

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И МЕТАБОЛИЗМ

В 2 томах

*Под редакцией*

Ф. ФЕЛИГА, ДЖ. Д. БАКСТЕРА, А. Е. БРОДУСА Л. А. ФРОМЕНА

Перевод с английского доктора медицинских наук В. И.  
КАНДРОРА и профессора Н. Т. СТАРКОВОЙ



Москва «Медицина» 1985

## **ЧАСТЬ I. ОБЩАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ 22**

### **ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 22**

ОБЩИЕ СИМПТОМЫ 23

СЛАБОСТЬ И УТОМЛЯЕМОСТЬ 24

СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА 25

УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА 26

ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА 27

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ 27

ПОЛОСТЬ НОСА, ГОЛОС И ЯЗЫК 29

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ 30

СИСТЕМА ГЕМОПОЭЗА 32

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА 34

МОЧЕВОЙ ТРАКТ 35

ПОЛОВАЯ ФУНКЦИЯ 36

КОСТИ И СУСТАВЫ 40

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА 42

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ 43

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ 46

### **ГЛАВА 2. ОЧЕРК ЭВОЛЮЦИИ, ФУНКЦИИ И ОРГАНИЗАЦИИ**

## **ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ 49**

ВВЕДЕНИЕ 49

ЭВОЛЮЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ 50

ПРОСТАЯ И СЛОЖНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ 50

ПРОИСХОЖДЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИГАНДОВ 51

ПРОИСХОЖДЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ 54

РАСПОЗНАВАНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИГАНДОВ КЛЕТКАМИ-МИШЕНЯМИ 58

ЭВОЛЮЦИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ 59

БИОСИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ГОРМОНОВ 62

СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ, ИХ ДОСТАВКА К КЛЕТКАМ-МИШЕНЯМ И МЕТАБОЛИЗМ 64

ИНТЕГРАЦИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ 65

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДОМЕН: ИНТЕГРИРОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ

ГОРМОНОВ ОПРЕДЕЛЕННОГО КЛАССА 65

РАСШИРЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ДОМЕНА 66

АНТАГОНИЗМ ГОРМОНОВ: БОЛЕЕ ТОНКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

МЕТАБОЛИЗМА 68

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ ГОРМОНОВ 69

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛАССА ГОРМОНОВ 70

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ 70

ГОРМОНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ 73

ГОРМОНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕЖУТОЧНЫЙ ОБМЕН И РОСТ 73

ГОРМОНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ВЫСОКОСПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМИ

ФУНКЦИЯМИ: ТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ 74

ГОРМОНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ МИНЕРАЛЬНЫЙ И ВОДНЫЙ ОБМЕН 75

ГОРМОНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ 75

ГОРМОНЫ РАЗВИТИЯ 76

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 76

## **ГЛАВА 3. БИОСИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ 78**

БЕЛКОВЫЕ ГОРМОНЫ 80

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ БИОСИНТЕЗА БЕЛКА 81

СУБКЛЕТОЧНАЯ МОРФОЛОГИЯ КЛЕТОК, СЕКРЕТИРУЮЩИХ

БЕЛКОВЫЕ ГОРМОНЫ 83

ПУТЬ БИОСИНТЕЗА 86

СЕКРЕЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ 92

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ 96

БИОСИНТЕЗ 99

Биосинтез тироглобулина 99

Захват йода 101  
Органификация йодида 103  
Конденсация йодаминокислот с образованием йодтиронинов 104  
СЕКРЕЦИЯ 105  
Морфологический путь 105  
Регуляция секреции 107  
Ауторегуляторные эффекты йодида. 108  
КАТЕХОЛАМИНЫ 110  
ЭТАПЫ БИОСИНТЕЗА В СИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ 111  
СУБКЛЕТОЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЭТАПОВ БИОСИНТЕЗА 113  
СЕКРЕТОРНЫЙ ПРОЦЕСС В СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВАХ 114  
СТАДИИ, ПРОХОДЯЩИЕ В МОЗГОВОМ СЛОЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ 116  
СЕКРЕЦИЯ 117  
РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ И БИОСИНТЕЗА 118  
ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ 119  
МЕТАБОЛИЗМ И ИНАКТИВАЦИЯ 119  
СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ 120  
СТАДИИ БИОСИНТЕЗА 121  
СУБКЛЕТОЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЭТАПОВ БИОСИНТЕЗА 126  
РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ 129  
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АКТГ 131  
ВИТАМИН D: БИОГЕНЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ 132  
ХИМИЯ 132  
ЭТАПЫ БИОСИНТЕЗА: ФОТОБИОГЕНЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ 133  
РЕГУЛЯЦИЯ 136  
**ГЛАВА 4. ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ: РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ БЕЛКОВЫМИ, ТИРЕОИДНЫМИ И СТЕРОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ 137**  
ВВЕДЕНИЕ: ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ 137  
КЛАССЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ И ДОМЕНЫ ГОРМОНАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ 139  
РЕЦЕПТОРЫ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ 141  
Рис. 4—2. Концепция, предложенная Sutherland, согласно которой гормону 142  
ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦЕПТОРОВ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ 144  
РЕЦЕПТОРЫ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ И КОМПОНЕНТЫ МЕМБРАНЫ 149  
ПРИРОДА ГОРМОНРЕЦЕПТОРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 152  
НАСЫЩЕННОСТЬ РЕЦЕПТОРОВ И АКТИВАЦИЯ РЕАКЦИЙ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ 154

РЕГУЛЯЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ 157  
ОБЩИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ РЕЦЕПТОРОВ 157  
ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯЦИИ РЕЦЕПТОРОВ НА КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ  
160  
СУДЬБА ГОРМОНРЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА 162  
МЕДИАТОРЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ 165  
ОБЩИЙ ОЧЕРК: ГИПОТЕЗА «ВТОРОГО МЕДИАТОРА» 165  
ЦИКЛИЧЕСКИЙ АМФ 168  
Аденилатциклаза и ее регуляция 169  
Роль фосфорилирования в эффектах цАМФ: протеинкиназы 174  
Механизмы гликогенолиза и липолиза 181  
Насколько общей является роль фосфорилирования в эффектах  
цАМФ? 186  
Гормоны, использующие цАМФ в качестве второго медиатора  
187  
КАЛЬЦИЙ 189  
Регуляция внутриклеточной концентрации кальция 190  
Механизмы действия кальция как второго медиатора:  
кальмодулин 192  
Взаимодействие между кальцием и циклическими нуклеотидами  
196  
ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ И МЕТАБОЛИЗМ ФОСФОЛИПИДОВ 198  
Фосфолипиды: структура, метаболизм и функция 199  
Гормональные влияния на метаболизм фосфолипидов.  
Стимуляция образования арахидоновой кислоты и синтеза  
простагландинов. 201  
Стимуляция кругооборота фосфатидилинозитола и образования  
полифосфоинозитидов. 205  
Стимуляция метилирования фосфолипидов. 207  
СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ 209  
Типы действия стероидов: роль структуры 209  
Роль связывания в плазме 211  
Поглощение стероидов клетками-мишенями 214  
Рецепторы стероидов 215  
Влияние стероидов на рецептор: активация и связывание ядром  
220  
Агонисты и антагонисты стероидов 221  
Антагонисты эстрогенов 222  
Антагонисты андрогенов 223  
Антагонисты глюкокортикоидов 224  
Антагонисты минералокортикоидов 224  
Связывание стероидных рецепторов в ядрах 225

Влияние гормонрецепторных комплексов на хроматин	227
Структура гена и процессинг продуктов транскрипции (мРНК)	230
ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ	232
Клеточные рецепторы тиреоидных гормонов	234
Ядерные эффекты тиреоидных гормонов	235
<b>ГЛАВА 5. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОРМОНОВ</b>	<b>236</b>
ВВЕДЕНИЕ	236
БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ	237
ИССЛЕДОВАНИЯ IN VIVO	238
ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO	239
ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	241
ЛИГАНДНЫЙ АНАЛИЗ	244
РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ	244
ЙОДИРОВАНИЕ	247
ПОЛУЧЕНИЕ АНТИСЫВОРОТКИ	249
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СИСТЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ	251
СПЕЦИФИЧНОСТЬ СИСТЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ	253
ЭФФЕКТ СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ	254
РАЗДЕЛЕНИЕ СВЯЗАННОГО И СВОБОДНОГО ГОРМОНА	255
ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ЭНДОГЕННЫЕ АНТИТЕЛА	256
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕРОИДОВ	258
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МЕТОДУ	258
РАДИОРЕЦЕПТОРНЫЙ АНАЛИЗ	259
ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНРЕЦЕПТОРНОГО СВЯЗЫВАНИЯ	261
ГОРМОНАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ	263
ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ	264
КОЛЕБАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА	264
СТАБИЛЬНОСТЬ ГОРМОНОВ	264

## **ЧАСТЬ II. НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ГИПОФИЗ 266**

### **ГЛАВА 6. ФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ 266**

ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ	266
ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ	267
КОНЦЕПЦИЯ ГИПОФИЗОТРОПНОСТИ	268
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ	269
ГИПОТАЛАМУС	269
ВНЕГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ АФФЕРЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ	273
СРЕДИННОЕ ВОЗВЫШЕНИЕ — ВОРОТНАЯ СИСТЕМА	274

ГИПОФИЗ 276  
НЕЙРОХИМИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ 277  
НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГИПОФИЗОТРОПНЫХ  
НЕЙРОСЕКРЕТОРНЫХ КЛЕТОК 277  
СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ 282  
НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ 284  
ТИРОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН (ТРГ) 285  
ГИПОФИЗОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ С ВЫЯСНЕННОЙ СТРУКТУРОЙ  
287  
ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН (ГнРГ) 289  
СОМАТОСТАТИН 290  
ГИПОФИЗОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ С НЕВЫЯСНЕННОЙ СТРУКТУРОЙ  
291  
КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ФАКТОР (КРФ) 291  
РИЛИЗИНГ-ФАКТОР ГОРМОНА РОСТА 293  
ПРОЛАКТИНГИБИРУЮЩИЙ ФАКТОР 293  
ПРОЛАКТИН-РИЛИЗИНГ ФАКТОР (ПРФ) 293  
ГИПОФИЗОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ, ВОЗМОЖНО СУЩЕСТВУЮЩИЕ,  
НО НЕ ДОКАЗАННЫЕ 294  
ГОРМОНЫ, НЕ ОКАЗЫВАЮЩИЕ ПЕРВИЧНОГО ВЛИЯНИЯ НА  
ГИПОФИЗ 295  
Субстанция Р 295  
Нейротензин 295  
Ангиотензин 296  
Эндорфины и энкефалины 296  
ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ НА МОЗГ 300  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ С НЕРВНОЙ  
СИСТЕМОЙ 300  
ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЖЕЛЕЗ НА ФУНКЦИЮ  
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 302  
ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ НА «ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ МОЗГА» 305  
ЭПИФИЗ 307  
СИНТЕЗ ЭПИФИЗАРНЫХ ПРОДУКТОВ 307  
ЭНДОКРИННЫЕ РИТМЫ И НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ 311  
**Глава 7. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА 315**  
ГИПОФИЗ 316  
АНАТОМИЯ 316  
КРОВОСНАБЖЕНИЕ И ИННЕРВАЦИЯ 316  
ЭМБРИОЛОГИЯ 319  
ТИПЫ КЛЕТОК 321  
Соматотрофы: клетки, секретирующие гормон роста 322  
Лактотрофы: пролактинсекретирующие клетки 323

Тиротрофы: ТТГ-секретирующие клетки 323  
Гонадотрофы: ЛГ- и ФСГ-секретирующие клетки 324  
Кортикотрофы: АКТГ-секретирующие клетки 324  
Прочие типы клеток 325  
ГОРМОНЫ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА 328  
Пептиды, родственные кортикотропину 328  
Химия 329  
Биосинтез 330  
АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН 332  
Действие 332  
Вненадпочечниковые эффекты 332  
Определение 333  
Уровень гормона в гипофизе и плазме 334  
Метаболизм 335  
Регуляция секреции 336  
ЭНДОРФИНЫ И ЭНКЕФАЛИНЫ 338  
ПЛАЦЕНТАРНЫЙ АКТГ 339  
Гликопротеиновые гормоны 339  
Химия 339  
Биосинтез 341  
ТИРОТРОПНЫЙ ГОРМОН 341  
Действие 341  
Определение 341  
Уровень гормона в гипофизе и плазме 342  
Метаболизм 343  
Регуляция секреции 344  
Действие 346  
Определение 347  
Уровень гормона в гипофизе и плазме 349  
Метаболизм и скорость секреции 351  
Регуляция секреции 351  
СОМАТОАММОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ 354  
Химия 354  
Биосинтез 355  
ГОРМОН РОСТА 356  
Действие 356  
СТГ. 358  
Определение 358  
Уровень гормона в гипофизе и плазме 359  
Метаболический клиренс и секреция 360  
Регуляция секреции 360  
ПРОЛАКТИН 365

Действие 365  
Методы определения 367  
Уровень гормона в гипофизе и плазме 368  
Метаболический клиренс и секреция 369  
ГИПОПИТУИТАРИЗМ 373  
ЭТИОЛОГИЯ 373  
ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ 374  
ВТОРИЧНЫЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ 379  
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ 382  
Адренокортикотропный гормон 382  
Тиротропный гормон 383  
Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны 383  
Гормон роста 384  
Пролактин 384  
Вазопрессин 384  
Окситоцин 385  
Общая симптоматика 385  
Изолированная гормональная недостаточность 386  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ 386  
Гипофункция периферических желез внутренней секреции и гипоталамуса 386  
Неэндокринные расстройства 387  
Диагностические методы 388  
Адренокортикотропный гормон 389  
Тиротропный гормон 393  
Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны 395  
Гормон роста 397  
Пролактин 398  
Нижняя граница содержания пролактина в плазме здоровых лиц 398  
ЛЕЧЕНИЕ 399  
Адренокортикотропный гормон 399  
Тиротропный гормон 401  
Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны 402  
Гормон роста 405  
Пролактин 405  
ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА 406  
ВВЕДЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 406  
Аденомы гипофиза 406  
Краниофарингиомы 408  
ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ 409  
Нейроанатомические проявления 409



Нейрорентгенологические данные 411  
Эндокринологические проявления 412  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ 413  
Нейрорентгенологические исследования 413  
Нейроофтальмологические исследования 420  
Прочие исследования 422  
Дифференциальный диагноз 422  
Синдром «пустого» турецкого седла 423  
Параселлярные заболевания 429  
Увеличение размеров гипофиза при других эндокринных  
заболеваниях 430  
ЛЕЧЕНИЕ 430  
Хирургическое вмешательство 431  
Лучевая терапия 433  
Факторы, влияющие на выбор метода лечения 434  
ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ГИПЕРСЕКРЕЦИЕЙ  
ГОРМОНОВ 436  
ГИПОФИЗАРНЫЕ ОПУХОЛИ, СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ГОРМОН РОСТА:  
АКРОМЕГАЛИЯ 436  
Признаки и симптомы 437  
Данные лабораторных исследований 441  
Дифференциальный диагноз 442  
Патогенез акромегалии: патология гипоталамуса или гипофиза  
444  
Лечение 445  
Хирургическое вмешательство 446  
Лучевая терапия 447  
Фармакотерапия 448  
ОПУХОЛИ, СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ПРОЛАКТИН: СИНДРОМ АМЕНОРЕИ  
— ГАЛАКТОРЕИ 449  
Признаки и симптомы 450  
Данные лабораторных исследований 452  
Дифференциальный диагноз 454  
Лечение 461  
Хирургическое вмешательство 462  
Лучевая терапия 463  
Фармакотерапия 463  
ОПУХОЛИ, СЕКРЕТИРУЮЩИЕ АКТГ: БОЛЕЗНЬ КУШИНГА 465  
Признаки и симптомы 466  
Данные лабораторных исследований 467  
Дифференциальный диагноз 469  
Генез АКТГ-секретирующих опухолей: патология гипоталамуса

или гипофиза 470  
ЛЕЧЕНИЕ 473  
Хирургическое вмешательство 473  
Лучевая терапия 475  
Фармакотерапия 475  
ОПУХОЛИ, СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ТИРОТРОПНЫЙ ГОРМОН 477  
ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА, СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ГОНАДОТРОПИН 478  
АДРЕНКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН 478  
Определение исходного уровня 478  
Стимуляционные пробы 479  
Пробы на подавление функции гипофиза 481  
ТИРОТРОПНЫЙ ГОРМОН 482  
Определение исходного уровня 482  
Стимуляционные пробы 483  
ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩИЙ И Фолликулостимулирующий  
ГОРМОНЫ 483  
Определение исходного уровня 483  
Стимуляционные пробы 484  
ГОРМОН РОСТА 486  
Определение исходного уровня 486  
Стимуляционные пробы 486  
Пробы на подавление секреции СТГ 488  
ПРОЛАКТИН 489  
Определение исходного уровня 489  
Стимуляционные пробы 489  
Пробы на подавление секреции пролактина 491  
**Глава 8. ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 492**  
ПАТОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМУСА 492  
ЭТИОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ 494  
Опухоли 494  
Воспалительные заболевания 498  
Травма 500  
Внутренняя гидроцефалия 500  
Сосудистая патология 500  
Повреждения, вызванные облучением 500  
НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ГИПОФИЗА ВСЛЕДСТВИЕ ПАТОЛОГИИ  
ГИПОТАЛАМУСА 501  
Тиротропный гормон 502  
Адренкортикотропный гормон 503  
Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны 504  
Гормон роста 507

Пролактин 508  
Вазопрессин (антидиуретический гормон) 509  
ВНЕГИПОФИЗАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ 511  
Острые нарушения нейрорегуляции обмена веществ 512  
Хронические нарушения нейрорегуляции обмена веществ 513  
Нарушения терморегуляции 522  
ПОРАЖЕНИЕ ДРУГИХ ОБЛАСТЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 524  
ЗАБОЛЕВАНИЯ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 524  
ПСЕВДООПУХОЛЬ МОЗГА 526  
ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ГИГАНТИЗМ 526  
ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА 527  
ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ 528  
ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 528  
ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ДЕПРИВАЦИЯ 529  
**Глава 9. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА 530**  
ГОРМОНЫ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА 530  
АНАТОМИЯ 530  
ХИМИЯ 531  
БИОСИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ 533  
РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ 534  
ОКСИТОЦИН 544  
НЕЙРОФИЗИН 545  
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛИРЕНС 546  
ДЕЙСТВИЕ 547  
ЖАЖДА 552  
РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНОГО РАВНОВЕСИЯ 554  
ГИПОФУНКЦИЯ 556  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ 556  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ 559  
ЛЕЧЕНИЕ 567  
ВАЗОПРЕССИН И ЕГО АНАЛОГИ 567  
ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ 568  
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ 569  
ЖАЖДА 570  
ГИПЕРФУНКЦИЯ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА 573  
Патогенез 573  
Признаки, симптомы, диагностика 580  
ЛЕЧЕНИЕ 582  
Ограничение приема жидкости 584  
Инфузия вазопрессина 585  
Определение содержания вазопрессина 585

Инфузия гипертонического солевого раствора 585  
ГИПЕРФУНКЦИЯ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА 586  
Определение содержания вазопрессина 586  
Проба с водной нагрузкой 587  
Общие замечания 589

### **ЧАСТЬ III. ОБМЕН ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ 590**

#### **ГЛАВА 10. ЭНДОКРИННАЯ ЧАСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 590**

ВВЕДЕНИЕ 590  
ОБМЕН УГЛЕВОДОВ 593  
ГЛИКОГЕНОЛИЗ 595  
ГЛИКОЛИЗ 597  
ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ 598  
ИНТЕГРАЦИЯ ГЛИКОЛИЗА И ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА: ЦИКЛ КОРИ 601  
ОБМЕН ЖИРОВ 605  
СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ТРИГЛИЦЕРИДОВ 605  
МОБИЛИЗАЦИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ 607  
ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ 608  
КЕТОГЕНЕЗ И УТИЛИЗАЦИЯ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ 608  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА 611  
ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ 613  
ГЛЮКОЗОАЛАНИНОВЫЙ ЦИКЛ 615  
ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА БЕЛКА И БЕЛКОВОЕ ПИТАНИЕ 617  
ИНСУЛИН 618  
ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК 618  
ХИМИЯ 618  
БИОСИНТЕЗ 620  
СЕКРЕЦИЯ 624  
Исходные концентрации 624  
Углеводы 625  
Гормоны желудочно-кишечного тракта 629  
Аминокислоты и другие субстраты 632  
Нервная и нейрогуморальная регуляция 632  
Соматостатин 634  
Другие гормоны 635  
Ожирение 636  
ДЕЙСТВИЕ ИНСУЛИНА 637  
Обмен углеводов 638  
Обмен аминокислот и белков 641

Обмен жиров 642  
Обмен калия и натрия 644  
Рецепторы инсулина и механизм его действия 645  
РАЗРУШЕНИЕ ИНСУЛИНА 650  
ГЛЮКАГОН 651  
ХИМИЯ И БИОСИНТЕЗ 651  
ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ ГЛЮКАГОН 652  
СЕКРЕЦИЯ 653  
ДЕЙСТВИЕ 653  
ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ 660  
ГОРМОН РОСТА 660  
НЕПОДАВЛЯЕМАЯ ИНСУЛИНОПОДОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 661  
ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПОЛИПЕПТИД 663  
РЕГУЛЯТОРНЫЕ И КОНТРЕГУЛЯТОРНЫЕ ГОРМОНЫ 664  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ СУБСТРАТАМИ И ГОРМОНАМИ 665  
СОСТАВ ТЕЛА 665  
ИСХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ 667  
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ СУБСТРАТЫ: СОСТОЯНИЕ СЫТОСТИ 669  
ПОТРЕБНОСТЬ В ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СУБСТРАТАХ 670  
Голодание 670  
Физическая нагрузка 671  
Гипогликемия 672  
НАРУШЕНИЕ РАВНОВЕСИЯ МЕЖДУ СУБСТРАТАМИ И ГОРМОНАМИ 672  
Стрессорная гипергликемия 672  
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 673  
ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК 673  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ 675  
ЭТИОЛОГИЯ 679  
ГЕНЕТИКА 679  
ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ 682  
АУТОИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ 685  
ОЖИРЕНИЕ И ПИТАНИЕ 687  
РЕЗЮМЕ В ОТНОШЕНИИ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ 687  
ПАТОГЕНЕЗ 688  
СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА 689  
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ 692  
Инсулиновые рецепторы при диабете 694  
Негормональные антагонисты инсулина 695  
СЕКРЕЦИЯ ГЛЮКАГОНА 695

ДРУГИЕ ГОРМОНЫ 697  
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ 698  
ОБМЕН УГЛЕВОДОВ 698  
ОБМЕН БЕЛКОВ И АМИНОКИСЛОТ 700  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ И УГЛЕВОДОВ 701  
ОБМЕН ЖИРОВ 702  
РЕЗЮМЕ 704  
ДИАГНОСТИКА 706  
СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В ПЛАЗМЕ НАТОЩАК 706  
ПЕРОРАЛЬНЫЙ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ 707  
Факторы, влияющие на глюкозотолерантность 708  
Диагностические критерии 710  
Показания к проведению глюкозотолерантного теста 712  
ВНУТРИВЕННЫЙ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ 713  
ДРУГИЕ ТЕСТЫ НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ 713  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНСУЛИНА 714  
ГЛЮКОЗА В МОЧЕ 714  
ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН 715  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ 718  
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ 719  
ОСТРОВКИ ЛАНГЕРГАНСА 719  
КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ 720  
ОРГАН ЗРЕНИЯ [154] 722  
НЕРВНАЯ СИСТЕМА 723  
ПРОЧИЕ ТКАНИ 723  
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ 723  
СИМПТОМЫ ГИПЕРГЛИКЕМИИ 724  
ОРГАН ЗРЕНИЯ: ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ 725  
ПОЧКИ: ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ 731  
НЕРВНАЯ СИСТЕМА: ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ 734  
Симметричная периферическая полинейропатия 735  
Мононейропатия 736  
Автономная нейропатия 737  
ПОРАЖЕНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ 738  
ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ: «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ  
СТОПА» 739  
КОЖА 740  
ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ 742  
ПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА 743  
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА 745  
ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА 746  
ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ 750

РЕЗЮМЕ 751  
СМЕРТНОСТЬ 752  
ЛЕЧЕНИЕ 752  
ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ 753  
Препараты инсулина 754  
Начальная доза инсулина и ее последующая «подстройка» 757  
Осложнения при инсулинотерапии 760  
Феномен Сомоджи. 763  
Инсулиновая липодистрофия. 764  
Аллергия к инсулину. 765  
Инсулинорезистентность. 765  
Инсулиновый отек. 766  
Цели инсулинотерапии 767  
ДИЕТОТЕРАПИЯ 768  
ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА 771  
Производные сульфонилмочевины 772  
Бигуаниды 777  
ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА 777  
Обмен энергетических веществ при физической нагрузке у  
здорового человека [107] 778  
Рабочая гипогликемия 781  
Рабочая гипергликемия 783  
Изменения чувствительности к инсулину, вызываемые  
физической нагрузкой 784  
Резюме 785  
ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ 785  
Трансплантация поджелудочной железы и островковых клеток  
786  
Системы для введения инсулина 786  
Соматостатин 788  
Неотложные состояния, связанные с гипергликемией и  
кетоацидозом 789  
ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ 789  
Патогенез 790  
Клинические проявления 794  
Диагноз 795  
Лечение 796  
Осложнения 801  
ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ КОМА, НЕ СОПРОВОЖДАЮЩАЯСЯ КЕТОЗОМ  
803  
ЛАКТАЦИДОЗ 805  
БЕРЕМЕННОСТЬ И ДИАБЕТ 806

ОБМЕН ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ У МАТЕРИ И ПЛОДА 806

Ускоренное голодание 806

Гипергликемия после еды 808

ДИАГНОЗ 810

КЛАССИФИКАЦИЯ 811

ВЛИЯНИЕ ДИАБЕТА НА ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ 813

ЛЕЧЕНИЕ 815

Инсулин 815

Диета 817

Роды 818

ЛИПОАТРОФИЧЕСКИЙ ДИАБЕТ 819

ВТОРИЧНЫЙ ДИАБЕТ 820

ПАНКРЕОПРИВНЫЙ ДИАБЕТ 820

ДИАБЕТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ДРУГИМИ ЭНДОКРИННЫМИ

НАРУШЕНИЯМИ 821

Акромегалия 821

Синдром Кушинга 821

Феохромоцитома 822

Глюкагонома 822

Изолированная недостаточность гормона роста 823

Множественная эндокринная недостаточность 823

НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ ПРИ

НЕЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ 824

## **Глава 11. ГИПОГЛИКЕМИЯ 824**

ВВЕДЕНИЕ 825

ОПРЕДЕЛЕНИЕ 825

ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ 826

СИНДРОМ НЕГИПОГЛИКЕМИИ 830

КЛАССИФИКАЦИЯ 831

ГИПОГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК 832

ГОЛОДАНИЕ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ 832

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ НАТОЩАК И ЕЕ

КЛАССИФИКАЦИЯ 835

ИНСУЛИНПРОДУЦИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК

836

ГИПОГЛИКЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ВНЕПАНКРЕАТИЧЕСКИМИ

ОПУХОЛЯМИ 841

ГИПОГЛИКЕМИЯ ПРИ ГОРМОНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ 842

ГИПОГЛИКЕМИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ 842

ГИПОГЛИКЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ СУБСТРАТОВ-

ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ 843

АУТОИММУННАЯ ИНСУЛИНОВАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ 843



ГИПОГЛИКЕМИЯ ПОСЛЕ ЕДЫ 844  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ 844  
СИМПТОМАТИКА 845  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ДИАГНОСТИКА 846  
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ 847  
КЛАССИФИКАЦИЯ 849  
Идиопатическая (функциональная) гипогликемия 850  
Алиментарная гипогликемия 850  
Ранние стадии диабета 851  
Другие причины 852  
ЛЕЧЕНИЕ 852  
ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ 854  
ИНСУЛИНОВАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ 854  
ГИПОГЛИКЕМИЯ, ВЫЗЫВАЕМАЯ ПРЕПАРАТАМИ  
СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ 856  
Развитие гипогликемии у больных, получающих препараты 856  
ИСКУССТВЕННО ВЫЗВАННАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ 856  
ПРОЧИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 858  
АЛКОГОЛЬНАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ 858  
**Глава 12. ОЖИРЕНИЕ 871**  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ 872  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭВОЛЮЦИЯ ОЖИРЕНИЯ 875  
ЭТИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ 880  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ 881  
ЦЕНТРАЛЬНО-НЕРВНЫЕ ФАКТОРЫ 882  
ЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ 886  
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ 888  
ФАКТОРЫ ПИТАНИЯ 891  
ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 894  
АДИПОЗОКЛЕТОЧНАЯ ГИПОТЕЗА 894  
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ 897  
ПРОЧИЕ НЕФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ 898  
КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ 901  
ПОСЛЕДСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ 902  
СМЕРТНОСТЬ 902  
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 903  
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ 905  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 906  
ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ 908  
ЭНДОКРИННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ 909  
ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ 910  
ПРОЧАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ 911

ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ 912  
ДИЕТА 913  
ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА 916  
ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ 918  
ПСИХОТЕРАПИЯ 918  
ФАРМАКОТЕРАПИЯ 919  
АНАСТОМОЗ МЕЖДУ ТОЩЕЙ И ПОДВЗДОШНОЙ КИШКОЙ И  
ДРУГИЕ ВИДЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ 920  
ЛЕЧЕНИЕ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ 922  
РОЛЬ ОБЩЕСТВЕННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ 923  
**Глава 13. НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА 923**  
ВВЕДЕНИЕ 923  
ЛИПОПРОТЕИНЫ ПЛАЗМЫ: КАТЕГОРИИ И СТРУКТУРА 925  
КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ 925  
СОСТАВ ЛИПОПРОТЕИНОВ 927  
Хиломикроны 927  
Липопротеины очень низкой плотности 929  
Липопротеины низкой плотности 929  
Липопротеины высокой плотности 930  
АПОПРОТЕИНЫ 930  
Структура 930  
Функция 930  
СТРУКТУРА ЛИПОПРОТЕИНОВ 931  
СИНТЕЗ И КАТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ 931  
ЛИПИДЫ 931  
Холестерин 931  
Триглицериды 933  
Фосфолипиды 934  
ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПОПРОТЕИНОВ 934  
Лецитинхолестеринацилтрансфераза 934  
Липопротеиновая липаза 935  
МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИНОВ 936  
Хиломикроны 936  
Липопротеиды очень низкой плотности 937  
Липопротеины низкой плотности 938  
Липопротеины высокой плотности 939  
Свободные жирные кислоты 940  
ГИПЕРЛИПИДЕМИИ 941  
КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ 941  
ВТОРИЧНЫЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ 942  
Пищевые 942  
Диабет 943

Гипотиреоз 945  
Почечные заболевания 945  
Закупорка желчного протока 946  
Алкоголь 947  
ГИПЕРХИЛОМИКРОНЕМИЯ, ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ I И V  
ТИПОВ 948  
Определение 948  
Клинические проявления 948  
Генетика 951  
Диагностические лабораторные исследования 951  
Патологическая физиология 952  
Лечение 953  
СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ 953  
Определение 953  
Клинические проявления 954  
Диагностические лабораторные исследования 957  
Патологическая физиология 957  
Генетика 958  
Лечение 959  
ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ IV ТИПА 960  
Определение 960  
Клинические проявления 960  
Генетика 961  
Диагностические лабораторные исследования 961  
Патологическая физиология 962  
Лечение 962  
ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ III ТИПА 963  
Определение 963  
Клинические проявления 964  
Генетика 966  
Диагностические лабораторные исследования 966  
Патологическая физиология 967  
Лечение 968  
ПРОЧИЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ 969  
АБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ И ГИПОБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ 969  
Определение 969  
Клинические проявления 970  
Генетика 971  
Диагностические лабораторные исследования 972  
Патологическая физиология 972  
Лечение 972  
ТАНЖЕРСКАЯ БОЛЕЗНЬ 973

Определение 973  
Клинические проявления 973  
Генетика 974  
Диагностические лабораторные исследования 974  
Патологическая физиология 975  
Лечение 975  
СЕМЕЙНАЯ ГИПЕР- $\alpha$ -ЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ 975  
СЕМЕЙНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
ЛЕПИТИНХОЛЕСТЕРИНАЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ 976  
Клинические проявления 977  
Генетика 977  
Диагностические лабораторные исследования 977  
Патологическая физиология 978  
Лечение 978  
БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ СТЕРОЛОВ 978  
АТЕРОСКЛЕРОЗ 978  
КСАНТОМАТОЗ 981  
ДЕФИЦИТ КИСЛОЙ ГИДРОЛАЗЫ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА 983  
БОЛЕЗНЬ ВОЛМАНА 983  
БОЛЕЗНЬ НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА 984  
СЕМЕЙНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С НАКОПЛЕНИЕМ НЕ ХОЛЕСТЕРИНА, А  
ДРУГИХ СТЕРОЛОВ 985  
ЦЕРЕБРОСУХОЖИЛЬНЫЙ КСАНТОМАТОЗ 985  
Клинические проявления 985  
Лабораторные и патологоанатомические данные 986  
Патологическая физиология 987  
Лечение 987  
Бета-СИТОСТЕРОЛЕМИЯ С КСАНТОМАТОЗОМ 987  
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ 988  
ХИМИЯ, ВСАСЫВАНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ РАСТИТЕЛЬНЫХ  
СТЕРОЛОВ У ЧЕЛОВЕКА 988  
Лабораторные показатели 989  
Патологическая физиология 990  
Диагностика 990  
Лечение 990  
ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯХ 991  
ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПИЩИ НА УРОВЕНЬ  
ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ В ПЛАЗМЕ 992  
Холестерин 992  
Пищевой жир, количество и насыщенность 995  
Калории 996  
Углеводы 996

Волокнистые продукты 997  
Алкоголь 998  
Белок 999  
Лецитин 1000  
Минеральные вещества и витамины 1000  
ЕДИНАЯ ДИЕТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ 1000  
АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ДИЕТА: ФАЗОВЫЙ ПОДХОД К ДИЕТОТЕРАПИИ  
ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ 1006  
Химический состав альтернативной диеты 1008  
Прогноз снижения уровня холестерина в плазме при лечении  
альтернативной диетой 1008  
Альтернативная диета у больных диабетом, беременных, детей и  
при гипертонической болезни 1009  
КЛОФИБРЕЙТ 1011  
Механизм действия 1011  
Побочное действие 1012  
Показания к применению и дозы 1012  
СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ 1013  
Механизм действия 1013  
Побочное действие 1013  
Показания к применению и дозы 1014  
НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА 1014  
Механизм действия 1014  
Побочное действие 1015  
Показания к применению и дозы 1015  
ПРОБУКОЛ 1016  
Механизм действия 1016  
Побочное действие 1016  
Показания к применению и дозы 1017  
Механизм действия 1017  
Показания к применению и дозы 1017  
ПРОЧИЕ СРЕДСТВА 1018  
*P*-Аминосалициловая кислота 1018  
Неомицин 1018  
Анаболические стероиды 1018  
Прогестины 1018  
Эстрогены 1019  
D-Тироксин (холоксин) 1019  
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ 1019  
Хирургические операции при гомозиготной семейной  
гиперхолестеринемии 1020  
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОБЫ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ

1020

Получение и обработка проб 1021

Определение липидов 1021

РАЗДЕЛЕНИЕ ЛИПОПРОТЕИНОВ 1022

Показания 1022

Возможные методы 1022

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОБЫ 1023

Отношения неэстерифицированный холестерин/общий холестерин 1023

Определение липопротеиновой липазы 1023

## **Часть I. ОБЩАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

### **Глава 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Л. А. ФРОМЕН (L. A. FROHMAN), Ф. ФЕЛИГ (PH. FELIG), А. Е. БРОДУС (A. E. BROADUS), ДЖ. Д. БАКСТЕР (J. D. BAXTER)

Патология эндокринно-метаболической системы лежит в основе некоторых наиболее распространенных заболеваний человека – диабета, ожирения и нарушений функций щитовидной железы. В последние годы благодаря появлению большого числа новых лабораторных методик (радиоиммунологические и рецепторные способы определения гормонов, пробы со стимуляцией и подавлением их секреции и др.), а также прогрессу в области методов регистрации излучений (в том числе сканирования с компьютерной томографией) диагностические возможности и понимание патофизиологии таких заболеваний значительно увеличились. Тем не менее во многих случаях расстройство остается нераспознанным, пока не достигнет относительно поздних стадий своего развития, его симптомы могут быть приняты за проявления другого патологического процесса, а результаты лабораторных исследований могут не только не оказать помощи, но и запутать картину. Некоторые из этих трудностей определяются сложностью клинических проявлений и множественностью органов и систем, поражаемых патологическим процессом (например, тиреотоксикоз у больного с апатией может имитировать не поддаю-

щуюся лечению аритмию сердца). Другие связаны с неспецифичностью некоторых симптомов (например, основной жалобой при аддисоновой болезни может быть слабость), наконец, третьи могут быть обусловлены применением лабораторных тестов. Явные биохимические и физиологические нарушения, нередко встречающиеся при эндокринных заболеваниях на фоне минимальных анатомических изменений или физикальных признаков (например, диабет, гиперпаратиреоз), служат причиной распространенной среди врачей тенденции полагаться на результаты лабораторных исследований зачастую без учета общей клинической картины. У больного с бессимптомной гиперкальциемией на почве гиперпаратиреоза ранний диагноз, основанный на увеличении содержания кальция в сыворотке, определяемом при обычном многофазном лабораторном скрининге, и соответствующее лечение действительно могут предотвратить последующее поражение костей или почечно-каменную болезнь. С другой стороны, повышение содержания тироксина в сыворотке у эутиреоидного больного может явиться причиной неправомерного назначения антиреоеидных средств, если врач не обратит внимания на то, что больной принимал эстрогены.

