Липиды, накапливаясь в почечных структурах, приводят к нарушению их функции, вызывают пролиферацию мезанги-

альных клеток и избыточную продукцию ими внеклеточного матрикса, что приводит к развитию гломерулосклероза. Гиперлипидемия нарушает и функцию БМ клубочков. Связываясь с гликозаминогликанами, липиды приводят к снижению зарядо-селективности БМ. Эти и, по-видимому, другие не до конца еще изученные механизмы определяют влияние нарушений липидного обмена на развитие ДН.

1.2. Гемодинамические нарушения

Согласно современным представлениям, последовательность формирования гемодинамических сдвигов при ДН характеризуется следующей периодичностью. Гипергликемия, по-видимому, является пусковым фактором в развитии нарушений внутрипочечной гемодинамики [66], появляющихся внутриклубочковой гипертензией, гиперфильтрацией и гиперперфузией почек [4, 6, 30, 74, 75], а на более поздних стадиях ДН присоединяется и системная артериальная гипертензия, которая в свою очередь ускоряет развитие склеротических изменений в почечной ткани [27].

В ряде исследований, посвященных патогенезу ДН, убедительно доказано, что в основе ее возникновения и прогрессирования лежит внутриклубочковая гипертензия. Так, в исследованиях на животных с индуцированным СД с использованием микропункционной техники было показано увеличение градиента внутриклубочкового давления на фоне гипергликемии, а применение препаратов, снижающих повышенную внутриклубочковую гипертензию, предотвращало развитие диабетической гломерулопатии [80]. У больных СД о развитии внутриклубочковой гипертензии косвенно свидетельствует повышение показателей клубочковой фильтрации, часто возникающее задолго до появления явных клинических признаков поражения почек [18]. В исследованиях М. В. Шестаковой и соавт. [4] показано, что внутриклубочковая гипертензия, оцениваемая на основании определения функционального почечного резерва, развивается уже на самых ранних стадиях и способна индуцировать развитие и прогрессирование нефропатии независимо от степени метаболического контроля и выраженности артериальной гипертензии.

Ведущим патогенетическим фактором развития устойчивого повышения внутриклубочкового давления при СД многие авторы считают нарушение регуляции тонуса афферентных и эфферентных артериол клубочков. Установлено, что уже на ранних стадиях СД афферентная артериола расширяется и утрачивает способность к ауторегуляции тонуса, в то время как тонус эфферентной артериолы не изменяется [72]. Этот дисбаланс может усугубляться повышенной чувствительностью эфферентных артериол к воздействию катехоламинов и ангиотензина II [79]. Вследствие такого дисбаланса возникает повышение градиента гидростатического давления в капиллярах клубочков, что приводит к гиперперфузии и гиперфильтрации. Помимо этого, имеются доказательства того, что немаловажную роль в развитии гиперфильтрации может играть также повышение уровня глюкозы, кетоновых тел, гормона роста, имеющих место у больных СД.

Таким образом, роль внутриклубочковой гипертензии в развитии ДН доказана. Однако конкретные механизмы структурных и функциональных нарушений клубочка нефрона требуют дальнейшего изучения. По-видимому, внутриклубочковая гипертензия нарушает структуру и проницаемость БМ, в результате чего белки, липиды и другие компоненты плазмы проникают через нее и откладываются в мезангии, что влечет за собой его экспансию, гиперпродукцию матрикса, а затем и склероз, что в конечном итоге приводит к развитию характерного для СД синдрома [75]. С другой стороны, высказываются предположения о том, что механическое раздражение структурных компонентов клубочка вследствие повышенного гидростатического давления способствует увеличению объема мезангиального матрикса и гиперпродукции мезангиальными, эндотелиальными и эпителиальными клетками вещества, по биохимическому составу близкого к субстанции БМ клубочков [37].

На более поздних стадиях развития ДН отмечается, как правило, присоединение системной артериальной гипертензии. При этом у больных СД I типа причиной повышения АД обычно является ДН, тогда как при СД II типа чаще имеет место эссенциальная гипертензия, появляющаяся еще до развития почечной патологии [59]. Гипертония, развивающаяся при ДН, является низкорениновой и объемозависимой, т. е. она развивается вследствие первичной задержки натрия и воды почками при нормальных или даже сниженных показателях активности ренин-ангиотензиновой системы [36]. Кроме того, в исследованиях Р. Weidmann и соавт. [76] обнаружено резкое повышение чувствительности сосудов к катехоламинам

и ангиотензину II у больных СД, что также способствует повышению системного АД.

Многочисленные исследования убедительно доказывают, что артериальная гипертензия является фактором, в значительной мере способствующим прогрессированию поражения почек. Показано, что существует положительная корреляция между уровнем АД, с одной стороны, и нарастанием протеинурии [27], скоростью снижения клубочковой фильтрации и выраженностью гломерулосклероза, с другой, а достижение стойкой нормализации АД приводит к снижению протеинурии и замедлению снижения скорости клубочковой фильтрации [57, 58]. По-видимому, в условиях нарушения ауторегуляции тонуса артериол клубочков и расширения приносящих артериол при нормальном или чаще повышенном тонусе суженных выносящих артериол повышенное системное АД может прямо и негативно влиять на сосуды клубочка [34], увеличивая внутриклубочковую гипертензию и способствуя прогрессированию ДН.

1.3. Нарушения гемостаза

Большое значение в патогенезе диабетических ангиопатий вообще и поражения почек в частности отводится нарушениям системы гемостаза. Характерные для больных СД повышение уровней факторов коагуляции в плазме, изменения активности антикоагуляционной системы и снижение фибринолитической активности, а также гиперактивность тромбоцитов свидетельствуют о наличии у них состояния гиперкоагуляции, что приводит к нарушению микроциркуляции и развитию сосудистых осложнений.

Многочисленные исследования, посвященные нарушению тромбоцитарного звена гемостаза при СД, свидетельствуют о выраженной активации тромбоцитов как *in vivo*, так и *in vitro*, причем в ряде случаев даже при отсутствии ангиопатий, что позволяет предположить, что изменение функции тромбоцитов предшествует развитию сосудистых осложнений [9]. Однако гиперактивность тромбоцитов более выражена при наличии диабетических ангиопатий [45]. Маркерами повышенной функциональной активности тромбоцитов являются увеличение уровня тромбоцитарного фактора 4, β -тромбоглобулина и синтеза тромбоксана А₂, а также выраженность спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro*. В исследованиях М. О'Donnell и соавт. [24] показано, что у больных СД I типа с альбуминурией и протеинурией отмечаются более высокие уровни β -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 по сравнению с больными, у которых отсутствовала повышенная экскреция белка с мочой, а Р. Craven и соавт. [21] показали повышение синтеза тромбоксана А₂ при диабетическом поражении почек у крыс. Важными для понимания причин активации тромбоцитов при СД являются данные о том, что существует связь между нарушениями липидного обмена и изменениями тромбоцитарного звена гемостаза [73]. В данном исследовании показано, что у больных СД с альбуминурией имеется четкая корреляция между уровнем ЛПНП и холестерина, с одной стороны, и содержанием тромбоксана В₂ (стойкого метаболита тромбоксана А₂) и β -тромбоглобулина, с другой. Возможно, взаимодействие избыточного количества ЛПНП, особенно их окисленной формы, с мембраной тромбоцита приводит к его активации. В то же время при СД отмечено снижение продукции сосудистым эндотелием простациклина, что также приводит к гиперагрегации [1]. Более того, D. Betteridge и соавт. [10] и H. Onodera и соавт. [54] показали, что чувствительность тромбоцитов к простагландину при СД снижается. Однако механизм активации тромбоцитов при СД изучен пока недостаточно.

Для СД характерно также нарушение плазменного звена гемостаза и гемостатических функций сосудистого эндотелия. Многие исследователи отмечают, в частности, повышение содержания в плазме крови фактора Виллебранда в комплексе с фактором VIII, который синтезируется эндотелием [12]. Интересным представляется исследование [67], в котором показано, что уровень фактора Виллебранда был повышен у больных СД с поражением почек, а также у больных, ДН у которых развилась в течение 3 лет после обследования. При СД также отмечается изменение содержания в плазме и других факторов коагуляции. При этом активация внутреннего пути свертывания может быть вызвана стимуляцией тромбоцитами факторов свертывания, а тканевый тромбопластин из поврежденной сосудистой стенки может вызывать гиперкоагуляцию через внешний путь. В частности, уже давно известно повышение при СД факторов V, IX и XII [25], VII [16]. Эти изменения сочетаются со снижением в крови больных СД активности одного из важнейших регуляторов гемостаза — антитромбина III, непосредственно индуцируемым гипергликемией [17], что

также ведет к гиперкоагуляции и нарушению микроциркуляции.