В связи с этим наиболее оправданным клиническим подходом к диагностике и лечению служит сочетание высокой интуиции со знанием различных констелляций признаков, которыми могут проявляться эндокринно-метаболические расстройства, и четким представлением о показаниях к проведению лабораторных исследований, значении их результатов и присущих им ограничениях. В настоящей главе рассматриваются основные клинические признаки и симптомы, указывающие на различные эндокринно-метаболические нарушения. Разнообразные приемы клинико-лабораторного исследования анализируются в главе 5.

## **ОБЩИЕ СИМПТОМЫ**

Гормоны влияют на функцию всех тканей и органов, поэтому симптомы и признаки эндокринного заболевания широко варьируют. Они могут быть общими, например утомляемость, или локальными, например слабость наружных глазных мышц. Непостоянный характер клинических проявлений многих эндокринных нарушений может привести к тому, что они долго остаются нераспознанными (например, очень трудно заподозрить, особенно у пожилых лиц, что пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия или сердечная недостаточность — проявления гипертиреоза). С другой стороны, существует тенденция (как среди непрофессионалов, так и среди медицинских работников) относить распространенные жалобы к

проявлениям эндокринных нарушений, даже если доказательства этого отсутствуют. Например, слабость и депрессию часто объясняют развитием гипогликемии, ожирение – снижением метаболизма, а облысение – результатом дисфункции эндокринных желез. Несмотря на то что каждый из этих симптомов действительно может быть следствием эндокринно-метаболического расстройства, диагноз следует ставить не на основании жалоб, а на основании строгой клинической и лабораторной оценки.

## **СЛАБОСТЬ И УТОМЛЯЕМОСТЬ**

Слабостью называют обычно общее снижение физической силы (быстрая утомляемость, «потеря силы») постоянного или эпизодического характера. Постоянная слабость может отражать изменение мышечной функции, что наблюдается при некоторых видах эндокринной миопатии, нарушении электролитного равновесия, дегидратации или эффекте недостатка или избытка гормонов, имеющем в своей основе невыясненные механизмы.

На общую слабость часто жалуются больные аддисоновой болезнью или пангипопитуитаризмом. При спонтанном или ятрогенном синдроме Кушинга может развиваться слабость, обусловленная стероидной миопатией. Как гипо-, так и гипертиреоз могут вызывать слабость, даже несмотря на гиперактивность и возбудимость, характерные для гипертиреоза.

К общему снижению физической силы могут приводить гипокалиемия, сопровождающая гиперальдостеронизм, другие состояния, связанные с избыточным содержанием минералокортикоидов, или синдром Барттера, а также гиперкальциемия при гиперпаратиреозе или злокачественных новообразованиях. Вызывать или усугублять слабость может дегидратация у больных с недостаточно компенсированным диабетом или аддисоновой болезнью. Кроме того, у некоторых больных диабетом даже в отсутствие выраженной гипергликемии слабость и сонливость, появляющиеся после еды, могут исчезать при коррекции уровня сахара в крови.

Больные, находящиеся в состоянии депрессии, наблюдаемой при многих эндокринных заболеваниях, часто жалуются на утомляемость и слабость. Нередко удается отличить слабость, вызванную органическими изменениями, от чувства утомляемости, связанного с депрессией. Больной в состоянии депрессии обычно чувствует себя «слишком слабым», чтобы начать заниматься физической работой, тогда как при истинной слабости обычно отмечают трудности, появляющиеся



в процессе такого рода деятельности или при попытке к ней.

Эпизодически наступающая слабость может быть вызвана гипогликемией у больных с инсулиномой. Поскольку заметное снижение содержания глюкозы в крови быстро приводит либо к контррегуляторной реакции, когда восстанавливается уровень сахара в крови, либо к нарушению функции головного мозга (обмороки или приступы утраты сознания), постоянная общая слабость, продолжающаяся в течение нескольких дней или недель, не может считаться проявлением гипогликемии. Эпизодически наступающая слабость может наблюдаться и у больных с феохромоцитомой или карциноидным синдромом как проявление пароксизмального выброса гормонов, а также при тиреотоксикозе, осложненном периодическими параличами.

## СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА

Снижение массы тела без добровольного или вынужденного ограничения калорийности диеты или резкого усиления физической работы обычно указывает на патологический процесс. С диагностической точки зрения целесообразно отличать похудание, связанное с анорексией, от похудания на фоне гиперфагии или при нормальном аппетите. В последнем случае может наблюдаться повышение основного обмена, патологическое расходование калорий или нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте. Похудание при гипертиреозе и декомпенсированном диабете (с выраженной глюкозурией) часто возникает именно на фоне гиперфагии. Похудание вследствие повышения энергетических затрат может наблюдаться и при феохромоцитоме. У больных с тяжелой диабетической нейропатией, когда в процесс вовлекается автономная нервная система, могут нарушаться процессы переваривания и всасывания пищи, что приводит к резкой кахексии, несмотря на кажущуюся адекватность потребления калорий.

Похудание, связанное с анорексией, наблюдается у больных с аддисоновой болезнью, гиперпаратиреозом и при других гиперкальциемических состояниях. При гипотиреозе из-за сопутствующей анорексии масса тела может уменьшаться несмотря на снижение обмена. При нервной анорексии резкое нарушение аппетита (являющееся отражением психических и/или гипоталамических расстройств) приводит к выраженному снижению массы тела вплоть до развития кахексии.

## УВЕЛИЧЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА

Увеличение массы тела может быть следствием накопления жидкости в интерстициальной ткани (отек) или увеличения содержания жира в организме (ожирение). Задержку жидкости обычно распознают по скорости увеличения массы тела. Если она увеличивается в сутки на 1 кг или более, это несомненно свидетельствует о задержке жидкости в организме.

Увеличение массы тела за счет увеличения жировой ткани наблюдается при синдроме Кушинга, для которого характерны отложения жира на туловище (а не в конечностях), «бизоний горб» (накопление жира в области нижней части шеи) и крупные надключичные жировые подушки. У больных с инсулинпродуцирующими островковоклеточными опухолями может наблюдаться увеличение массы тела на 10–15 кг, так как повторные приступы гипогликемии приводят к повышению аппетита. Снижение обмена веществ вследствие гипотиреоза также может привести к увеличению содержания жира в организме. Однако при гипотиреозе увеличение массы тела может быть обусловлено и задержкой жидкости, что проявляется увеличением ее содержания в микседематозных тканях, а также асцитом или выпотом в плевру или перикард.

Ожирение часто сочетается с диабетом взрослых. Однако именно ожирение служит фактором, предрасполагающим к диабету, а не наоборот. Изменения в гипоталамических центрах насыщения, приводящие к увеличению массы тела, могут встречаться у больных с поражениями центральной нервной системы (травма, энцефалит или опухоль) или при опухолях гипофиза, распространяющихся за пределы турецкого седла в такой степени, что они сдавливают вентральный гипоталамус.

Следует отметить, что первичные изменения эндокринно-метаболических процессов лежат в основе примерно 5% всех случаев ожирения (превышение идеальной массы тела на 30% и более). Кроме того, крайние степени ожирения (масса тела превышает 113–135 кг) почти никогда не имеют в своей основе эндокринных нарушений. С другой стороны, ожирение может приводить к разнообразным вторичным эндокринным и метаболическим нарушениям.

Отеки могут наблюдаться при сердечной недостаточности, сопровождающей тиреотоксикоз, микседему или акромегалию. При тяжелой нервной анорексии или диабетической нефропатии (болезнь Киммельштиля–Вильсона), приводящей к протеинурии, отеки могут развиваться вследствие гипоаль-

буминемии. У больных с первичным гиперальдостеронизмом отеки обычно отсутствуют. С другой стороны, кортикостероиды, обладающие минералокортикоидными свойствами, могут вызывать или усиливать накопление жидкости, если их вводят при заболеваниях сердца. Минералокортикоиды, применяемые для лечения аддисоновой болезни, при отсутствии явной сердечной патологии редко вызывают отеки, даже если их вводят в избыточных дозах.

## ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА

Незначительное повышение температуры тела может наблюдаться при тиреотоксикозе. Для тиреотоксического криза характерно повышение температуры до 38 °С и выше. Значительное повышение температуры может отмечаться при первичных изменениях в гипоталамусе, вторичных нарушениях его функции после операций на гипофизе или при тяжелой декомпенсированной аддисоновой болезни. Отек мозга, сопровождающий диабетический кетоацидоз, также может привести к значительному повышению температуры тела. Небольшое повышение ее наблюдают иногда и при нелеченой аддисоновой болезни. Однако относить лихорадку при аддисоновой болезни или диабетическом кетоацидозе к проявлениям эндокринных заболеваний нужно с большой осторожностью, поскольку причиной гипертермии в этих случаях – могут быть инфекции.

Снижение температуры тела часто наблюдают при гипогликемии, особенно если она обусловлена приемом алкоголя. Выраженный гипотиреоз (микседематозная кома) также может сопровождаться гипотермией. При обычном врачебном обследовании гипотермию можно не заметить, если перед измерением температуры тела тщательно не встряхнуть термометр, чтобы ртуть в нем опустилась ниже отметки 35 °С.

## КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Характерным признаком аддисоновой болезни является гиперпигментация кожи. Она особенно заметна на незащищенных частях тела и максимально выражена в области суставов пальцев, локтевых, коленных суставов, околососковых кружков, гениталии, слизистой оболочки ротовой полости, ладонных складок и недавно возникших рубцов. Аналогичные изменения пигментации встречаются у 15–60% лиц, перенесших двустороннюю адреналэктомию по поводу синдрома Кушинга (двусторонняя гиперплазия надпочечников), и обычно служат признаком продуцирующей адренокортикотропный гормон (АКТГ) опухоли гипофиза (синдрома Нельсона). Эктопи-

ческая продукция АКТГ различными новообразованиями (например, легкие, поджелудочная железа) также может вызывать гиперпигментацию. При акромегалии гиперпигментация встречается в 40% случаев.

Для синдрома *acanthosis nigricans* характерно появление локальных участков гиперпигментации серо-коричневого цвета на задней поверхности шеи и в подмышечной области. Этот признак часто встречается при неосложненном ожирении, но может наблюдаться и у больных с поликистозом яичников, синдромом Кушинга и акромегалией. *Acanthosis nigricans* развивается также у больных диабетом с выраженной резистентностью к инсулину, обусловленной снижением числа инсулиновых рецепторов или присутствием в крови антител к ним.

Генерализованное уменьшение пигментации тела наблюдается при пангипопитуитаризме. Фокальная депигментация (витилиго) встречается при аддисоновой болезни, тиреотоксикозе и гипопаратиреозе.

Гирсутизм, характеризующийся усилением роста волос на лице у женщин, служит признаком различных маскулинизирующих расстройств, в том числе синдрома Кушинга, врожденной гиперплазии надпочечников, синдрома поликистозных яичников (идиопатический гирсутизм, синдром персистирующего фолликула) и вирилизирующих опухолей яичников или надпочечников. Усиление роста волос на лице может наблюдаться и при акромегалии.

Уменьшение волосистости тела, встречающееся при эндокринных заболеваниях, может быть общим (голова, подмышки, лобок и конечности), локальным (на голове – алопеция) или ограниченным латеральной третью бровей. При гипопитуитаризме и гипотиреозе может встретиться любой из этих видов облысения. При синдроме Кушинга и вирилизирующих опухолях яичников и надпочечников иногда отмечается лобное облысение. Потеря волосистости может наблюдаться также при тиреотоксикозе и гипопаратиреозе. Однако у большинства лиц с выраженным облысением эндокринные заболевания отсутствуют.

Для микседемы и гипопаратиреоза характерна грубая сухая кожа. При микседеме изменения кожи могут быть настолько выраженными, что напоминают ихтиоз. При акромегалии кожа также грубеет и на ощупь становится похожей на выделанную кожу животных: увеличивается число потовых желез и происходит истинное утолщение всех слоев кожи.

При тиреотоксикозе и акромегалии отмечается чрезмерная потливость. Острые приступы потливости, сопровождающие адренергическую активацию, наблюдаются при феохромоцитоме и **во** время приступов гипогликемии у больных с инсулиномой.

У мужчин и женщин с синдромом Кушинга или продуцирующими андрогены опухолями надпочечников, а также у женщин с врожденной гиперплазией надпочечников, поликистозом яичников (идиопатический гирсутизм, синдром персистирующего фолликула) и вирилизирующими опухолями яичников образуются угри.

При спонтанном синдроме Кушинга или после лечения глюкокортикоидами в фармакологических дозах часто отмечаются стрии, переполнение кожных сосудов кровью, истончение кожи, легко образующиеся кровоподтеки и синяки.

### ПОЛОСТЬ НОСА, ГОЛОС И ЯЗЫК

Гипертрофия слизистых оболочек, встречающаяся при акромегалии, приводит к ишемии и отечности слизистой оболочки носа, что часто сопровождается симптомами закупорки носовых ходов и околоносовых полостей. Гиперплазия слизистой оболочки слуховых труб нередко вызывает рецидивирующую закупорку среднего уха с тяжелыми приступами отита. Опухоли гипофиза, разрушая дно турецкого седла, могут распространяться на дно пазух основной кости и даже в полость носа. При разрушении твердой мозговой оболочки из носа начинает истекать спинномозговая жидкость, что можно установить по присутствию глюкозы в выделениях из носа, которую определяют с помощью бумажных полосок, пропитанных глюкооксидазой.

Утрата обоняния может наблюдаться при развитии опухоли в определенных отделах гипоталамуса, разрушающей обонятельные нервы. Иногда она встречается и при синдроме Каллманна (врожденная форма гипоталамического гипогонадизма).

При акромегалии язык увеличивается в размерах и приобретает дольчатое строение. В более тяжелых случаях затрудняется артикуляция. При аддисоновой болезни и АКТГ-продуцирующих опухолях гипофиза особенно после адреналэктомии (синдром Нельсона) часто отмечается гиперпигментация языка, неба, слизистой оболочки щек и десен. В каждом из этих участков полости рта образуются отдельные пятна гиперпигментации, которые иногда сливаются. Пигментация языка может наблюдаться в норме у негров, в связи с чем имеет меньшее диагностическое значение. При гипотиреозе

язык увеличивается из-за микседематозной инфильтрации, что часто обуславливает невнятность речи. При гипертиреозе наблюдается тонкий ритмический тремор раздвинутых пальцев и языка. Тонкие фасцикулярные подергивания языка могут иметь место и при гиперпаратиреозе.

Гипертрофия слизистой оболочки гортани при акромегалии обуславливает хриплость голоса; расширение околоносовых пазух может придавать голосу резонирующий тембр. При микседематозной инфильтрации гортани у больных гипотиреозом снижается тембр голоса, который иногда становится очень хриплым. При осмотре гортани обнаруживают рыхлость, утолщение и вялость свободных краев истинных голосовых связок. При выраженной микседеме на голосовых связках могут возникать гладкие отечные полипы. Низкий голос часто бывает у женщин, у которых имеется избыточная секреция андрогенов, например при синдроме Кушинга, врожденной гиперплазии надпочечников или вирилизирующих опухолях надпочечников или яичников. У мужчин влияние избыточной секреции андрогенов на тембр голоса можно выявить лишь в препубертатном периоде, например при врожденной гиперплазии надпочечников. После ликвидации избытка андрогенов изменения голоса не всегда исчезают полностью. Зоб крупных размеров и инвазирующие раки щитовидной железы также могут вызвать охриплость голоса.

При отсутствии пубертатных сдвигов у мужчин вследствие недостаточной секреции андрогенов, связанной с изменениями в гипоталамусе, гипофизе или половых железах, голос остается высоким. Однако после того, как голос приобретает тональность, свойственную взрослому мужчине, дефицит андрогенов не вызывает каких-либо его изменений.

## ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

При первичном гиперпаратиреозе и других гиперкальциемических состояниях, а также при аддисоновой болезни и диабетическом кетоацидозе часто наблюдается анорексия. Снижение аппетита может отмечаться также при гипотиреозе и пангипопитуитаризме. Для нервной анорексии, помимо потери аппетита, характерны неверные представления об идеальной массе тела и питании. При диабетическом кетоацидозе, гиперпаратиреозе и других расстройствах, сопровождающихся выраженной гиперкальциемией, а также при аддисоновой болезни нередко возникают тошнота и рвота.

Повышенный аппетит обычно сопровождает гипертиреоз, сахарный диабет с умеренной гипергликемией, лечение глю-

кортикоидами и синдром Кушинга, а также наблюдается примерно у 15% больных с инсулиномой.

Ротоглоточная дисфагия может быть обусловлена очень крупным зобом или местно прорастающей карциномой щитовидной железы.

При различных эндокринных нарушениях появляются боли в Брюшной полости. Неспецифические диффузные боли характерны для детей с диабетическим кетоацидозом; если боли не исчезают после коррекции кетоацидоза, следует заподозрить первичный процесс в брюшной полости. При микседеме может развиваться кишечная непроходимость с коликами от скопления газов. Больные с аддисоническим кризом нередко жалуются на разлитые боли в животе. Менее выраженные боли — частая жалоба при хронической недостаточности надпочечников. Боли в животе могут быть основной жалобой при тиреотоксическом кризе.

У больных с карциноидным синдромом отмечаются как острые, так и хронические боли в животе. При первичном гиперпаратиреозе такие боли могут обуславливаться язвенной болезнью или панкреатитом. Кроме того, у некоторых больных с этим заболеванием возникают разлитые и неопределенные боли в животе неясной этиологии, исчезающие после хирургического лечения гиперпаратиреоза. Симптомы тяжелой или рецидивирующей пептической язвы служат наиболее характерным признаком синдрома Золлингера — Эллисона. Пептические язвы при первичном гиперпаратиреозе и синдроме Золлингера — Эллисона могут осложняться желудочно-кишечными кровотечениями. Последние встречаются также при синдроме Тернера и обусловлены телеангиэктазией кишечника.

Больные гипотиреозом, а также с выраженной гиперкальциемией или гипокалиемией часто страдают запорами. Они могут появиться и у больных с феохромоцитомой. У больных с диабетической автономной нейропатией запоры могут сменяться поносами, которые часто появляются ночью и сопровождаются недержанием кала. Выраженная диарея может возникнуть у больных с метастазирующим медуллярным раком щитовидной железы или метастазирующей карциноидной опухолью. Диареей страдает примерно 1/3 больных с синдромом Золлингера — Эллисона, который равно, как и карциноидный синдром, может сопровождаться выраженной стеатореей. При гипертиреозе отмечается частый плохо оформленный стул, но не истинная диарея. Острая и угрожающая жизни диарея доминирует в клинической картине панкреатической холеры,

обусловленной опухолями островковой ткани поджелудочной железы, продуцирующими вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП).

При эндокринных заболеваниях значительные нарушения функции печени встречаются редко, но при выраженном тиреотоксикозе и микседеме результаты печеночных проб могут отклоняться от нормы. Это наблюдается также у больных при далеко зашедших стадиях карциноидных опухолей. Недостаточная компенсация диабета может сопровождаться гепатомегалией вследствие жировой инфильтрации печени.

## **СИСТЕМА ГЕМОПОЭЗА**

Признаком многих эндокринных заболеваний часто бывает анемия. Она может обуславливаться осложнениями, развивающимися при эндокринной патологии, такими, как острая кровопотеря или дефицит железа вследствие язвенной болезни при первичном гиперпаратиреозе или синдроме Золлингера — Эллисона, но может быть также непосредственным результатом гипо- или гиперфункции той или иной железы внутренней секреции.

Незначительная нормоцитарная анемия с гипоплазией костного мозга — постоянный признак пангипопитуитаризма, исчезающая при заместительной терапии гормонами щитовидной, надпочечных и половых желез. В связи с этим дефицит гормона роста, по-видимому, не играет основной роли в развитии анемии данного типа. Анемия может частично маскироваться одновременным уменьшением объема плазмы.

При гипотиреозе часто отмечается анемия легкой или умеренной степени. Для этого заболевания наиболее характерна (в том смысле, что она обуславливается именно дефицитом тиреоидных гормонов) нормоцитарная нормохромная анемия с гипоплазией костного мозга. В основе такой анемии у больных гипотиреозом может лежать снижение продукции эритропоэтина; она легко поддается заместительной терапии гормонами щитовидной железы. Однако чаще всего при гипотиреозе встречается анемия другого типа — микроцитарная гипохромная железodefицитная анемия. Дефицит железа при этом заболевании определяется несколькими причинами: у больных женщин очень распространена меноррагия, а случаи развития ахлоргидрии и нарушения всасывания железа у больных обоего пола достигают 50%. Примерно у 10% больных гипотиреозом находят макроцитарную гиперхромную анемию, которая может быть следствием дефицита витамина B12, фолиевой кислоты или и того и другого. Хотя у таких больных



довольно часто наблюдают снижение продукции соляной кислоты, нарушение всасывания витамина В12 и снижение его уровня в сыворотке крови, классическая пернициозная анемия встречается при гипотиреозе примерно лишь в 5% случаев. Значительный интерес представляют больные, у которых определяются как антитиреоидные антитела, так и антитела к париетальным клеткам желудка, но они встречаются очень редко. При гипертиреозе анемия обычно отсутствует, но у больных с тяжелым тиреотоксикозом может развиваться легкая нормоцитарная нормохромная или гипохромная анемия. Пернициозная анемия с антителами к париетальным клеткам встречается примерно у 3% больных с болезнью Грейвса.

У больных с недостаточностью функции надпочечников наблюдают легкую степень нормоцитарной нормохромной анемии, которую часто трудно выявить из-за одновременного снижения объема плазмы. При болезни Кушинга обнаруживается легкая эритремия с уровнем гемоглобина на 10–20 г/л выше нормы; при введении фармакологических доз экзогенных стероидов это наблюдается реже.

Хорошо известное эритропоэтическое действие оказывают андрогены; их фармакологические дозы применяют для лечения различных рефрактерных анемий. Этим действием объясняют большее содержание гемоглобина в крови у мужчин, достигших половой зрелости, по сравнению с мальчиками в препубертатном периоде и взрослыми женщинами.

Нормоцитарная нормохромная анемия встречается примерно у 20% больных с первичным гиперпаратиреозом, особенно при выраженной гиперкальциемии; после хирургической коррекции заболевания анемия исчезает. При гиперпаратиреозе, осложненном язвенной болезнью и кишечными кровотечениями, может развиваться железодефицитная анемия.

У больных с феохромоцитомой из-за уменьшения объема плазмы может незначительно увеличиться содержание гемоглобина. Возможно также непосредственное влияние катехоламинов на продукцию эритропоэтина.

При пангипопитуитаризме часто отмечается относительная лейкопения. Лейкопения и/или гранулоцитопения встречается примерно у 10% больных с тиреотоксикозом. Число лимфоцитов у этих больных остается в пределах нормы или слегка повышается, что создает относительный лимфоцитоз. При болезни Грейвса широко распространена лимфаденопатия, а спленомегалия выявляется примерно у 10% больных; при тиреоидите Хашимото эти признаки отсутствуют. При гипотиреозе не наблюдается сколько-нибудь постоянных сдви-

гов лейкоцитарной формулы, но при синдроме Кушинга часто отмечают незначительный гранулоцитоз, лимфо- и эозинопению. Последняя уже давно считается диагностическим признаком этого заболевания. При аддисоновой болезни наблюдается лимфоцитоз, который в редких случаях может достигать степени, заставляющей подозревать лейкемию. При диабетическом кетоацидозе постоянно развивается лейкоцитоз порядка 15000–30000 клеток в  $1 \text{ мм}^3$  ( $15\text{--}30 \cdot 10^9/\text{л}$ ), поэтому в данном случае его нельзя считать указанием на инфекционную причину кетоацидоза. Выраженный лейкоцитоз, как правило, наблюдается и при гиперосмолярной коме. У небольшого числа больных с феохромоцитомой обнаруживают легкую степень лейкоцитоза.

Глюкокортикоиды могут вызывать внезапное увеличение числа тромбоцитов; тромбоцитоз наблюдается также при хроническом избытке глюкокортикоидов.

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Гипертиреоз и феохромоцитома почти всегда сопровождаются тахикардией. Обычно она имеет синусовое происхождение, но иногда может наблюдаться пароксизмальная предсердная тахикардия или мерцание предсердий с быстрой реакцией желудочков (эктопическая аритмия при этих состояниях, как правило, указывает на сопутствующее заболевание сердца). Тахикардия может создавать ощущение сердцебиений. Кроме того, она встречается и в условиях дегидратации организма, например при недостаточности коры надпочечников вследствие разрушения железы или дефицита  $11\beta$ -гидроксилазы или при некомпенсированном диабете. При гипотиреозе, как правило, отмечается брадикардия.

При любом синдроме, сопровождающемся гиперлипидемией или артериальной гипертензией, могут участиться случаи развития инфаркта миокарда или инсульта. Гиперлипидемия может сопутствовать гипотиреозу и диабету. Артериальная гипертензия сопровождает первичный альдостеронизм, феохромоцитому, синдром Кушинга, лечение глюкокортикоидами (иногда) и заболевания почек (например, при диабете и гиперкальциемии). Различия в характере эндокринной секреции, по всей вероятности, объясняют большую частоту инфаркта миокарда у мужчин, чем у женщин в пременопаузе. Есть сообщения о том, что контрацептивные стероиды способствуют повышению частоты инфаркта миокарда и инсульта.

Хотя эти соединения влияют на липидный обмен и могут повышать артериальное давление, причины увеличения частоты сердечно-сосудистой патологии при их использовании остаются неизвестными. Наконец, частота случаев инфаркта миокарда, инсульта и поражения периферических сосудов увеличивается при диабете.

В типичных случаях при аддисоновой болезни, гипопитуитаризме и гипертиреозе размеры сердца оказываются уменьшенными. При гипотиреозе и любых состояниях, связанных с артериальной гипертензией, размеры сердца могут быть увеличенными и может развиться застойная сердечная недостаточность, которая может сопровождать также гипертиреоз или феохромоцитому, по-видимому, из-за чрезмерных требований, предъявляемых к сердцу избыточной  $\beta$ -адренергической стимуляцией, связанной с избытком тиреоидных гормонов или катехоламинов. У молодых это редко приводит к застойной недостаточности, но у пожилых людей на фоне развившихся атеросклеротических поражений такие заболевания могут вызвать тяжелую форму сердечной декомпенсации. Размеры сердца увеличиваются при акромегалии, хотя его функция может и не нарушаться.

Любые состояния, при которых развивается застойная недостаточность, могут сопровождаться отеками, возникающими и при гипопроотеинемии, связанной с диабетической нефропатией или тяжелой нервной анорексией. Удивительно, что при первичном альдостеронизме, несмотря на увеличенное общее содержание натрия в организме, отеки встречаются относительно редко.

Иногда об эндокринных нарушениях могут свидетельствовать токсические реакции на прием лекарственных средств, назначаемых по поводу сердечно-сосудистой патологии, или резистентность к действию этих средств. Например, при гипертиреозе и феохромоцитоме, а также при гипокалиемии, как это наблюдают при первичном альдостеронизме, быстрее развивается отравление препаратами наперстянки. При гипертиреозе может отмечаться нечувствительность к  $\beta$ -адреноблокаторам.

## МОЧЕВОЙ ТРАКТ

Классическими признаками сахарного диабета и центрального или нефрогенного несахарного диабета являются полиурия и никтурия (или энурез у детей). Выраженная ги-

перкальциемия или гипокалиемия может нарушать концентрирующую функцию почечных канальцев, в силу чего соответствующие симптомы могут появиться у больных с первичным гиперпаратиреозом и другими гиперкальциемическими состояниями, а также у больных с первичным альдостеронизмом и синдромом Барттера. Больные с диабетической автономной нейропатией могут предъявлять жалобы на частые мочеиспускания, недержание мочи или ее задержку. У этих больных часто отмечается импотенция.

Сахарный диабет характеризуется учащением случаев инфицирования мочевого тракта, а также грибковых инфекций влагалища и вульвы. У больных диабетом отмечается склонность к развитию папиллярного некроза почек как осложнения пиелонефрита. При сахарном диабете встречаются клубочковые нарушения, связанные с протеинурией и прогрессирующей почечной недостаточностью. Наиболее специфическим и важным из них является узелковый гломерулосклероз или болезнь Киммельштиля–Вильсона. Легкая форма протеинурии может наблюдаться и при микседеме.

При различных эндокринных заболеваниях встречается нефролитиаз и/или нефрокальциноз. Образование камней в почках наиболее часто осложняет первичный гиперпаратиреоз. При других состояниях, сопровождающихся гиперкальциемией или гиперкальциурией, в том числе при саркоидозе, интоксикации витамином D, идиопатической гиперкальциурии, тиреотоксикозе и, возможно, длительно текущих болезни Кушинга и акромегалии также наблюдается повышение частоты камнеобразования. Нефрокальциноз, независимо от указания в анамнезе на почечные камни или другие нарушения со стороны почек, встречается при первичном гиперпаратиреозе, интоксикации витамином D и молочно-щелочном синдроме.

Синдром Тернера может сопровождаться некоторыми врожденными заболеваниями почек.

## **ПОЛОВАЯ ФУНКЦИЯ**

Об эндокринной патологии следует думать во всех случаях импотенции или изменения либидо. Тем не менее лишь у небольшой части больных с соответствующими проявлениями действительно имеются эндокринные заболевания. Изменения либидо могут встречаться при гипо- и гиперфункции коры надпочечников и щитовидной железы, гипокалиемии, обусловленной первичным альдостеронизмом или синдромом Барттера,

гиперкальциемии, нервной анорексии, недостаточности гонад (яичников или семенников), прогрессирующем диабете и гипопитуитаризме. Импотенция может наблюдаться при недостаточности функции половых желез (первичной или вторичной), диабете с автономной нейропатией, лекарственном лечении артериальной гипертензии (особенно с помощью  $\alpha$ -метилдофа) и гипотиреозе. Гиперпролактинемия любой этиологии, но особенно связанная с опухолями гипофиза, приводит к снижению либидо у лиц обоего пола и часто к импотенции. Любое тяжелое заболевание, включая и эндокринное, может сопровождаться снижением либидо, хотя в этих случаях оно редко становится основной жалобой.

При дисгенезии половых желез (например, при синдроме Тернера), первичной яичниковой недостаточности, синдромах тестикулярной феминизации, псевдогермафродитизме и синдроме Кал-мена (гонадотропная недостаточность, сопровождающаяся аносмией), адреногенитальном синдроме или в менопаузе могут наблюдаться аменорея или олигоменорея. Нарушения менструального цикла обычно встречаются при гипопитуитаризме, например при синдроме Шихена (пангипопитуитаризм вследствие некроза гипофиза у женщин с послеродовым геморрагическим шоком), у больных с опухолями гипофиза, секретирующими пролактин, и при синдроме Киари — Фроммеля (длительная лактация и аменорея после родов). Аменорея или олигоменорея может возникать у женщин после прекращения приема оральных контрацептивов, особенно если в анамнезе есть указание на нарушения менструального цикла. Такие изменения могут встречаться также при синдроме Кушинга, гипер- и гипотиреозе, нервной анорексии или поликистозных яичниках (с повышением продукции эстрогенов и андрогенов). При сочетании аменореи с диабетом, недостаточностью функции надпочечников или гипотиреозом следует учитывать возможность синдрома множественной эндокринной недостаточности (синдром Шмидта). В большинстве случаев эндокринопатии, протекающие в тяжелой форме, могут обуславливать вторичную аменорею.

Метроррагия, или межменструальные маточные кровотечения, встречается при гиперэстрогенном состоянии, обусловленном несколькими причинами. Она может появиться при лечении высокими дозами эстрогенов, а спонтанная метроррагия обусловлена ановуляцией вследствие различных расстройств или чрезмерной продукцией эстрогенов при опухолях. Например, при ановуляции, связанной с поликистозом яичников или возникающей в период, непосредственно предшествующий или следующий за менструацией, непрерывная

секреция гонадотропинов приводит к образованию ряда продуцирующих эстрогены неовуляторных пузырчатых яичниковых фолликулов. Опухоли, вызывающие метроррагию, могут происходить из яичников (например, текома, гранулезоклеточная опухоль), надпочечников или гипофиза. Эктопическая продукция опухолями тропных факторов (например, АКТГ) может вторично стимулировать продукцию эстрогенов, что вызывает метроррагию.

Любая из перечисленных причин аменореи или олигоменореи может приводить к бесплодию. При олигоменорее может наблюдаться олигоовуляция и ановуляция, которые важно различать, поскольку в первом случае все же может наступить беременность. Бесплодие может быть обусловлено укорочением лютеальной фазы менструального цикла, что приводит к нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Такая ситуация обуславливается недостаточностью продукции прогестерона вследствие либо нарушения чувствительности к лютеинизирующему гормону (ЛГ), либо недостаточной его продукции. Последнее обстоятельство может определяться поражением гипофиза или нарушением функции гипоталамуса под влиянием психогенных или нейрогенных факторов.

У мужчин эндокринные нарушения, ведущие к недостаточности функции гипоталамо-гипофизарной системы или яичек, определяют бесплодие или субфертильность лишь в небольшой части случаев. Причиной некоторых случаев мужского бесплодия могут быть опухоли гипофиза, секретирующие пролактин.

Изменения, вызываемые у женщин избыточным содержанием андрогенов, объединяются термином «вирилизация». К ним относятся гирсутизм (см. выше), облысение по мужскому типу, низкий голос, угри и увеличение размера клитора. Избыточное содержание андрогенов может иметь яичниковое или надпочечниковое происхождение или быть результатом экзогенного введения гормонов. Избыток содержания андрогенов яичниковой этиологии может быть обусловлен гиперплазией (при поликистозе или андрогенной дисплазии яичников) или опухолью (например, арренобластома, хилусно-клеточная опухоль или гинандробластома). Надпочечники продуцируют избыточные количества андрогенов при синдроме Кушинга, ферментных дефектах (например, синдром недостаточности 11- или 21-гидроксилазы), неоплазии, что может лежать в основе некоторых случаев идиопатического гирсутизма без избыточного количества глюкокортикоидов.

Преждевременное половое созревание может быть следствием гормонально-активных опухолей (чаще яичниковых, но иногда надпочечниковых) или конституциональных, физиологических или морфологических нарушений (например, состояния после энцефалита, менингита или травмы головного мозга, повреждения гипоталамуса, пинеалома или другие опухоли центральной нервной системы). Оно характеризуется ранним развитием молочных желез, оволосением в подмышечных и лобковой областях, ранним наступлением менструаций и при истинном преждевременном половом созревании — бесплодием. Однако при опухолях надпочечников и яичников не наблюдается истинных менструальных циклов или бесплодия; эти опухоли сопровождаются торможением секреции гонадотропинов и вызывают преждевременное псевдосозревание. Иногда при этом можно наблюдать изолированное преждевременное развитие молочных желез и появление оволосения в области лобка. Одним из основных проявлений этого синдрома является преждевременное окостенение эпифизов костей, вследствие чего для многих из больных характерен низкий рост.

Гинекомастия, или чрезмерное развитие молочных желез, может встречаться и у здоровых мальчиков в период полового созревания, но в юности обычно подвергается обратному развитию. Ее следует отличать от увеличения молочных желез, связанного с другими причинами, такими, как ожирение, липома и опухоли молочных желез. Гинекомастия может быть следствием стероидпродуцирующих опухолей, которые обычно происходят из надпочечников (чаще карциномы), но реже могут представлять собой хориогенные опухоли или тестикулярные гранулезоклеточные или интерстициально-клеточные опухоли. Гинекомастия может развиться и при циррозе печени, вероятно, вследствие снижения скорости метаболического клиренса циркулирующих в крови эстрогенов, а также возникать после лечения эстрогенами, андрогенами, препаратами наперстянки, резерпином, апрессинном, мепротаном, фенотиазином, хорионическим гонадотропином и спиронолактоном или употребления марихуаны. Она встречается также при гипергонадотропном гипогонадизме, как при синдроме Клайнфелтера или Рейфенштейна. Гинекомастия может указывать на гипофизарную или эктопическую (обычно легочного происхождения) опухоль, продуцирующую пролактин (иногда) и гонадотропины (редко). Иногда гинекомастия развивается после хронического гемодиализа, при гипертиреозе, а также в период реабилитации после тяжелого нарушения питания.

Лактация, не связанная с родами, может быть следствием различных гипофизарных нарушений. Обычно она связана с повышенной продукцией пролактина. Галакторея может появиться после наркоза, торакотомии, физического напряжения, раздражения соска молочной железы, полового сношения, травмы грудной стенки, инфекций (опоясывающий лишай), повреждений спинного мозга и приема некоторых лекарственных средств (фенотиазины, резерпин,  $\alpha$ -метилдофа и блокаторы дофамина). Позднее было установлено, что галакторея часто сопровождает микроаденому гипофиза. Галакторея иногда встречается при акромегалии, других опухолях гипофиза, эктопических опухолях, продуцирующих пролактин, и деструктивных поражениях гипоталамуса и ножки гипофиза. Она может развиваться при гипотиреозе или лечении эстрогенами и часто наблюдается у женщин с хронической почечной недостаточностью.

## КОСТИ И СУСТАВЫ

Гипотиреоз у детей приводит к остановке роста, дисгенезии эпифизарных центров и, наконец, к карликовости. Нарушения процессов роста тела наблюдаются также при недостаточно компенсированном сахарном диабете, пангипопитуитаризме, изолированной недостаточности гормона роста и эндо- или экзогенном гиперкортицизме. Избыточное количество андрогенов ускоряет линейный рост, но преждевременное закрытие эпифизарных зон в конце концов обуславливает низкорослость. Низкорослость характерна также для синдрома Тернера. Первичная или вторичная недостаточность андрогенов сопровождается развитием евнухоидных пропорций скелета. При синдроме Клайнфелтера встречается необычный признак: непропорциональный рост нижних конечностей.

Усиленное разрастание костной ткани приводит к типичным для акромегалии изменениям костей лица и конечностей. Если болезнь начинается до закрытия эпифизарных зон роста, то ускорение роста обуславливает и гигантизм. Различные формы рахита сопровождаются многими костными изменениями, в том числе искривлением костей конечностей, выпуклостью лба и появлением реберных четок. При псевдогипопаратиреозе и синдроме Тернера постоянно встречается укорочение IV пястных костей.

Признаком различных эндокринных заболеваний является остеопороз. Он развивается при эндо- и экзогенном гиперкортицизме, гипофосфатазии взрослых и других обменных костных патологиях, при гипогонадизме и преждевременной не-



достаточности функции яичников. Особенно этот признак выражен при синдроме Тернера. Остеопения постоянно сопутствует длительно существующему гипертиреозу; в биоптатах кости у соответствующих больных обнаруживают различные сочетания остеопороза, остеомалации и фиброзно-кистозного остейта. Остеопороз наблюдали и в некоторых случаях при акромегалии. Выраженная кальциевая недостаточность может приводить к остеопорозу, но существует мало данных, которые свидетельствовали бы о роли кальциевой недостаточности в патогенезе остеопороза, широко распространенного в США. Недавно описана легкая остеопения как у детей, так и у взрослых, больных сахарным диабетом.

Остеомалация с различными болями в костях и чувствительностью при надавливании, а также мышечной слабостью встречается при дефиците витамина D и нарушении всасывания кальция из-за различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Разнообразные поражения почечных канальцев сопровождаются рахитом у детей и остеомалацией у взрослых. Опухолевая остеомалация встречается редко, но это особенно тяжелая форма данной патологии, проявляющаяся при мезенхимальных новообразованиях.

Остеомалация, имеющая в своей основе сложную причину, наблюдается при применении противосудорожных средств; у леченных ими больных в США остеопения встречается нечасто. При тяжелом первичном гиперпаратиреозе может встретиться клинически значимый фиброзно-кистозный остейт; легкая клиническая или субклиническая форма остеопении у больных с менее выраженным гиперпаратиреозом может быть следствием остеопороза, остеомалации или умеренного остейта. Почечная остеодистрофия имеет сложный патогенез, и у разных больных могут преобладать остеопороз, остеомалация или фиброзно-кистозный остейт. У большинства больных с выраженной почечной недостаточностью встречается одновременно несколько таких повреждений.

Чрезмерный рост кости с разрушением суставной поверхности при акромегалии приводит к дегенеративному артриту, который может быть выражен настолько, что обуславливает инвалидность. При первичном гиперпаратиреозе может отмечаться хронический хондрокальциноз; связь между острыми приступами псевдоподагры и сахарным диабетом, а также между первичной подагрой и первичными гиперпаратиреозом сомнительна. При первичном гиперпаратиреозе, микседеме, нефрогенном несахарном диабете, синдроме Барттера и болезни Педжета находили повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке, причем по некоторым данным при всех этих

расстройствах учащаются случаи острых приступов подагрического артрита. Значительное увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке может сопровождать диабетический кетоацидоз, но при его ликвидации уровень мочевой кислоты быстро снижается.

## ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Обычным признаком опухолей гипофиза служит головная боль, связанная с давлением растущей опухоли на твердую мозговую оболочку. После разрыва последней головные боли часто прекращаются. Они постоянно имеют место при кровоизлиянии в гипофиз и могут сопровождать опухоли гипоталамуса или параселлярной области. Головная боль встречается и при ложной опухоли головного мозга, повышении артериального давления при феохромоцитоме и инсулиномах при развитии гипогликемии. Головная боль служит основной жалобой при синдроме «пустого турецкого седла». Хотя у некоторых больных головная боль постоянна, она не имеет особенностей, которые были бы специфичными для конкретной нозологической формы.

При гиперпаратиреозе и других гиперкальциемических состояниях наблюдают депрессию, ступор, апатию и нарушения психики (дизориентация и спутанность сознания). Эти проявления встречаются также при гипотиреозе, гипогликемии (независимо от ее причины), синдроме Кушинга и тяжелой гипергликемии, сопровождающей диабетический ацидоз и гиперосмолярные состояния, не сопровождаемые кетозом. Резкие сдвиги (увеличение или снижение) осмоляльности сыворотки, например при тяжелом несахарном диабете (гипернатриемия) и гипонатриемических состояниях, обусловленных вазопрессинсекретирующими опухолями, аддисоновой болезнью или микседемой, также приводят к нарушению восприятия действительности. При каждом из этих заболеваний, если не проводят соответствующего лечения гормональных или метаболических нарушений, развивается коматозное состояние.

Местные, равно как и генерализованные, судороги могут появиться у больных с выраженной гипокальциемией, связанной с гипопаратиреозом. Как правило, тетания развивается на несколько дней или даже лет раньше, чем судороги. Гипогликемические судороги, подобно судорогам при гипергликемических состояниях, не сопровождаемых кетозом, могут быть как местными, так и генерализованными. В отличие от этого диабетический кетоацидоз не сопровождается судорогами, по-видимому, из-за противосудорожного действия аци-

доза и/или кетоза. Судороги наблюдаются при выраженной микседеме, аддисоновой болезни, гипопитуитаризме и водной интоксикации, характерной для избыточной секреции вазопрессина.

Практически каждый из исследованных на этот предмет гормонов влияет на центральную нервную систему. Неудивительно, поэтому, что многие нарушения эндокринной функции вызывают глубокие изменения в поведении. При гипопитуитаризме часто появляется депрессия, а иногда развиваются психозы («микседематозное бешенство»), проявляющиеся галлюцинациями, параноидным поведением, деменцией и даже классическими шизофреническими реакциями; они могут встречаться и при гипотиреозе. Состояние личности до заболевания, равно как и возраст больного, — важные детерминанты характера психических нарушений. Вообще говоря, больные пожилого возраста более склонны к развитию типичного органического мозгового синдрома, чем молодые люди. Обычно эти изменения легко поддаются лечению. Однако у пожилых лиц отклонения в поведении могут сохраняться. Больные с гипотиреозом, как правило, слабее осознают изменения окружающей среды. В связи с этим в начальный период заместительной терапии, пока больной не приспособится к новому уровню осознания сигналов, исходящих от окружающей среды, изменения в поведении могут даже усиливаться. У больных гипертиреозом колеблется настроение, что может привести к состоянию делирия, а при тиреотоксических кризах — к явному психозу. При длительно существующем гипопаратиреозе может развиваться заторможенность психики. У больных с инсулиномами при повторных и недиагностируемых приступах гипогликемии иногда появляются странности в поведении из-за нарушения метаболизма в центральной нервной системе. Таким больным нередко ставят диагноз токсического психоза. При аддисоновой болезни может развиваться депрессивный психоз, а при синдроме Кушинга иногда наблюдается депрессия, чаще эйфория, эмоциональная неустойчивость и изредка истинная психопатия.

## **НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ**

Нейропатия является одним из наиболее распространенных хронических осложнений сахарного диабета. Симптомы нейропатии встречаются примерно у 15% больных диабетом, а нарушения нервной проводимости можно обнаружить почти у 50% больных. Клинический спектр диабетической нейропатии

включает: 1 – острую мононейропатию, которая может поражать черепные или периферические нервы; 2 – множественную мононейропатию; 3 – дистальную полинейропатию и 4 – автономную нейропатию.

При множественном мононеврите в процесс вовлекается смешанный сенсомоторный нерв или группа таких нервов, что обуславливает боли и очаговую мышечную слабость. Часто поражаются области таза, бедер и коленных суставов, что приводит к появлению болей при ходьбе.

При диабетической полинейропатии симметрично поражаются Дистальные, главным образом чувствительные, волокна нервов.

Стопы и голени страдают сильнее, чем руки. Больные жалуются в основном на потерю чувствительности и парестезии. При обследовании обнаруживается исчезновение пяточного рефлекса и различные нарушения чувствительности (вибрационной, позиционной и тактильной).

Автономная нейропатия развивается обычно у больных, которые уже страдают тяжелой периферической нейропатией. Ее симптомами являются отсутствие потоотделения, диарея, которая особенно выражена по ночам и сопровождается недержанием кала, ортостатическая гипотензия, импотенция и атония мочевого пузыря.

Полинейропатия, поражающая главным образом чувствительные нервы, иногда наблюдается и у больных с гиперпаратиреозом.

Мононейропатия, при которой поражается дистальная часть срединного нерва вследствие его сдавления на уровне запястья (карпальный туннельный синдром) встречается при акромегалии и гипотиреозе. Сдавление срединного нерва в месте его прохождения через карпальный канал при акромегалии обусловлено утолщением соединительной ткани, а при микседеме – отложением слизистого вещества между соединительнотканными волокнами. Симптомы включают в себя чувство онемения, покалывания и боль в 2/3 ладонной поверхности руки и пальцев со стороны лучевой кости. Может развиваться также слабость отведения и противопоставления большого пальца.

Характерным признаком гипотиреоза является увеличение времени расслабления мышц («замедление рефлексов») при отсутствии других симптомов нейропатии. Сходные изменения могут встречаться при гипонатриемических состояниях, таких, как аддисонова болезнь и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ).

Нарушения моторной функции вследствие миопатических изменений могут наблюдаться при гипер- и гипотиреозе, спонтанном или ятрогенном синдроме Кушинга и при расстройствах обмена кальция и фосфора.

При гипертиреозе особенно заметна слабость мышц тазового пояса и бедер, сопровождающаяся мышечной атрофией. Атрофироваться могут также мышцы плеча и предплечья. Однако наиболее ярким симптомом со стороны верхних конечностей является не слабость, а тремор.

Миопатия встречается и при микседеме, при которой больные могут жаловаться не только на слабость, но и на жесткость мышц и ноющие боли в них. Мышцы могут казаться гипертрофированными из-за инфильтрации их слизистым веществом.

Кортикостероидная миопатия характеризуется слабостью, более выраженной в проксимальной мускулатуре тазового и плечевого пояса, что затрудняет переход из положения сидя в положение стоя и подъем рук. При ятрогенном синдроме Кушинга миопатия встречается чаще в случае применения высоких доз стероидов.

При гиперпаратиреозе, гипофосфатемическом рахите и остеомаляции атрофия и слабость мышц могут сочетаться с нарушениями метаболизма кости. При болезни Клайнфелтера часто встречается мышечная слабость, обусловленная дефицитом андрогенов.

У больных первичным гиперальдостеронизмом или с синдромом Барттера, а иногда с тиреотоксикозом наблюдаются эпизодические приступы слабости. При тиреотоксикозе эти приступы напоминают таковые при семейном периодическом параличе, но в семейном анамнезе эпизодический паралич отсутствует.

При диабетической амиотрофии вовлечение в процесс периферического двигательного нерва или концевой пластинки приводит к локальной слабости и атрофии мышц в отсутствие потери чувствительности, что имитирует первичную миопатию.

У больных с длительно существующей акромегалией иногда наблюдается нейромиопатия. На первый план при этом выступает крайняя слабость главным образом проксимальных групп мышц.

## ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

При некоторых эндокринных заболеваниях вследствие давления на зрительный нерв или тракт, дегенерации сетчатки или сосудистых нарушений наступает снижение зрения. У больных с опухолями гипофиза, характеризующимися супраселлярным ростом, давление на перекрест зрительных нервов приводит, как правило, к битемпоральной гемианопсии, хотя могут встречаться и другие специфические и часто асимметричные нарушения полей зрения. Нарушения зрения могут прогрессировать до наступления полной слепоты и атрофии зрительного нерва. Слепота часто появляется внезапно в связи с кровоизлиянием в опухоль.

При тяжелых наследственных синдромах, при которых развивается ожирение, диабет, умственная отсталость и гипогонадизм, находили пигментную атрофию зрительного нерва; часто наступают резкие изменения вплоть до полной потери зрения. Потеря зрения может наступить также при тяжелой тиреоидной офтальмопатии (болезнь Грейвса) в результате повышения внутриглазного давления, приводящего к сдавлению и ишемии зрительного нерва.

При гипотиреозе и диабете развиваются катаракты и помутнение хрусталика. Примерно у 1/3 больных с только что выявленным или недостаточно компенсированным диабетом симптомы выраженной гипергликемии сопровождаются временным нарушением зрения с признаками миопии. Дальнозоркость встречается реже, но начинается более остро, часто появляясь через несколько дней после начала инсулинотерапии. Как близорукость, так и дальнозоркость исчезают через несколько недель после начала лечения инсулином. У леченых во время приступов гипергликемии может быстро возникать затуманенность как ближнего, так и дальнего зрения; при нормализации содержания сахара в крови зрение восстанавливается. Наиболее тяжелая форма диабетической ретинопатии приводит к снижению зрения за счет образования фиброзной рубцовой ткани и за счет кровоизлияния под капсулу или в само стекловидное тело. Острое обратимое помутнение зрения может наступить и во время приступов гипогликемии.

При болезни Грейвса в результате повышения внутриглазного давления может возникать боль в глазных яблоках или вокруг них. Это наблюдается также при диабете в связи с офтальмоплегией или рубеозом радужки — формой неоваскуляризации радужной оболочки, которая может вызывать болевую глаукому с кровоизлияниями.

У больных микседемой, у которых веки и окружающая кожа лишены складок и напряжены, часто отмечается набухание вокруг глазных яблок и периорбитальный отек. Хемоз и припухлость век и периорбитальной ткани — яркие признаки прогрессирующей офтальмопатии Грейвса, отличающие это заболевание от ретроорбитальных опухолей, при которых такие изменения отсутствуют. Увеличение размеров слезных желез, равно как и набухание мягких тканей в периорбитальной области, часто встречаются при акромегалии. Периорбитальный отек может встретиться и у больных диабетом при тяжелом поражении почек и нефротическом синдроме.

Выпадение волос в области латеральных участков бровей наблюдается при гипотиреозе и гипопитуитаризме, но не имеет диагностической ценности при этих заболеваниях. При длительно существующем гипопаратиреозе брови и ресницы истончаются и редеют.

Офтальмоплегия, или слабость глазных мышц, ведущая к диплопии, может наблюдаться при опухолях гипофиза, распространяющихся латерально в кавернозные синусы и сдавливающих глазодвигательные нервы. Легкие или умеренные степени нарушения движения глазных яблок крайне часты при тиреотоксикозе. Их наиболее мягкую форму — бессимптомный симметричный паралич взора вверх без диплопии — часто не диагностируют. Односторонняя слабость верхней прямой мышцы, обуславливающей ретракцию верхнего века, может быть первым проявлением болезни Грейвса. При прогрессировании офтальмоплегии может появляться и диплопия при взоре вверх или в сторону. Офтальмоплегия может быть следствием и злокачественной миастении, но чаще при этом заболевании отмечается птоз. При диабетической офтальмоплегии с равной частотой поражаются III и VI черепные нервы; она начинается остро и сопровождается болями на той же стороне лица, а при поражении III нерва зрачок, как правило, остается интактным. Улучшение состояния наступает спонтанно через несколько дней или недель и почти всегда заканчивается полным восстановлением.

Резкое выпячивание глазного яблока при экзофтальме Грейвса может препятствовать смыканию век (лагофтальм), что приводит к обнажению роговицы во время сна и чревато опасностью кератита. При гипотиреозе в центральной части роговицы могут образовываться сероватые пятна, но они обычно не влияют на зрение. При гиперпаратиреозе и других хронических гиперкальциемических состояниях в бульбарной конъюнктиве, в области ткани век и хрящевых пластинок обнаруживают отложения кристаллов фосфата кальция, что час-

то вызывает боль и ощущение жжения. У медиального и латерального краев роговицы вблизи ее соединения со склерой, но вне его наблюдается ленточная кератопатия, обычно неполная. Для обнаружения кератопатии часто требуется исследование со щелевой лампой. При гипопаратиреозе может развиваться тяжелый кератоконъюнктивит. У больных диабетом параллельно изменениям сосудов сетчатки наблюдается расширение венул конъюнктивы. Это расширение, вначале обратимое, в конце концов становится постоянным и обуславливает образование сосудистых аневризм и даже экссудатов.

При опухолях гипофиза, распространяющихся в кавернозный синус, может утратиться зрачковый рефлекс. При диабетической офтальмоплегии зрачок обычно остается интактным.

При гипотиреозе иногда наблюдают как хлопьевидное, так и кристаллоидное помутнение хрусталика, но оно обычно не влияет на зрение. В отличие от этого, при гипопаратиреозе наиболее частыми симптомами со стороны глаз являются катаракты и лентикулярные помутнения хрусталика. Они могут приобретать вид диффузных беловатых помутнений, разделяемых прозрачными щелями, или мелких дискретных точечных помутнений в корковом слое хрусталика, обнаруживаемых только при исследовании с помощью щелевой лампы. Эти изменения встречаются обычно на обоих глазах и обычно не нарушают зрения, хотя в некоторых случаях развиваются зрелые катаракты, требующие операции. У молодых больных диабетом возникают классические «ватообразные» катаракты, имеющие вид двусторонних плотных скоплений белых пятен, расположенных в субкапсулярной области хрусталика. У пожилых больных диабетом катаракты морфологически неотличимы от старческих катаракт, развивающихся у лиц, не страдающих диабетом. Хотя у больных диабетом катаракты встречаются не чаще, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием, созревают они быстрее и требуют удаления в более молодом возрасте. Длительное лечение большими дозами глюкокортикоидов может сопровождаться развитием заднекапсулярных катаракт.

Характерные для гипертензии изменения в сетчатке могут наблюдаться при акромегалии, первичном альдостеронизме, синдроме Кушинга, феохромоцитоме и диабете. У больных диабетом возникает и специфическая ретинопатия, заключающаяся в микроаневризмах капилляров, артериол и венул, имеющих вид мелких точечных красных пятнышек по ходу мелких сосудов. Эти изменения можно спутать с мелкими кровоизлияниями, но с помощью флюоресцентной ангиографии их удается различить.



Они почти всегда присутствуют с обеих сторон и концентрируются в перимакулярной зоне. Реже микроаневризмы встречаются при других заболеваниях, таких, как злокачественная гипертензия» хронические анемии и тромбозы центральной вены сетчатки. Слияние и разрыв микроаневризм приводят к кровоизлияниям, а истечение белка обуславливает образование экссудатов.

Отек соска зрительного нерва наблюдается у больных с доброкачественной внутричерепной гипертензией (ложная опухоль головного мозга), часто связанной с приемом оральных контрацептивов. Он также встречается при резком экзофтальме Грейвса, гипопаратиреозе, синдроме «пустого» турецкого седла, нейробластоме и тяжелой артериальной гипертензии, обусловленной феохромоцитомой. Реже он встречается при синдроме Кушинга и опухолях гипофиза и совсем редко при первичном альдостеронизме и аддисоновой болезни.

Спонтанный или ятрогенный гиперкортицизм может вызывать или усиливать глаукому. Частота развития глаукомы повышается также при сахарном диабете.

## **Глава 2. ОЧЕРК ЭВОЛЮЦИИ, ФУНКЦИИ И ОРГАНИЗАЦИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**

ДЖ. Д. БАКСТЕР (J. D. BAXTER), Л. А. ФРОМЕН (L. A. FRONMAN), А. Е. БРОДУС (A. E. BROADUS), Ф. ФЕЛИГ (PH. FELIG)

### **ВВЕДЕНИЕ**

Существование человека как вида зависит от возможности сохранения жизненно важных функций и способности к размножению. Эти процессы требуют тщательной регуляции гомеостаза, Важно, например, обладать механизмами накопления энергии в ее быстрой утилизации. В такой регуляции принимают участие различные физиологические системы (сердечно-сосудистая, печеночная, легочная и др.). Координация разнообразных процессов в столь различных системах требует существования механизмов распознавания таких факторов, как уменьшение поступления-пищи и изменение условий окружающей среды (например, изменения температуры, присутствие потенциальной опасности и др.). Необходимо также, чтобы поступающая информация передавалась различным органам, что обеспечивает нужную реакцию их, В пере-

даче этой важнейшей информации принимают участие – нервная и эндокринные системы. Если нервная система, как правило, для этой цели использует химические передатчики, высвобождаемые окончаниями нервов в непосредственной близости к клеткам-мишеням, что эндокринные железы продуцируют гормоны в кровь. Эти регуляторные сигналы доставляются к другим тканям-мишеням, запрограммированным на возможность ответа на них. В настоящей главе мы обсудим проблему эволюции гормонов (как регуляторных молекул) и эндокринных желез. Коротко будут описаны гормоны с точки зрения их классификации, синтеза и секреции, а также оказываемого ими действия. Наконец, мы рассмотрим некоторые аспекты и проблемы организации эндокринной системы, облегчающей возможность тонкой «настройки» регуляции метаболизма.

## ЭВОЛЮЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

Несмотря на то что действия гормонов отличаются своеобразием, на молекулярном уровне механизмы их действия обнаруживают сходство с механизмами действия других регуляторных лигандов<sup>1</sup>, таких, как нейромедиаторы или простагландины. Это обусловлено тем, что такие механизмы сформировались на основе более ранних, созданных более простыми формами жизни. В связи с этим обсуждение эволюции действия гормонов требует некоторого анализа эволюции общих закономерностей регуляции.

## ПРОСТАЯ И СЛОЖНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Tomkins [1] предложил удобный способ оценки регуляции внутриклеточных процессов. Он разделил ее на простую и сложную. Простая регуляция предполагает регуляцию ферментативных или иных процессов, важных для осуществления той или иной последовательности метаболических реакций, сами химическими веществами, участвующими в этих реакциях. Примером такой регуляции служит осуществляемое по принципу обратной связи ингибирование активности фермента продуктом реакции. Tomkins подчеркнул, однако, что если регуляция ограничена простыми механизмами, то это должно было бы уменьшать возможность выживания, поскольку, если регуляторные лиганды сами являются важными промежуточными продуктами реакции, резкие изменения их концентрации могли бы подвергать организм опасности. Таким образом, суще-

---

<sup>1</sup> В данном контексте термин «лиганд» применяется для обозначения любого вещества, связываемого с другой молекулой.

ствуует необходимость в более тонких механизмах регуляции метаболизма. Это (сложная регуляция) предполагает использование клетками таких регуляторных лигандов, которые не являются ни реагирующими веществами, ни продуктами регулируемого процесса. Такие лиганды поэтому могут не иметь никакой видимой связи с химическими веществами, участвующими в реакции. Например, циклический аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ) играет регуляторную роль в метаболизме глюкозы и гликогена (см. главы 4 и 10), но химически отличается от этих углеводов.

## ПРОИСХОЖДЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИГАНДОВ

Для того чтобы лиганд мог играть роль в сложной регуляции, прежде всего необходимо, чтобы менялась его концентрация в тех условиях внешней среды, при которых стимуляция регулируемых им биохимических реакций создавала бы преимущества для организма.

Tomkins [1] предположил далее, что регуляторная роль таких лигандов, как цАМФ, могла бы обуславливаться тем обстоятельством, что они накапливаются в качестве побочных продуктов реакций, протекающих обычно с незначительной скоростью, но ускоряющихся в условиях ингибирования основных метаболических превращений предшественников этих лигандов. Например, аденозинтрифосфат (АТФ) обычно превращается в аденозиндифосфат (АДФ) или аденозинмонофосфат (АМФ). Эта реакция может протекать сопряженно с другими, такими, как превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат. В условиях дефицита глюкозы ее фосфорилирование и, соответственно, превращение АТФ в АДФ могло бы тормозиться. При этом большее количество АТФ оказалось бы доступным для альтернативных превращений, таких, как образование цАМФ. В таких условиях цАМФ мог бы становиться «символом» дефицита глюкозы в том смысле, что он накапливался бы при снижении уровня сахара.

Коль скоро существует механизм регуляции уровня лиганда соответствующими стимулами, появляется необходимость создания механизма воздействия лиганда на соответствующую метаболическую реакцию (или реакции). Это предполагает необходимость взаимодействия лиганда с другими молекулами в клетке. Связывающие белки для таких продуктов, как цАМФ, вероятно, уже существовали к моменту появления этих продуктов, поскольку должны были присутствовать ферменты, образующие лиганд при связывании с его предшественниками [1]. Если бы такие белки подверглись

модификации, обусловившей приобретение активности (или активностей), позволяющей воздействовать на метаболические реакции, и если бы эта активность (активности) при связывании с лигандом увеличивалась, то налицо были бы все элементы сложной регуляции. Генетические явления (мутация, делеция генной последовательности или включение дополнительных генных последовательностей) могли бы придать генам соответствующих белков способность кодировать синтез молекул с необходимыми регуляторными свойствами. Присутствие регуляторных белков должно обеспечивать любым клеткам преимущество в борьбе за существование, так как они способствуют клеточным реакциям, направленным на преодоление возникающей угрозы (например, дефицит глюкозы), явившейся причиной образования регуляторного лиганда. Например, некоторые бактерии (*Escherichia coli*) при низкой концентрации глюкозы накапливают цАМФ [1]. Этот нуклеотид стимулирует затем продукцию ферментов, которые метаболизируют другие углеводы, такие, как галактоза и лактоза.

Описанные эффекты поэтому обеспечивают мобилизацию других углеводных ресурсов, которые могут утилизироваться организмом в условиях отсутствия глюкозы. Таким образом, цАМФ — ключевой медиатор действия гормонов и нервных сигналов у человека — возник в качестве регулятора метаболизма у гораздо более просто организованных видов.

Регуляторные лиганды могут становиться символами субстратного дефицита и в других обстоятельствах. Гуанозинтетрафосфат («магическое пятно») регулирует у бактерий белковый обмен [1, 2]. Он образуется из ГТФ, используемого в процессах биосинтеза белка. Как подчеркнул Tomkins [1], при ограниченной доступности аминокислот на синтез белка должно было бы уходить меньше ГТФ и поэтому могло бы образовываться большее количество «магического пятна». Таким путем накопление нуклеозидтетрафосфата могло бы символизировать дефицит аминокислот. Тогда, если только предсуществуют дополнительные элементы регуляторной системы, «магическое пятно» могло бы способствовать смягчению первоначального воздействия (аминокислотного дефицита) за счет, например, стимуляции распада других белков, являющихся источником аминокислот. Rousseam и Baxter [2] предположили, что в условиях торможения метаболизма или утилизации холестерина по обычным путям может включаться регуляция продукции стероидных гормонов. Рост клеток сопряжен с включением холестерина в состав мембран. Когда в результате действия любого из множества факторов рост оказывается заблокированным, могло бы на-

блюдаться большее превращение холестерина в другие молекулярные формы, такие, как стероидные гормоны. Таким образом, стероиды могли бы, как это и есть в действительности (особенно в отношении половых стероидов), приобретать значение символов для регуляции роста клеток. Продукцию стероидов могут увеличивать и другие факторы. Возможно, например, что при снижении уровня углеводов (рис. 2-1) и, следовательно, образующегося из них пирувата нарушается утилизация ацетил-СоА в окислительных процессах через цикл лимонной кислоты и в процессах липогенеза. Это могло бы привести к большему поступлению ацетил-СоА в реакцию: ацетил-СоА → холестерин → стероиды. Такая последовательность событий могла бы объяснить, каким образом глюкокортикоиды стали символами дефицита глюкозы [2] и приобрели роль в метаболизме, которую они играют ныне, повышая продукцию глюкозы и увеличивая содержание сахара за счет торможения его поглощения некоторыми тканями. У человека глюкокортикоиды в регуляции углеводного обмена играют гораздо меньшую роль, чем такие гормоны, как инсулин и глюкагон. Однако хотя продукция глюкокортикоидов у человека и не очень чутко реагирует на изменение уровня сахара в крови, тяжелая гипогликемия все же приводит к резкому увеличению секреции этих стероидов, а у других животных (лосось) глюкокортикоиды играют более важную роль в регуляции уровня сахара в крови [2, 3].

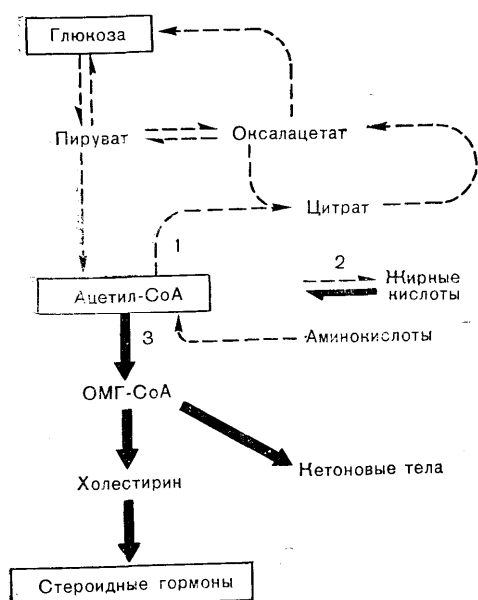


Рис. 2-1. Метаболические взаимосвязи между глюкозой, ацетил-СоА и стероидными гормонами. Цифрами обозначены три главные пути превращения ацетил-СоА. Жирные и пунктирные

стрелки указывают соответственно на преимущественные и минорные метаболические превращения в условиях дефицита глюкозы.

ОМГ-CoA — оксиметилглутарил-CoA (Baxter, Rousseau [2]).

Конечно, не все символы, контролирующие метаболизм, регулируются простым увеличением их синтеза. В регуляции гомеостаза большое участие принимают и ионы, такие, как  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  (см. главу 4). В этих случаях изменения метаболизма приводят не к образованию ионов, а к изменению их концентрации в некоторых клеточных пространствах (цитозоле, митохондриях, саркоплазматическом ретикулуме и др.). Например, дефицит глюкозы или других субстратов мог бы обуславливать нехватку АТФ или изменение соотношения АТФ/АДФ, что в свою очередь должно было бы влиять на активность транспортных систем, участвующих в поддержании ионных концентрационных градиентов по обе стороны мембраны. Взаимодействуя с определенными белками, как было описано, ионы затем могли бы приобрести регуляторную роль.

## **ПРОИСХОЖДЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ**

Белки, принимающие участие в регуляции метаболизма, сами могут служить лигандами (например, пептидные гормоны), т. е. взаимодействовать с другими белками, такими, как гормональные рецепторы, оказывая регуляторное действие. Другие регуляторные белки такие, как рецепторы гормонов или регуляторная субъединица протеинкиназы (фермент, активируемый цАМФ), обладают активностями, контролируемые связыванием регуляторных лигандов (т. е. гормонов и цАМФ соответственно) (см. главу 4). Для того чтобы активности белков этого класса могли специфически регулироваться лигандами, такие молекулы прежде всего должны обладать участками, специфически (и, как правило, с высоким сродством) связывающими лиганд, что придает молекулам способность отличать лиганд от других химических соединений. Кроме того, белок должен обладать такой структурой, чтобы в результате связывания лиганда его конформация могла меняться, т. е. обеспечивать возможность оказания регуляторного действия. Например, у млекопитающих специфическое связывание цАМФ с регуляторной субъединицей отдельных протеинкиназ приводит к уменьшению сродства связи этой субъединицы с каталитической субъединицей фермента (см. главу 4). Это обуславливает диссоциацию обеих

белковых субъединиц фермента. Каталитическая субъединица, освободившись из-под ингибиторного действия регуляторной субъединицы, активируется и катализирует фосфорилирование белков. Фосфорилирование изменяет свойства определенных белков, что сказывается на процессах, находящихся под контролем цАМФ. Взаимодействие стероидных гормонов со своими рецепторами вызывает в последних такие конформационные изменения, которые придают им способность связываться с клеточным ядром (см. главу 4). Это взаимодействие изменяет и другие свойства рецепторов, важные для опосредования эффекта стероидных гормонов на транскрипцию определенных видов мРНК.

Для того чтобы обладать столь специализированными и высокоспецифическими функциями, белки в результате эволюции генов, определяющих их аминокислотную последовательность, должны были приобрести ту структуру, которую они имеют в настоящее время. В некоторых случаях в процессе принимают участие и другие гены, кодирующие синтез продуктов, модифицирующих сами регуляторные белки (например, путем гликозилирования). Поскольку эволюция генов, по видимому, происходила за счет таких механизмов, как мутация предсуществующих генов и рекомбинация участков различных генов (о чем говорилось), это наложило определенные ограничения на эволюцию белка. С эволюционной точки зрения, вероятно, было бы проще видоизменить присутствующие структуры, чем создавать совершенно новые гены. В связи с этим существование некоторой гомологии в аминокислотных последовательностях различных белков может и не быть неожиданностью, так как их гены могли возникнуть вследствие эволюции общих предшественников. Поскольку, как отмечалось выше, участки белков, приспособленные для связывания регуляторных лигандов, таких, как цАМФ и стероиды или их аналоги, уже должны были существовать ко времени появления этих лигандов, легко представить себе, как модификация генов таких белков может привести к синтезу других белков, сохраняющих высокую специфичность связывания регуляторного лиганда.

На рис. 2-2 приведена одна из гипотетических схем эволюции примитивной глюкозотрансферазы в три существующие типа регуляторных белков: бактериальный цАМФ-связывающий белок (САР или СРР), регулирующий транскрипцию нескольких генов, кодирующих ферменты, которые принимают участие в метаболизме лактозы [4], а также цАМФ-связывающий белок млекопитающих, который регулирует активность цАМФ-зависимой протеинкиназы, опосредующей действие цАМФ у че-

ловека (см. главу 4), и аденилатциклазу (см. главу 4). Применительно к бактериальному белку и киназе АТФ-связывающие участки примитивной глюкокиназы эволюционировали в направлении приобретения большей специфичности связывания цАМФ. Бактериальный белок приобрел также дополнительную полинуклеотид (ДНК)-связывающую способность. Эволюция киназы предполагает приобретение глюкофосфотрансферазной способности фосфорилировать белки. Наконец, из глюкокиназы путем замены АДФ-генерирующей функции на цАМФ-генерирующую могла бы образоваться и аденилатциклаза. Эти заключения не могут не быть сугубо гипотетическими; тем не менее они показывают, как могла осуществляться молекулярная эволюция перечисленных регуляторных белков.

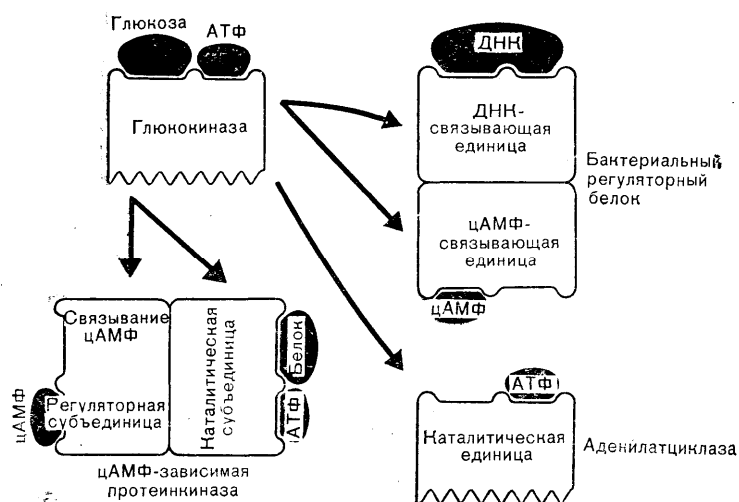


Рис. 2—2. Предположительное происхождение цАМФ-зависимой протеинкиназы, аденилатциклазы и бактериального цАМФ-связывающего регуляторного белка (Baxter, MacLeod [4]).