1.4. Нарушение функции БМ клубочков и эндотелиальных клеток

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает значение измененного состояния эндотелия почечных сосудов в развитии ДН. Эндотелий клубочковых капилляров является первым слоем клеток на пути ультрафильтрации, что определяет исключительную важность его состояния; он постоянно подвергается действию разнообразных гемодинамических и метаболических факторов, таких как нарушения углеводного и липидного обмена, системная и клубочковая гипертензия. Эндотелий чрезвычайно чувствителен к гипергликемии, так как эндотелиальные клетки являются инсулиннезависимыми и глюкоза беспрепятственно проникает в них, вызывая патологические биохимические реакции [11]. Все эти факторы вызывают нарушение функции эндотелия, что способствует развитию нефропатии. Это особенно важно, так как в последнее время стало ясно, что эндотелиальные клетки играют огромную роль в регуляции сосудистого тонуса. Благодаря ряду исследований были получены данные о том, что эндотелий является источником биосинтеза тканевого ангиотензина II [41], а также простагличина и брадикинина [49, 77]. Кроме того, в эндотелиальных клетках продуцируются еще более мощные регуляторы сосудистого тонуса — вазоконстриктор эндотелин-1 [78], чувствительность почечных сосудов к которому в 10 раз выше, чем сосудов других органов [19], и эндотелиальный фактор релаксации (свободнорадикальная форма оксида азота [56]), уравнивающие действие друг друга у здоровых людей. Однако при СД нормальное соотношение между веществами, оказывающими сосудосуживающее и сосудорасширяющее действие, нарушается. Так, в исследованиях F. Mattar и соавт. [50] продемонстрировано увеличение активности синтеза эндотелиального фактора релаксации у крыс с индуцированным диабетом, что приводит к снижению тонуса приносящих артерий и повышению скорости клубочковой фильтрации и внутриклубочкового гидростатического давления. Эти результаты были подтверждены и в клинических исследованиях: показано увеличение синтеза эндотелиального фактора релаксации у больных СД I типа с ДН, причем максимальная активность отмечалась у больных с гиперфильтрацией [64]. В то же время продемонстрировано увеличение уровня эндотелин-1 в плазме больных ИЗСД с микроальбинурией [69], а A. King и соавт. [43] показали, что избыток эндотелина приводит к спазму артерий клубочков, преимущественно эфферентных, что вызывает повышение внутриклубочкового гидростатического давления, но не сопровождается повышением клубочковой фильтрации, так как одновременно снижается коэффициент ультрафильтрации (из-за сокращения мезангиальных клеток). Кроме того, как уже было указано, эндотелий вырабатывает фактор Виллебранда, а также тканевый активатор плазминогена и его ингибитор [7]. Нарушение синтеза указанных биологически активных веществ, а также гиперпродукция эндотелием различных факторов роста [14] способствуют прогрессированию ДН. В эксперименте с культурой ткани эндотелиальных клеток показано, что в условиях гипергликемии они продуцируют избыточное количество гликопротеинов, входящих в состав БМ, что приводит к ее утолщению [15]. В норме в состав БМ входят коллаген (преимущественно IV и V типа) и гликозаминогликаны: гепарансульфат, дерматансульфат, хондроитинсульфат, а также фибронектин. Гепарансульфат — отрицательно заряженный благодаря наличию сульфогрупп гликозаминогликан, представляющий собой боковую цепь гепарансульфатпротеогликана — главного протеогликана БМ [40], играющего важнейшую роль в поддержании зарядоселективности стенки почечных капилляров по отношению к отрицательно заряженным белкам плазмы, прежде всего к альбумину. Кроме этого, гепарансульфат принимает участие в регуляции пролиферации мезангиальных клеток и образования внеклеточного матрикса [22]. При СД отмечается резкое снижение содержания гепарансульфата в БМ клубочка, в результате чего мембрана утрачивает свои зарядоселективные свойства и становится проницаемой для отрицательно заряженных молекул, что проявляется появлением и нарастанием альбуминурии. Этот факт установлен и подтвержден многочисленными исследованиями как на животных, так и на больных СД [13, 65], однако пока не вполне ясна причина этого явления. T. Deckert [22] выдвинул гипотезу, в соответствии с которой снижение содержания гепарансульфатпротеогликана в БМ может быть вызвано генетически обусловленным дефектом фермента N-ацетилазы, в результате которого под действием гипергликемии происходит резкое снижение его активности и как следствие снижение про-

дукции гепарансульфата. Это приводит к альбуминурии, расширению мезангия, избыточному образованию внеклеточного матрикса. Мезангиальные клетки также чувствительны к гипергликемии. Как показали J. Kreisberg и соавт. [44] в эксперименте с культурой мезангиальных клеток, будучи выращены в условиях повышенной концентрации глюкозы, они аккумулируют повышенное количество белков внеклеточного матрикса: коллагена IV, ламинина, фибронектина. Такая же закономерность, по-видимому, имеет место и в организме больных СД, что также способствует развитию гломерулосклероза.

2. Современная тактика лечения и профилактики ДН

СД в последние годы становится все более распространенным заболеванием. По данным экспертов ВОЗ, сегодня в мире насчитывается более 100 млн больных СД I и II типа и примерно столько же, если не больше, находятся на стадии диабета или нарушенной толерантности к глюкозе. ДН, являющаяся сегодня одной из основных причин инвалидизации и смертности больных СД, становится все более серьезной социально-экономической проблемой, что определяет исключительную важность фундаментальных и прикладных исследований, целью которых является разработка эффективных методов и средств ранней (на доклинической стадии) диагностики, профилактики развития, а также лечения этого грозного осложнения СД. Поэтому в современной диабетологии основным принципом борьбы с ДН является превентивная тактика. Это означает, что лечение должно быть начато как можно раньше, задолго до развития необратимых изменений в почечной ткани. Разумеется, апробированы методы и средства лечения, которые и на клинической стадии позволяют несколько замедлить прогрессирование поражения почек, однако, к сожалению, они носят только паллиативный характер. Учитывая основные механизмы развития ДН, комплексная терапия должна включать в себя коррекцию метаболических нарушений с помощью интенсивной инсулинотерапии [2], а также нормализацию системной и внутрипочечной гемодинамики и восстановление нарушенных функций внутрипочечных структур.

В последнее время все большее внимание исследователей уделяется поиску эффективных средств медикаментозной коррекции гемодинамических нарушений, имеющих место у больного СД и играющих важную роль в патогенезе ДН. Из таких средств наибольший интерес вызывают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл и др.). В ряде работ показано, что препараты этой группы благоприятно влияют на состояние почек у больных СД. В частности, установлено, что на фоне их применения отмечается снижение микроальбуминурии и протеинурии [6, 68], а также замедление снижения скорости клубочковой фильтрации на поздних стадиях ДН [58], причем M. В. Шестаковой и соавт. [6] было показано, что применение ингибитора АПФ эналаприла эффективно при лечении больных с протеинурией или микроальбуминурией, а также для профилактики развития ДН у больных с нормоальбуминурией и истощенным функциональным почечным резервом.

Эффективность ингибиторов АПФ при ДН может быть объяснена несколькими механизмами. Прежде всего, как в клинических [6], так и в экспериментальных [80] исследованиях была продемонстрирована способность препаратов этой группы устранять внутриклубочковую гипертензию, которая является основным патогенетическим фактором в развитии ДН. С другой стороны, ингибиторы АПФ дают мощный гипотензивный эффект, что несомненно, усиливает нефропротективное действие этих препаратов [60]. В то же время ингибиторы АПФ обладают преимуществом перед другими препаратами, снижающими системное АД, так как в отличие от многих из них не оказывают нежелательное действие на углеводный и липидный обмен [6].

Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что ингибиторы АПФ могут непосредственно влиять на селективную проницаемость БМ [52], а также предотвращать потерю клубочками гепарансульфата [61]. И хотя не все исследователи разделяют мнение о положительном влиянии ингибиторов АПФ на состояние почек у больных СД и их преимущество перед другими гипотензивными препаратами, их использование представляется очень перспективным.