Хотя многие детали в картине эволюции белков отсутствуют, имеющиеся в настоящее время сведения о структуре белков и генов дают некоторые основания для анализа вопроса о том, произошли ли гены некоторых полипептидных гормонов из общего гена-предшественника [5]. Отдельные полипептидные гормоны можно сгруппировать по структурному сходству. Нет ничего удивительного в том, что гормоны, относящиеся к одной группе, могут обладать и сходством вызываемых ими физиологических эффектов, а также сходным механизмом действия. Так, гормон роста (СТГ), пролактин и хорионический соматомаммотропин (плацентарный лактоген) характеризуются высокой степенью гомологии аминокислотной



последовательности. Гликопротеидные гормоны – тиротропный гормон (ТТГ), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны – состоят из двух субъединиц, каждый, одна из которых (А-цепь) идентична или почти идентична у всех гормонов данной группы [4]. Аминокислотная последовательность субъединиц В в различных гормонах, хотя и не идентична, но имеет структурную гомологию. Вероятно, именно эти различия В-цепей имеют решающее значение для придания специфичности взаимодействию каждого гормона с его тканью-мишенью. Инсулин обнаруживает некоторые структурные аналоги и обладает общей биологической активностью с другими факторами роста, такими, как соматомедин и неподдаваемая инсулиноподобная активность (НИПА) [6].

Что касается группы гормонов, к которой принадлежит гормон роста, то нуклеотидная последовательность мРНК, кодирующих их синтез, частично выяснена [5]. Для каждой аминокислоты необходимы три нуклеотида в ДНК (и, следовательно, в транскрибируемой с нее мРНК). Хотя данному триплету нуклеотидов; (кодон) соответствует именно данная аминокислота, для одной и той же аминокислоты могут существовать несколько кодонов. Такая «вырожденность» генетического кода обуславливает возможность большей или меньшей гомологии нуклеотидных последовательностей двух данных генов, определяющих структуру двух гормонов, чем имеется в белках. Так, если два белка обладают случайной гомологией аминокислотной последовательности, то последовательности нуклеиновых кислот могли бы обнаруживать большие различия. Однако в отношении генов, кодирующих синтез гормонов группы соматотропина, это не так; гомология последовательности нуклеиновых кислот выше, чем гомология аминокислотной последовательности [5]. Гормон роста человека и хорионический соматомаммотропин, которые имеют 87% гомологию аминокислотных последовательностей, в своих мРНК имеют 93% гомологию последовательностей нуклеиновых кислот. Гормоны роста человека и крысы обладают 70% гомологией аминокислотных последовательностей, а их мРНК обнаруживают 75% гомологию последовательности нуклеиновых кислот. В некоторых участках мРНК гормона роста крысы и хорионического соматомаммотропина человека (мРНК двух разных гормонов у двух биологических видов) гомология составляет 85% (рис. 2–3). Таким образом, лишь минимальные изменения оснований в ДНК обуславливают различия гормонов. Следовательно, эти данные подтверждают заключение о том, что гены таких гормонов образовались в ходе эволюции

из общего предшественника. С позиций изложенных представлений о символах и вызываемых ими реакциях существенно, что каждый из трех гормонов данной группы обладает влиянием на рост (см. далее). Гормон роста представляет собой фактор, определяющий линейный рост. Пролактин играет важную роль в процессах лактации и тем самым обеспечивает рост новорожденного. Хорионический соматомаммотропин, хотя его физиологическое значение точно не установлено, может оказывать существенное влияние на внутриутробный рост, направляя поступающие в организм матери пищевые вещества на рост плода [7].

Аминокислотные и нуклеотидные последовательности в сравнимых участках ГРК и ПЛЧ

	#	134		137					141
ГРК	АН	Arg	<u>Ile</u>	Gly	Gln	Ile	Leu	Lys	Gln
	мРНК	ЦГУ	<u>АУУ</u>	ГГГ	ЦАГ	АУЦ	ЦУЦ	ААГ	<u>ЦАА</u>
ПЛЧ	мРНК	ЦГГ	<u>АЦУ</u>	ГГГ	ЦАГ	АУЦ	ЦУЦ	ААГ	<u>ЦАГ</u>
	АН	Arg	<u>Thr</u>	Gly	Gln	Ile	Leu	Lys	Gln
	#	142		145					149
ГРК	АН	Thr	Tyr	<u>Asp</u>	Lys	Phe	Asp	<u>Ala</u>	Asn
	мРНК	АЦЦ	УАУ	<u>ГАЦ</u>	ААГ	УУУ	ГАЦ	<u>ГЦЦ</u>	ААЦ
ПЛЧ	мРНК	АЦЦ	<u>УАЦ</u>	<u>АГЦ</u>	АГГ	УУУ	ГАЦ	<u>АЦА</u>	АЦЦ
	АН	Thr	Tyr	<u>Ser</u>	Lys	Phe	Asp	<u>Thr</u>	Asn

Рис. 2—3. Гомология аминокислотных (АК) последовательностей в гормоне роста крысы (ГРК) и хорионическом соматомаммотропине человека (плацентарный лактоген человека, ПЛЧ) и последовательностей нуклеиновых кислот в матричных РНК, кодирующих синтез этих двух гормонов. Названия аминокислот даны в сокращении, равно как и названия нуклеиновых кислот. Показана область, соответствующая аминокислотной последовательности 134—149. Негомологичные нуклеиновые и аминокислоты подчеркнуты (Вахтер и сотр. [5]). У — уридин, Ц — цитозин, А — аденозин, Г — гуанозин.

## РАСПОЗНАВАНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИГАНДОВ КЛЕТКАМИ-МИШЕНЯМИ

Дифференцировка различных органов и систем придает им «узнавательную» (рецепторную) функцию по отношению к каждому классу влияющих на них гормонов и способность специфически реагировать после того, как рецептор связал соответствующий гормон. Рецепторы, отличающие отдельные гормоны от других химических соединений, во всех известных

случаях являются белками, хотя могут содержать и другие химические вещества (например, углеводы) (см. главу 4). Эти рецепторы предположительно эволюционировали тем же путем, что и другие регуляторные белки. Рецепторы связывают активные гормоны определенного класса (обычно такая связь характеризуется высоким сродством). Некоторые гормоны связываются рецепторами, присутствующими лишь в весьма ограниченном числе тканей; рецепторы к другим гормонам представлены очень широко [4] (см. главу 4). Например, рецепторы адренкортикотропина (АКТГ) содержатся в ткани надпочечников, а в клетках других типов их крайне мало. В то же время рецепторы инсулина и глюкокортикоидов представлены в клетках большинства типов. Таким образом, рецепторы представляют собой лишь одну из детерминант реакции ткани на гормон. Должны существовать и пострецепторные механизмы; связывание гормона с рецептором побуждает клетки, располагающие такими пострецепторными элементами, реагировать конкретным образом. Типы клеток столь дифференцировались, что реакция одной ткани (или одного типа клеток этой ткани) на данный гормон может отличаться от реакции других клеток или тканей. Такая дифференцировка предполагает, очевидно, различие клеточных факторов, локализуемых дистальнее рецепторов, которые в различных тканях-мишенях для гормонов данного класса, по видимому, одинаковы.

## **ЭВОЛЮЦИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ**

С момента появления многоклеточных организмов клетки начали выделять белки и другие лиганды, которые могли бы влиять на другие клетки. Во многих обстоятельствах оказывается достаточной связь между близко расположенными клетками. Однако с появлением более сложных форм жизни возникла необходимость в большей разнообразии видов связи, которая осуществляется теперь специализированными клетками нервной и эндокринной систем; эти клетки посылают регуляторные сигналы, достигающие более отдаленных участков тела.

Центральная нервная система (ЦНС) появилась в ходе эволюции как средоточие механизмов регуляции и координации функций организма. По мере её развития многие процессы попали под регуляцию, осуществляемую непосредственным контактом нерва с клеткой. На более ранних этапах эволюции (у беспозвоночных) существует прямая связь ЦНС со всеми периферическими клетками, и нейромедиаторы или по-

средники могут выделяться в ближайшее окружение клетки-мишени [8]. Этот механизм сохранился и у более высоко организованных организмов как автономная нервная система, но по мере усложнения и развития видов он оказался уже недостаточным для обеспечения возможности выживания.

По мере того как способ непосредственного контакта нерва с клеткой становился все более непрактичным, возникла очевидная необходимость в следующем этапе усложнения: секретирующие регуляторных молекул, предназначенных действовать в более отдаленных местах. Первым процессом такого рода явилась прямая нейросекреция гормонов из ЦНС или из специализированных эффекторов, развившихся в виде выростов нервных окончаний. Первый из этих механизмов представлен непосредственным высвобождением нейросекреторных гранул из нервных клеток у беспозвоночных (см. Schaarer [8]), а последний — клетками задней доли гипофиза, из которой выделяется вазопрессин, и клетками мозгового слоя надпочечников, секретировавшими адреналин. Одновременно клетки, происходящие из нервного гребешка и обладающие нейросекреторными элементами, мигрировали в другие области организма, как правило, к передней и средней кишке и их выпячиваниям, превращаясь в ЦНС-подобные клетки, секретировавшие те же самые нейромедиаторы или пептиды [9, 10]. Это объясняет присутствие соматостатина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), нейротензина, субстанции P и др. в кишечнике и поджелудочной железе, присутствие содержащих нейросекреторные гранулы клеток Кульчицкого в бронхах, а также параэндокринную локализацию клеток, способных поглощать и декарбоксилировать предшественники аминов (APUD-система) [9] (см. главу 6). Это может лежать и в основе возникновения гормонально-активных опухолей легких, кишечника и поджелудочной железы.

Вероятная необходимость в создании более высоких концентраций многих гормонов в определенных местах [например, кортизола для регуляции активности фенилэтиламин-М-метилтрансферазы (ФЭМТ) в мозговом слое надпочечника, тестостерона для регуляции сперматогенеза в яичках и эстрогенов для образования желтого тела, инсулина и глюкагона для регуляции печеночной продукции глюкозы] могла обусловить локализацию секретирующих их желез в областях, отдаленных от ЦНС. Развились дополнительные средства регуляции уже самих этих желез, включающие образование органов, продуцирующих промежуточные гормоны, которые могли бы локализоваться вблизи ЦНС и более легко контролиро-

ваться ею. Так, передняя доля гипофиза развилась в непосредственной близости к ЦНС, что позволяет ее гормональной секреции находиться под контролем рилизинг-гормонов, синтезируемых мозгом (см. главу 6).

Поскольку ЦНС развивалась как гормонопродуцирующая система, тот факт, что в ней сохраняется эксперссия генов некоторых гормонов, наблюдаемая преимущественно в эндокринных железах, локализованных вне ЦНС (например, генов, кодирующих синтез общего предшественника АКТГ и  $\beta$ -эндорфина, СТГ и ренина), может и не вызывать удивления (см. главы 6 и 7). Кроме того, сохранение вне мишеней эффектов гипофизарных гормонов (например, острого инсулино-тропного и липолитического эффектов АКТГ) (см. главу 7), которые у человека, по-видимому, не имеют физиологического значения, может отражать роль этих гормонов на более ранней стадии филогенеза, в период их вероятной секреции непосредственно ЦНС.

В процессе эволюции происходили и два других процесса, способствующих интеграции эндокринной системы. Во-первых, появились воротные венозные системы (печеночная и гипофизарная), что позволило локализовать действие гормонов в соответствии с концентрацией и специфичностью тканевых рецепторов. Во-вторых, была обеспечена различная степень восприимчивости гормонов к разрушению в плазме, что играет важную роль в ограничении продолжительности их действия. Гормоны, секретлируемые в воротные системы, обычно имеют короткий период полужизни в плазме; это создает возможность быстрой и эффективной элиминации гормона в условиях избыточного поступления в системную циркуляцию неиспользованных в органах-мишенях их количеств.

Хотя существуют и расхождения, но процесс онтогенетического развития в некоторых чертах повторяет филогенез в плане миграции ткани нервного гребешка в другие области организма а динамики роли ЦНС и эндокринных желез в интеграции реакций на изменения окружающей среды (например, реакция ТТГ на снижение окружающей температуры, что происходит, в частности, при родах, исчезает после первого года жизни) (см. главу 7). Основные различия между двумя процессами обусловлены, вероятно, практическим отсутствием изменений окружающей среды в период онтогенеза.

## БИОСИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ГОРМОНОВ

В процессе эволюции для интеграции метаболизма появились различные химические типы гормонов. Стероиды (в том числе витамин D) и простагландины имеют липидную природу. Гормоны щитовидной железы и катехоламины представляют собой аминокислоты или их аналоги. Полипептидные гормоны, естественно, являются белками. В каждую из этих крупных химических групп входят гормоны, отличающиеся друг от друга своей структурой.

Первичная структура полипептидных гормонов определяется последовательностью нуклеиновых кислот в генах, которая направляет их экспрессию. Как уже отмечалось, в некоторых случаях эти гормоны удается объединить в подгруппы по гомологии аминокислотной последовательности и сходству физиологического действия. Для образования гормонов важное значение имеет и посттрансляционная модификация первичного продукта трансляции мРНК, которая может включать протеолиз и гликозилирование (см. главу 3). Обычно N-концевая часть молекулы синтезированного белка существенна для его проникновения в эндоплазматический ретикулум, откуда он секретируется. Эта область («сигнальный пептид» или «пре»-участок) секретируемых белков имеет гидрофобные свойства, и как правило, отщепляется в процессе или вскоре после трансляции. Это происходит, например, при превращении прегормона роста в СТГ или препроинсулина в проинсулин. Может встречаться и протеолиз другого типа. Например, АКТГ (39 аминокислотных остатков) образуется из молекулы предшественника, состоящей примерно из 285 аминокислотных остатков (см. главы 6 и 7). В процессе протеолиза этого предшественника могут образовываться

также  $\beta$ -липотропин,  $\beta$ -эндорфин,  $\beta$ -меланоцитстимулирующий гормон (бета-МСГ),  $\alpha$ -МСГ, метионин-энкефалин и по меньшей мере два других белка. Таким образом, одна и та же мРНК может обеспечивать образование нескольких гормонов. Проинсулин также подвергается дальнейшему протеолизу, в результате которого образуется более активный инсулин. АКТГ, ФСТГ, ТТГ, ЛГ и ХГЧ подвергаются гликозилированию. Присутствие углеводного компонента может снижать скорость распада гормона в плазме и тем самым увеличивать срок его биологической активности.

В отношении стероидов метаболические модификации, начинающиеся с холестерина, обеспечивают появление многих соединений, из которых образуются андрогены, эстрогены, минерало-, глюкокортикоиды и прогестины. Эти модификации

включают отщепление боковых цепей, гидроксилирование, восстановление в ароматизацию. Характер образующегося гормона и соответственно специализация тканей в отношении продукции отдельных гормонов определяются концентрацией различных обеспечивающих такие превращения ферментов, которая в разных стероидпродуцирующих тканях (надпочечники, яичники, яички и др.) различна. На определенном пути биосинтеза, как правило, образуются несколько стероидных промежуточных продуктов. Например, на пути биосинтеза кортизола могут образоваться и выделяться в кровь прогестерон, дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол и кортикостерон. Таким образом, секреция любой стероидпродуцирующей тканью не одного, а нескольких стероидов является правилом. Очевидно, что дефицит любого фермента, принимающего участие в процессе образования гормона, может приводить к повышению секреции предшественников, что в свою очередь могло бы иметь неблагоприятные последствия. Например, при синдроме недостаточности 17-гидроксилазы нарушается превращение дезоксикортикостерона в 11-дезоксикортизол и кортикостерона в кортизол. Образующиеся вследствие этого избыточные количества 11-дезоксикортикостерона могут вызывать повышение артериального давления.

Тиреоидные гормоны – тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) образуются в щитовидной железе из тироглобулина – белка, состоящего примерно из 5000 аминокислотных остатков. В этом белке содержится около 120 тирозильных остатков. Их фенольные группы йодируются в различной степени, а йодированные остатки конденсируются. Протеолитическое расщепление приводит к высвобождению Т4 и меньшего количества Т3.

Катехоламины вырабатываются в мозговом слое надпочечников и в нервной ткани путем ряда реакций модификации, начинающихся с тирозина. Эта молекула гидроксилируется и декарбоксилируется (образование норадреналина), а при образовании адреналина – метилируется.

Вообще говоря, эндокринные железы секретируют гормоны в такой форме, которая проявляет активность в тканях-мишенях. Однако в некоторых случаях к окончательному образованию активной формы гормона приводят его метаболические превращения в периферических тканях. Например, тестостерон – главный продукт яичек – в периферических тканях превращается в дигидротестостерон. Именно этот стероид определяет многие (но не все) андрогенные эффекты. Витамин D, синтезируемый в коже или поступающий с пищей,

прежде чем образуется окончательная активная форма гормона — 1,25-дигидроксиэргостерол, подвергается последовательному гидроксигидрированию в печени и почках. Основным активным тиреоидным гормоном является Т<sub>3</sub>; щитовидная железа продуцирует некоторое количество Т<sub>3</sub>, но основное количество этого гормона образуется в результате монодействования Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub> в периферических тканях.

## **СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ, ИХ ДОСТАВКА К КЛЕТКАМ-МИШЕНЯМ И МЕТАБОЛИЗМ**

Механизмы секреции гормонов, их доставки к клеткам-мишеням и метаболического клиренса имеют решающее значение для правильного функционирования эндокринной системы (см. главу 3). Способ секреции стероидных гормонов изучен недостаточно, но известно, что эти гормоны накапливаются в тех тканях, в которых они вырабатываются. Тиреоидные гормоны, катехоламины и пептидные гормоны «пакуются» в гранулы, образующиеся из эндоплазматического ретикулума. Слияние этих гормонсодержащих пузырьков с клеточной мембраной приводит к высвобождению гормонов в кровь.

Во многих случаях определенная часть циркулирующих в крови гормонов связана с белками плазмы. Однако вообще говоря гормоны в физиологических концентрациях находятся в растворимом состоянии, и нет данных, которые свидетельствовали бы о сколько-нибудь обязательной роли таких связывающих белков в гормональном эффекте. Причины, обусловившие их существование, неизвестны. Обычно активной является, по-видимому, свободная, а не связанная с белками плазмы фракция гормона; связывание в плазме, очевидно, ограничивает, а не повышает возможность действия гормона на клетку-мишень [4] (см. главу 3). В некоторых случаях белки, связывающие гормон с высоким сродством, «секвестрируют» основную часть присутствующего в плазме гормона. Примерами служат тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ) и тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА), которые связывают тиреоидные гормоны, а также кортикостероидсвязывающий глобулин (КСГ, или транскортин), который связывает кортизол. Холестерин тоже можно рассматривать как гормон, поскольку он синтезируется в печени, переносится с кровью [будучи связан главным образом с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП)] к периферическим тканям и ингибирует свой собственный биосинтез. Он может представлять собой исключение из приведенных обобщений: этот стероид совер-



шенно нерастворим и ЛПНП выступают в роли переносчика гормона.

В общем катехоламины и полипептидные гормоны очень недолго живут в крови ( $t_{1/2}$  = несколько минут), тогда как тиреоидные и стероидные гормоны покидают кровяное русло с меньшей скоростью ( $t_{1/2}$  = от 30 мин до нескольких суток). Тиреоидные и стероидные гормоны в целом действуют медленно и участвуют преимущественно в более долговременной регуляции метаболизма. В отличие от этого, полипептидные гормоны и катехоламины во многих случаях оказывают очень быстрое действие и полезны для индукции немедленных реакций [4]. Например, адреналин быстро вызывает расширение бронхов, тогда как глюкокортикоиды вызывают этот эффект через несколько часов. Таким образом, чтобы обеспечить быстрые и резкие изменения количества полипептидных гормонов и катехоламинов, быстрое исчезновение их из крови с эволюционной точки зрения целесообразно.

## **ИНТЕГРАЦИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**

Поддержание гомеостаза у многочисленных организмов требует одновременного и координированного управления большим числом функций. Например, реакция испуга, в которой может участвовать мышечная активность, предполагает мобилизацию усилий мышечно-скелетного аппарата. Для этого необходимо привести в готовность и легочную и сердечно-сосудистую системы. Все это требует мобилизации энергетических источников, которая вместе с тем не должна нарушать жизненно важных функций организма. Так возникли механизмы высвобождения глюкозы из гликогена. Дополнительно включаются другие механизмы для сохранения сахара в крови на определенном уровне за счет увеличения продукции глюкозы, стимуляции альтернативных путей получения энергии (например, мобилизация жировых запасов) и снижения потребления глюкозы тканями, не испытывающими немедленной потребности в субстрате. Во всех этих адаптивных процессах эндокринная система участвует путем: 1 – интеграции реакций на каждый гормон; 2 – координации одновременно протекающих реакций с помощью нескольких гормонов; 3 – оказания противоположных по знаку, уравновешивающих, влияний с помощью других гормонов и 4 – включения механизмов прекращения реакций.

## **ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДОМЕН: ИНТЕГРИРОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНОВ ОПРЕДЕЛЕННОГО КЛАССА**

Как уже отмечалось, продукция регуляторных лигандов может контролироваться изменениями уровня субстрата, не имеющего структурного сходства с лигандом. Подчеркивалось также, что регуляция такими лигандами процессов, направленных на компенсацию первоначального сдвига, могло создавать особое эволюционное преимущество. Способность к выживанию могла бы увеличиваться еще в большей степени, если бы лиганд мог одновременно контролировать не один, а много процессов. В действительности именно так и происходит. У *E. coli* цАМФ регулирует не только активность ферментов, метаболизирующих лактозу, но в равной степени и метаболизм галактозы и других углеводов [1, 2, 4]. Таким образом, накопление цАМФ, обусловленное дефицитом глюкозы, может стимулировать целую группу реакций, причем все они направлены на преодоление первоначального сдвига. Неудивительно, что и в многоклеточных организмах гормоны вызывают интегрированные группы реакций. Помимо одновременной стимуляции нескольких процессов внутри; данной клетки, одновременно могут стимулироваться и многие органы.

У млекопитающих на примере эффектов цАМФ и некоторых гормонов, стимулирующих его накопление, можно наблюдать координацию реакций, вызываемых гормонами в различных системах органов. Адреналин (действуя через  $\beta$ -адренорецепторы) и глюкагон (действуя путем связывания с глюкагоновыми рецепторами) активируют печеночную аденилатциклазу, стимулирующую накопление цАМФ (см. главу 4) [4]. Затем нуклеотид стимулирует гликогенолиз и ингибирует синтез гликогена. Он стимулирует также глюконеогенез и тем самым продукцию глюкозы. В жировых клетках адреналин стимулирует липолиз,, что обеспечивает поступление в кровь свободных жирных кислот (альтернативного по отношению к глюкозе источника энергии) и глицерина, который может превращаться в глюкозу [4]. Адреналин ингибирует также поглощение глюкозы жировыми клетками и с помощью цАМФ, образуящегося в ответ на его действие, стимулирует гликогенолиз в мышцах. В лимфоидной ткани и фибробластах цАМФ ингибирует поглощение глюкозы; он тормозит также синтез белка и стимулирует его распад [11]. Все эти реакции направлены на повышение уровня сахара в крови и обеспечение присутствия глюкозы в таких условиях, как голодание или испуг.

## **РАСШИРЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ДОМЕНА**

Неудивительно, что такие координированные регуляторные сети, . однажды сформировавшись, закрепились в эволюции, так как мутации, повреждающие любой из их центральных элементов, должны были оказывать пагубное влияние. С другой стороны, придание регуляторным лигандам дополнительных функций, обеспечивающих организму преимущества, эволюционно могло произойти достаточно легко. Например, реакции на дефицит глюкозы могли принести очевидную пользу организму, попавшему в условия тревоги или другие стрессорные ситуации. Так, благодаря секреции катехоламинов концентрация цАМФ повышается в период опасности, а этот нуклеотид, помимо своего влияния на метаболизм глюкозы, побуждает сердечно-сосудистую и дыхательную системы усиленно функционировать. Таким образом, цАМФ приобрел более широкое символическое значение («тревога»), которое может и не иметь очевидной связи с тем символом («дефицит глюкозы»), на роль которого он предназначался первоначально. Такое «дублирование» в «метаболическом коде» напоминает соответствующее явление в генетическом коде [2]. Если данный сигнал, Например дефицит глюкозы (аналогичный кодону генетического кода), всегда определяет появление данного символа, например. цАМФ (аналогично тому, как кодон определяет аминокислоту), то данный символ (аминокислота) может служить отражением более чем одного сигнала (кодона).

## **СИНЕРГИЗМ ГОРМОНОВ: МОБИЛИЗАЦИЯ МНОГИХ ГОРМОНОВ ДЛЯ ИНДУКЦИИ КООРДИНИРОВАННЫХ РЕАКЦИЙ**

Легко понять, каким образом в ходе эволюции в роли факторов, . реагирующих на определенный метаболический сигнал, например дефицит глюкозы, в конце концов стали выступать регуляторные молекулы разных видов. Действительно, в сохранении глюкозы принимают участие гормоны разных классов (например, адреналин, глюкагон, глюкокортикоиды, СТГ), и концентрация всех этих гормонов в плазме при тяжелой гипогликемии повышается (хотя в обычных физиологических условиях вовсе не концентрация глюкозы в крови является основным фактором, контролирующим продукцию адреналина, СТГ и глюкокортикоидов). Глюкокортикоиды, например, усиливают глюконеогенез и продукцию глюкозы в печени, снижают поглощение глюкозы периферическими тканями (лимфоидной, жировой и фибробластами), ускоряют распад белка и тормозят его синтез в фибробластах и таких

тканях, как жировая, мышечная и лимфатическая. Они также подобно цАМФ стимулируют липолиз. Таким образом, концентрация глюкозы в крови повышается за счет обеднения субстратом некоторых тканей. Однако глюкоза становится доступной для немедленного использования другими тканями и в особенности мозгом, сохранение функций которого имеет решающее значение для выживания и зависит от субстрата; эта ткань не является мишенью катаболического действия глюкокортикоидов.

## **АНТАГОНИЗМ ГОРМОНОВ: БОЛЕЕ ТОНКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА**

Во многих случаях реакциям на воздействие гормонов противостоят реакции на воздействие другого гормона (гормонов). Это создает дополнительную возможность прекращения или уменьшения интенсивности реакции и более тонкой регуляции метаболизма. Инсулин противодействует повышающим уровень глюкозы влияниям адреналина, глюкагона, глюкокортикоидов,  $\alpha$ -адренергических агонистов и СТГ. Он стимулирует поглощение глюкозы, а также синтез жира и гликогена. Одновременно он тормозит синтез глюкозы, липолиз и гликогенолиз. Кроме того, он стимулирует синтез белка и ингибирует его распад. Прогестерон блокирует некоторые эффекты эстрогенов. Тирокальцитонин снижает уровень  $Ca^{2+}$  в сыворотке крови, тогда как паратиреоидный гормон (ПТГ) повышает его.

В некоторых случаях антагонизм проявляется не во всех отношениях. Например, хотя эффекты инсулина в большинстве своем противоположны эффектам глюкокортикоидов, действие обоих гормонов направлено на усиление накопления гликогена. Как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адренергические агонисты стимулируют гликогенолиз и глюконеогенез [4], хотя два класса этих гормонов могут оказывать противоположное влияние на сосудистые, мышечные и гормональные (например, секреция инсулина) реакции. Причина, по которой гормоны двух разных классов могут быть синергистами в одних отношениях и антагонистами в других, хотя и не всегда очевидна, но может быть понята с позиций уже проанализированной возможной эволюции множественных связей между символами и доменами реакций.

## РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДУКЦИИ ГОРМОНОВ

В общем основным фактором, регулирующим уровень гормона в крови, является скорость его поступления в кровоток. Этот процесс контролируется влияниями, способными быстро менять скорость секреции гормона и (обычно медленнее) скорость его биосинтеза. Далее, при более длительной стимуляции может возникать гипертрофия и/или гиперплазия эндокринной железы. В некоторых случаях продукция гормона контролируется в основном субстратом, уровень которого регулируется этим гормоном. Например, поступление инсулина в кровь жестко связано с концентрацией глюкозы в плазме, а секреция ПТГ – с уровнем  $Ca^{2+}$  в ней. В отношении других гормонов это не так. Продукция стероидных и тиреоидных гормонов регулируется уровнем соответствующих тропных гормонов (АКТГ, ЛГ, ХГЧ, ТТГ), продукция и секреция которых (за исключением ХГЧ) контролируется ЦНС через гипоталамические рилизинг-гормоны.

В большинстве случаев на продукцию гормона может влиять не один, а несколько стимулов, хотя какому-либо из них принадлежит роль главного регулирующего фактора. Например, хотя продукция АКТГ имеет циркадный характер, определяемый контролирующим действием ЦНС, многие стимулы различного рода (шок, гипогликемия, резкое возбуждение) могут вмешиваться в этот процесс (хотя бы через ту же ЦНС) и повышать продукцию тропного гормона. Подобно этому, хотя продукция инсулина регулируется главным образом уровнем глюкозы в крови, симпатическая активность или содержащиеся в крови аминокислоты также могут оказывать на нее влияние.

Во многих случаях гормоны или их эффекты оказываются стимулами, тормозящими по принципу обратной связи свою собственную продукцию. Глюкокортикоиды и ТЗ ингибируют соответственно продукцию АКТГ и ТТГ. Снижение уровня глюкозы под действием инсулина угнетает секрецию инсулина. Повышение уровня  $Ca^{2+}$  под влиянием ПТГ тормозит секрецию этого гормона.

Взятые в целом перечисленные виды влияний позволяют координировать поддерживать гормональную продукцию на определенном уровне (например, в исходном состоянии) и обеспечивают возможность реакции эндокринной системы на другие стимулы, когда оказывается полезным отказаться от обычной регуляции гомеостаза.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛАССА ГОРМОНОВ

Как правило, гормоны классифицируют в соответствии с их метаболическими эффектами. Хотя такая классификация представляется весьма простой, на деле она встречается с определенными трудностями. Кортизол, например, в физиологических концентрациях может обладать таким же влиянием на солевой обмен, что и альдостерон или дезоксикортикостерон. Следует ли считать это глюкокортикоидным действием? Инсулин в высоких концентрациях может вызывать тот же эффект, что и соматомедин [6].

Считать ли это действие инсулиноподобным или соматомединоподобным? Объяснение этого перекрывания активностей сводится к тому, что инсулин при его достаточной концентрации может связываться с рецептором соматомедина и тем самым действовать через этот рецептор, а кортизол может связываться и действовать через минералокортикоидный рецептор, опосредующий эффект альдостерона [4, 6]. В этих положениях скрывается способ оценки гормональных эффектов и их классификации по характеру рецепторов, которые опосредуют определенные реакции [4]. На самом деле такой способ классификации гормональных эффектов уже давно используют в фармакологии. Например, эффекты катехоламинов классифицируют либо как  $\alpha$ -, либо как  $\beta$ -адренергические, а  $\beta$ -адренергические дальше подразделяют на  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -эффекты. Таким образом, рецепторы, опосредующие гормональные влияния, можно характеризовать, исходя из непосредственного исследования их связывающей способности и характера реакций, являющихся результатом связывания с ними гормонов. В эндокринологии рецепторы обычно называются по названию основного гормона или класса гормонов, осуществляющих через них свое действие (инсулиновые, адрогенные рецепторы, рецепторы АКГГ и др.). Это позволяет легко описывать феноменологию действия гормонов одного класса через рецепторы другого класса (например, глюкокортикоидное действие кортизола через минералокортикоидные рецепторы или инсулиновое действие инсулина через соматомединовые рецепторы), причем есть обстоятельства, при которых такие эффекты могут иметь значение.

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

За прошедшие два десятилетия было получено огромное число сведений о механизмах действия гормонов [4], хотя многие важные подробности (например, каким образом стеро-

идно-рецепторные комплексы влияют на транскрипционную активность хроматина, какова природа «второго медиатора» действия инсулина) пока не выяснены. Эти механизмы удобнее анализировать, объединив гормоны в следующие группы: 1 – полипептидные гормоны, катехоламины и рилизинг-факторы; 2 – стероидные гормоны, в том числе витамин D, и 3 – тиреоидные гормоны (см. главу 4).

Полипептидные гормоны, катехоламины и рилизинг-факторы связываются с рецепторами, локализованными на поверхности клеток. В большом числе случаев связывание гормонов с их рецепторами приводит к активации аденилатциклазы. Это справедливо для  $\beta$ -адренергических агонистов, глюкагона, АКТГ, гормонов гликопептидной группы (ХГЧ, ФСГ, ТТГ, ЛГ), некоторых рилизинг-гормонов (ЛГ-РГ, ТРГ), ПТГ, кальцитонина (вероятно), МСГ, вазопрессина (АДГ), фактора роста нервов (ФРН). Вследствие активации аденилатциклазы происходит накопление цАМФ. Как уже отмечалось, цАМФ активирует специфические протеинкиназы (называемые цАМФ-зависимыми протеинкиназами), фосфорилирующие различные белки в специфических местах. Белки, измененные в результате фосфорилирования, и опосредуют затем гормональные эффекты.

Во многих случаях ближайшие этапы реакции между взаимодействием гормона с рецепторами клеточной поверхности и биологическим ответом клетки неизвестны. По-видимому, цАМФ не принимает участия в этих гормональных эффектах. Главными кандидатами на роль опосредующих факторов в этих случаях являются стимуляция гормонорецепторным комплексом других видов ферментативной активности (других видов киназ, гуанилатциклазы, АДФ-рибозилирующей активности и др.) или ионных (например, кальциевых) потоков. К гормонам, действующим таким образом, относятся инсулин, соматомедины и близкие к ним факторы, такие, как активность, стимулирующая размножение клеток (АСРК) и неподдаваемая инсулиноподобная активность (НИПА), другие факторы роста, такие, как эритропоэтин, фактор роста фибробластов (ФРФ), фактор роста эпидермиса (ФРЭ), группа гормонов СТГ (СТГ, хорионический соматомаммотропин и пролактин),  $\alpha$ -адренергические агонисты, некоторые рилизинг-гормоны, такие, как соматостатин, а также окситоцин и ангиотензин.

Заслуживают упоминания и две другие черты рецепторов полипептидных гормонов и катехоламинов. Во-первых, гомологичный гормон обычно снижает (отрицательно регулирует) чувствительность клеток к нему. Как правило, это обуславливается в основном вызываемым гормоном уменьшением числа

своих собственных рецепторов. Однако гормон может также снижать клеточную чувствительность к себе самому, влияя на компоненты реакции, локализуящиеся дистальнее рецептора. Такая отрицательная регуляция представляет собой механизм аутомодуляционного типа, который накладывается на другие механизмы интеграции. Возможно, это может служить и епоеобом защиты организма от чрезмерного воздействия гормонов при их высоком содержании в случае резкой и длительной стимуляции их продукции. Однако это общее правило имеет и исключения, и в некоторых случаях гормоны могут повышать клеточную чувствительность к своему действию (например, ангиотензин и надпочечники, пролактин и молочная железа). Во-вторых, поверхностные гормонорецепторные комплексы могут подвергаться «интернализации» в пузырьках внутри клетки. В отношении ЛПНП этот механизм оказывается существенным для ингибирования холестерина своего биосинтеза. После сплавления пузырьков с внутриклеточными лизосомами, содержащими ферменты, холестерин может отщепляться от «интернализированных» ЛПНП и в свободном виде действовать внутри клетки с помощью пока не выявленных рецепторов. В отношении полипептидных гормонов и катехоламинов роль «интернализации» гормона неизвестна. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в некоторых случаях «интернализация» не является обязательным условием гормонального эффекта (например, для гормонов, активирующих аденилатциклазу); активно исследуется вопрос, не играет ли она роли в доставке гормона к внутриклеточным местам действия в других случаях. Однако «интернализация» может принимать участие в процессах деградации гормона и/или рецептора.

Стероидные гормоны, по крайней мере в большинстве случаев, действуют, очевидно, внутриклеточно. Они проникают в клетку с помощью неизвестных механизмов, но, возможно, путем пассивной диффузии и связываются с внутриклеточными рецепторами, которые по своей локализации могут быть как цитоплазматическими, так и ядерными. Взаимодействие гормона с рецептором вызывает конформационные изменения последнего, позволяющие ему связываться с ядерным хроматином. Связавшись с хроматином, гормонорецепторный комплекс может увеличивать (или уменьшать) образование специфических мРНК. Механизм (ы), с помощью которого эти комплексы влияют на транскрипцию, не известен. Продукты трансляции образующихся специфических мРНК и обуславливают реакцию на стероидный гормон. Например, таким продуктом мог бы быть фермент, принимающий участие — в



глюконеогенезе. Возможны также независимые от ядра эффекты стероидных гормонов (например, быстрое ингибирование глюкокортикоидами секреции АКТГ), но их механизмы выяснены недостаточно.

Тиреоидные гормоны, по-видимому, также проникают в клетку и связываются с рецепторами, локализованными в ядерном хроматине. В отличие от того, что наблюдают у стероидных гормонов, рецепторы тиреоидного гормона находятся в хроматине независимо от присутствия или отсутствия гормона; активный гормон (главным образом, Т<sub>3</sub>) не способствует связыванию рецептора с хроматином. Взаимодействие гормона с рецептором каким-то неизвестным способом регулирует (вероятно, путем стимуляции транскрипции ДНК в мРНК) уровень специфических мРНК, продукты трансляции которых и определяют реакцию на тиреоидный гормон. В этом случае также имеются некоторые данные о возможности независимого от ядра действия тиреоидного гормона, что давно уже служит предметом интенсивных исследований.

Поскольку для проявления своих эффектов стероидные и тиреоидные гормоны, как правило, требуют индукции синтеза РНК и белка, неудивительно, что реакции на эти гормоны обычно развиваются медленнее, нежели многие из тех, которые вызываются полипептидными гормонами. Это положение, вместе с уже изложенными, подчеркивает тот факт, что указанные гормоны чаще участвуют именно в долгосрочных видах модуляции метаболизма.

## **ГОРМОНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

В какой-то мере гормоны можно группировать и по характеру вызываемых ими реакций. Эти реакции также можно соотносить с действием групп гормонов, обладающих взаимобалансирующими эффектами. Поскольку, однако, каждый гормональный домен в процессе эволюции приобрел множество функций, постольку приводимая далее классификация, хотя она, возможно, и полезна с позиций оценки некоторых механических и физиологических параметров, по необходимости чересчур упрощена и, вне всякого сомнения, неполна.

## **ГОРМОНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕЖУТОЧНЫЙ ОБМЕН И РОСТ**

Общий характер действия гормонов этой группы уже был описан, причем особенный упор был сделан на эффекты глюкокортикоидов. Например, глюкокортикоиды, катехоламины,

простагландин  $E_1$  (не ясно, являются ли простагландины гормонами в строгом смысле слова) и глюкагон способствуют сохранению содержания глюкозы и в некоторых случаях оказывают катаболическое и антианаболическое действие на ткани. Глюкокортикоиды (в избыточных количествах) угнетают и рост. В отличие от этого, инсулин и некоторые факторы роста, в том числе соматомедины, НИПА, АСРК, ФРЭ и ФРФ, вызывают эффекты противоположного типа с определенной степенью стимуляции роста и утилизации углеводов [4, б]. Андрогены, прогестины и эстрогены также обладают определенными свойствами факторов роста, хотя прогестерон в физиологических концентрациях может препятствовать проявлению некоторых эффектов эстрогенов. Гормон роста, пролактин и плацентарный лактоген в свою очередь проявляют активность в отношении влияния на рост, хотя эти реакции полностью или частично могут быть обусловлены стимуляцией продукции таких факторов роста, как соматомедины [4, б]. Действительно, те эффекты СТГ и хорионического соматомаммотропина, которые не опосредуются соматомедином (соматомединами), образующимся под их влиянием, скорее относятся к углеводосохраняющему типу с тенденцией к стимуляции гипергликемии, повышенного липолиза и др. Интересно, что поверхностноактивные гормоны углеводосохраняющей группы активируют аденилатциклазу, тогда как соответствующие гормоны ростстимулирующей группы таким эффектом не обладают [4]. Таким образом, подобно ситуации у бактерий цАМФ используется некоторыми гормонами для мобилизации углеводов.

## **ГОРМОНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ВЫСОКОСПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМИ ФУНКЦИЯМИ: ТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ**

Интеграция эндокринной системы требовала появления в эволюции таких гормонов, которые были бы специально предназначены для регуляции желез, специализированных в отношении продукции других гормонов. Так обстоит дело с ТТГ, который регулирует продукцию тиреоидных гормонов, ХГЧ, регулирующим продукцию прогестерона, ФСГ, играющим важную роль в созревании фолликулярных клеток и клеток Сертоли, с ЛГ, который регулирует продукцию прогестерона в женском организме и продукцию тестостерона в мужском, АКТГ, регулирующим продукцию глюкокортикоидов, ангиотензином, регулирующим продукцию альдостерона, ренином, стимулирующим продукцию ангиотензина<sup>2</sup>, а также с гипоталамическими ри-

---

<sup>2</sup> Можно спорить, является ли ренин гормоном в строгом смысле слова, — так как он представляет собой фер-

лизинг-гормонами. В некоторых случаях появлялись гормоны с высокоспециализированными функциями, в главные задачи которых не входила регуляция продукции других гормонов. Так обстоит дело с регулирующим пигментный обмен МСГ и окситоцином, участвующим в регуляции сокращения матки. Как правило, гормоны играют и дополнительную роль. Это положение иллюстрируется значением ЛГ, ФСГ и ХГЧ в регуляции отдельных сторон нормального менструального цикла и/или беременности. Тем не менее число тканей-мишеней для гормонов этих классов по большей части ограничено. В большинстве случаев эти тропные гормоны активируют аденилатциклазу, но некоторые из них (ангиотензин, соматостатин, окситоцин), по-видимому, действуют другим путем.

## **ГОРМОНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ МИНЕРАЛЬНЫЙ И ВОДНЫЙ ОБМЕН**

Альдостерон, вазопрессин, ПТГ, кальцитонин и витамин D являются гормонами, которые по большей части приобрели специфические функции в регуляции уровня ионов и воды. Механизмы их действия разнообразны, но распространенность тканей-мишеней для каждого класса весьма ограничена. Однако это не единственные гормоны, влияющие на обмен жидкостей и электролитов; на него могут влиять, например, и глюкагон, и глюкокортикоиды, и катехоламины.

## **ГОРМОНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Гормоны, влияющие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, как правило, обладают также другими важными метаболическими эффектами. Многие элементы этих систем преимущественно контролируются ЦНС, изменяясь под действием катехоламинов и ацетилхолина, высвобождаемых нервными окончаниями. Конечно, выделяемый мозговым слоем надпочечников адреналин также может оказывать  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергическое действие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Глюкокортикоиды, эстрогены, глюкагон, простагландины и другие гормоны в свою очередь оказывают соответствующее действие. Ангиотензин, о котором уже упоминалось в связи с его способностью регулировать обмен электролитов через стимуляцию продукции альдостерона, является и наиболее мощным из известных сосудосуживающих агентов, и его продукция регулируется ренином. Брадикинин — наиболее мощный из известных сосудорасширяющих факторов

---

мент, действие которого заключается в превращении субстрата ренина (ангиотензиногена) в ангиотензин I в плазме. Тем не менее его удобно рассматривать как гормон.

— образуется из белка-предшественника под влиянием фермента калликреина, который может также регулировать выделение ренина.

## **ГОРМОНЫ РАЗВИТИЯ**

Центром обсуждения до сих пор служила главным образом регуляция гомеостаза у зрелых организмов. Однако гормоны играют решающую роль и в репродуктивной биологии, а также в процессах постнатального роста и развития. Действительно, большинство упомянутых гормонов оказываются важными на определенных стадиях развития. В некоторых случаях (например, в отношении СТГ) не ясно, необходим ли вообще гормон в зрелом организме, даже если его метаболические эффекты позволяют отнести его к группе гормонов, влияющих на межклеточный обмен.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В кратком очерке мы рассмотрели эволюционные, функциональные и организационные стороны эндокринной системы. Для того чтобы сделать это, нам потребовалось описать физиологическое действие гормонов и молекулярные механизмы, которые они «выбрали» для осуществления своего действия.

Эндокринная система использует многие регуляторные механизмы, существующие у представителей низших форм жизни, в частности способность специфических изменений в окружающей клетки среде регулировать концентрации лигандов (связывающихся молекул). Эти лиганды взаимодействуют с другими молекулами клетки (белками, ДНК и др.), влияя на них таким образом который предполагает изменение клеточного метаболизма. Для такой регуляции используются различные виды регуляторных лигандов [ионы, аминокислоты и их аналоги, нуклеотиды, стероиды и их аналоги, липиды (например, простагландины) и белки]. Во многих случаях специфические стимулы среды приводят к изменению концентрации лигандов, которые поэтому приобрели значение «символов» определенных метаболических состояний (например, дефицит глюкозы). Естественный отбор затем обусловил приобретение такими «символами» регуляторных свойств, позволяющих им влиять на клеточный метаболизм в полезном для клетки или организма направлении. В ходе дальнейшей эволюции эти молекулы распространяли свое влияние на все более широкие домены, т. е. на различные процессы, с тем, чтобы все нормализующие влияния, необходимость в которых

символизирует молекула, могли осуществляться координированным образом.

Для передачи информации между клетками в многоклеточных организмах сформировались нервная и эндокринная система. Если у относительно просто устроенных живых организмов имелась возможность непосредственной связи нервных волокон со всеми клетками, то у более сложных организмов это оказалось менее практичным. В результате нервная система как главный координатор функций организма приобрела способность секретировать регуляторные молекулы (гормоны), переносимые с циркулирующей кровью. Очевидно, существовала целесообразность специализации эндокринных желез, способных продуцировать эти гормоны, и в ходе дальнейшей эволюции эти железы мигрировали из нервной системы. В некоторых случаях они локализовались там, где гормоны могли специально поступать в высоких концентрациях к отдельным органам.

Гормоны синтезируются в эндокринных железах под центральнонервным, гормональным и другим (например, метаболическим) контролем. Полипептидные гормоны представляют собой продукты трансляции специфических мРНК. Эти продукты обычно подвергаются процессингу путем протеолитического расщепления а иногда модифицируются другими способами, например гликозилированием. Тиреоидные, стероидные гормоны и катехоламины образуются в результате серии химических реакций, катализируемых ферментами, которые обычно специфичны для определенной эндокринной железы. Затем эти гормоны циркулируют в плазме крови (часто в связанном с белками плазмы виде), достигая тканей-мишеней. В некоторых случаях в периферических тканях происходит дальнейшая модификация секретлируемого железой продукта, которая приводит к окончательному образованию активной формы гормона. В плазме и периферических тканях происходит также распад гормонов.

Способность тканей-мишеней распознавать гормоны определяется присутствием в них рецепторных белков, которые специфически связывают гормон. Как правило, это взаимодействие обуславливает изменение конформации рецептора, что «запускает» последующие этапы реакции на гормон. Отдельные типы клеток запрограммированы на определенные реакции, индуцируемые состоянием данного рецептора. Через данный класс рецепторов обычно могут действовать несколько гормонов, а иногда гормон может действовать через рецепторы нескольких классов (например, адреналин действует через  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергические рецепторы). В связи с этим,

вероятно, легче всего классифицировать действие гормонов путем описания эффектов, опосредуемых конкретными классами рецепторов ( $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергическими, инсулиновыми, глюкокортикоидными и др.). Рецепторы для полипептидных гормонов и катехоламинов локализируются на поверхности клеток (причем гормонорецепторные комплексы иногда могут поступать внутрь клетки—«интернализация»), и во многих случаях изменение их состояния может влиять на мембранные функции (например, на активность фермента аденилатциклазы), передавая информацию в клетку. Рецепторы тиреоидных и стероидных гормонов обнаруживаются внутри клеток, и связывание гормонов с ними может изменять метаболизм, влияя на концентрацию отдельных видов мРНК.

Поскольку гормоны влияют на любую систему органов и столь широко участвуют в регуляции метаболизма, любая их классификация с позиций физиологических эффектов является чрезмерным упрощением. Тем не менее иногда это делать полезно (например, тропные гормоны, стимулирующие продукцию других гормонов; гормоны, влияющие на углеводный обмен, и др.). Такая группировка позволяет обнаружить некоторые общности в механизмах действия гормонов и совокупностях вызываемых ими реакций. Это полезно и при рассмотрении организации эндокринной системы, проявляющейся координированными реакциями отдельных гормонов и групп их, продукция которых может находиться под жестким контролем. Она проявляется также другими механизмами, такими, как торможение гормональной продукции, прекращение реакции на гормон или снижение клеточной чувствительности к гормонам. Наконец, действие других гормонов, стимулируемых первыми прямо или опосредованно через их афферы, оказывает уравнивающее действие, что позволяет более точно регулировать метаболизм.

### **Глава 3. БИОСИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ**

ДЖ. Ф. ХЭБИНЕР (J. F. HAVENER)

За прошедшие несколько десятилетий эндокринологи и специалисты в области клеточной биологии получили массу сведений о процессах, касающихся синтеза гормонов. Накопление этой новой информации было обязано сочетанию ряда факторов: 1 — применению радиоактивных изотопов для метки

предшественников и промежуточных продуктов, образующихся в ходе различных путей биосинтеза; 2 — разработке более тонких и чувствительных методик анализа клеточных компонентов и 3 — усовершенствованию клеточных и бесклеточных систем, на которых проводят исследования биосинтеза в условиях *in vitro*. Помимо этого, непрерывное повышение разрешающей силы трансмиссионного электронного микроскопа в сочетании с разработкой чувствительных иммунохимических, цитохимических и авторадиографических методик выявления субклеточной локализации гормонов и вновь синтезируемых белков позволило получить сведения о точном местоположении синтетических реакций в клетке.

В этой главе рассматривается биосинтез гормонов пяти различных классов: полипептидных и белковых, тиреоидных, катехоламинов, стероидных гормонов надпочечников и стероидных гормонов — производных витамина D. В каждом разделе главы конкретно рассматривается один из этих классов гормонов и освещаются химическая структура гормонов и их интермедиатов, биохимические реакции, протекающие на каждом этапе биосинтеза, субклеточные органеллы, в которых протекают эти реакции и, где возможно, биохимические механизмы регуляции продукции и секреции гормонов.

Не претендуя на всеобъемлющий охват проблемы биосинтеза; и секреции гормонов, мы рассмотрим некоторые стороны путей биосинтеза различных гормонов с указанием на их сходства и различия в отдельных случаях. Не будут даже упомянуты процессы, которые должны встречаться в биосинтезе столь важного класса гормонально-активных соединений, каким являются гипоталамические рилизинг-факторы, поскольку до сих пор об этих процессах ничего не известно. Другим классом соединений, не рассматриваемым в этой главе, являются простагландины. Они обладают важными функциями в качестве местных гуморальных трансмисмиттеров и подробно анализируются в других обзорах.

Можно лишь удивляться, если не поражаться, столь очевидному разнообразию веществ, выполняющих функции гормонов. Сложность этих веществ колеблется от белковых структур до более простых производных аминокислот. Каждая группа гормонов должна была развиваться независимо от другой, хотя все они действуют вместе, интегрируя необходимые для жизни физиологические функции. При чтении этой главы следует обратить внимание на то, что наше понимание, по крайней мере в описательном смысле, химических структур и реакций, участвующих в образовании гормонов, достаточно полно. Точно так же идентифицировано большин-

ство субклеточных структур, в которых протекают многие из гормональных реакций. Однако, переходя к клеточным механизмам, принимающим участие в продукции в секрети гормон и ответственным за регуляцию этих процессов, мы попадаем в область неизвестного. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, направленные на выяснение молекулярной и клеточной основы регуляции биосинтеза гормонов, в надежде на то, что наше невежество в этой области сменится, наконец, пониманием предмета.

## БЕЛКОВЫЕ ГОРМОНЫ

Эндокринологи, изучающие биологические функции белковых ж меньших по размеру полипептидных гормонов (менее 100 аминокислотных остатков в цепи), все более интересуются деталями биосинтеза белков, стремясь понять, каким образом регуляция продукции в клетке секретиремого белкового гормона связана с его функцией. Данные исследований синтеза белковых гормонов и других секретиремых белков, полученные за последние несколько лет, показали, что этот процесс включает синтез предшественников, превосходящих размерами окончательные секретиремые молекулы и превращающихся в конечные клеточные продукты путем расщепления в ходе транслокации, протекающей в специализированных субклеточных органеллах секреторных клеток. Прежде чем более подробно описывать этапы биосинтеза полипептидных гормонов, целесообразно рассмотреть различные этапы биосинтеза белка вообще.

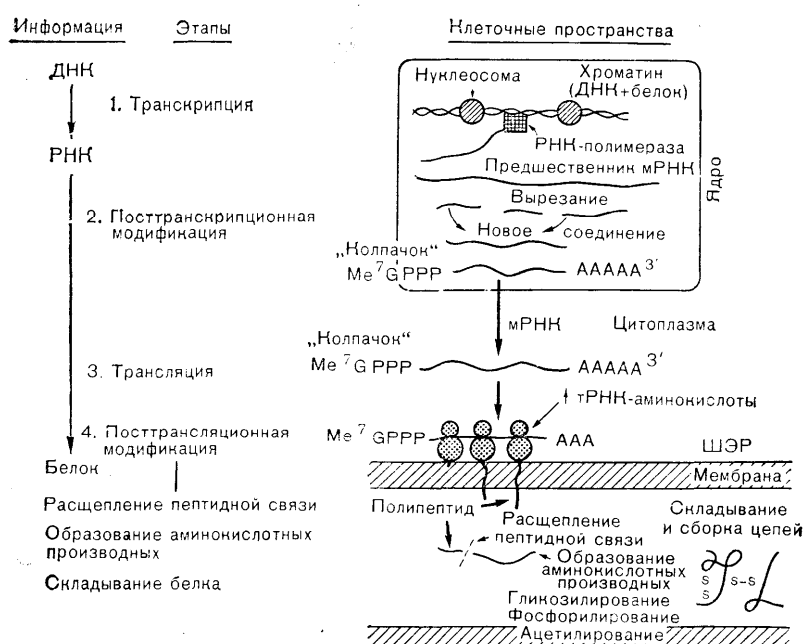




Рис. 3—1 Схема синтеза белка, демонстрирующая этапы переноса генетической информации от ДНК к РНК и белку. Схема специально предусматривает путь биосинтеза секретируемых белков, посттрансляционная модификация которых происходит в месте их синтеза в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме (ШЭР) (Habener, Potts [4]).

## ОБЩИЕ АСПЕКТЫ БИОСИНТЕЗА БЕЛКА

Процессы синтеза белка включают много сложных реакций, с помощью которых информация, исходно закодированная на полинуклеотидном «языке» гена (ДНК) в конце концов будет выражена полиаминокислотным «языком» конечного биологически активного белка. В целях обсуждения эти процессы можно разделить на четыре этапа (рис. 3—1).

1. Транскрипция. Синтез РНК в форме предшественников, обладающих большой молекулярной массой, на матрице ДНК.

2. Посттранскрипционная модификация. *Контролируемая* модификация РНК, включающая этапы образования мРНК из РНК-предшественника путем вырезания и нового объединения сегментов РНК, равно как и модификации 3-конца РНК за счет полиаденилирования и 5-конца за счет добавления 7-метилгуанозиновых «колпачков».

3. Трансляция. Сборка аминокислот с помощью специфического взаимодействия антикодонов аминокислотированных тРНК, — «носителей» с соответствующими кодонами мРНК, связанной с полирибосомами, и, наконец, полимеризации аминокислот с образованием полипептидной цепи.

4. Посттрансляционная модификация. Одна реакция или их сочетание, включающее расщепление пептидных связей (превращение биосинтетических предшественников в промежуточные или окончательные формы белка путем протеолитического расщепления), образование аминокислотных производных. (гликозилирование, фосфорилирование) и складывание полученной полипептидной цепи с приданием ей нативной конфигурации.

Последний этап синтеза белка представляет особый интерес в силу того, что такие посттрансляционные модификации могут являться способом, которым клетка различает отдельные классы белков и направляет их в соответствующие области, где они оказывают свое действие [1].

Эта проблема (разделение белков по клеточным пространствам после синтеза) уже много лет привлекает внимание специалистов в области клеточной биологии. Установлено, что типичная эукариотическая клетка за определенное время в процессе цикла синтезирует около 50 000 различных белков [2]. Современные данные свидетельствуют о том, что это множество производимых клеткой различных белков синтезируется общим пулом полирибосом [3]. Каждый вид синтезированных белков направляется в специальное место, где проявляется его специфическая биологическая функция. Например, особые группы белков транспортируются в ядро и другие субклеточные органеллы, где они выполняют функции либо регуляторных белков, либо ферментов, либо структурных белков, участвующих в биогенезе различных органелл, тогда как другие группы белков синтезируются специально на экспорт из клетки (иммуноглобулины, факторы свертывания крови, сывороточный альбумин и белковые или пептидные гормоны). Понятно, что силы, принимающие участие в этом процессе направленного транспорта белков, должны определяться очень сложным сочетанием информационных сигналов. Другими словами, поскольку информация для этого процесса транслокации может заключаться только во всей, либо в части первичной структуры или в конформационных свойствах самого белка, то посттрансляционная модификация (см. рис. 3-1) может играть решающую роль в определении белковой функции. Как только вновь синтезированный белок высвобождается из комплекса мРНК – рибосома – образующаяся цепь, дальнейшая регуляторная роль РНК представляется совершенно невероятной.

Другая проблема, стоящая перед исследователями, работающими в области биосинтеза полипептидных гормонов, заключается в том, каким образом регулируются биосинтетические и секреторные процессы. Исследования регуляторных механизмов ведутся в двух направлениях: 1 – изучение природы клеточных механизмов, – участвующих в сопряжении внеклеточных регуляторных стимулов с внутриклеточными процессами, определяющими изменения образования и высвобождения гормонов; 2 – определение стадии синтеза белка, на которую направлена регуляция, т. е. выяснение происходит она на транскрипционном (и претрансляционном), трансляционном или посттрансляционном уровне.

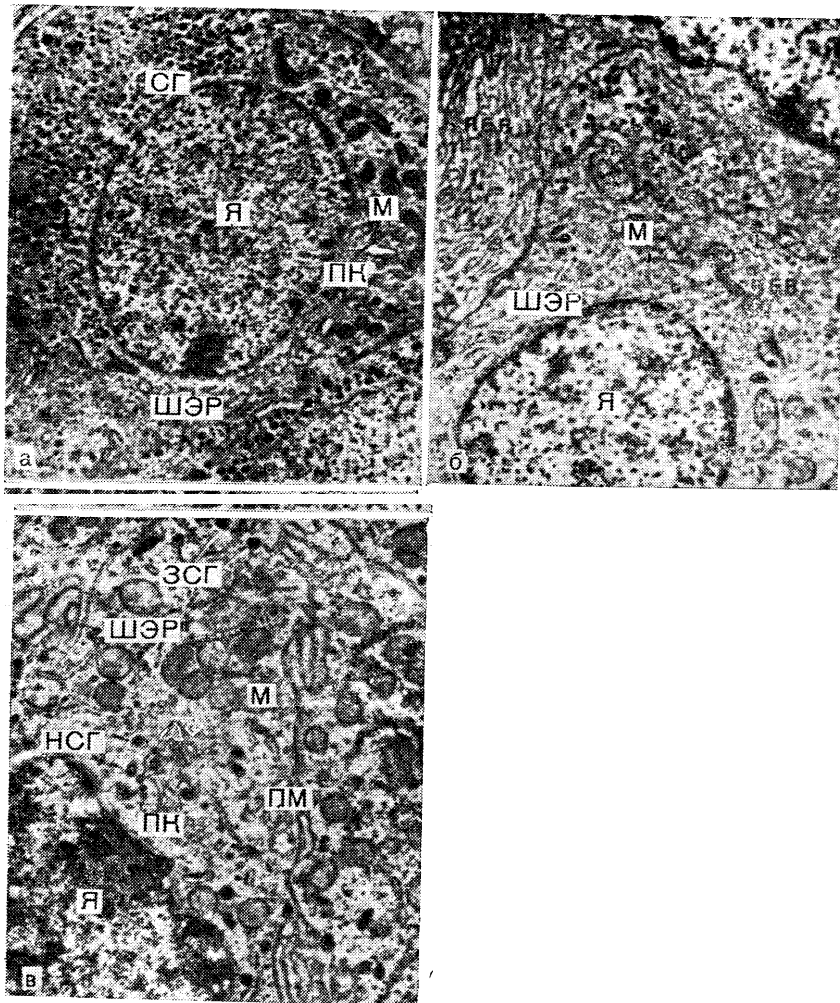
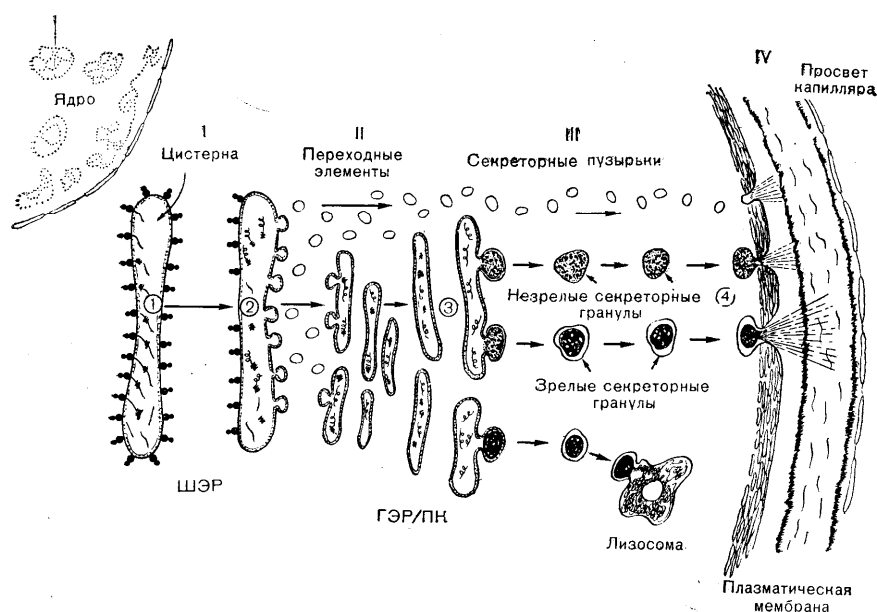


Рис. 3—2. Типичные продуцирующие белковые гормоны эндокринные клетки, в которых видны субклеточные органеллы. а — Гипофизарный тиротроф (мышь); б — опухоль у мыши, состоящая из тиротропных клеток, сохраняемая путем серийных подкожных трансплантаций мышам с гипотиреозом; в — околощитовидная железа быка: Можно видеть (резко выраженный ШЭР и редкие секреторные гранулы в опухоли из тиротропных клеток (см. рис. 3—26) по сравнению с нормальным гипофизарным тиротрофом (см. рис. 3—2а).

Я — ядро; ШЭР — шероховатый эндоплазматический ретикулум; ПК — пластинчатый комплекс; М — митохондрия; ПМ — плазматическая мембрана; СГ — секреторная гранула; ИСТ незрелая секреторная гранула <sup>ЗСГ</sup> — зрелая секреторная гранула. Электронная микрофотография X10000.

## **СУБКЛЕТОЧНАЯ МОРФОЛОГИЯ КЛЕТОК, СЕКРЕТИРУЮЩИХ БЕЛКОВЫЕ ГОРМОНЫ**

В значительной мере благодаря работам Palade и сотр. [3] было получено много сведений относительно морфологии путей используемых клеткой, синтезирующей белки на экспорт. Некоторые субклеточные морфологические особенности свойственны различным белоксекретирующим клеткам. Такие клетки содержат множество окруженных мембранами органелл: эндоплазматический ретикулум, пластинчатые комплексы (аппараты Гольджи) и варьирующее число секреторных гранул (рис. 3-2, 3-3). Белки, предназначенные для секреции, попадают в эти субклеточные органеллы и транспортируются в них.



**Рис. 3—3. Схема субклеточного транспорта и секреторного пути в белоксекретирующей клетке.**

I — синтез белка на полирибосомах, прикрепленных к эндоплазматическому ретикулуму, и направленный выход через мембрану в цистернальное пространство: II— образование челночных пузырьков (переходные элементы) из эндоплазматического ретикулума, сменяемое их транспортом и включением в пластинчатый комплекс (ПК); III — образование секреторных гранул в ПК; IV — транспорт секреторных гранул к плазматической мембране, слияние с плазматической мембраной и экзоцитоз, приводящий к выделению содержимого гранул во внеклеточное пространство. Можно видеть, что секреция способна осуществляться путем транспорта секреторных пузырьков, а также незрелых и зрелых гранул. Некоторые гранулы захватываются лизосомами и разрушаются (кринофагия). ШЭР — шеро-

ховатый эндоплазматический ретикулум; ГЭР — гладкий эндоплазматический ретикулум.

Секретируемые белки синтезируются на шероховатом эндоплазматическом ретикулуме (ШЭР), состоящем из полирибосом, прикрепленных к сложно устроенным мембранным мешочкам, содержащим цистерны. Вновь синтезированные белки быстро получают доступ в цистерны за счет транспорта через двойной слой липидов мембраны. По цистернам эндоплазматического ретикулума белки транспортируются в пластинчатый комплекс либо путем прямого переноса через цистерны, которые продолжают в мембранные каналы пластинчатого комплекса, либо с помощью совершающих челночные движения пузырьков, называемых переходными элементами (см. рис. 3-3). Разные секреторные клетки, по-видимому, преимущественно используют тот или другой механизм транспорта белка из ШЭР в пластинчатый комплекс. В комплексе происходит упаковка белков в секреторные пузырьки и/или секреторные гранулы. Окруженные мембраной секреторные пузырьки отпочковываются от пластинчатого комплекса в виде незрелых гранул, подвергающихся по мере уплотнения белкового содержимого созреванию. Высвобождение белка во внеклеточное пространство происходит путем миграции секреторных гранул на периферию клетки и слияния мембраны, покрывающей гранулы, с плазматической мембраной (экзоцитоз), что и приводит к выходу белков из клетки.

Хотя это окончательно и не доказано, но некоторые биологи считают, что секреция белковых гормонов может происходить также путем внутриклеточного транспорта и высвобождения белков, содержащихся в секреторных пузырьках и незрелых секреторных гранулах (см. рис. 3-3) [3L. Если такие альтернативные-пути секреции действительно существуют в дополнение к механизму образования и экзоцитоза зрелых гранул, то возникает возможность того, что разные внеклеточные стимулирующие факторы отличаются друг от друга своей сравнительной эффективностью в отношении модуляции секреции гормона тем или иным путем. Например, можно было бы предположить, что секреция инсулина, вызываемая глюкозой, с одной стороны, и кальцием или  $\beta$ -адренергическими агонистами — с другой, осуществляется различными секреторными путями, или что часть секреции паратиреоидного гормона, не подавляемая повышенным уровнем внеклеточного кальция, высвобождается путем, морфологически отличающимся от кальцийчувствительного пути.

## ПУТЬ БИОСИНТЕЗА

Значительный интерес вызвало открытие синтеза белковых и полипептидных гормонов в виде более крупных предшественников, которые затем путем расщепления модифицируются в более мелкие (рис. 3–4) [4]. На самом деле белковые и полипептидные гормоны составляют только один из многих классов белков, синтезируемых как предшественники. В качестве примеров белков различных классов могут служить сывороточный альбумин, протеины яичного белка, антитела, коллаген, ферменты поджелудочной железы, вирусные и связанные с мембранами белки. Усилия исследователей в настоящее время сфокусированы на выяснении физиологической роли биосинтетических предшественников на пути образования гормонов, а также общего значения предшественников секретируемых белков.

Одна из вероятных функций последовательности предшественников видна на примере инсулина. С-пептид проинсулина — соединительный пептид, связывающий А- и В-цепи инсулина — принимает участие, по-видимому, в правильной сборке цепей, создавая возможность эффективного образования дисульфидных связей. Такая стабилизирующая функция должна иметь место только применительно к ограниченному числу секретируемых белков, таких, как инсулин, поскольку многие белки существуют в виде одиночных полипептидных цепей, лишенных дисульфидных мостиков.



Рис. 3–4. Неполный перечень пребелков различных структурных классов.

Стрелками показаны участки расщеплений, в результате чего предшественники превращаются в промежуточные или окончательные продукты. Не все предшественники для превращения в промежуточные формы пробелков проходят через стадию расщепления (Habener, Potts [4]).

В настоящее время складываются представления в пользу вероятной роли предшественников в посттрансляционных процессах, обуславливающих внутриклеточный транспорт и компартментализацию гормонов по ходу секреторного пути [5, 6]. Эта гипотеза, известная под названием сигнальной, предложена Mistein и сотр. [5], а также Blobel и Sabatini [6] для объяснения молекулярного механизма, с помощью которого белки, предназначенные для секреции из клетки, избирательно получают доступ к окруженным мембранами субклеточным органеллам, участвующими в их транспорте, упаковке и секреции.

На основании модели, приведенной на рис. 3–5, можно объяснить путь биосинтеза паратиреоидного гормона как представителя полипептидных гормонов с учетом положений сигнальной гипотезы. Этот путь включает последовательное расщепление биосинтетических предшественников: препаратиреоидный гормон (пре-про-ПТГ) → пропаратиреоидный → паратиреоидный гормон. Инициация синтеза белка происходит на полирибосомах в матриксе клетки. Инициальная аминокислота (аминокислоты) – метионин, кодируемая специфическим кодоном АУГ, отделяется от растущей полипептидной цепи, когда она достигает в длину примерно 20–30 аминокислот (примерная длина полипептида, покрывающая протяженность крупной рибосомальной субъединицы). Этот процесс считается общим для синтеза всех белков, продуцируемых эукариотами.

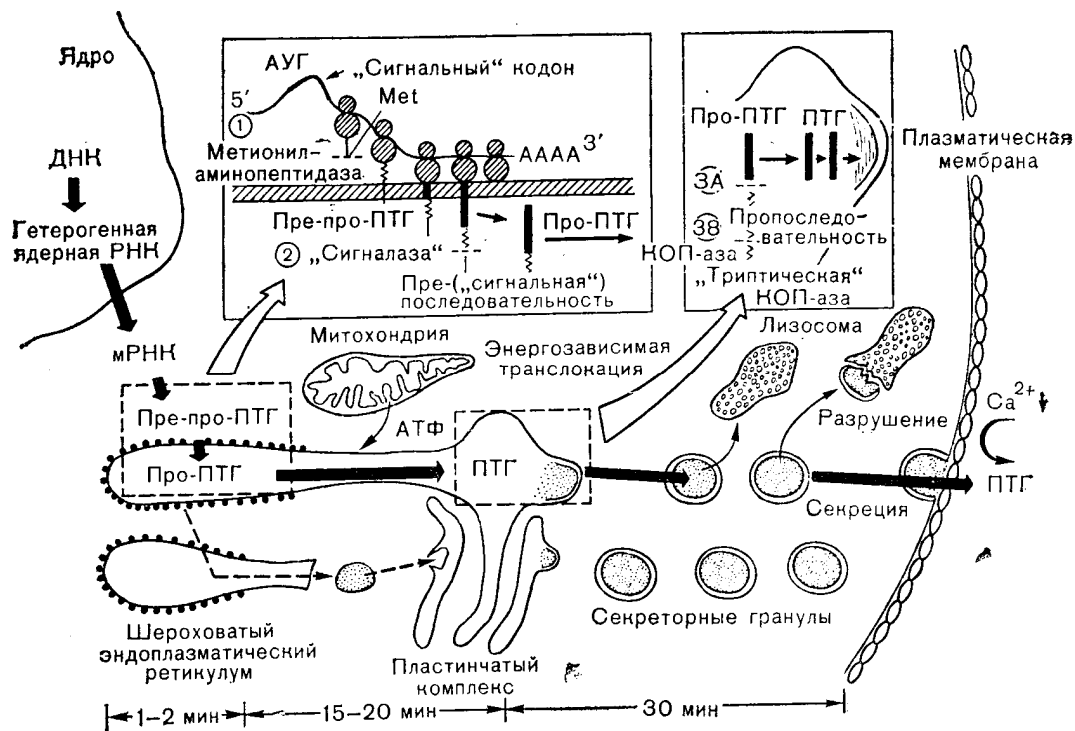


Рис. 3–5. Схематическое изображение пути биосинтеза паратиреоидного гормона.

### КОПаза—карбоксипептидаза В (Habener, Potts [4]),

Гидрофобная специфическая для прегормона последовательность пре-про-ПТГ, кодируемая последовательностью оснований мРНК, непосредственно прилегающей (3-конец) к инициальному кодону АУГ (сигнальные кодоны), выступает затем в роли «водителя» или сигнала, который каким-то, до сих пор не выясненным, образом обеспечивает контакт комплекса полирибосома — синтезируемая цепь с мембраной эндоплазматического ретикулума. Контактная с этой мембраной либо за счет чисто гидрофобных взаимодействий, либо, что вероятнее, за счет специфических рецепторов мембраны, растущая полипептидная цепь проходит через мембрану во внутрицистернальное пространство. Сразу же после этого или, вероятно, еще в процессе прохождения пре-про-ПТГ в цистерну сигнальная последовательность отщепляется, по-видимому, под действием специфической пептидазы, локализованной в эндоплазматическом ретикулуме, что приводит к образованию про-ПТГ. Этот промежуточный предшественник (про-ПТГ) движется затем по каналам, образованным мембранами эндоплазматического ретикулума, в пластинчатый комплекс, где от него под сочетанным действием ферментов, обладающих активностью, сходной с активностью трипсина и карбоксипептидазы В, отщепляется Мна-концевой гексапеп-



тид. Окончательный гормональный продукт включается в секреторные гранулы и высвобождается во внеклеточное пространство в ответ на снижение концентрации кальция во внеклеточной жидкости.