Наряду с ингибиторами АПФ в последние годы в качестве перспективного направления патогенетической терапии ДН обсуждается применение препаратов, препятствующих пролиферации мезангиальных клеток, а именно гепарина и его аналогов. Помимо выраженного влияния на систему гемостаза, гепарин обладает целым рядом других свойств. Недавно обнаружено, что он препятствует пролиферации мезангия и гиперпродукции им внеклеточного матрикса, т. е. предотвращает

процессы, приводящие к развитию гломерулосклероза. Прямые доказательства этого были получены в исследованиях как *in vivo* [28], так и *in vitro* [8]. В некоторых работах было также показано, что применение гепарина у больных СД с ДН вызывает снижение альбуминурии [39]. Однако выраженное действие гепарина на систему гемостаза ограничивает его широкое применение. В связи с этим особый интерес представляет исследование возможности применения других препаратов, содержащих гликозаминогликаны, оказывающие менее выраженное действие на системный гемостаз, но дающих такой же как и гепарин, антипролиферативный эффект [71]. Многочисленные экспериментальные исследования подтверждают положительное влияние гликозаминогликанов на состояние почек при СД. Так, показано, что назначение гликозаминогликанов при индуцированном СД предотвращает развитие морфологических изменений, характерных для ДН, и появление альбуминурии [31]. Эти препараты при уже развившейся нефропатии не только предотвращают ее прогрессирование, но и, возможно, даже вызывают обратное развитие почечных нарушений [23, 32]. При этом в исследованиях J. Diamond и соавт. [23] было показано, что этот эффект гликозаминогликанов не зависит от их влияния на систему свертывания крови. Представляет большой интерес работа G. Gambaro и соавт. [32], в которой применение модифицированного быстродействующего гепарина с мол. массой 10 400 Д у крыс с момента развития индуцированного СД предотвращало утолщение БМ клубочков, потерю ею отрицательных зарядов, а также нарушение проницаемости и зарядоселективности БМ клубочков; у этих животных сохранялась нормоальбуминурия. Более того, назначение данного препарата крысам с уже развившейся ДН вызвало обратное развитие морфологических изменений. Антипролиферативное действие гликозаминогликанов было показано *in vivo*: инъекции гликозаминогликанов крысам с индуцированным СД предотвращали пролиферацию мезангиальных клеток и экспансию мезангия [70]. При этом большое значение придается не только антимитогенному эффекту гликозаминогликанов, но и их способности предотвращать избыточную продукцию экстрацеллюлярного матрикса [28]. G. Gambaro и соавт. [32] считают, что именно благодаря коррекции нарушенного синтеза клетками клубочка компонентов матрикса и БМ клубочков гликозаминогликаны предотвращают утолщение БМ и развитие гломерулосклероза.

Механизмы, благодаря которым реализуются описанные выше эффекты препаратов, содержащих гликозаминогликаны, не вполне ясны. В этом отношении представляют интерес данные о том, что гепарин и другие гликозаминогликаны регулируют активность некоторых факторов роста. J. Floege и соавт. [28] показали, что эти препараты способны снижать активность основного фактора роста фибробластов и тромбоцитарного фактора роста, которые при пролиферативном нефрите вызывают пролиферацию мезангия и гиперпродукцию экстрацеллюлярного матрикса.

Итак, следует подчеркнуть, что главное направление в решении проблемы ДН — это поиск методов и средств предупреждения развития ДН или применение комплексной терапии на самой ранней фазе ее развития. Такая терапия должна включать средства, направленные на нормализацию как внутриклубочковой гемодинамики, так и структуры и функций основных составляющих стенки капилляра нефрона: эндотелия и БМ, а также мезангия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Балаболкин М. И. // Пробл. эндокринол. — 1986. — № 2. — С. 32—35.
2. Дедов И. И. // Клин. фармакол. и тер. — 1993. — № 3. — С. 16—20.
3. Шагаева М. М., Собенин И. А., Славина Л. С. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 6. — С. 11—17.
4. Шестакова М. В., Неверов Н. И., Дедов И. И. // Тер. арх. — 1993. — № 6. — С. 61—65.
5. Шестакова М. В., Дедов И. И., Неверов Н. И. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 5. — С. 7—11.
6. Шестакова М. В., Дедов И. И., Шереметьева О. В. // Клин. фармакол. и тер. — 1993. — № 3. — С. 22—26.
7. Anwerx J., Bouillon R., Collen D. // Arteriosclerosis. — 1988. — Vol. 8. — P. 68—72.
8. Ayo S. H., Kreisberg J. I. // J. Amer. Soc. Nephrol. — 1991. — Vol. 2. — P. 1153—1157.
9. Banga J. D., Sixman J. J. // Clin. Haematol. — 1986. — Vol. 15. — P. 465—492.
10. Betteridge D. J., Reckless J. P. D., Williams K. I. // Europ. J. clin. Invest. — 1982. — Vol. 12. — P. 395—398.
11. Betz A. L., Bowman P. D., Goldstein G. W. // Exp. Eye Res. — 1983. — Vol. 36. — P. 269—277.
12. Bloom A. L. // Clin. Haematol. — 1979. — Vol. 8. — P. 53—76.
13. van den Born J. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 161—172.
14. Brownlee M., Cerami A., Vlassara H. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 1315—1321.
15. Cagliero E., Maiello M., Boeri D. // J. clin. Invest. — 1988. — Vol. 82. — P. 735—738.
16. Ceriello A., Giugliano D., Quattraro A. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31. — P. 889—891.
17. Ceriello A., Giugliano D., Quattraro A. // Ibid. — 1990. — Vol. 33. — P. 163—167.
18. Christiansen J. S. // Dan. med. Bull. — 1984. — Vol. 31. — P. 349—361.
19. Clozel M., Clozel J.-P. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1989. — Vol. 250. — P. 1125—1131.
20. Cogan D. // Ann. intern. Med. — 1984. — Vol. 101. — P. 82—91.
21. Craven P. A., Melhem M. F., DeRubertis F. R. // Kidney int. — 1992. — Vol. 42. — P. 937—946.
22. Deckert T., Horowitz I. M., Kofoed-Enevoldsen A. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40. — P. 764—770.
23. Diamond J. R., Karnovsky M. J. // Renal. Physiol. Biochem. — 1986. — Vol. 9. — P. 366—374.
24. O'Donnell M. J., Le-Guen C. A., Lawson N. // Diabet. Med. — 1991. — Vol. 8. — P. 624—628.
25. Egebert O. // J. clin. Lab. — 1963. — Vol. 15. — P. 833—838.
26. Feldt-Rasmussen B., Mathiesen E., Deckert T. // Lancet. — 1986. — Vol. 2. — P. 1300—1304.
27. Feldt-Rasmussen B., Norgaard R., Jensen T. // Acta diabetol. lat. — 1990. — Vol. 27. — P. 173—179.
28. Floege J., Eng E., Young B. A. // Kidney int. — 1993. — Vol. 34. — P. 638—641.
29. French S. W., Yamanaka W., Ostward R. // Arch. Pathol. — 1967. — Vol. 83. — P. 204—210.
30. Fujihara C., Padilha R., Zatz R. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 286—293.
31. Gambaro G., Cavazzana A. O., Luzi P. // Kidney int. — 1992. — Vol. 25. — P. 376—382.
32. Gambaro G., Venturini A. P., Noonan D. M. // Ibid. — 1994. — Vol. 46. — P. 797—806.
33. Harris K. P. G., Purkerson M. L., Yates J. // Amer. J. Kidney Dis. — 1990. — Vol. 15. — P. 16—23.
34. Hashimoto Y., Ideura I., Yoshimura A. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 1109—1113.
35. Hasslacher Ch., Ritz E., Wahl P. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1989. — Vol. 4. — P. 859—863.
36. Hommel E., Mathiesen E. R., Giese J. // Scand. J. clin. Lab. Invest. — 1989. — Vol. 49. — P. 537—544.
37. Hostetter T. H., Rennke H. G., Brenner B. M. // Amer. J. Med. — 1982. — Vol. 72. — P. 375—380.
38. Jin-Soo H., Yoshinori S., Kunio D. // Int. J. exp. Pathol. — 1992. — Vol. 73. — P. 75—84.
39. Kaizu K., Uriu K., Hashimoto O. // Nippon Jin. Gakkai Shi. — 1993. — Vol. 35. — P. 35—42.
40. Kanwar Y. S., Lin Z. Z., Kashihara N. // Semin. Nephrol. — 1991. — Vol. 11. — P. 390—413.
41. Kifor I., Dzau V. J. // Circ. Res. — 1987. — Vol. 60. — P. 422—426.
42. Kimmelstiel P., Wilson C. // Amer. J. Pathol. — 1936. — Vol. 12. — P. 83—97.
43. King A. J., Brenner B. M., Anderson S. // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 256. — P. F1051—F1058.
44. Kreisberg J. I., Ayo S. H. // Kidney int. — 1993. — Vol. 43. — P. 109—113.
45. Kubo A. // J. Jap. Diabet. Soc. — 1988. — Vol. 31. — P. 155—161.
46. Lam K. S. L., Chang I. K. R., Janus E. D. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 604—609.
47. Lorenzi M. // Diabet. Metab. Rev. — 1992. — Vol. 8. — P. 85—103.
48. Lorenzi M., Montisano D., Toledo S. // J. clin. Invest. — 1986. — Vol. 77. — P. 322—325.
49. Mac Intyre T. M., Zimmerman G. A., Satoh K. // Ibid. — 1985. — Vol. 76. — P. 271—280.
50. Mattar F. L., Padilha R. M., Zatz R. // International Congress of Nephrology, 12-th. — Jerusalem, 1994. — P. 421.
51. Mogensen C., Christensen C., Vittinghus E. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — P. 64—78.
52. Morelli E., Loon N., Meyer T. // Ibid. — 1990. — Vol. 39. — P. 2—8.
53. Mulec H., Johnson S.-A., Bjorck S. // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 1537—1538.