Правильность этой модели подтверждается многими данными [7–11]. При структурном анализе первичных продуктов трансляции некоторых мРНК, кодирующих различные секретруемые белки, было обнаружено, что многие, если не все, белковые гормоны и секретруемые белки синтезируются вначале в виде предшественников с гидрофобными N1-12-концевыми участками (см. рис. 3–4). По-видимому, препропаратиреоидный гормон [12] является типичным представителем целого класса биосинтетических предшественников (пребелков) белковых гормонов, к которым относятся инсулин, СТГ, пролактин, ТТГ и АКТГ, а также негормональных секретруемых белков, таких, как ферменты поджелудочной железы, протеины яичного белка, иммуноглобулины, сывороточный альбумин, «мелиттин» (или меллитин – пчелиный яд) и некоторые ассоциированные с мембраной бактериальные белки. Характерным для сигнальных последовательностей предшественников является то, что они расположены на NH<sub>2</sub>-концевой части белков. Эти последовательности различаются по длине, включая от 15 до 25 аминокислотных остатков; в центральных их частях содержится гидрофобный участок, состоящий из 10–12 аминокислот. Столь высокая степень гидрофобности характерна для белков, известных своим специфическим взаимодействием с мембранами.

Приведенные данные позволяют считать, что обеспечение возможности движения через мембрану – основная функция сигнальной последовательности. Таким образом, благодаря специфическому характеру последовательности предшественника из множества клеточных белков отбираются, отделяются, транспортируются и поступают на секреторный конвейер клетки белки, предназначенные для секреции.

Если в отношении прогормонов или препрогормонов существуют веские доказательства их транспортной функции, то функция промежуточных предшественников–прогормонов–остается неизвестной. Радиоавтографические исследования миграции вновь синтезированных белков в клетке показали, что превращение прогормона в конечные продукты происходит в пластинчатом комплексе клетки. Например, период в 15 мин между началом сип-теза пре-про-ПТГ и первым появлением ПТГ практически совпадает со сроком, необходимым для попадания радиоавтографических гранул в пластинчатый комплекс [13]. Превращение прогормона в гормон может быть

также избирательно заблокировано действием на ткани ингибиторов продукции энергии в клетке (антимидин А и динитрофенол), равно как и веществами, нарушающими функцию микротрубочек (винбластин и колхицин). Эти данные указывают на то, что транслокация прогормона из ШЭР в пластинчатый комплекс является энергозависимым процессом, и что в движении прогормона могут принимать участие микротрубочки. Однако отсутствуют прямые доказательства того, что прогормон сам по себе, или его химические взаимодействия, играет существенную роль в транспорте вновь синтезированного белка из ШЭР в пластинчатый комплекс или что он в какой-либо мере определяет упаковку гормона в пузырьки или гранулы. Недавно проведенные исследования, согласно которым синтез многих секретлируемых белков не требует образования промежуточных, или проформ предшественников (см. рис. 3-4), порождают определенные сомнения в справедливости такого представления [4]. Непонятно, почему некоторые секретлируемые белки, например паратиреоидный гормон, инсулин и сывороточный альбумин, образуются с помощью промежуточных предшественников, тогда как другие, например СТГ, пролактин и овальбумин, не проходят через эту стадию.

Если значение прогормона для клеточного транспорта не известно, то некоторые детали его расщепления уже изучены. В отличие от того, что наблюдается в отношении прегормонов, в которых аминокислотные остатки по месту отщепления сигнальной последовательности от остальной части молекулы (гормона или прогормона) в разных прегормонах неодинаковы (см. рис. 3-4 и 3-5), места расщепления пробелковых интермедиатов постоянно содержат основные аминокислоты лизин или аргинин (или и ту и другую), обычно по 2-3 вместе (см. рис. 3-4). Этот субстрат легко и предпочтительно атакуется эндопептидазами, обладающими трипсиноподобной активностью. После эндопептидазного расщепления оставшиеся основные аминокислоты подвергаются избирательному отщеплению под действием экзопептидаз с активностью, подобной активности карбоксипептидазы В.

Вполне вероятно, что все пробелки расщепляются в ходе общего ферментативного процесса внутри пластинчатого комплекса клеток различного происхождения. Однако роль этого общего процесса расщепления прогормонов, находящихся на секреторном конвейере, остается неизвестной, как и значение самого существования пробелковых интермедиатов некоторых, но не всех, секретлируемых белков. Дальнейшее ферментативное расщепление пептида-предшественника, отделив-

шегося от пропаратиреоидного гормона, может представлять собой один из этапов клеточной деградации этого пептида, или, что более вероятно, трипсиноподобная и карбоксипептидазо-В-подобная активности могут быть неразделимыми свойствами единого ферментного комплекса. Не исключено также, что части пептидов-предшественников, отщепляемые от пробелка, могут обладать пока не установленной собственной и самостоятельной биологической активностью, а их дальнейшее расщепление необходимо для проявления этой активности. Такая ситуация, вероятно, складывается в процессе образования АКТГ,  $\beta$ -липотропина и эндорфинов (опиатоподобные пептиды), которые одновременно появляются в результате расщепления общего крупного белкового предшественника [14].

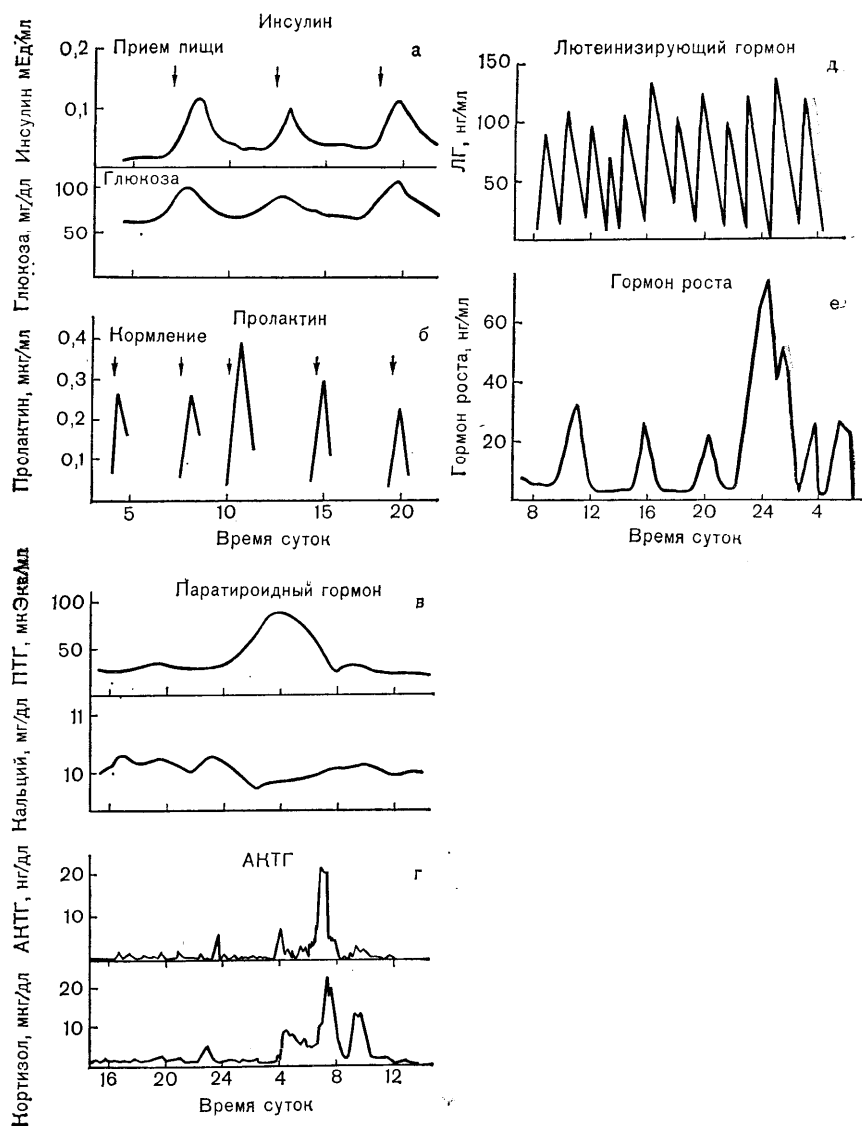


Рис. 3—6, Особенности секреции различных белковых гормонов. Секреция в ответ на специфические внешние стимулы (а, б); циркадный ритм секреции (в, г); «спонтанная» секреция, предположительно возникающая под влиянием ЦНС (д, е) (в—Jubiz W. и соавт., J. Clin. Invest.» 1972, **51**, 2040; г—Gallager T.F. и соавт., J. Clin. Endocrinol Metab., 1973, **36**, 1058; д—Yen S.S. С. и соавт., J. Clin. Endocrinol Metab., 1972, **34**, 671; е — Finkelstein J.W. и соавт., J. Clin. Endocrinol Metab., 1972, **35**, 665).

## СЕКРЕЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ

Секреция белковых и полипептидных гормонов контролируется высокоспецифическими внеклеточными стимулами. В большинстве случаев такие стимулы представляют собой изменения уровня циркулирующих в крови веществ, что должно было бы привести к нарушению гомеостатического равновесия, а гормональные продукты, высвобождаемые вследствие этих изменений, действуют на соответственные органы-мишени, в результате чего восстанавливается гомеостаз (рис. 3—6). Например, повышение после приема пищи количества глюкозы в крови стимулирует секрецию инсулина, который в свою очередь стимулирует поглощение глюкозы мышцами, в связи с чем содержание глюкозы в крови нормализуется. Другим примером служит стимуляция высвобождения паратиреоидного гормона уже небольшим снижением уровня кальция в крови. Выделившийся при этом паратиреоидный гормон действует на свои органы-мишени — костную ткань и почки, способствуя обратному поступлению кальция во внеклеточную жидкость. Эти регуляторные процессы включают и ингибиторную петлю обратной связи, в силу которой продукты, вырабатываемые органами-мишенями и выделяемые в кровоток в ответ на действие гормонов, тормозят его дальнейшую секрецию. Например, снижение уровня глюкозы в крови тормозит дальнейшую секрецию инсулина, а увеличение содержания кальция в крови тормозит высвобождение паратиреоидного гормона. Большое число регуляторных петель обратной связи может действовать согласованно, что, например, наблюдается в отношении физиологической регуляции секреции различных гормонов передней долей гипофиза (рис. 3—7). В некоторых случаях точная природа стимула, участвующего в регуляции секреции гормона, выяснена недостаточно полно; эта неопределенность касается, например, «факторов», ответственных за «вспышки» секреторной активности, прояв-

ляемой передней долей гипофиза, и контролирующих элементов, управляющих циркадными или суточными ритмами.

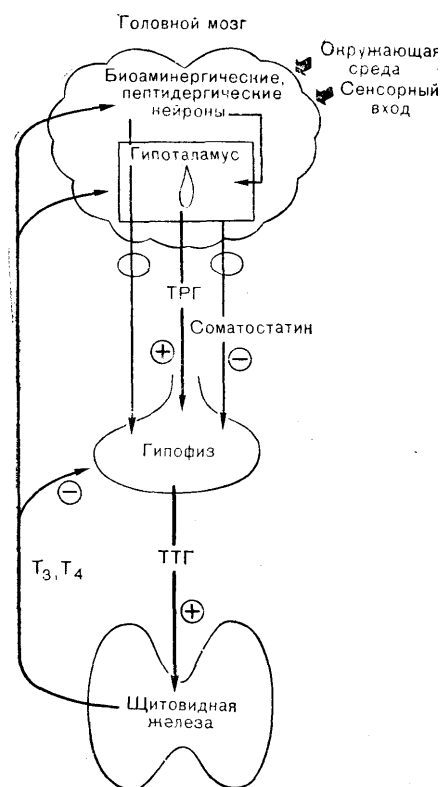


Рис. 3—7. Регуляторные петли обратной связи в гипоталамо-гипофизарной системе. Такая регуляция может быть показана на примере любого из гипофизарных гормонов, в частности ТТГ, ЛГ, ФСГ, пролактина, СТГ.

Окончательные детали молекулярных процессов сопряжения внеклеточных стимулов с секрецией гормона и в конце концов с биосинтезом нового гормона, необходимого для восполнения его количества в железе, неизвестны. В известных же случаях эти процессы в разных клетках, секретирующих белковые гормоны, могут быть различными. Имеются, однако, данные о том, что в секреции многих гормонов может принимать участие общий механизм сопряжения. Этот механизм в качестве 2-го медиатора использует цАМФ (рис. 3—8). Согласно данной модели, стимулирующий фактор не проникает в клетку, а взаимодействует с рецептором, расположенным в структурах плазматической мембраны. Каким-то образом при связывании с рецептором плазматической мембраны стимулирующий фактор активирует аденилатциклазу, что приводит к образованию 3,5-цАМФ, который в свою очередь превращает неактивную форму фосфорилирующего фер-

мента — протеинкиназы в активную форму путем отсоединения регуляторной субъединицы (РС) от активной каталитической субъединицы (КС).

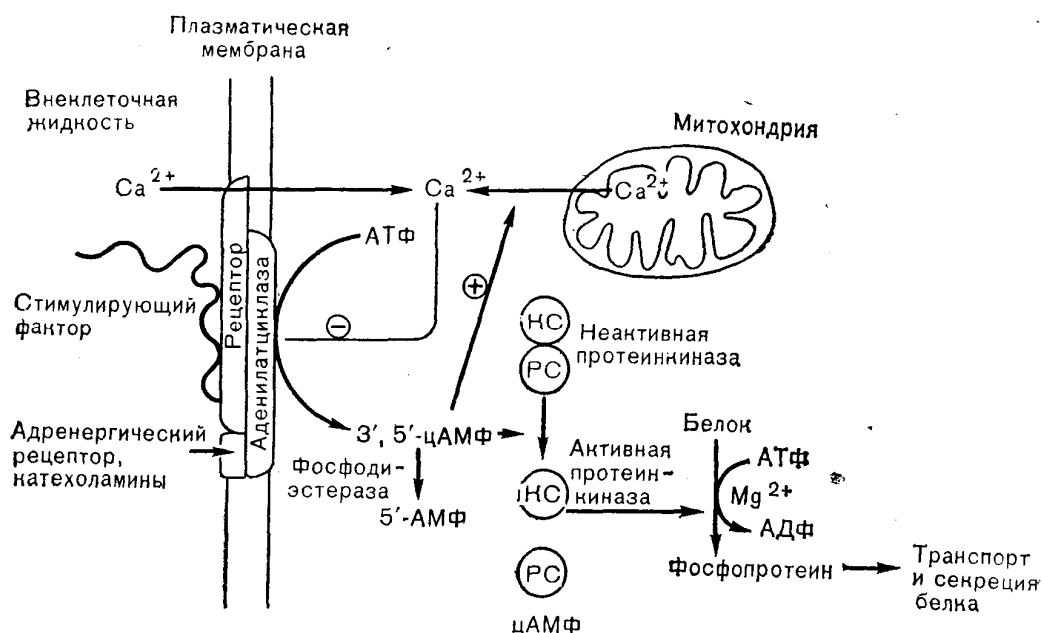


Рис. 3—8. Предполагаемый механизм действия полипептидных гормонов на клетку-мишень. КС — каталитическая субъединица; РС — регуляторная субъединица. Объяснения »

Протеинкиназа (активная субъединица) катализирует фосфорилирование определенных внутриклеточных белков, причем считается, что образующиеся таким образом фосфорилированные белки играют роль в процессах транспорта и секреции гормона, вероятно, путем активации микротрубочек и/или слияния мембран секреторных гранул с плазматической мембраной. В настоящее время из-за отсутствия экспериментальных доказательств перечисленных процессов они остаются в высшей степени гипотетическими. Действительно, о характере процессов и сил, участвующих во внутриклеточном продвижении белков, известно крайне мало.

Следует отметить важную роль кальция в секреторном процессе. Потoki кальция из внеклеточной жидкости в клетку, равно как и его потоки из внутриклеточных органелл (например, митохондрий) в цитозоль, тесно сопряжены с секреторными процессами. При дефиците кальция во внеклеточной жидкости секреция значительно тормозится. Возможно, что вход кальция в клетку каким-то еще не изученным образом связан с активацией аденилатциклазы.

На секрецию белковых гормонов многими эндокринными органами влияют и катехоламины, действующие через адренергические рецепторы, связанные с рецепторами, реагирующими на главные стимулы. Считают, что эти адренергические эффекты служат модуляторами секреторной активности, находящейся в основном под контролем главных стимулирующих факторов.

С секреторными процессами должны быть каким-то образом связаны процессы биосинтеза. Синтез новых молекул гормона необходим для пополнения потраченных и, наоборот, при уменьшении потребности в секреции должен был бы тормозиться и синтез новых молекул гормона, чтобы предотвратить перегрузку им клетки. Мало известно о клеточных механизмах, сопрягающих секреторные процессы с процессами биосинтеза, т. е. не ясно, непосредственно влияют внеклеточные факторы, регулирующие скорость секреции, на скорость биосинтеза гормона, или сам по себе процесс секреции обеспечивает появление регуляторных сигналов, передающихся на отдельные этапы биосинтеза. Степень сопряжения секреторной и биосинтетической активности в конкретной эндокринной железе в большой мере может определяться относительной величиной накопления гормонов в железе. Железы, обладающие сравнительно большим количеством гормона, могут удовлетворять потребность в секреции более длительное время, чем железы с меньшими запасами его. Судя по главному морфологическому признаку секреторных клеток — присутствию секреторных гранул, все эндокринные клетки в той или иной степени обладают запасом гормонов. Вероятно, такие запасающие системы возникли с целью придания эндокринным секреторным клеткам свойства буфера или резервуара гормона, который может быть мобилизован на удовлетворение секреторных потребностей в течение очень короткого времени, без включения механизмов острого изменения скорости биосинтеза гормона.

Конкретный этап (или этапы) процесса биосинтеза гормона, на котором осуществляется регуляция этого процесса, в настоящее время не известен. Согласно существующим представлениям (см. рис. 3-1), регуляция могла бы происходить на одном или нескольких уровнях; помимо синтеза ДНК (рост и деление клеток), эти уровни включают: 1—транскрипцию; 2—посттранскрипционные процессы; 3 — трансляцию; 4 — посттрансляционные процессы. Клеточный и молекулярный уровни регуляции биосинтеза большинства белковых гормонов идентифицированы далеко не в той степени, которая позволила бы сделать определенные заключения. Однако

имеющиеся ограниченные сведения, касающиеся, например, биосинтеза паратиреоидного гормона, свидетельствуют о том, что главные объекты регуляторных влияний в ответ на изменение содержания кальция в крови локализуются на уровне деления клеток и/или транскрипционном этапе. Стимуляция железы в условиях снижения содержания кальция приводит, очевидно, к увеличению синтеза РНК и в конце концов к гиперплазии железы. В околощитовидной железе функционирует и 3-й регуляторный механизм на посттрансляционном уровне: изменение внутриклеточного кругооборота гормона. Таким образом, до сих пор нет достаточно четких и убедительных данных, которые свидетельствовали бы о том, что внеклеточные стимулы могут быть ответственными за изменение скорости расщепления биосинтетических предшественников или скорости инициации и трансляции мРНК, кодирующих гормоны.

## ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

Клеточные и молекулярные механизмы, используемые щитовидной железой для биосинтеза, накопления и секреции тиреоидных гормонов в течение прошлых 3–4 десятилетий, изучены достаточно полно благодаря объединенным усилиям большого числа исследователей. Подробности этих исследований содержатся в ряде исчерпывающих обзоров. Синтез тиреоидных гормонов во многих отношениях сходен с синтезом полипептидных и белковых гормонов с добавлением нескольких уникальных этапов, особенно подходящих к метаболическим функциям щитовидной железы.

Основными тиреоидными гормонами являются йодтиронины – тетраiod-L-тиронин (тироксин, T<sub>4</sub>) и 3,5,3-триiod-L-тиронин (триiodтиронин, T<sub>3</sub>), которые образуются из йодированных тирозиновых предшественников. Они состоят из йодтирозина (моно – или дийодированного) и йодированного фенольного кольца, объединенных 4,1-эфирной связью (рис. 3–9). Эти два йодтиронина вместе с йодтирозиновыми предшественниками составляют примерно 90% органического или белковосвязанного йода в щитовидной железе, причем на долю T<sub>4</sub> и T<sub>3</sub> приходится 99% секретлируемого органического йода. Процессы образования и секреции тиреоидных гормонов включают несколько этапов, часть которых отличается своеобразием и характерна только для щитовидной железы.

Главными веществами, используемыми в синтезе тиреоидных гормонов, являются йод и тирозин. Щитовидная железа



отличается высокоэффективным механизмом захвата йода из крови, а в качестве источника тирозина она синтезирует и использует крупный гликопротеин — тироглобулин. Если тирозин в организме содержится в большом количестве и поступает как из пищевых продуктов, так и из распадающихся эндогенных белков, то йод присутствует лишь в ограниченном количестве и поступает только из пищевых продуктов. Йод всасывается из кишечника в форме йодида и в этой форме циркулирует в крови в свободном (несвязанном) состоянии.

Йодид, захватываемый из крови тиреоидными (фолликулярными) клетками, и тироглобулин, синтезируемый в этих клетках, секретируются (путем экзоцитоза) во внеклеточное пространство внутри железы, называемое просветом фолликула или коллоидным пространством, окруженное фолликулярными клетками. В просвете фолликула или (что более вероятно) на апикальной поверхности клеток, обращенной в этот просвет, йодид окисляется в йод и другие окисленные продукты и ковалентно связывается фенольными кольцами тирозиновых остатков, содержащихся в полипептидном каркасе тироглобулина. Связывание йода с фенольным кольцом происходит либо только в 3-м положении, либо как в 3-м, так и в 5-м положениях, в результате чего образуются моноидтирозин (МИТ) и дийодтирозин (ДИТ) соответственно. Этот процесс йодирования тирозиновых остатков тироглобулина известен под названием этапа органификации в биосинтезе тиреоидных гормонов.

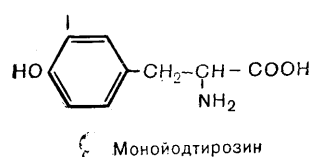
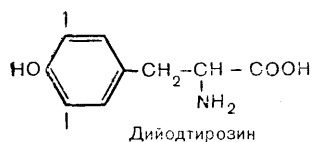
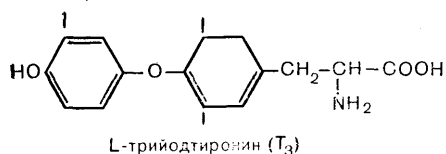
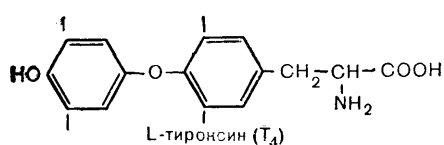


Рис. 3–9. Структура некоторых тиреоидных гормонов (Ingbar S.H., Woeber K.A. In: Textbook of Endocrinology/Ed. Williams R.H. 5th ed.— Philadelphia: Saunders, 1974).

Следующим этапом является конденсация йодтирозинов с образованием йодтиронинов. Все еще оставаясь в структуре тироглобулина, молекулы МИТ и ДИТ конденсируются, образуя трийодтиронин (Т<sub>3</sub>), и подобно этому две молекулы ДИТ конденсируются, образуя молекулу L-тироксина (Т<sub>4</sub>). В таком виде, т. е. связанные с тироглобулином, йодтиронины, равно как и непроконденсировавшие йодтирозины, хранятся в тиреоидном фолликуле. Этот комплекс йодированного тироглобулина часто называют коллоидом. Таким образом, тироглобулин, составляющий 10% от влажной массы щитовидной железы, служит белком-носителем, или предшественником накапливающихся гормонов.

Секреция тиреоидных гормонов — процесс, происходящий в ответ на метаболические потребности и опосредуемый действием тиротропного гормона (ТТГ) на тиреоидные клетки, — предполагает высвобождение гормонов из тироглобулина. Это происходит на апикальной мембране путем поглощения коллоида, содержащего тироглобулин (процесс, известный под названием эндоцитоза). Тироглобулин затем гидролизуется в клетке под влиянием протеаз, а высвобождаемые таким образом тиреоидные гормоны выделяются в циркулирующую кровь.

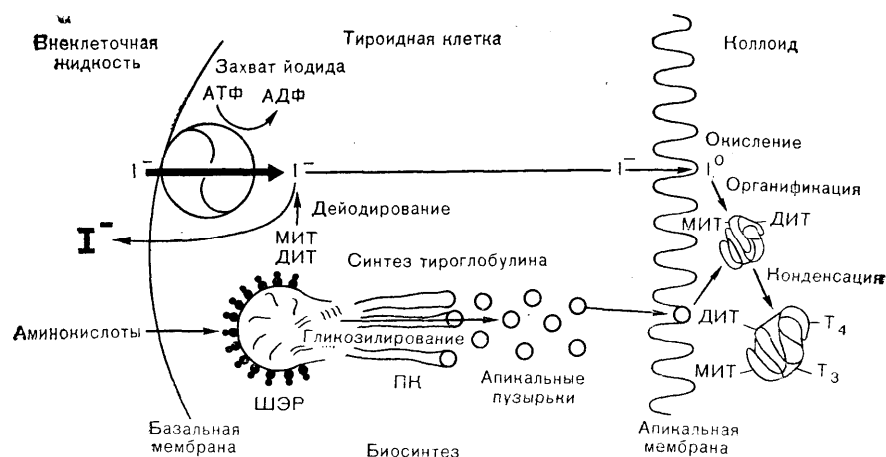


Рис. 3–10. Схематическое изображение пути биосинтеза тиреоидных гормонов в клетке. Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> образуются и хранятся связанными с тироглобулином в коллоиде.

ПК — пластинчатый комплекс: МИТ — монойодтирозин: ДИТ — дийодтирозин} ШЭР — шероховатый эндоплазматический ретикулум.

## БИОСИНТЕЗ

Различные этапы биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов L-трийодтиронина (Т3) и L-тироксина (Т4) следует рассмотреть отдельно и более подробно, подразделив их на следующие категории: 1 — биосинтез тироглобулина; 2 — захват йодида, 3 — органификация йодида; 4—конденсация; 5—поглощение клетками и протеолиз коллоида; 6 — секреция. Схематическое изображение различных этапов биосинтеза тиреоидных гормонов представлено на рис. 3–10.

### Биосинтез тироглобулина

Тироглобулин представляет собой крупный гликопротеин с молекулярной массой примерно 670 000 (19S). Он состоит по меньшей мере из 4 субъединиц (из двух сходных пар разных субъединиц), связанных друг с другом комбинацией нековалентных и ковалентных (дисульфидных) связей. Белковый комплекс содержит от 8 до 10% углеводов. Тироглобулин состоит примерно из 5900 аминокислотных остатков, около 90 из которых—тирозиновые. Содержание йода в тироглобулине, полученном из интактных желез, колеблется от 0,2 до 1% и более. Тироглобулин синтезируется на полирибосомах, связанных с ШЭР (см. рис. 3–10). Субклеточный путь, по которому транспортируется вновь синтезированный тироглобулин, характерен для транспорта многих предназначенных к секреции белков. Вновь синтезированные полипептидные цепи направленно проникают через мембрану ретикулума во внутрицистернальное пространство ШЭР, по которому переносятся в пластинчатый комплекс и упаковываются в окруженные мембраной пузырьки, называемые апикальными пузырьками (см. рис. 3–10 и 3–11). Эти пузырьки транспортируются к апикальному краю клетки, где сливаются с мембраной, граничащей с фолликулярным, или коллоидным, пространством, и тироглобулин выбрасывается в это пространство [15, 16]. Именно на поверхности этой мембраны со стороны коллоида и йодируется тироглобулин (см. далее). Исследования с импульсной меткой и последующим ее разведением, проводимые на срезах щитовидной железы, инкубируемых с радиоактивными аминокислотами *in vitro*, показали, что процессы синте-

за и транспорта тироглобулина (от момента начального синтеза до первого появления в коллоидном пространстве) занимают от 4 до 6 ч. Начальным продуктом синтеза является, по-видимому, субъединица с молекулярной массой около 160000 (3–8S). Предполагается, что разные субъединицы кодируются отдельными мРНК.



Рис. 3–11. Участок тиреоидной фолликулярной клетки. Вверху можно видеть микроворсинки (МВ), тянущиеся от апикального края клетки в коллоид (Кол), в цитоплазме под краем—апикальные пузырьки (АП).

Плотное тельце, имеющее лизосомную (Л) природу; МТ — микротрубочки, МХ — митохондрия. Электронная микрофотография.  $\times 37\,800$  (Haddad A и соавт., J. Cell Biol., 1971, 49, 856).

Затем субъединицы объединяются в димеры с молекулярной массой 320 000 (12S,) и образуют нейодированный тироглобулин (17S), который «созревает» во время и после йодирования в окончательный комплекс с молекулярной массой 667000 (19S). Последовательность такова: 4 субъединицы (по 3–8S)  $\rightarrow$  2 субъединицы (по 12S)  $\rightarrow$  нейодированный

(«незрелый») тироглобулин (17S) → йодированный («зрелый») тироглобулин (19S). Гликозилирование тироглобулина происходит на всех стадиях синтеза. Сердцевинный олигосахаридный комплекс присоединяется, вероятно, к отдельным аспарагиновым остаткам N-гликозидной связью и переносится с долихофосфатного носителя в ходе транспорта вновь образуемых цепей субъединиц через мембраны эндоплазматической сети. В процессе транспорта полипептида по цистернам эндоплазматического ретикулума в пластинчатый комплекс к олигосахаридным ядрам добавляются новые углеводные остатки. По всей вероятности, гликозилирование каким-то образом участвует в транспорте и сборке цепей субъединиц и необходимо для формирования полностью собранного тироглобулинового комплекса с его специфической трехмерной четвертичной структурой.

## **Захват йода**

Важнейшим этапом биосинтеза тиреоидных гормонов является активный, контролируемый ферментами, транспорт йодида, содержащегося в крови, через мембрану тиреоидной клетки в цитозоль и из него в фолликулярный коллоид. В конечном счете обеспеченность организма йодом должна определяться пищевыми продуктами. Часть йода всасывается в органической форме и превращается в йодид в печени. Однако наибольшая его часть уже всасывается в форме йодида и именно в этой форме разносится с кровью. Суточное потребление йодида с пищей в США составляет примерно 500 мкг. Из этого количества 120 мкг поглощается щитовидной железой и 60 мкг включается в тиреоидные гормоны и секретируется с T4 и T3. Поглощение и концентрирование йодида щитовидной железой обеспечивается двумя энергозависимыми контролируемыми ферментными «насосами», или механизмами захвата; один, расположенный на базальной, или капиллярной, мембране, извлекает йодид из крови и транспортирует его в цитозоль тиреоидной клетки, а второй, локализующийся на апикальной мембране, доставляет его в коллоидное пространство. Существует и конкурентный пассивный перенос йодида обратно в кровь, но «чистый» эффект сводится к концентрированию йодида в щитовидной железе. Эти насосы функционируют столь эффективно, что концентрация йодида в щитовидной железе не менее чем в 25 раз превышает его уровень в плазме крови, а в условиях дефицита йода концентрация йодида в железе может быть в 500 раз выше, чем в плазме. Эффективность, с которой щитовидная железа кон-

центрирует йодид, находится в обратной зависимости от уровня доступного йодида в плазме, и в условиях относительной йодной недостаточности железа извлекает до 20% йодида, присутствующего в крови. Извлеченный тиреоидной клеткой из крови йодид быстро уравнивается в общем пространстве йодида, уже содержащегося в клетке, который образуется в результате распада и дейодирования йодаминокислот, высвобождающихся из тироглобулина (см. далее), и быстро проникает в коллоидное пространство, где связывается с тироглобулином. Этот концентрирующий и транспортный механизм работает так быстро, что отношение «свободного» йодида к органически связанному в щитовидной железе может составлять лишь 10:8000 мкг. Авторадиографические исследования показали, что уже через 30 с после импульсного внутривенного введения животному радиоактивного йодида практически вся метка обнаруживается в коллоидном пространстве, будучи органически связанной с тироглобулином [17]; только около 0,25% тиреоидного йода остается в форме свободного йодида, а остальная его часть связана с тироглобулином в форме йодаминокислот или йодтиронинов.

О необходимости столь легкого накопления йода в щитовидной железе свидетельствует тот факт, что для поддержания нормальной секреции гормонов эта железа должна каждые сутки накапливать от 50 до 75 мкг йодида, т. е. полностью экстрагировать йодид из 20–30% крови, протекающей через щитовидную железу в сутки, что составляет лишь небольшую часть резерва, необходимого на случай колебаний содержания йода в диете или возникновения чрезмерной потребности в тиреоидных гормонах. Сам организм, однако, способен в значительной мере компенсировать временный дефицит йодида путем повышения его канальцевой реабсорбции и всасывания в кишечнике.

Детали конструкции йодидных насосов выяснены не полностью» но, по всей вероятности, в них участвует  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -стимулируемая,  $\text{Mg}^{2+}$ -зависимая оубаинчувствительная АТФаза. Для накопления йодида необходимы и ионы кальция. Процесс концентрирования явно зависит от доступности клеточной энергии, поскольку разобшители окислительного фосфорилирования, такие, как 2,4-динитрофенол и бис-оксикумарин, являются эффективными ингибиторами накопления йода срезами щитовидной железы.

Щитовидная железа концентрирует не только йодид, но и некоторые другие анионы, которые могут действовать как конкурентные ингибиторы транспорта йодида. К таким ингибиторам относятся тиоцианат, перхлорат и пертехнетат.

Перхлорат можно применять в клинике для того, чтобы вызвать быстрый выброс неорганического йодида, после определения количества которого можно получить представление о величине несвязанной фракции йодида в щитовидной железе. У больных с нарушенной органификацией йодида, например при врожденном дефиците ферментов или воздействии зобогенных факторов, блокирующих органификацию йодида, одна и та же доза перхлората будет высвобождать гораздо большую, чем в норме, часть дозы ранее введенного» йодида.

## Органификация йодида

На апикальной мембране тироидной фолликулярной клетки илд вблизи нее йодид окисляется пероксидазными ферментами, что приводит к присоединению йода к фенольному кольцу тирозиновых остатков, содержащихся в структуре тироглобулина. Йодирование молекул тирозина происходит именно тогда, когда они являются частью полипептидного каркаса тироглобулина, а не до синтеза этого белка. Хотя некоторые авторы обнаруживали пероксидазную активность в митохондриях и пластинчатом комплексе, современные данные свидетельствуют в пользу той точки зрения, — что основное количество пероксидазы связано с микроворсинками апикальной мембраны и что процесс йодирования происходит на поверхности раздела мембрана — коллоид, а не внутри самой фолликулярной клетки [18]. Территориальное ограничение йодирования поверхностью раздела между клеткой и коллоидом обеспечивает щитовидную железу механизмом минимизации случайного йодирования внутриклеточных белков, не являющихся тироглобулином. В результате йодирования тироглобулин «созревает» и его константа седиментации увеличивается с 17 до 19S. Относительное количество моно- и дийодтирозинов варьирует в зависимости от степени йодирования, которая в свою очередь зависит от доступности йода. В тироглобулине человека в норме йод распределен следующим образом: 20% в составе МИТ, 40% —ДИТ, 30% —Т4 и 2% —Т3. Эти величины свидетельствуют о том, что в большинстве случаев фенольные кольца содержат две молекулы йода. Можно отметить, что в исследованиях по химическому йодированию модельного вещества — N-ацетилтирозина *in vitro* было установлено в 30 раз более интенсивное монойодирование, чем дийодирование; поэтому, если бы тирозиновые группы тироглобулина вели себя подобно модельному соединению, то основная часть йода в тироглобулине должна была бы присутствовать в монойодтирозинах. Однако в тироглобулине, выделенном из щитовидных желез больных зобом, доля моной-

одированных веществ заметно превышает таковую дийодированных (см. далее). Содержание тирозина в тироглобулине отнюдь не уникально и сравнимо с его содержанием во многих других белках (примерно 1,8% всех аминокислот). Имеются данные, указывающие на то, что подвергаться йодированию могут лишь особые тирозиновые остатки в аминокислотной последовательности тироглобулина; предполагается, что тироксин (Т4) локализуется в уникальной последовательности: ала-сер-Т4-глю (или глн)-асп (или асн) [19]. По всей вероятности, в определении доступности отдельных тирозиновых остатков для йодирования важную роль играет вторичная и/или четвертичная структура молекулы тироглобулина. Вещества, относящиеся к классу тионамидов (метимазол, пропилтиоурацил) являются мощными ингибиторами этапа органификации йодида вследствие их тормозящего действия на пероксидазу щитовидной железы.