54. Onodera H., Hirata T., Sugawara H. // *Tohoku J. exp. Med.* — 1982. — Vol. 137. — P. 423–428.
55. Oshsava H., Yamabe H., Ozawa K. // *Nephron.* — 1988. — Vol. 50. — P. 66–75.
56. Palmer R. M. J., Ferrige A. G., Moncada S. // *Nature.* — 1987. — Vol. 327. — P. 524–526.
57. Parving H.-H., Andersen A. R., Smidt U. M. // *Brit. med. J.* — 1987. — Vol. 294. — P. 1443–1447.
58. Parving H.-H., Hommel E., Nielsen M. D. // *Ibid.* — 1989. — Vol. 299. — P. 533–536.
59. Parving H.-H. // *International Textbook of Diabetes Mellitus* / Eds K. G. Alberti et al. New York, 1992. — Vol. 2. — P. 1521–1534.
60. Passa P., Leblanc H., Marre M. // *Diabet. Care.* — 1987. — Vol. 10. — P. 200–204.
61. Reddi A. S., Ramamurthi R., Miller M. // *Biochem. Med. Metab. Biol.* — 1991. — Vol. 45. — P. 119–131.
62. Sabbatini M., Sansone G., Uccello F. // *Kidney int.* — 1992. — Vol. 42. — P. 875–881.
63. Sensi N., Tanzi P., Bruno M. // *Nephron.* — 1989. — Vol. 52. — P. 222–226.
64. Shestakova M., Ragosin A., Dedov I. // *Diabetologia.* — 1994. — Vol. 37. — P. A-190.
65. Shimomura H., Spiro R. G. // *Diabetes.* — 1987. — Vol. 36. — P. 374–381.
66. Stackhouse S., Miller P., Park S., Meyer T. // *Ibid.* — 1990. — Vol. 39. — P. 989–995.
67. Stehouwer C. D., Stroes E. S., Hackeng W. H. // *Ibid.* — 1991. — Vol. 40. — P. 971–976.
68. Taguma Y., Kitamoto Y., Futaki G. // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 313. — P. 1617–1620.
69. Takahashi K., Gbatei M., Lam H.-C. // *Diabetologia.* — 1990. — Vol. 33. — P. 306–310.
70. Tang W. W., Wilson C. B. // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 1992. — Vol. 3. — P. 921–929.
71. Tiozzo R., Cingi M. R., Reggiani D. // *Thromb. Res.* — 1993. — Vol. 70. — P. 99–106.
72. Tooke J. E., Shore A. C. // *Textbook of Diabetes* / Eds J. Pickup, G. Williams. Boston, 1991. — Vol. 2. — P. 546–553.
73. Toth L., Szenasi P., Varsanyi N. M., Szilvasi I. // *Orv. Hetil.* — 1992. — Vol. 133. — P. 1037–1040.
74. Viberti G. C. // *Current Therapy in Nephrology and Hypertension* / Ed. R. Glasscock. — Toronto, 1987. — P. 109–113.
75. Viberti G. C., Walker J. D., Pinto J. // *International Textbook of Diabetes Mellitus* / Eds K. G. Alberti et al. New York, 1992. — Vol. 2. — P. 1267–1328.
76. Weidmann P., Beretta-Piccoli C., Trost B. // *Hypertension.* — 1985. — Vol. 7, Suppl. 2. — P. 33–42.
77. Wiemer G., Schlöskens B. A., Becker R. H. A. // *Ibid.* — 1991. — Vol. 18. — P. 558–563.
78. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. // *Nature.* — 1988. — Vol. 322. — P. 411–415.
79. Yuan B. N., Robinette J. B., Gonger J. D. // *Amer. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 258. — P. F741–F750.
80. Zatz R., Dunn B. R., Meyer T. W. // *J. clin. Invest.* — 1986. — Vol. 77. — P. 1925–1930.

Поступила 07.09.95

© М. KROTKIEWSKI, 1996

УДК 616.74-005-092:616-008.9

M. Krotkiewski

КАПИЛЛЯРИЗАЦИЯ МЫШЦ, ИХ МОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Департамент медицинской реабилитации Гетеборгского университета Сахлгринского госпиталя, Швеция

Морфологические изменения в мышцах, связанные с уменьшением количества быстрых, окислительных мышечных волокон IIA типа и увеличением количества быстрых, гликолитических мышечных волокон IIB типа, а также нарушение кровоснабжения мышечной ткани, рассматривались нами при многих патологических состояниях, связанных с инсулиновой резистентностью.

Нарушение тканевого кровоснабжения, тесно связанного с уменьшением чувствительности к инсулину и степени гипертензии, наступает на сравнительно раннем этапе, в то время как увеличение количества мышечных волокон типа IIB происходит позже и связано с повышением концентрации атерогенных факторов и гиперлипемией.

Мышечные волокна (МВ) типа IIB — наиболее нечувствительный к инсулину тип МВ и не адаптирован к окислению жира во время мышечной работы. Это способствует дальнейшему развитию инсулиновой резистентности и ожирению; при этом избыток жирных кислот направляется в печень, вторично нарушая ее функцию. Подавляет работу печени также избыточное количество инсулина. Гиперинсулинемия ведет к угнетению синтеза таких специфических протеинов, как белок, транспортирующий тестостерон (глобулин, связывающий половой гормон). В результате повышенная концентрация свободного тестостерона ведет к вирилизации женщин и дальнейшему развитию инсулиновой нечувствительности.

В отличие от существовавшей ранее концепции, отводившей основную роль интраабдоминальной жировой ткани, мышцы и печень должны рассматриваться также как органы, участвующие в патогенезе и развитии метаболического синдрома.

Жировая ткань

Взаимосвязь ожирения, гипертензии и диабета была обнаружена еще в 40-х годах, когда начали входить в употребление такие термины, как *diabesity* (diabetes + obesity), т. е. диабет и ожирение; *obitension* (obesity + hypertension), т. е. ожирение и гипертензия.

В это же время начинается изучение как потенциальной патогенетической роли жировой ткани, так и значения ее топографии [37]. Сейчас нам известна связь между ожирением и такими факторами метаболического риска, как гиперхолес-

теринемия, гипертриглицеридемия, гипергликемия, гиперинсулинемия, гипертензия и диабет [16]. Также мы знаем о связи между величиной избыточной массы и распределением жировой ткани [13].

Не так давно была установлена прогностическая роль распределения жировой ткани при инфаркте миокарда, инсульте, диабете и внезапной смерти [27, 28].

Инсулиновая резистентность жировой ткани главным образом связана с транспортом глюкозы. Более того, наступлению инсулиновой резистентности способствует ухудшение глюкозонакапливающей способности мышечной ткани [29]. А так как метаболизм глюкозы в жировой ткани играет количественно малую роль, то патогенетическая роль висцерального жира представляется лишь фактором, способствующим развитию инсулиновой резистентности в печени. Таким образом, патогенез метаболического синдрома может быть представлен как последовательность патогенетических изменений в жировой ткани, печени и мышцах (рис. 1).