### **Конденсация йодаминокислот с образованием йодтиронинов**

В течение нескольких часов после образования в тироглобулине йодтирозинов две молекулы дийодтирозина конденсируются, образуя молекулу тироксина, а одна молекула моноидтирозина, конденсируясь с одной молекулой дийодтирозина, образует молекулу трийодтиронина. Относительное содержание этих двух йодтиронинов в щитовидной железе зависит от количества йода в диете. У крыс при дефиците йода увеличено образование МИТ. по сравнению с ДИТ и образование Т3 по сравнению с Т4. С позиций целесообразности этот сдвиг синтеза с образования, обладающего меньшей биологической активностью Т4 на синтез более активного Т3, можно рассматривать как компенсаторный механизм, используемый железой для обеспечения синтеза гормона, обладающего большей биологической активностью в условиях ограниченного снабжения йодом.

Молекулярный механизм реакций конденсации точно не известен. Предложены как внутри-, так и межмолекулярные схемы процесса конденсации [20]. Внутримолекулярный механизм предполагает генерацию пероксидазой свободных дийодтирозильных радикалов в коллоиде. После того как два из подобных радикалов конденсируются, образуя хиноловый эфир, один из них расщепляется и возникающее вследствие этого дийодированное фенольное кольцо переносится на 2-й хиноловый эфир, образуя в свою очередь молекулу тироксина, связанную с цепью тироглобулина. Межмолекулярная схема основана на роли пероксидазы в катализе окисления дий-



одоксифенилпировиноградной кислоты (ДЙОФПК) в гидроперекись ДЙОФПК. Последняя предположительно является активной формой, ферментативно конденсирующейся со свободным ДИТ, в результате чего образуется Т4. В обоих случаях роль тиреоидной пероксидазы в образовании Т4 и Т3 не ограничивается простым катализом йодирования тирозиновых остатков в молекуле тироглобулина.

## СЕКРЕЦИЯ

### Морфологический путь

Секреторные процессы в щитовидной железе возникают при действии ТТГ на рецепторы, расположенные на базальной мембране тиреоидных клеток. Схематическое изображение предполагаемых клеточных процессов, принимающих участие в секреции тиреоидных гормонов, приведено на рис. 3–12. Начальным моментом этих процессов должно служить высвобождение тиреоидных гормонов (Т4 и Т3) из коллоида, в котором они ковалентно связаны пептидными связями.

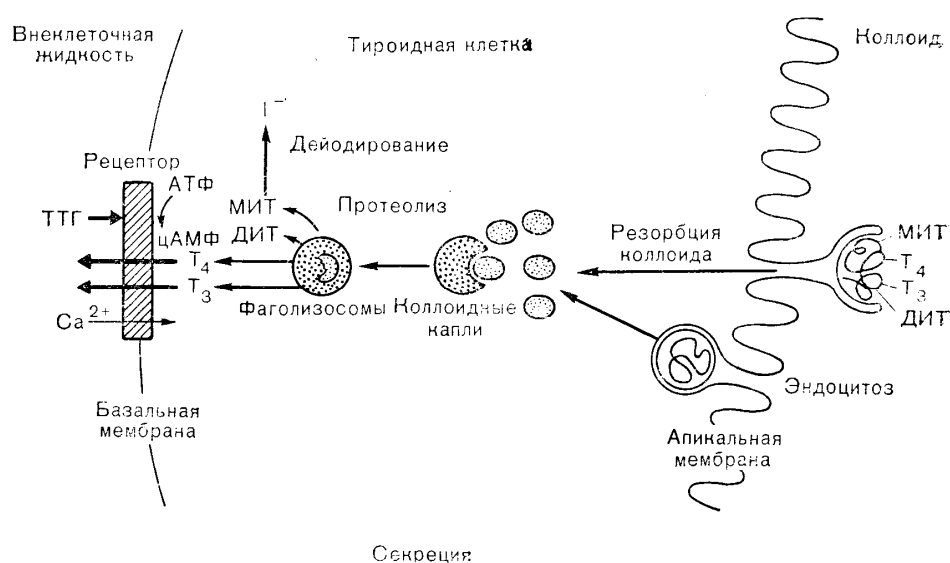


Рис. 3–12. Схематическое изображение секреторного пути в тиреоидной фолликулярной клетке. Йодированный тироглобулин резорбируется в цитоплазму в виде капель коллоида путем эндоцитоза последнего. Капли захватываются фаголизосомами, и тиреоидные гормоны высвобождаются в результате протеолиза тироглобулина. Из клетки во внеклеточную жидкость выделяются Т4 и Т3. Монойодтирозин (МИТ) и дийодтирозин (ДИТ)

остаются в клетке и подвергаются дейодированию. Высвобождаемый при этом йодид поступает в общее йодидное пространство. Секреция начинается в ответ на стимуляцию рецепторов плазматической мембраны ТТГ. Считают, что ТТГ-рецепторная реакция опосредуется образованием цАМФ, играющего роль второго медиатора в процессе сопряжения стимула с клеточным ответом.

Исследования, проведенные с помощью высокоразрешающей автордиографии на электронно-микроскопическом уровне, выявили морфологию путей гормональной секреции в клетке [17]. Исходные процессы включают поглощение, или эндоцитоз, глыбок коллоида, содержащего тироглобулин, микроворсинками апикальной мембраны. Коллоид в виде окруженных мембраной капелек переносится в цитозоль тиреоидной клетки. Считается, что коллоидные капельки затем фагоцитируются лизосомами, содержащими протеолитические ферменты. В результате гидролиза тироглобулина образуются свободные йодтирозины – МИТ и ДИТ, а также йодтиронины – Т3 и Т4. На этой стадии в клетке происходит любопытный избирательный процесс: йодтиронины избирательно секретируются из клетки в кровь, тогда как йодаминокислоты дейодируются ферментами, а высвобождаемый при этом йодид поступает в общее йодидное пространство железы и эффективно реутилизируется в синтезе нового тироглобулина. Только около 10% высвобождаемого йодида поступает в кровь. Йодтиронины также подвергаются дейодированию, но в нормальных условиях функционирования щитовидной железы это происходит лишь в небольшой степени. Часть Т4 дейодируется в Т3, причем этот процесс ускоряется в условиях дефицита йодида (см. далее).

Лизосомное переваривание коллоидных капель протекает быстро, и свободный гормон, меченный радиоактивным йодом, поступает в кровь уже через несколько минут после появления первых капель коллоида в верхней части клетки. Существуют данные, что в разных фолликулах движение гормона происходит с разной скоростью. Хотя основной процесс эндоцитоза и расщепления тироглобулина в фаголизосомах, по видимому, одинаков во всех отделах щитовидной железы, но между фолликулами существует функциональная гетерогенность. Тироглобулин, синтезированный в ближайшие к секреции сроки, движется быстрее, чем более «старый» тироглобулин. Это составляет сущность так называемой гипотезы «новый–в первую очередь» [21]. Одной из причин этого слу-

жит, по-видимому, тот факт, что по мере созревания тироглобулина он становится более резистентным к протеолизу, вероятно, в результате «уплотнения» четвертичной структуры молекулы и труднее поддается секреторным процессам, чем позднее синтезированный тироглобулин.

## **Регуляция секреции**

Наиболее мощным стимулятором секреции и синтеза тиреоидных гормонов, по своему эффекту намного превосходящим другие стимуляторы, является ТТГ (см. рис. 3–7). В некоторых случаях гиперфункции щитовидной железы (болезнь Грейвса) в роли сильных ее стимуляторов выступают и тиреоидстимулирующие иммуноглобулины, например длительно действующий тиреоидный стимулятор (ДДТС), причем считается, что их действие опосредовано клеточными механизмами, весьма близкими, если не идентичными, тем, которые опосредуют эффекты ТТГ. Показано, что на секрецию тиреоидных гормонов влияют и различные агенты, в норме присутствующие в организме или в щитовидной железе, такие, как простагландины и катехоламины, но эти факторы имеют меньшее значение, чем ТТГ.

Как уже упоминалось, уровень ТТГ в крови зависит от уровня в циркуляции тиреоидных гормонов, особенно Т<sub>3</sub>, действующего с составе петли отрицательной обратной связи на гипоталамо-гипофизарную ось и регулирующего секрецию ТТГ (см. рис. 3–7). На мембране тиреоидных клеток ТТГ связывается с рецепторами и запускает сложную серию реакций, в том числе активацию аденилатциклазы, что в конце концов приводит к выделению тиреоидных гормонов из клетки. После введения ТТГ секреция гормонов начинается очень быстро, причем она и быстро прекращается после отмены ТТГ.

**Реакции щитовидной железы на введение ТТГ.** Самыми ранними реакциями, наблюдаемыми в пределах 5 мин после введения животным ТТГ, являются повышение активности аденилатциклазы, усиление йодирования тироглобулина и образования внутриклеточных Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>, а также ускорение образования коллоидных капель [22]. Секреция тиреоидных гормонов начинается на 5–10 мин позднее. Интактная или стимулированная в минимальной степени щитовидная железа содержит очень мало коллоидных капель, и основная масса секреторируемых под влиянием ТТГ гормонов образуется, очевидно, из фолликулярных запасов тироглобулина. Таким об-

разом, перенос тироглобулина из коллоидного пространства в клеточный матрикс и его протеолиз с высвобождением Т4 и Т3 являются относительно быстрыми процессами. В более поздние сроки (через несколько часов) после введения ТТГ наблюдают увеличение различных параметров клеточного метаболизма, например повышение обмена глюкозы и синтеза фосфолипидов, РНК и белка. Через 48 ч повышается также синтез ДНК и начинается митоз клеток. Ближайшие эффекты ТТГ на метаболизм йодида несколько неожиданны, поскольку вначале между 0 и 4 ч, наблюдается торможение захвата йодида клетками, вслед за чем наступает медленное усиление его [22].

По всей вероятности, большинство, если не все, влияния ТТГ на тиреоидную клетку опосредуются через цАМФ, выступающий в роли 2-го медиатора. Как *in vivo*, так и *in vitro* активация аденилатциклазы и образование цАМФ являются одними из наиболее ранних реакций на введение ТТГ. Больше того, все известные метаболические и клеточные реакции, вызываемые ТТГ, можно воспроизвести в экспериментальных системах с помощью цАМФ или его аналога дибутилцАМФ. Химические и структурные особенности рецептора ТТГ, равно как и клеточные механизмы, с помощью которых ТТГ-рецепторное взаимодействие сопряжено с активацией аденилатциклазы, а также способ, которым эта активация и образующийся в ее результате цАМФ приводят к изменению показателей клеточной активности и биосинтезу и секреции тиреоидных гормонов, все еще выяснены не до конца.

### **Ауторегуляторные эффекты йодида.**

Поскольку йод является важной составной частью тиреоидных гормонов, количество этого элемента во внеклеточной жидкости имеет большое значение для гомеостатической регуляции тиреоидной секреции. Недостаточность йода сопровождается повышением эффективности экстракции йодида из крови щитовидной железой и сдвигом отношения синтезируемых и секретлируемых Т3 и Т4, что снижает потребности в йоде за счет оптимизации его использования и повышения его активности, приходящейся на молекулу Т3. Инициация этих изменений зависит от снижения концентрации тиреоидных гормонов в крови. Это стимулирует секрецию ТТГ, мобилизацию запасов йода в щитовидной железе и увеличивает соотношение Т3/Т4, синтезируемых в матриксе тироглобулина. Одновременно ускоряется кровоток через щито-

видную железу, развивается ее гипертрофия и повышается эффективность экстракции йодида. Происходит также существенное ускорение внутритиреоидного дейодирования свободного Т4 с образованием Т3, что еще больше увеличивает секрецию Т3. Эти изменения зависят не только от повышения секреции ТТГ. Существует и интратиреоидный ауторегуляторный механизм, который каким-то образом контролируется общей концентрацией йода в щитовидной железе [23]. Этот автономный механизм поддерживает повышенный уровень активности некоторых из перечисленных процессов даже в отсутствие ТТГ, если снабжение организма йодом не восстановилось.

Избыток йодида ингибирует синтез и секрецию тиреоидных гормонов. С телеологических позиций такое ингибирование под влиянием избытка йодида физиологически оправдано. Если бы все увеличенное количество йодида использовалось в биосинтеза тиреоидных гормонов, то это могло бы обусловить избыточную их продукцию и привести к тяжелому гипертиреозу. Выявлено несколько механизмов адаптации к избытку йодида: 1 – острое, хотя обычно и преходящее, торможение органического связывания йода (эффект Вольфа-Чайкова) [24]; 2 – снижение эффективности экстракции йодида из крови; 3 – ингибирование секреций гормонов при чрезмерной стимуляции щитовидной железы. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что при нормальной активности щитовидной железы йодид не угнетает секрецию в заметной степени, но в чрезмерно стимулированных железах он оказывает тормозящее действие [25]. Эта концепция подтверждается отсутствием гипотиреоза у большого числа больных с хроническими легочными заболеваниями, получающих с лечебной целью массивные дозы йодида. Развитие гипотиреоза у некоторых больных при подобном лечении является вероятно, результатом персистирования эффекта Вольфа – Чайкова, а не первичного снижения скорости тиреоидной секреции.

Механизм, с помощью которого избыток йодида тормозит эти функции щитовидной железы, не известен. Отчасти, вероятно, действие йодида направлено на подавление некоторых процессов тиреоидной секреции, которые стимулируются ТТГ и ДДТС. Известно, что йодид угнетает секрецию тиреоидных гормонов у больных с гипертиреозом, сопровождающим болезнью Грейвса [25], которая, возможно, обусловлена ДДТС, или у больных с автономной гиперфункцией одиночных узлов щитовидной железы (когда снижен уровень как ТТГ, так и ДДТС) [26]. Общим для обоих случаев фактором явля-

ется гиперактивность тиреоидной ткани. Подобно этому большие дозы йодида могут тормозить секрецию тиреоидных гормонов нормальной щитовидной железой, стимулируемой умеренными дозами экзогенного ТТГ. Вызванное йодидом угнетение секреции у больных с тиреотоксикозом или у эутиреоидных лиц, получающих малые дозы ТТГ, удается быстро ликвидировать назначением больших доз ТТГ, несмотря на продолжающееся введение йодида. Имеются некоторые данные о том, что ингибиторный эффект йодида на тиреоидную секрецию локализуется на какой-то стадии после образования коллоидных капель.

Если в нормальных физиологических условиях избыток йодида и не угнетает секрецию самих тиреоидных гормонов, то он все же влияет на секрецию йодида, образующегося в щитовидной железе при дейодировании йодаминокислот, высвобождающихся внутри железы вследствие протеолиза в процессе секреции. В норме большая часть этого йодида реутилизирована щитовидной железой в основном с помощью йодидного насоса на базальной мембране клеток, задерживающего анион внутри железы. Массивные дозы йодида насыщают емкость этого насоса, вследствие чего йодид, образующийся внутри железы, покидает ее [27]. Этот процесс не должен создавать физиологического преимущества, поскольку, если только органическое связывание йода, необходимое для синтеза гормонов, не будет подавлено другими механизмами, процесс органификации все же будет обеспечен избытком субстрата.

## КАТЕХОЛАМИНЫ

Катехоламины представляют собой дигидроксилированные фенольные амины и включают дофамин, адреналин и норадреналин. Эти соединения продуцируются только в нервной ткани и в тканях, происходящих из нервной цепочки, таких, как мозговой слой надпочечника и органы Цукеркандля. Норадреналин обнаруживается главным образом в симпатических нейронах периферической и центральной нервной системы и действует местно как нейротрансмиттер на эффекторные клетки гладких мышц сосудов, мозга, сердца и печени. Адреналин продуцируется в основном мозговым слоем надпочечников, откуда поступает в кровоток и действует как гормон на отдаленные органы-мишени. Дофамин выполняет две функции: он служит биосинтетическим предшественником адреналина и норадреналина и действует как местный нейротранс-

миттер в определенных областях головного мозга, имеющих отношение к регуляции моторных функций.

## ЭТАПЫ БИОСИНТЕЗА В СИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ

Стадии биосинтеза на пути образования катехоламинов в течение последних 20 лет изучены весьма подробно, причем все принимающие участие в этом процессе ферменты выделены и детально охарактеризованы [28, 29]. Исходным субстратом для биосинтеза служит аминокислота тирозин. В отличие от того, что наблюдают при биосинтезе тиреоидных гормонов, когда тирозин, также являющийся биосинтетическим предшественником, ковалентно присоединен пептидной связью к крупному белку (тироглобулину), в синтезе катехоламинов тирозин используется в виде свободной аминокислоты. Тирозин поступает в организм главным образом с пищевыми продуктами, но в некоторой степени образуется и в печени путем гидроксирования незаменимой аминокислоты фенилаланина.

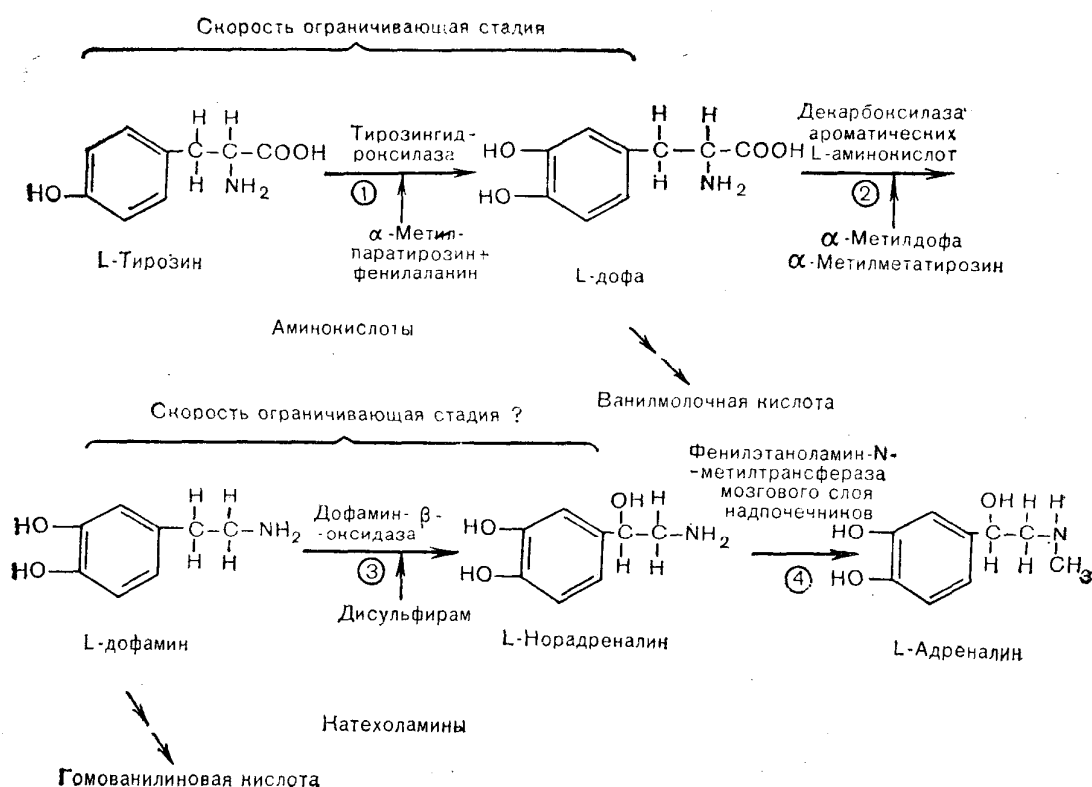


Рис. 3-13. Этапы биосинтеза катехоламинов в окончаниях симпатических нервов, мозговом слое надпочечников и головном мозге. Скорость ограничивающими этапами в процессе биосинтеза являются стадия 1 и, возможно, стадия 3. Вертикальные стрелки обозначают торможение отдельных эта-

пов (Melmon K.L. — In: Textbook of Endocrinology/Ed. Williams R.H. 5 th ed. — Philadelphia: Saunders, 1974).

На рис. 3–13 приведены стадии ферментативного биосинтеза катехоламинов. Следует подчеркнуть ряд моментов, касающихся этих биосинтетических процессов. Этапом, ограничивающим скорость этих процессов, который имеет место как в симпатических ганглиях, так и в мозговом слое надпочечников, является превращение тирозина в ДОФА под действием тирозингидроксилазы; в ткани присутствуют очень малые количества ДОФА или дофамина [30]. Активность тирозингидроксилазы регулируется некоторыми факторами, к которым относятся: 1 — присутствие субстрата — тирозина, зависящее от скорости транспорта тирозина в клетку; 2 — восстановленный птеридиновый кофактор, который может содержать  $Fe^{2+}$ ; 3 — конечный продукт синтетических процессов — норадреналин, действующий через ингибирование продуктом по механизму обратной связи. Активность тирозингидроксилазы может ингибироваться и фенилаланином, но он является неконкурентным ингибитором и приобретает значение только в условиях значительного накопления в клетке, что иногда встречается при заболеваниях, подобных фенилкетонурии.

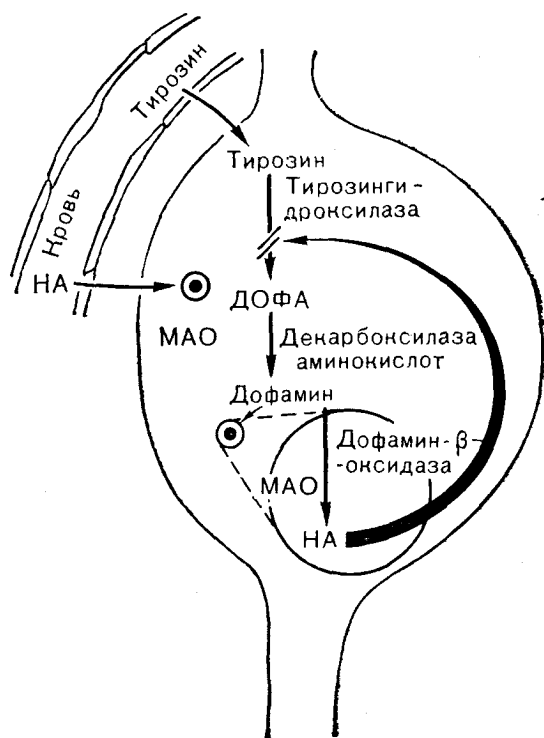




Рис. 3–14. Биосинтез норадреналина в симпатическом нерве (Axelrod J., Kopin I.J. Prog. Brain. Res., 1969, 31, 21).

**НА — норадреналин, MAO — моноаминоксидаза. ДОФА — 3,4-диоксифенилаланин**

В нервной ткани содержится большое количество фермента декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (ДОФА-декарбоксилаза). Его характеризуют высокие  $U_{max}$  и сродство к своему субстрату — ДОФА. В результате на общую скорость синтеза дофамина слабо влияют даже мощные ингибиторы этого фермента. В связи с этим декарбоксилирование ДОФА не ограничивает скорость биосинтеза норадреналина. Хотя  $\alpha$ -метилдофа является конкурентным ингибитором декарбоксилазы, его снижающее артериальное давление действие осуществляется, вероятно, не путем ингибирования этого фермента, а вследствие того, что продукт его метаболизма  $\alpha$ -метилнорадреналин блокирует действие норадреналина на периферические рецепторы [31].

### **СУБКЛЕТОЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЭТАПОВ БИОСИНТЕЗА**

Дальнейший анализ этапов биосинтеза катехоламинов требует краткого рассмотрения субклеточной локализации этих этапов. Имеющиеся в этой области представления применительно к симпатическому нерву иллюстрируются на рис. 3–14. Аналогичное распределение процессов наблюдается и в мозговом слое надпочечников. Обе реакции — гидроксирование тирозина и его декарбоксилирование — быстро протекают в клеточном матриксе под действием ферментов цитоплазмы. Продукт декарбоксилирования — дофамин — активно транспортируется АТФ-зависимым механизмом в цитоплазматические пузырьки или гранулы, содержащие фермент дофамин- $\beta$ -гидроксилазу.

Внутри гранул путем гидроксирования  $\beta$ -углеродного атома дофамин превращается в норадреналин. Фермент  $\beta$ -гидроксилаза, по-видимому, хранится в виде неактивного предшественника, составляя часть крупного нерастворимого белкового комплекса (с молекулярной массой 290000), известного под названием хромогранина А [32]. Под действием АТФ комплекс  $\beta$ -гидроксилазы и хромогранина приобретает растворимость и тем самым активизируется. В этой активной форме он связывается с белком, расположенным на внутрен-

ней поверхности мембраны гранулы, где и образуется норадреналин. Такая компартментализация ферментативных стадий синтеза катехоламинов позволяет поднять ряд интересных вопросов, касающихся регуляторных эффектов норадреналина на процессы своего биосинтеза. Как уже упоминалось, норадреналин служит важным регулятором тирозингидроксилазы – фермента, ограничивающего скорость всего процесса биосинтеза. Можно считать, что норадреналин, образующийся в гранулах, по крайней мере в некоторой степени выделяется в цитозоль, где и оказывает свое ингибиторное действие на присутствующую в цитоплазме тирозингидроксилазу. Можно предположить, что какая-то часть норадреналина поглощается нервными клетками из крови, и в регуляции активности синтеза ДОФА может принимать участие именно этот обратный захват норадреналина.

## **СЕКРЕТОРНЫЙ ПРОЦЕСС В СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВАХ**

Высвобождение норадреналина из симпатических нервов происходит путем экзоцитоза [33, 34]. Этот процесс несколько отличается от аналогичного процесса, свойственного секреторным клеткам, продуцирующим полипептидные и белковые гормоны, тем, что из аксональной области нервной клетки выделяется не содержимое гранул, что наблюдается в клетках, продуцирующих белковый эндокринный секрет, а целиком вся окруженная мембраной гранула с ее содержимым [35]. Такой «тотальный» экзоцитоз предполагает необходимость синтеза нового фермента и компонентов мембраны для возмещения их количества, теряемого в результате секреции. Таким образом, последний этап синтеза норадреналина –  $\beta$ -гидроксилирование – решительно зависит от синтеза белка. Ингибиторы белкового синтеза вызывают резкое прекращение продукции и секреции норадреналина. Вторым следствием такого секреторного процесса является попадание в кровь  $\beta$ -гидроксилазы. В настоящее время получена антисыворотка к изолированному и очищенному ферменту, и радиоиммунологический анализ с использованием этой антисыворотки представляет собой чувствительный метод определения нервосекреторной активности в условиях, когда уровень катехоламинов в крови оказывается ниже возможностей его измерения [35].

Экзоцитоз, по-видимому, находится под непосредственным контролем со стороны нервной системы. Секреторные гранулы с содержащимися в них катехоламинами выделяются в кровь в ответ на электрическое раздражение. При этом об-

наруживается связь с присутствием ацетилхолина и/или входом в клетку ионов кальция и зависимость от энергии, т. е. интактности окислительных процессов или гликолиза. На миграцию секреторных гранул к периферии клетки может влиять сокращение микрофибрилл или микротрубочек. Винбластин и колхицин, известные ингибиторы функций микротрубочек, угнетают выделение катехоламинов. Не вся секреция катехоламинов происходит путем экзоцитоза»

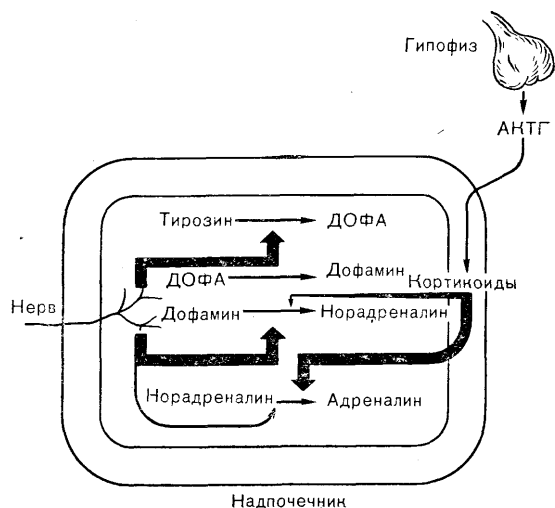


Рис. 3—15. Синтез и регуляция продукции катехоламинов в мозговом слое надпочечников. Образование ДОФА из тирозина под действием тирозингидроксилазы и Превращение дофамина в норадреналин под действием дофамин- $\beta$ -гидроксилазы регулируется главным образом нервными импульсами. Метилирование норадреналина с образованием адреналина под действием фенилэтанол- $N$ -Метилтрансферазы контролируется в основном дгортикоидами (Axelrod J., Weinsilboum R., N. Engl. J. Med., 1972, 287, 237).

Небольшие их количества непрерывно «просачиваются» в кровь, причем в некоторых условиях необычные вещества, такие, как ацетальдегид, которые накапливаются в организме в результате метаболизма алкоголя, могут способствовать выделению катехоламинов без экзоцитоза. Симпатомиметические амины, такие, как тирамин и амфетамин, стимулируют секрецию катехоламинов и тем самым вызывают физиологически важные прессорные эффекты, что сопровождается истощением тканевых запасов катехоламинов. Резерпин также истощает тканевые запасы катехоламинов, но механизм его действия отличается от механизма действия симпатомиметических аминов. Резерпин ингибирует связывание норадрена-

лина с мембранами гранул, и освобожденный норадреналин диффундирует из гранул и метаболизируется в цитоплазме под действием внутринейрональной моноаминоксидазы. Выделяемые в кровь метаболиты биологически инертны и не вызывают периферических прессорных реакций.

## **СТАДИИ, ПРОХОДЯЩИЕ В МОЗГОВОМ СЛОЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Мозговой слой надпочечников и органы Цукеркандля представляют собой специализированные производные симпатической нервной системы. Хотя в мозговом слое надпочечников протекают многие из описанных биосинтетических реакций, в целом биосинтетические и регуляторные стадии в этой ткани некоторыми существенными особенностями отличаются от протекающих в симпатическом нейроне (рис. 3–15). Цитоплазматический фермент фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза, который определяет превращение норадреналина в адреналин (этап 4 на рис. 3–13), содержится почти исключительно в мозговом слое надпочечников и органах Цукеркандля; в других тканях нервной системы он присутствует лишь в незначительных количествах. Адреналин вырабатывается главным образом мозговым слоем надпочечников и вместе с норадреналином составляет основную массу катехоламинов, количество которых колеблется в пределах 5–10 мг/г ткани надпочечника.

Морфологические исследования показали, что норадреналин и адреналин откладываются в разных клетках мозгового слоя надпочечников. Если синтезировать норадреналин способны все клетки мозгового слоя, то метилировать норадреналин с образованием адреналина способны лишь некоторые специфические клетки. Секреторные, или хромаффинные, гранулы, в которых откладываются эти катехоламины в клетках двух разных типов, также обнаруживают различия по скорости седиментации в градиенте плотности. Не известно, чем обусловлено это различие между гранулами, так как они содержат одни и те же белки и фосфолипиды. Катехоламины откладываются в гранулах в виде комплекса, состоящего из белка хромогранина А, фермента дофамин-бета-оксидазы и большого количества адениновых нуклеотидов, преимущественно АТФ, присутствующих в стехиометрических количествах по отношению к катехоламинам. Хотя процессы образования хромаффинных гранул расшифрованы неполностью, некоторые экспериментальные данные свидетельствуют о существовании следующего ряда событий. Считают, что подобно гранулам других белоксекретирующих клеток гранулы хромаффин-

ной ткани образуются в пластинчатом комплексе и на первых этапах содержат хромогранин А, дофамин-бета-гидроксилазу и другие белки, синтезируемые в ШЭР и переносимые в пластинчатый комплекс. Затем, по мере созревания гранул, в них активно транспортируются и концентрируются АТФ и дофамин. Полагают, что кислый АТФ нейтрализует основные амины и тем самым обеспечивает возможность более эффективного их накопления в высококонцентрированной форме. Кроме того, АТФ обеспечивает энергией транспортные процессы и, вероятно, также утилизируется при стимуляции продукции катехоламинов.

## СЕКРЕЦИЯ

Высвобождение секреторных продуктов хромоаффинных клеток происходит путем экзоцитоза. Электронно-микроскопические исследования позволили обнаружить различные морфологические стадии этого процесса (рис. 3-16). Механизм высвобождения включает в себя слияние мембраны гранул с плазматической мембраной и расщепление слившихся мембран. Вследствие этого содержимое гранул высвобождается непосредственно во внеклеточное пространство без предыдущего контакта с цитоплазмой клетки. Мембрана гранулы, освободившись от своего содержимого, втягивается в клетку путем инвагинации и эндоцитоза и разрушается ферментами после фагоцитирования лизосомами.

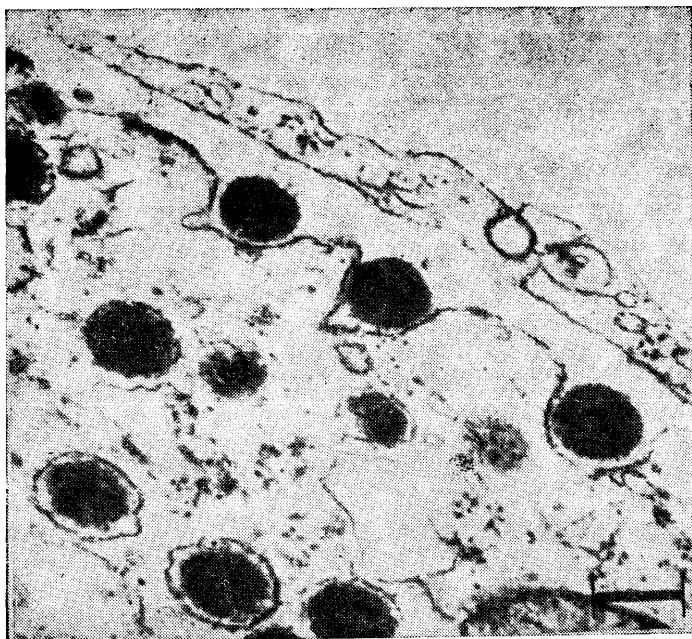


Рис. 3–16. Часть «адреналиновой» клетки из мозгового слоя надпочечников; видны плотные хромаффинные гранулы в цитоплазме и в процессе-экзоцитоза. Электронная микрофотография (по данным Grinszpan-Wmograci [34]).

## РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ И БИОСИНТЕЗА

Непосредственным физиологическим стимулом для высвобождения катехоламинов является ацетилхолин. Стимуляция электрическим разрядом холинергического преганглионарного чревного. нерва, идущего к надпочечнику, приводит к быстрому выбросу содержимого хромаффинных гранул. Ацетилхолин, выделяющийся из преганглионарных окончаний нерва, действует, по-видимому, на наружную поверхность хромаффинной клетки с помощью пока не выясненного механизма. Ацетилхолин не вызывает высвобождения катехоламинов из изолированных хромаффинных гранул.

Важное регуляторное влияние на синтез катехоламинов оказывают и глюкокортикоиды. Эти вещества и АКТГ, действующий путем стимуляции высвобождения глюкокортикоидов, повышают активность ферментов, принимающих участие в синтезе катехоламинов. Гипофизэктомия приводит к значительному снижению активности этих ферментов, которую можно восстановить введением АКТГ или глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды, по-видимому, непосредственно модулируют уровень фермента фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы и тем самым количество адреналина, продуцируемого мозговым слоем надпочечников. Однако уровень тирозингидроксилазы и дофамин-β-гидроксилазы в большей мере зависит от содержания в крови АКТГ, чем глюкокортикоидов. Это позволяет предполагать, что в повышении активности указанных ферментов каким-то образом может участвовать цАМФ, образующийся при действии АКТГ на кору надпочечников. Тесные взаимоотношения метаболических процессов в корковом и мозговом слоях надпочечника оправдываются общими реакциями этих двух эндокринных тканей на физические стрессы. Стресс сопровождается повышением секреции АКТГ и глюкокортикоидов, что в свою очередь способствует продукции адреналина мозговым слоем надпочечников. Таким образом, мозговой слой надпочечников можно рассматривать как один из многих органов-мишеней продуктов коры надпочечников, в которой развиваются изменения при стрессе. Больше того, тесная близость коры и мозгового слоя надпочечников, а также тот факт, что венозный отток из коркового слоя проходит через мозговой, создают анатомическую возможность

попадания в последний высоких концентраций глюкокортикоидов прежде, чем они подвергнутся разведению в общей циркуляции.

## **ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ**

Некоторые стимулы избирательно повышают выделение из мозгового слоя надпочечников либо адреналина, либо норадреналина. По-видимому, это обуславливается избирательной стимуляцией того или другого типа клеток мозгового слоя [36]. Гипогликемия или никотин избирательно стимулирует секрецию адреналина и вызывает соответствующее истощение медуллярных запасов адреналина, тогда как закупорка сонной артерии приводит к появлению надпочечникового секрета, содержащего мало адреналина по отношению к норадреналину. Избирательная секреция отдельных катехоламинов вполне могла бы иметь отношение к функциональной роли того или иного из них, так как биологическая активность этих гормонов характеризуется существенными различиями. Норадреналин, например, вызывает сужение сосудов, тогда как адреналин вызывает расширение их в скелетных мышцах и обладает более выраженным метаболическим действием. Исследование влияния эмоционального стресса на секрецию катехоламинов также свидетельствует о дифференцированной реакции. Как правило, пассивное, напряженное, беспокойное поведение сопровождается повышением секреции адреналина, а агрессивные, враждебные реакции сопровождаются преимущественным усилением секреции норадреналина.