Печень

Перегрузка печени свободными жирными кислотами из висцеральной жировой ткани ведет к постепенному развитию в ней стеатоза. Нарушение некоторых других функций печени совпадает с уменьшением инсулинового клиренса и гипергликемией, способствующими, например, понижению концентрации глобулина, связывающего половой гормон. Низкая концентрация этого белка в свою очередь вызывает увеличение концентрации свободного тестостерона в плазме. Считается, что у тучных женщин [5] и женщин с синдромом поликистозных яичников [8] свободный тестостерон способствует развитию инсулиновой нечувствительности. Высокий уровень свободного тестостерона ведет к повышению активности печеночной триглицеридлипазы и низкой концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме [36]. Малая концентрация ЛПВП-холестерина — характерный признак абдоминального ожирения [4]. Интенсивное снабжение печени свободными жирными кислотами из висцеральной жировой и мышечной тканей ведет к гипертриглицеридемии и повышению уровня липопротеидов низкой плотности и общего холестерина, что также является типичными признаками абдоминального ожирения.

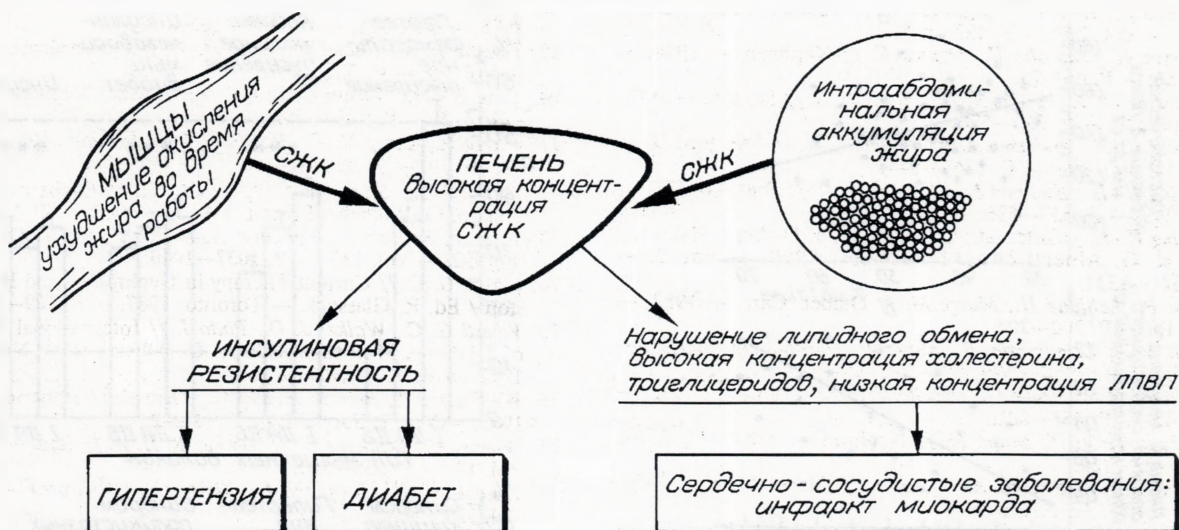


Рис. 1. Основные пути развития метаболического синдрома.

Мышцы

С определенными специфическими отступлениями [31] считается, что 70% глюкозы, поступающей в венозную систему, метаболизируется в мышцах [3]. Следовательно, с высокой степенью вероятности можно утверждать, что инсулиновая резистентность инициируется и развивается в мышцах.

Снабжение мышечных волокон глюкозой и ее дальнейший транспорт в мышечные клетки опосредуются инсулином, но усваиваемость глюкозы в большой степени зависит от количества капилляров и их проницаемости. Чем больше капилляров вокруг мышечного волокна (или меньше площадь поперечного сечения волокна, снабжаемого одним капилляром), тем больше транспорт различных метаболитов в клетку. В особенности это положение относится к транспорту таких основных субстратов, как глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК), а также к транспорту инсулина.

Эндотелий капилляров содержит большие запасы инсулина, и капилляры контролируют дозу поступления инсулина в мышцы [38]. Это инсулиновый "пул" капилляров. Инсулин же, с другой стороны, в зависимости от дозы оказывает влияние на кровоснабжение мышц [26]. До сих пор еще неизвестно, какие факторы управляют выходом инсулина из эндотелия капилляров. Происходит ли это благодаря увеличению капиллярной проницаемости, ведущей к физической диффузии инсулина? Или существуют другие факторы, дозирующие поступление инсулина в зависимости от метаболических потребностей мышечной ткани? Является ли дозирование активным процессом или это только пассивная физико-химическая диффузия — этот вопрос остается также неизвестным.

Так как диффузия зависит от количества капилляров и площади поперечного сечения мышечных волокон, снабжаемых ими, мы будем использовать термин "расстояние диффузии".

Количество капилляров зависит, с одной стороны, от гормональных факторов (инсулин, тестостерон), а с другой — от влияния ишемии и других факторов, связанных с мышечной работой.

При физической работе или тренировках происходит пролиферация или открытие ранее закрытых капилляров [15, 19, 21, 30]. Замечено, что метаболические адаптации, связанные с повышением инсулиновой чувствительности и понижением артериального давления, коррелируют с увеличением количества капилляров [21]. Проллиферация капилляров — физиологический адаптационный процесс при длительной мышечной работе — значительно подавляется при диабете, что частично объясняет отсутствие наступления глюкозного гомеостаза у больных диабетом при физических нагрузках [30]. Подобным образом подавляется и существующее в норме инсулинстимулированное улучшение кровоснабжения [26].

Как выше было сказано, инсулин способен улучшать кровоснабжение мышечной ткани и таким образом усиливать собственный эффект, оцениваемый по транспорту глюкозы. Это происходит благодаря включению в работу постоянно существующих, но ранее закрытых капилляров, в то время как регулярный прием препаратов инсулина ведет к пролиферации капилляров [7].

Таким образом, инсулиновая резистентность развивается из-за недостаточного тканевого кровоснабжения или подключения в работу капилляров с дефектами, что приводит к вторичному подавлению инсулинстимулированного кровоснабжения. Например, подавление инсулинстимулированного кровоснабжения было рассмотрено при диабете II типа [19, 26], ожирении [21, 25] и гипертензии [2].

При обследовании тучных женщин [6, 12, 20, 24] и тучных мужчин [14, 18, 22, 23] нами выявлена положительная корреляция между объемом абдоминальной жировой ткани (высокий массоростовой показатель) и процентной долей мышечных волокон типа IIБ. В то же время обнаружена отрицательная корреляция между количеством капилляров и массоростовым показателем. Таким образом, определенное распределение жировой ткани связано со специфическим распределением мышечных волокон и их кровоснабжением. Анализ взаимосвязи метаболических параметров распределения типов мышечных волокон показывает, что процентная доля мышечных волокон IIБ типа положительно коррелирует с концентрацией инсулина, глюкозы, холестерина и триглицеридов. Между этими же параметрами и количеством капилляров существует отрицательная корреляция. Особенно яркая прямая зависимость обнаружена между количеством капилляров и инсулиновой чувствительностью [18, 22]. Мышечная морфология, с другой стороны, демонстрирует существенные корреляции с параметрами, связанными с плазменными липидами. Также была выявлена сильная положительная корреляция между процентной долей мышечных волокон I, IIБ типа и уровнем систолического и диастолического давления (рис. 2, б). Существенная (обратная) зависимость выявлена между систолическим и диастолическим давлением и количеством капилляров (рис. 2, а).

Расстояние диффузии значительно коррелирует с артериальным давлением, измеренным в покое и во время субмаксимального теста, а также с инсулиновой чувствительностью, измеренной локально путем оценки гликогенсинтезной активности (рис. 3).

Мышечная морфология, липиды и субстрат утилизации во время мышечной работы

Мышечные волокна типа IIБ приспособлены для окисления глюкозы преимущественно в анаэробных условиях. Выявлено, что у тучных пациентов (с высоким массоростовым показателем) дыхательный коэффициент даже во время умеренной физической нагрузки находится в соответствии с процентной долей мышечных волокон IIБ типа [22].

Между мышечной морфологией и атерогенными факторами, а также уровнем липидов в крови выявлена значительная зависимость. Особого внимания заслуживает положительная корреляция между процентной долей мышечных волокон IIБ типа и концентрацией апо-В, ЛПНП, триглицеридов. А между процентной долей мышечных волокон IIБ типа и концентрацией апо-А и ЛПВП-холестерина обнаружена обратная зависимость [17, 18]. Именно эти факты указывают на возможное участие печени в процессе. В наших предыдущих работах мы

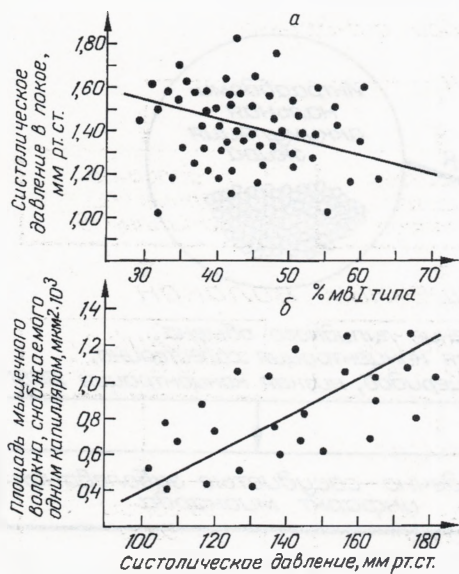


Рис. 2. Систолическое давление отрицательно коррелирует с процентной долей мышечных волокон I типа (а) и положительно коррелирует с площадью поперечного сечения мышечного волокна, снабжаемого одним капилляром (иначе говоря, отрицательно коррелирует с количеством капилляров) (б).

Здесь и на рис. 3—5: МВ — мышечные волокна.

упоминали о связи между процентной долей мышечных волокон IIБ типа и концентрацией свободного тестостерона [24, 32, 33]. Как отмечено выше, тестостерон влияет на активность печеночной триглицеридлипазы [36]. Активность этого фермента у обследованных нами тучных пациентов положительно коррелирует с процентной долей мышечных волокон IIБ типа и отрицательно коррелирует с концентрацией глобулина, связывающего половой гормон. Иными словами, у тучных женщин наблюдаются высокая концентрация тестостерона, высокая активность печеночной триглицеридлипазы и высокий процент мышечных волокон IIБ типа. Так как высокий процент мышечных волокон IIБ типа и недостаточное тканевое кровоснабжение связаны с инсулиновой нечувствительностью и снижением печеночного инсулинового клиренса, то существуют предпосылки для развития гиперинсулинемии. В свою очередь гиперинсулинемия ведет к нарушению синтеза глобулина, связывающего половой гормон [34]. С другой стороны, предполагается, что функционирование печени подавляется при увеличении концентрации СЖК в v. porta (см. рис. 1).

Концентрация СЖК в портальной вене зависит от наличия висцеральной жировой ткани в непосредственной близости от этого региона и понижения окисления СЖК в мышечной ткани во время физической работы. Таким образом, весь этот

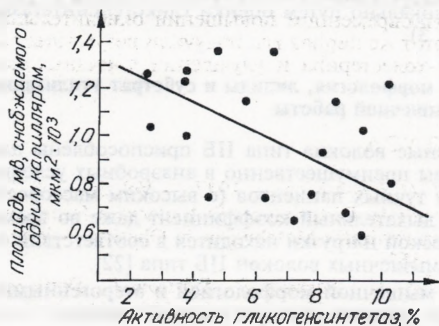


Рис. 3. Увеличение фракционной скорости инсулинзависимой гликогенсинтетазы (являющейся мерой инсулиновой чувствительности) отрицательно коррелирует с площадью поперечного сечения мышечного волокна, снабжаемого одним капилляром.

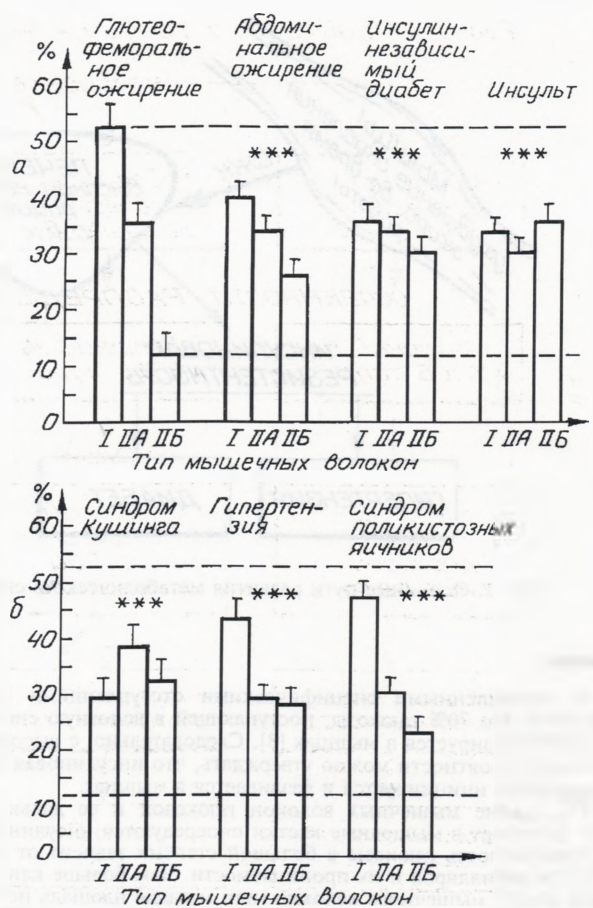


Рис. 4. Распределение разных типов мышечных волокон (медленные — I тип; быстрые, окислительные — IIA тип и быстрые, гликолитические — IIБ тип) в m. lateralis vastus у женщин при различных патологических состояниях (для пациентов с инсультом данные относятся к гемипаретичной ноге).

процесс ведет к повышению концентрации СЖК в области портальной вены. Порочный круг замыкается.

При других патологических состояниях также отмечается связь между морфологией мышц и количеством капилляров в них. Прежде всего это относится к состояниям, характеризующимся инсулиновой резистентностью, гипертензией [10, 21], к диабету II типа [1, 19], заболеваниям коронарной артерии [11] и послеинсультному состоянию [9] (рис. 4). Подобные результаты получены также у больных, лечившихся тестостероном [32, 33], и у больных с синдромом Кушинга [17, 35].

Являются ли морфологические изменения и недостаточное кровоснабжение первичным фактором, а инсулиновая

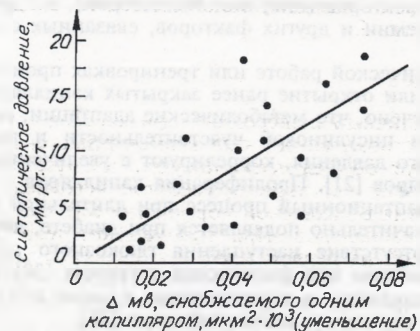
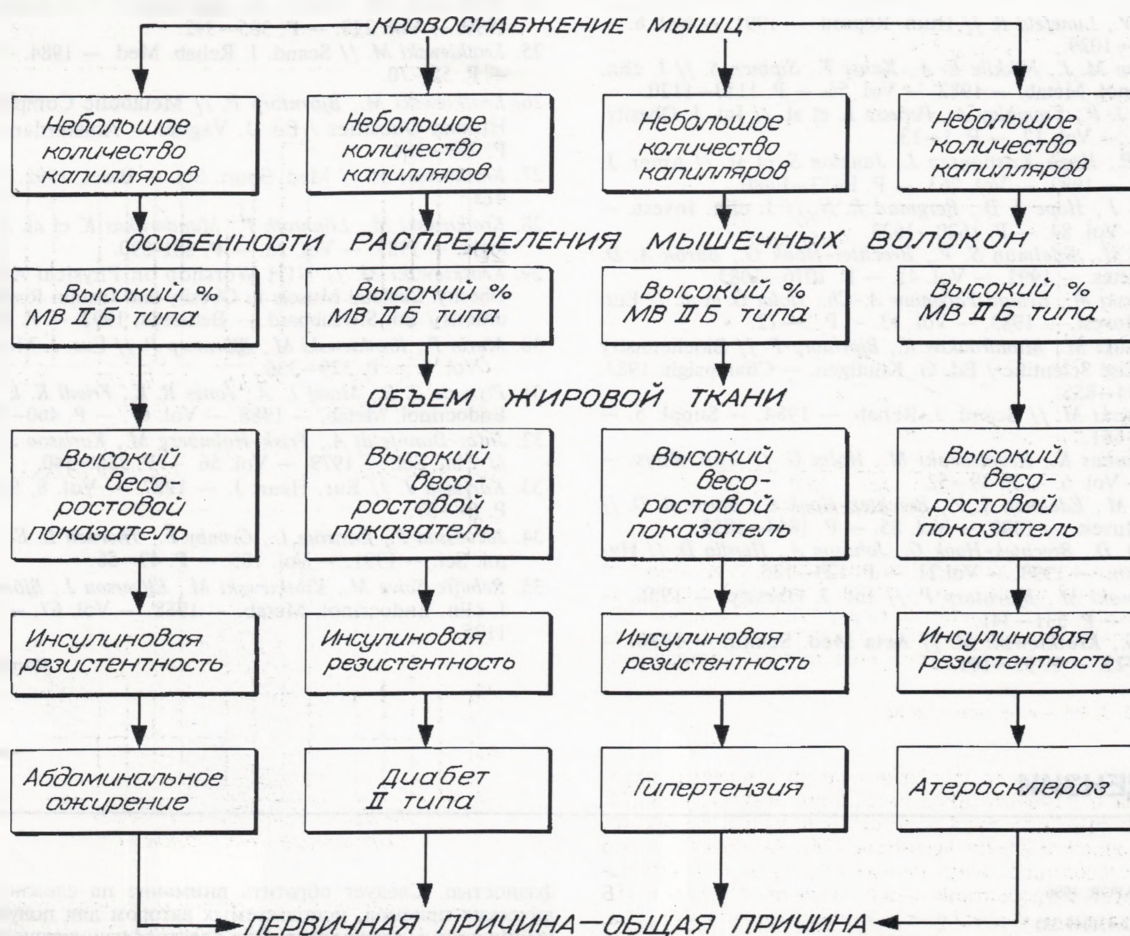


Рис. 5. Понижение уровня систолического давления при проведении пролонгированного теста с физической нагрузкой положительно коррелирует с увеличением количества капилляров (или с уменьшением площади поперечного сечения мышечного волокна, снабжаемого одним капилляром).

Рис. 6. Общая схема развития метаболического синдрома



резистентность вторичным, или наоборот, или оба типа этих изменений вызываются другим фактором, еще неизвестным?

Ответ на эти вопросы может быть получен при анализе определенных ситуаций, в которых можно проследить морфологические изменения в мышцах. Наиболее наглядным и хорошо известным является тест с физической нагрузкой при прежнем объеме потребления калорий. В результате наблюдается определенное уменьшение процентной доли мышечных волокон II Б типа при соответствующем увеличении мышечных волокон II А типа. Увеличивается также число капилляров на поперечном сечении мышечного волокна [15, 19, 20]. После проведения 3-месячного теста с физическими нагрузками у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом получены такие же результаты [19, 21, 23]. Наблюдалась также параллель между изменениями мышечной морфологии и уменьшением уровня инсулина, глюкозы, концентрации триглицеридов и понижением систолического и диастолического давления (рис. 5).

Общая схема развития метаболического синдрома представлена на рис. 6.

Заключение

Даже единичный эксперимент с физической нагрузкой, ведущий к заметному истощению запасов гликогена в мышцах, свидетельствует об увеличении инсулиновой чувствительности. Однако за такой короткий промежуток невозможно проследить изменения в мышечной морфологии или наблюдать пролиферацию капилляров. При однократном тесте с физической нагрузкой на первом этапе происходят дилатация и открытие ранее закрытых в поперечном сечении, нефункционирующих и неучаствовавших в кровообращении капилляров. Повышение концентрации инсулина и чувствительности к нему на уровне мышечной ткани, а также активности гликогенсинтазы происходит вторично. После длительного подготовительного периода удлиняются уже существующие капилляры, принимая более спиральную, извитую форму. Только в результате проведения пролонгированного теста с физической нагрузкой наступает пролиферация капилляров. Следующая фаза состоит из энзиматических адаптационных изменений; в

результате же последней фазы происходит специфическое процентное распределение типов мышечных волокон.

Морфологические изменения развиваются одновременно с улучшением способности к окислению жира и увеличением использования СЖК как основного субстрата, утилизирующегося во время мышечной работы. Подобные изменения отмечаются и при низкокалорийной диете. При этом первый адаптационный процесс — сужение расстояния диффузии для инсулина и других субстратов — происходит как результат уменьшения мышечной массы при прежнем количестве капилляров. В обоих случаях сужение расстояния диффузии при истощении гликогеновых депозитов в мышцах является важным фактором, способствующим повышению инсулиновой чувствительности.

В результате проведения 3-месячного теста с физической нагрузкой нам удалось проследить первые изменения в мышечной структуре при одновременном повышении активности энзимов, участвующих в β -окислении липидов и цикле Кребса (т. е. при одновременном повышении окислительной способности). За этот же период мы получили результаты об увеличении ЛПВП-холестерина и улучшении липидных показателей крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vague J. // Presse Med. — 1947. — Vol. 30. — P. 339—340.
2. Krotkiewski M. Disturbances in Endocrine Function and lipids and Carbohydrates Metabolism in Obesity. — Warszawa, 1967. — P. 1—163.
3. Krotkiewski M., Bjorntorp P., Sjöström L., Smith U. // J. clin. Invest. — 1983. — Vol. 72. — P. 1150—1162.
4. Larsson B. // Acta med. scand. — 1988. — Suppl. 723. — P. 45—51.
5. Lapidus L., Bengtsson C. // Ibid. — P. 53—59.
6. Lillioja S., Mott D. M., Zawadzki J. K. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62. — P. 922—927.
7. Bjorntorp P., Berchtold P., Holm J., Larsson B. // Eur. J. clin. Invest. — 1971. — Vol. 1. — P. 470—485.

8. Evans D. J., Hoffman R. G., Kalkhoff R. K., Kissebah H. H. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57. — P. 304—311.
9. Innsler V., Lunefeld R. // Hum. Reprod. — 1991. — Vol. 6. — P. 1025—1029.
10. Tikkanen M. J., Nikkile E. A., Kunsu T., Sipinen S. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 1113—1120.
11. Despres J. P., Tremblay A., Perusse L. et al. // Int. J. Obesity. — 1988. — Vol. 12. — P. 1—13.
12. Marin P., Høgh-Kristiansen J., Jansson S. et al. // Amer. J. Physiol. — 1992. — Vol. 263. — P. E473—E480.
13. Yang Y. J., Hope J. D., Bergman R. N. // J. clin. Invest. — 1989. — Vol. 84. — P. 1620—1628.
14. Laakso M., Edelman S. V., Brechtel-Hook G., Baron A. D. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 1076—1083.
15. Krotkiewski M., Bylund-Fallenius A.-Ch., Holm G. et al. // Eur. J. clin. Invest. — 1983. — Vol. 13. — P. 5—12.
16. Krotkiewski M., Mandroukas K., Björntorp P. // Biochemistry of Exercise Scientific / Ed. G. Knuttgen. — Champaign, 1983. — P. 854—855.
17. Krotkiewski M. // Scand. J. Rehab. — 1984. — Suppl. 5. — P. 680—681.
18. Mandroukas K., Krotkiewski M., Holm G. // Clin. Phys. — 1986. — Vol. 6. — P. 39—52.
19. Laakso M., Edelman S. V., Brechtel-Hook G., Baron A. D. // J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 85. — P. 1844—1853.
20. Baron A. D., Brechtel-Hook G., Johnson A., Herdin D. // Hypertension. — 1993. — Vol. 21. — P. 129—135.
21. Krotkiewski M., Björntorp P. // Int. J. Obesity. — 1986. — Vol. 10. — P. 331—341.
22. Holm G., Krotkiewski M. // Acta Med. Scand. — 1988. — Suppl. 723. — P. 95—101.
23. Krotkiewski M. // J. Obesity Weight Regul. — 1985. — Vol. 4. — P. 179—209.
24. Krotkiewski M., Seidel J. C., Björntorp P. // J. Intern. Med. — 1990. — Vol. 228. — P. 385—392.
25. Krotkiewski M. // Scand. J. Rehab. Med. — 1984. — Suppl. 5. — P. 55—70.
26. Krotkiewski M., Björntorp P. // Metabolic Complications of Human Obesity / Ed. J. Vague. — Amsterdam, 1985. — P. 259—264.
27. Krotkiewski M. // Med. Sport. Sci. — Basel, 1992. — P. 405—415.
28. Krotkiewski M., Lönnerdal P., Mandourkas K. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 881—890.
29. Krotkiewski M. // NIH Workshop on Physical Activity and Obesity. Skeletal Muscle in Obesity and Insulin Resistant Conditions / Ed. S. Hubbard. — Bethesda, 1992. — P. A47—A48.
30. Marin P., Krotkiewski M., Björntorp P. // Eur. J. Med. — 1992. — Vol. 1. — P. 329—336.
31. Plymate S. R., Matej L. A., Jones R. E., Friedl K. E. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67. — P. 460—463.
32. Julin-Dannfeldt A., Frisk-Holmberg M., Karlsson J., Tesch P. // Clin. Sci. — 1979. — Vol. 56. — P. 335—340.
33. Karlsson J. // Eur. Heart J. — 1987. — Vol. 8, Suppl. 6. — P. 51—57.
34. Jacobsson F., Edstrom L., Grimby L., Thornell L. E. // J. Neurol. Sci. — 1991. — Vol. 105. — P. 49—56.
35. Rebuffe-Scrive M., Krotkiewski M., Elfverson J., Björntorp P. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67. — P. 1122—1125.

Поступила 04.10.94

♦ РЕЦЕНЗИИ

© Н. П. ГОНЧАРОВ, 1996

УДК 612.663:612.43(049.32)

В. Н. Баби́чев. **Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы.** — Пушино: ОНТИ ПНЦ РАН. РФФИ, 1995. — 227 с.

Проблемы, поднятые В. Н. Баби́чевым в данной монографии, по расшифровке центральных механизмов регуляции гонадотропной функции гипофиза занимают одно из главных мест среди других вопросов нейроэндокринологии. Изучить последовательность событий в нейроэндокринных процессах, способствующих преовуляторному выбросу лютеинизирующего гормона, — дело весьма сложное, но необходимое. В последнее десятилетие нейроэндокринологи уже не удовлетворяют достаточно хорошо изученная система взаимосвязи гонадолиберина — гонадотропинов и половых стероидов. Показана существенная роль моноаминов центрального происхождения в регуляции синтеза и секреции гонадотропинов гипофиза, которые проявляют свою функцию через люлиберины. Экспериментаторы и клиницисты в настоящее время располагают богатым материалом, который углубляет и в значительной степени меняет наши представления о нейроэндокринном контроле репродуктивной системы. Эти данные литературы в сочетании с собственными сведениями проф. В. Н. Баби́чева требовали своего обобщения, что и было прекрасно сделано в рецензируемой монографии.

Комплексный подход к изучению всей системы контроля репродуктивной функции, проведенный в лаборатории физиологии эндокринной системы ЭНЦ РАМН, начиная с периода раннего онтогенеза, позволил конкретизировать роль таких нейромедиаторов, как норадреналин, дофамин и серотонин, в регуляции гонадотропной функции гипофиза, определить точку их приложения в гипоталамусе, направленность ответной реакции со стороны гонадотропинов в зависимости от уровня половых гормонов в крови. Установлена пусковая роль норадреналина в механизме овуляторного выброса гонадотропинов, основной же точкой его приложения является преоптическая область. Главной точкой приложения дофамина является область медиобазального гипоталамуса, а точнее, аркуатное ядро.

Серотонин, выполняя функцию синхронизирующего фактора в действиях норадреналина и дофамина, определяет нормальное протекание тех процессов, которые характеризуются

фазностью. Следует обратить внимание на сложность методических приемов, используемых автором для получения вышеописанных результатов. Это электрофизиологические методы оценки состояния отдельных нервных клеток в различных экспериментальных условиях, радиоиммунные методы определения уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, рилизинг-гормона и половых гормонов, радиорецепторный анализ количественных изменений рецепторов к половым гормонам в гипоталамусе и гипофизе в ходе онтогенеза у особей разного пола. Такой арсенал методических приемов позволил провести исследования на уровне мировых стандартов.

Автором проведена большая работа, и представляется, что для обобщения полученного материала и его сопоставления с данными литературы по исследуемому вопросу 227 страниц текста недостаточно, хотя В. Н. Баби́чев сделал все возможное, чтобы представить материал как единое целое, доступное для восприятия и понимания как экспериментаторов, так и клиницистов.

Монография состоит из 6 глав, введения и заключения. Собственные исследования автора занимают больше половины монографии. Хотелось бы обратить внимание на значительный удельный вес материалов, касающихся расшифровки механизмов становления нейроэндокринного контроля репродуктивной функции у особей разного пола с учетом особенностей их протекания у человека и обезьян в отличие от грызунов. Эта тема практически не освещена и не обобщена на страницах отечественных изданий. Автор монографии проделал большую работу, собрав воедино разрозненные данные, относящиеся к этой теме. Собственные исследования В. Н. Баби́чева касались анализа системы рецепторного восприятия сигналов, которые несут на себе половые гормоны, структурами гипоталамуса и гипофиза.

В списке использованной литературы приводятся источники, в которых освещена история становления нейроэндокринологии репродуктивной системы как науки.

Впервые в отечественной литературе освещен вопрос взаимоотношения системы контроля гонадотропной функции гипофиза и полового поведения. Показана роль люлиберина внегипоталамических структур, а именно обонятельных луковиц и преоптической области, в проявлении различных компонентов полового поведения.

Обобщение собственных наблюдений, а также данных литературы, касающихся контроля нейроэндокринной системы известными к настоящему времени нейропептидами и витаминами, клинических данных по этому вопросу позволяет более квалифицированно взглянуть на проблему взаимоотношений между нейромедиаторами, гонадолиберином, гонадотропинами, половыми гормонами и, следовательно, на патогенез заболеваний репродуктивной системы центрального генеза.

Оценивая работу профессионально, следует отметить и некоторые недочеты. Например, часто встречающееся в монографии словосочетание "у человека и приматов" неправильно; следует писать: "у обезьян и человека" или "низших, высших обезьян и человека" в зависимости от вида. Недостаточно освещена роль пролактина, особенно с учетом гетерогенности его химической структуры, в регуляции репродуктивной функ-

ции. На с. 42 автор говорит о "выключении" репродуктивной функции у приматов с удлинением фотопериода. Однако это характерно только для отдельных видов низших обезьян типа макаков резусов, но не для павианов гамадрилов. К сожалению, в монографии не упомянут первооткрыватель принципа "плюс—минус-взаимодействия" великий русский ученый М. М. Завадовский. На с. 119 монографии имеется опечатка — размеры яичек выражены в "мм", а необходимо в "мл".

В целом от прочтения данной работы остается благоприятное впечатление, книга написана хорошим литературным языком, хорошо документирована. Аналогичных монографий в отечественной литературе нет, и ее публикация вызовет интерес у широкого круга читателей — как экспериментаторов, так и клиницистов, занимающихся вопросами репродуктивной эндокринологии и смежных дисциплин.

Н. П. Гончаров (Москва)

АДИУРЕТИН — СД[®] ADIURETIN — SD[®]

FERRING
PHARMACEUTICALS

ЭФФЕКТИВНЫЙ АНТИДИУРЕТИК!

капли в нос

Состав:

Десмопрессин (1-дезамино-8-Д-аргинин-вазопрессин) 1 капля содержит 3,5 мкг десмопрессина.

Характеристика:

Десмопрессин — синтетический аналог вазопрессина. Его антидиуретическое действие усилено, а прочие фармакологические свойства (особенно действие на сосуды и гладкую мускулатуру висцеральных органов) подавлены.

Показания:

- для диагностики и лечения центрального несахарного диабета;
- при лечении первичного ночного недержания мочи у детей старше 3—4 лет с нормальной концентрационной способностью почек;
- после операции на мозге и некоторых других заболеваниях мозга с целью подавления повышенного образования мочи;
- для определения концентрационной способности почек.

Противопоказания:

Нельзя применять при состояниях, связанных с чрезмерной задержкой жидкости в организме.

Побочные действия:

Встречаются редко, исчезают после уменьшения дозы препарата.

Дозировка и способ применения:

Конкретная доза является индивидуальной в связи с различной чувствительностью к препарату. Общая суточная доза при несахарном диабете составляет от 1 до 12 капель, которые принимают в 1—3 приема. При лечении ночного недержания мочи у детей — 2—12 капель перед сном.

Упаковка:

Флакон с пипеткой 5 мл раствора.

Производитель:

Ферринг-Лечива, а.о., Чешская Республика.

ФЕРРИНГ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ:

Москва, 115409, Каширское шоссе 33, тел.: 324-7625, 324-8057; факс: 324-8234.