## **МЕТАБОЛИЗМ И ИНАКТИВАЦИЯ**

Катехоламины метаболизируются и инактивируются в одной из трех анатомических структур: 1 – внутри нейрона, секретирующего эти соединения, после того, как они попадут обратно в цитоплазму в ходе процесса, известного под названием обратного захвата; 2 – в эффекторных клетках (мишенях) после оказания своего биологического действия и 3 – в печени после удаления из крови. Первый процесс протекает преимущественно в нейронах головного мозга и в периферической нервной системе. Этот обратный захват служит быстрым и экономичным механизмом; прекращения действия катехоламинов, выступающих в роли местных нейротрансмиттеров. Большая часть поглощаемого таким образом амина вновь проникает в секреторные гранулы и повторно используется нейроном в цикле секреторных процессов. Часть,

амина, не попадающая в гранулы, разрушается в цитоплазме нейрона. Следует отметить, что процесс захвата путем транспорта через мембрану нейрона и хромаффинной гранулы отличается от процесса накопления амина в гранулах. Вещества, препятствующие одному процессу, могут практически не влиять на другой; . Так, резерпин, препятствующий накоплению норадреналина, влияет на захват лишь в минимальной степени, а кокаин и трициклические антидепрессанты (имипрамин, имизин), блокирующие захват, не оказывают видимого влияния на накопление. Для элиминации катехоламинов, выделяемых в кровоток мозговым слоем надпочечников, служат главным образом 2-й и 3-й пути метаболизма. Метаболизм катехоламинов определяется сочетанным действием двух ферментов – моноаминоксидазы и катехол-О-метилтрансферазы. Эти ферменты присутствуют в печени, почках, плазме крови и цитоплазме нейронов. Главными метаболитами норадреналина и адреналина являются ванилилминдальная кислота и метокси-оксифенилгликоль, оба экскретируемые с мочой.

Продуктами биологического метаболизма дофамина, обнаруживаемыми в моче, являются гомованилиновая кислота и метокситирамин. Хотя дополнительные минорные О-метилированные метаболиты адреналина и норадреналина – метанефрин и норметанефрин, образующиеся под действием катехол-О-метилтрансферазы, составляют лишь небольшую фракцию мочевых метаболитов, они лучше и непосредственнее отражают количество выделяемых в кровь биологически активных аминов, чем дезаминированные продукты. Катехоламины, поглощаемые эффекторными клетками, такими, как нейроны и гепатоциты, метаболизируются почти полностью. В моче присутствует лишь очень небольшое количество неизмененных аминов.

## **СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Кора надпочечников служит главным источником глюкокортикоидных и минералокортикоидных стероидных гормонов и в меньшей степени половых стероидных гормонов. Коровое вещество разделяется на три зоны, которые можно различить по морфологическому виду клеток и продуцируемым ими стероидным соединениям. Самый наружный слой коры – клубочковая зона – является местом синтеза минералокортикоидов, из которых наибольшее функциональное значение у человека и крысы имеют соответственно альдостерон и кортикостерон. Клетки средней зоны – пучковой – продуцируют глюкокортикоиды кортизол и кортизон. Самый внутренний слой – сетча-



тая зона — также принимает участие в синтезе глюкокортикоидов и, кроме того, как считают, производит небольшое количество стероидных половых гормонов андрогенов и эстрогенов. Главными источниками стероидных половых гормонов, однако, служат половые железы, и продукции половых гормонов корой надпочечников придают функциональное значение только в необычных условиях, когда на путях биосинтеза в надпочечных железах появляются дефекты ферментов. Функциональное подразделение биосинтетической активности коры надпочечников по анатомическим областям основано на результатах гистологических и гистохимических исследований этой ткани после «удаления» ее специфических стимуляторов. Гипофизэктомия и вызываемое ею отсутствие АКТГ приводят к атрофии пучковой и сетчатой зон, тогда как в клубочковой зоне появляются очень небольшие изменения. В то же время хроническая нагрузка натрием вызывает избирательную атрофию клубочковой зоны. Наоборот, при длительной стимуляции АКТГ или ограничении потребления натрия возникает соответственно гипертрофия пучковой и сетчатой или клубочковой зоны. Как будет показано далее, некоторые специфические ферменты, необходимые для образования минерале- и глюкокортикоидов, обнаруживаются только в специфических зонах коркового слоя надпочечников.

## **СТАДИИ БИОСИНТЕЗА**

Биосинтез стероидных гормонов проходит сложную последовательность контролируемых ферментами этапов (рис. 3–17 [37, 38]). Ближайшим химическим предшественником надпочечниковых стероидов является холестерин, который не только поглощается клетками коры надпочечников из крови, но и образуется внутри этих клеток. Синтез холестерина начинается с ацетил-СоА и проходит через ряд промежуточных продуктов. Точное соотношение поглощенного из крови и образованного в самих клетках холестерина неизвестно, но, по видимому, оба процесса играют существенную роль в обеспечении биосинтеза стероидных гормонов необходимым субстратом. Холестерин, будь то поглощенный из крови или синтезированный в коре надпочечников, накапливается в цитоплазматических липидных каплях (см. раздел, посвященный клеточному пути биосинтеза). Затем в митохондриях холестерин превращается в прегненолон путем образования вначале 20 $\alpha$ -оксихолестерола, потом 20 $\alpha$ , 22-диоксихолестерола и, наконец, расщепления цепи между 20-м и 22-м углеродным

атомом с образованием прегненолона. Считается, что превращение холестерина в прегненолон является ограничивающей скоростью этапом биосинтеза стероидных гормонов и что именно этот этап контролируется стимуляторами надпочечников: АКТГ, калием и ангиотензином II. В отсутствие стимуляторов надпочечники образуют очень мало прегненолона и стероидных гормонов. Прегненолон трансформируется в глюко-, минералокортикоиды и половые гормоны тремя разными ферментативными реакциями. Основной путь, наблюдаемый в пучковой зоне, включает дегидрирование 3|3-гидроксильной группы прегненолона с образованием прегн-5-ен-3,20-диона, который затем подвергается изомеризации в прогестерон. В результате серии гидроксильных превращений прогестерон превращается в 17 $\alpha$ -оксипрогестерон под влиянием системы 17 $\alpha$ -гидроксилазы, а затем в 17 $\alpha$ , 21-диоксипрогестерон (17 $\alpha$ -оксидезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол, соединение S) и, наконец, в кортизол в ходе 11 $\beta$ -гидроксильного превращения (соединение F). У крыс главным глюкокортикоидом, синтезируемым в коре надпочечников, является кортикостерон; небольшое количество кортикостерона продуцируется и в коре надпочечников человека. Путь синтеза кортикостерона идентичен таковому кортизола, за исключением лишь отсутствия этапа 17 $\alpha$ -гидроксильного превращения. Альдостерон образуется из прегненолона в клетках клубочковой зоны путем, отличающимся от пути синтеза кортизола несколькими моментами. Клубочковая зона не содержит 17 $\alpha$ -гидроксилазы и поэтому лишена способности синтезировать кортизол. Вместо него образуется кортикостерон, часть которого под действием 18-гидроксилазы превращается в 18-оксикортикостерон и затем под действием 18-оксистероиддегидрогеназы — в альдостерон. Поскольку 18-оксистероиддегидрогеназа обнаружена только в клубочковой зоне, считается, что и синтез альдостерона ограничен этой зоной.

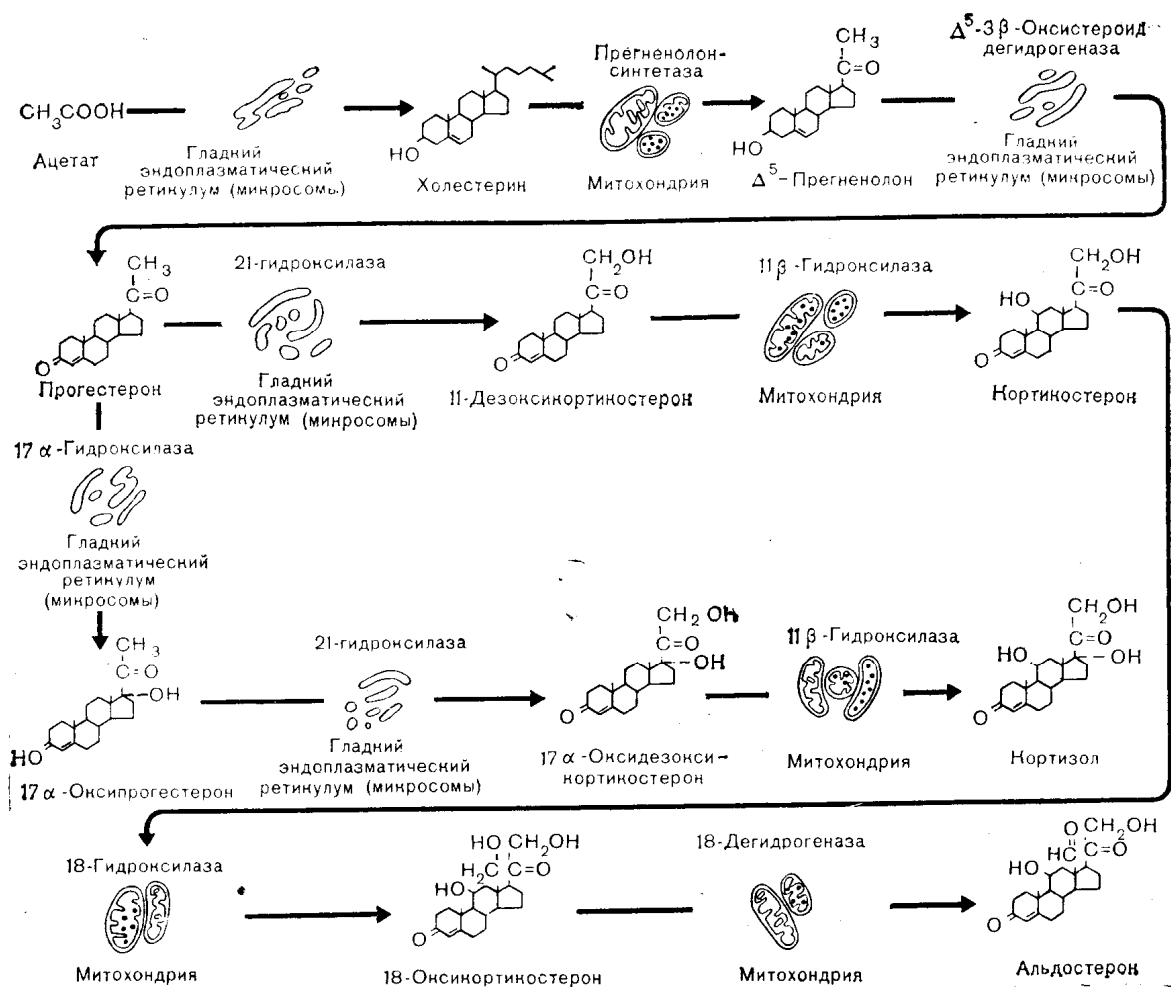


Рис. 3–17. Схематическое изображение внутриклеточного процесса биосинтеза кортикостероидов в надпочечниках. Следует обратить внимание на точку разветвления путей после образования прогестерона, в которой начальное 21-гидроксилирование приводит к образованию минералокортикоидов (кортикостерон, альдостерон), а 17-гидроксилирование — к образованию глюкокортикоидов (кортизол) [Malamed, 39].

Хотя главными физиологически значимыми стероидными гормонами, продуцируемыми корой надпочечников, являются кортизол и альдостерон, эта железа образует и небольшие количества андрогенов и эстрогенов, синтезируемых 3-м путем, в ходе которого 17,20-десмолаза превращает 17-оксипрогненолон и 17 $\alpha$ -окси-ирогестерон в слабые андрогены дегидроэпиандростерон и  $\Delta^4$ -андростендион соответственно. Небольшие количества этих андрогенов превращаются в андрост-4-ен-3,17-дион и тестостерон. По всей вероятности, из тестостерона образуются также небольшие количества эстрогена 17 $\beta$ -эстрадиола.

В норме превращение прегненолона в конечные продукты — кортизол, альдостерон, кортикостерон и дегидроэпиандростерон — происходит столь быстро, что эти продукты (но ни один из интермедиатов) являются единственными, которые накапливаются в количествах, достаточных для обеспечения физиологически значимой секреции.

Различные ферменты, принимающие участие в биосинтезе стероидов, можно разделить на три класса: гидроксилазы и лиазы (отщепляющие боковые цепи), требующие кислорода и НАДФ-Н; дегидрогеназы, которые используют НАД<sup>+</sup> в качестве акцептора водорода и катализируют обратимые реакции; изомеразы, коферменты которых не идентифицированы. Гидроксилазы включают в себя несколько белков; они идентифицированы как ФАД-со держащий флавопротеин, негемовый железопротеин — адрендоксин и протопорфирин, гемопротеин — цитохром P-450.

Источником восстановительной энергии для гидроксирования является НАДФ-Н. В митохондриях и гладком эндоплазматическом ретикулуме, по-видимому, происходят близкие мультикомпонентные реакции гидроксирования. Однако компоненты систем в органеллах обоих типов различаются. В митохондриях для переноса электронов на цитохром С или цитохром P-450 необходим как специфический флавопротеин, так и адрендоксин. В эндоплазматическом ретикулуме главным участником переноса электронов является другой флавопротеин, непосредственно восстанавливающий цитохром С; перенос же электронов на цитохром P-450 облегчается, по-видимому, фосфолипидом.

Следует отметить существование врожденных клинических состояний, обусловленных дефицитом одного или нескольких ферментов, участвующих в реакциях биосинтеза. В этих условиях скорость ограничивающим становится тот этап биосинтетического процесса, который катализируется дефицитным ферментом, причем накапливаются и секретируются в избыточных количествах предшественники (субстраты) замедленной реакции. В настоящее время выяснены следующие клинические формы этих состояний: дефицит 2-гидроксилазы (встречается чаще всего), сочетание дефицита 21-гидроксилазы с дефицитом 18-гидроксилазы, дефицит 11-гидроксилазы и 17-гидроксилазы. Еще две формы являются следствием дефицита либо 3 $\beta$ -оксистероид-дегидрогеназы, либо 18-оксидегидрогеназы. Все эти ферментные блоки приводят к недостаточной продукции и секреции кортизола — наиболее важного регулятора выделения АКГГ по принципу обратной связи. В результате уровень АКГГ в крови резко

повышается и кора надпочечников становится объектом интенсивной стимуляции. Развивается выраженная гиперплазия ее. Продукция стероидов, образующихся проксимальнее заблокированного этапа процесса биосинтеза, увеличивается во много раз и достигает патологического уровня. Например, при недостаточности активности 21-гидроксилазы вследствие дефицита кортизола и альдостерона возникают гипогликемия и потеря соли, а вследствие избыточной продукции слабых андрогенов – дегидроэпиандростерона и  $\Delta^4$ -андростендиона – развивается выраженная вирилизация. Лечение кортизоном или кортизолом приводит к подавлению секреции АКТГ и снижению количества секретируемых надпочечниковых андрогенов.

Некоторые вещества оказывают избирательное ингибиторное действие на ферменты стероидогенеза. Метиранон, 2-метил-1,2-ди-3-пиридил-1-пропанон (SU 4885), снижает или полностью ингибирует 11 $\beta$ -гидроксилазу, что приводит к снижению секреции кортизола и одновременному увеличению секреции дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола вследствие увеличения секреции АКТГ. Доказана большая клиническая польза метирапонового теста на функциональную целостность надпочечниково-гипофизарной оси; адекватное повышение уровня 11-дезоксикортизола в крови или 17-оксистероидных метаболитов в моче после введения этого вещества является веским доказательством сохранения функции как коры надпочечников, так и гипофиза. Аминоглутетимид (2-этил-2-аминофенил глутарамид) тормозит превращение холестерина в 20 $\alpha$ -оксихолестерол; это приводит к накоплению холестерина в коре надпочечников и ингибированию синтеза кортикоидов. Соединение 1,1-дихлор-2-(о-хлорфенил)-2-(р-хлорфенил)-этан (о, р-ДДД) вызывает дегенеративные изменения именно в митохондриях надпочечников, вследствие чего тормозится секреция адренкортикостероидов. Механизм действия этого вещества сводится, по-видимому, к широкому угнетению активности многих ферментов коры надпочечников. Как аминоглутетимид, так и о, р-ДДД с определенным успехом применяются в лечении карциномы коры надпочечников.

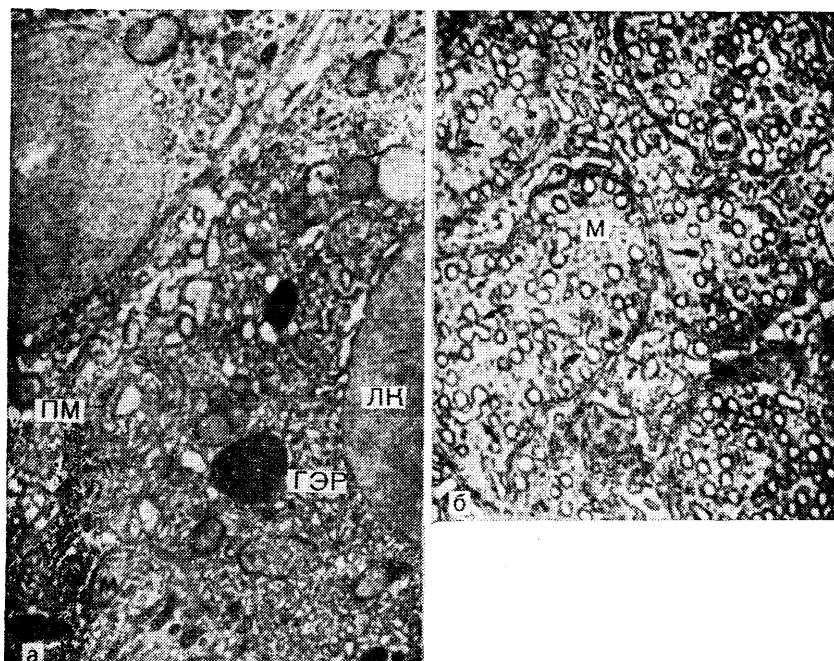


Рис. 3–18. Часть адренокортикальной клетки крысы. а — ЛК — липидная капля; М — митохондрия; ГЭР — гладкий эндоплазматический ретикулум; ПМ — плазматическая мембрана. Следует обратить внимание на скудность шероховатого эндоплазматического ретикулума.  $\times 21\ 000$ ; б — круглые структуры в матриксе митохондрий — это срезы через пузырьки и в некоторых случаях — через трубочки. Стрелками показаны взаимосвязи между трубочками и/или пузырьками (см. рис. 3–19) (Malamed). Электронная микрофотография.  $\times 42\ 700$ .

### СУБКЛЕТОЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЭТАПОВ БИОСИНТЕЗА

Исследование ультраструктуры клеток паренхимы коры надпочечников млекопитающих выявило три четкие особенности, свойственные этому органу и некоторым другим стероидпродуцирующим клеткам, таким, как интерстициальные клетки яичников и семенников (рис. 3–18) [39]. Этими особенностями являются: 1—присутствие широкой сети гладкого эндоплазматического ретикулума без прикрепленных к нему рибосом и практически отсутствие ШЭР; 2 — присутствие большого количества липидных капель; 3 — присутствие высокоспециализированных и характерных митохондрий, структурно отличающихся от митохондрий других клеток тем, что они содержат трубчатые, пальцевидные инвагинации в складках внутренней мембраны (кристах) (рис. 3–19) Эти ультраструктурные особенности соответствуют особенностям биосинтеза стероидных гормонов в клетках коры надпочечников. Ферментативные этапы биосинтеза стероидов в клетке лока-

лизуются внутри мембран гладкого эндоплазматического ретикулума и митохондрий. Липидные капли содержат холестерин — сырой материал для синтеза стероидов; внутри каплей заключено 75% общего количества холестерина в клетке, 8% находится в гладком эндоплазматическом ретикулуме, а остальное — в митохондриях.

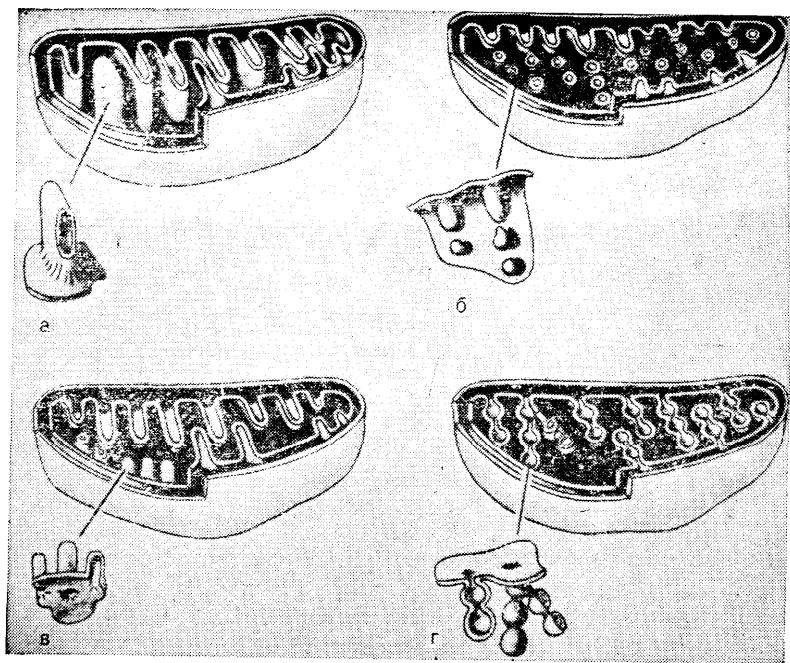


Рис. 3—19. Предполагаемое строение митохондрий клеток коры надпочечников. Рисунки выполнены на основе электронно-микроскопической картины поперечных срезов адренокортикальных клеток (см. рис. 3—186) (Malamed [39]).

Относительная скудность рибосом отражает тот факт, что ферменты, участвующие в отдельных реакциях биосинтеза гормонов, стабильны, не покидают клетку и обладают длительным периодом полужизни в клетке. Эта особенность клеток коры надпочечников резко отличает их от клеток, секретирующих белковые гормоны, и, например, от клеток мозгового слоя надпочечников, в котором ключевой фермент синтеза катехоламинов —  $\beta$ -гидроксиллаза — секретируется из клетки. В клетках, богатых рибосомами и ШЭР, кругооборот белков происходит с высокой скоростью и соответственно требуется большая скорость синтеза белка, чтобы возместить потери его в результате секреции во внеклеточное пространство.

Исследования с фракционированием клеток и применением цитохимической идентификации отдельных процессов способ-

ствовали выяснению локализации ферментов биосинтеза в тех или иных субклеточных пространствах (см. рис. 3–17). Необходимо учитывать, однако, возможность получения артефактов в связи с неспецифической адсорбцией ферментов на субклеточных фракциях. Ионы ацетата полимеризуются в холестерин из ацетил-СоА в гладком эндоплазматическом ретикулуме. У животных некоторых видов определенные количества холестерина поступают в клетку и из плазмы крови. Последующие реакции протекают в митохондриях, где холестерин превращается в прегненолон. Прегненолон покидает митохондрию и вновь проникает в гладкий эндоплазматический ретикулум, в котором образуется прогестерон и, следуя по глюкокортикоидному пути, далее гидроксилируется в 17-м и 21-м положениях, образуя 17-окси-дезоксикортикостерон (11-дезоксикортизол). Последний этап—11-гидроксирование — происходит в митохондриях. Образование минералокортикоидов несколько отличается от образования глюкокортикоидов. Оба эти пути расходятся на стадиях после образования прогестерона. Альдостерон синтезируется за счет 21-гидроксирования прогестерона в гладком эндоплазматическом ретикулуме, вслед за чем происходят 11-, 18-гидроксирование и, наконец, превращение под действием 18-дегидрогеназы; все эти процессы протекают в митохондриях (см. рис. 3–17).

Тесное сопряжение ферментативных реакций, протекающих в митохондриях и гладком эндоплазматическом ретикулуме, подтверждается ультраструктурными наблюдениями, свидетельствующими о близком соседстве митохондрий, эндоплазматического ретикулума и липидных капель. Высокая складчатость и трубчатая структура митохондриальных и ретикулярных мембран создает большую поверхность, на которой могут разворачиваться ферментативные процессы.

Если схема, приведенная на рис. 3–17, верна, то внутриклеточная локализация стероидогенеза трижды перемещается из гладкого эндоплазматического ретикулума в митохондрию. Это предполагает перемещение субстратов или мембран органелл или тех и других вместе. Клеточные и молекулярные механизмы, направляющие эту серию внутриклеточных транслокаций, точно не известны.

Транспорт прегненолона из митохондрий в эндоплазматический ретикулум зависит не от связывания с белками цитозоля, а скорее от сильной ассоциации с какими-то молекулами в эндоплазматическом ретикулуме. Это обеспечивает в равновесных условиях высокую концентрацию прегненолона в эндоплазматическом ретикулуме по сравнению с его концен-



трацией в цитозоле. Такой перенос в эндоплазматический ретикулум поддерживает разницу концентраций между митохондриями и цитозолем, что, по-видимому, и обеспечивает постоянную диффузию из митохондрий.

Очертить морфологию пути секреции стероидных гормонов в клетках коры надпочечников не представляется возможным. Не удастся точно идентифицировать дискретные секреторные гранулы или пузырьки. Одной из причин отсутствия сведений по этому вопросу является накопление лишь очень малого количества стероидных гормонов перед их выделением из железы. Морфологическое следствие такого отсутствия отложения гормонов заключается в том, что в клетках коры надпочечников присутствует, вероятно, очень мало органелл (гранул, пузырьков), в которых обычно хранятся внутриклеточные запасы веществ. Возможно, однако, что какая-то часть липидных капель, в избытке присутствующих в клетке, содержит стероидные гормоны, высвобождающиеся из клетки путем экзоцитоза.

## **РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ**

Регуляция функции коры надпочечников будет рассмотрена на примере некоторых сторон контроля за секрецией и синтезом кортизола.

Наиболее важным, если не единственным, физиологическим регулятором продукции кортизола является АКТГ [40, 41]. Длительное повышение уровня АКТГ в крови, наблюдаемое при некоторых опухолях гипофиза или других, не гипофизарных, опухолях с эктопической продукцией АКТГ, сопровождается гиперплазией надпочечников и гиперкортицизмом. Напротив, гипопизэктомия приводит к атрофии надпочечников, особенно пучковой и сетчатой зон. Синтез и секреция АКТГ в свою очередь регулируются уровнем кортизола в крови путем замыкания ингибиторной петли обратной связи непосредственно на аденогипофизе. Полагают, что кортизол может действовать также на гипоталамические и другие мозговые центры, регулируя продукцию кортикотропин-рилизинг фактора, но убедительных доказательств существования такого регуляторного пути пока не получено. Несомненно, однако, что влияние ЦНС является важной детерминантой высвобождения АКТГ. Разнообразные стрессы, такие, как гипогликемия, тяжелая травма и болезни, а также эмоциональные стрессы, стимулируют секрецию АКТГ, несмотря на присутствие в крови таких уровней кортизола, которые в норме оказывают ингибиторное действие. Основной регулятор

секреции АКТГ и, следовательно, продукции кортизола, по всей вероятности, действительно образуется в головном мозге. Уже много лет известно, что секреция АКТГ и кортизола обнаруживает суточные ритмы, определяемые «биологическими часами», расположенными в головном мозге и подчиняющимися конкретным циклам свет – темнота и/или бодрствование – сон [42, 43]. У здоровых людей, бодрствующих днем и спящих ночью, максимальная скорость секреции приходится на период между полночью и рассветом, а минимальная регистрируется после полудня и ранним вечером. Примерно 80–90% общей суточной секреции кортизола приходится на период между 4 и 6 ч утра. В интервале между этими периодами железа остается в спокойном состоянии. Подробные исследования характера секреции у здоровых людей, проводимые путем анализа проб крови, отбираемых в течение 24 ч с частыми интервалами, обнаружили существование нерегулярных выбросов

АКТГ и кортизола, разделенных промежутками полного отсутствия секреции [44]. Такая эпизодическая секреция, по-видимому, вообще характерна для гормонов передней доли гипофиза, поскольку СТГ, пролактин, ЛГ и ФСГ также секретируются «вспышками». Причины и физиологическая значимость такого нерегулярного характера секреции не известны. Эта нерегулярность не определяется соответствующими колебаниями уровня содержания в крови тех или иных гормонов, продукция которых контролируется гипофизарными гормонами, но накладывается на гораздо более широкие во времени колебания, реципрокно связанные с уровнем в крови продуктов, выделяемых органами-мишенями.

Влияние АКТГ на секрецию кортизола надпочечниками проявляется быстро [41]. Повышение уровня кортизола в крови отмечается уже в пределах 2–3 мин после введения АКТГ человеку или экспериментальному животному. Поскольку клетки коры надпочечников содержат мало депонированного кортизола, эти быстрые эффекты АКТГ предполагают повышение скорости биосинтеза стероидов, а не ускорение секреции уже готового гормона. Такое быстрое действие должно сказываться на реакциях, происходящих до гидроксирования и отщепления боковой цепи холестерина или во время этих процессов и обуславливающих образование прегненолона, поскольку именно этот этап идентифицирован в качестве скорости ограничивающего в процессе биосинтеза стероидов.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АКТГ

Считают, что в клеточных механизмах, с помощью которых АКТГ влияет на высвобождение и синтез кортизола и других стероидных гормонов коры надпочечников, участвует активация связанной с клеточной мембраной аденилатциклазы, подобно тому, что наблюдается при активации секреторных и клеточных процессов во многих других тканях [41]. АКТГ специфически и с высоким сродством связывается с рецепторами, расположенными на плазматической мембране клеток коры надпочечников, что приводит к активации аденилатциклазы и образованию цАМФ. Последующие молекулярные реакции менее выяснены, но, по всей вероятности, цАМФ обуславливает фосфорилирование одной или более протеинкиназ, тем самым переводя их из неактивных комплексов в форму активных каталитических субъединиц, которые в свою очередь фосфорилируют и, следовательно, активируют ферменты, принимающие участие в процессах биосинтеза стероидов. Точная природа последних стадий в серии происходящих реакций не известна, и модели, изображающие эти реакции, в настоящее время следует считать лишь предположительными. Одна такая модель представлена на рис. 3–20. Эта схема предусматривает возможность двух, не противоречащих имеющимся сведениям, реакций, с помощью которых фосфорилированные протеинкиназы контролируют (активируют) ранние стадии синтеза стероидов. Одна из них предполагает повышение внутримитохондриального связывания холестерина и цитохрома P-450, что является важным этапом ферментативного гидроксирования и отщепления боковой цепи холестерина с образованием прегненолона вследствие активации гипотетического лабильного интермедиата (холестерин-P-450).

Другой реакцией, которая могла бы контролироваться активированной протеинкиназой, является фосфорилирование и последующая активация цитоплазматического фермента холестеринэстеразы, которая расщепляет эфир холестерина с образованием свободного холестерина. Эти предполагаемые объекты действия протеинкиназ соответствуют данным, полученным при кинетическом анализе скорости реакций на различных стадиях биосинтеза стероидов и показавшим, что скорость ограничивающим этапом является превращение холестерина в прегненолон.

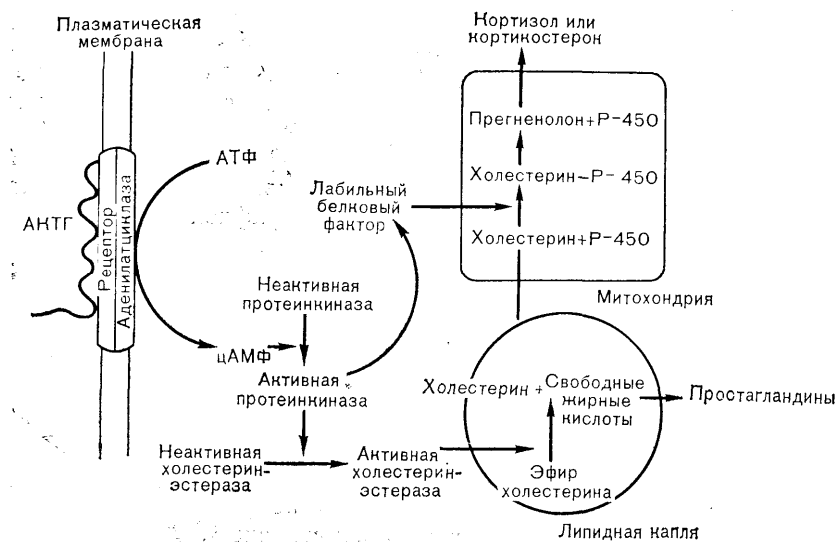


Рис. 3-20. Предполагаемый механизм действия АКТГ на клетку коры надпочечника. Согласно этой модели, АКТГ не проникает в клетку, а стимулирует продукцию второго медиатора—цАМФ—путем активации связанной с рецептором аденилатциклазы в плазматической мембране. Холестерин может образовываться в гладких микросомах до проникновения в липидные капли (см. рис. 3-19) (Simpson E.R. и соавт., J. Biol. Chem., 1978, 235, 3135),

## ВИТАМИН D: БИОГЕНЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ

В начале века впервые был обнаружен и назван витамином D жирорастворимый фактор, содержащийся в печеночной ткани животных и рыб и обладающий способностью излечивать рахит. Позднее было показано, что аналогичный антирахитический фактор может образовываться в коже млекопитающих и в некоторых растениях (зерновые, бобовые) под влиянием ультрафиолетовых лучей [45, 46]. Это открытие означало, что данный фактор не является витамином в строгом смысле, поскольку он вырабатывается в коже и переносится кровью к объектам своего действия в отдаленных тканях-мишенях, что является характерной особенностью гормонов. Таким образом, витамин D представляет собой и витамин, если он поступает в организм извне, и гормон, если он образуется в коже под действием ультрафиолетовых лучей.

## ХИМИЯ

Исследования, проведенные до 30-х годов, привели к выяснению структуры витаминов D<sub>3</sub> (холекальциферол) и D<sub>2</sub> (эргокальциферол), которые представляют собой 9,10-секо-

производные 7-дегидрохолестерина (холеста- $\Delta^{5,7}$ -диена) и эргостерола (эргоста- $\Delta^{5,7}$ -диена), соответственно [47, 48]. Витамин D<sub>3</sub>—это именно та форма витамина, которая образуется в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей и депонируется в печени, а витамин D<sub>2</sub> образуется при облучении растительных стеролов.

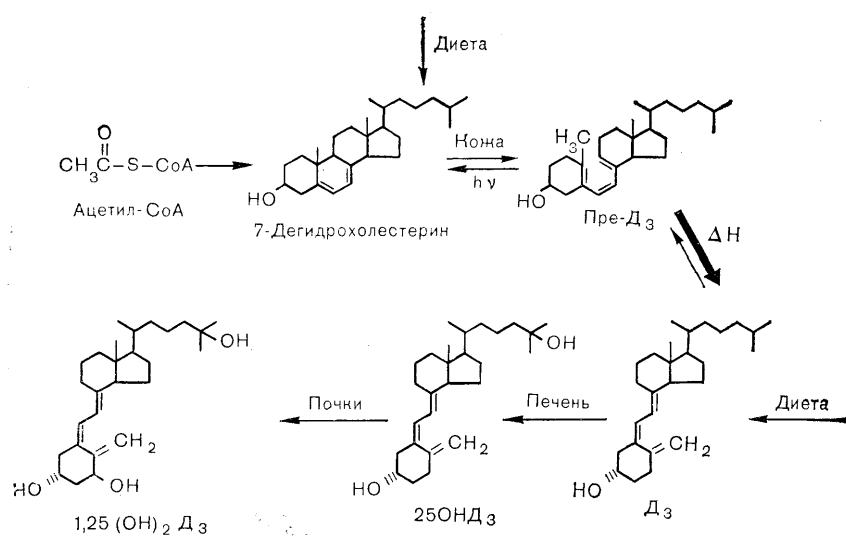
Интенсивные исследования, проведенные в течение последних 20 лет, позволили расшифровать процесс биосинтеза, включающий последовательное гидроксирование, которое превращает неактивные стероловые предшественники в активную форму витамина D — 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] [49–51].

## **ЭТАПЫ БИОСИНТЕЗА: ФОТОБИОГЕНЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ**

Схема стадий биосинтеза витамина D<sub>3</sub> (холекальциферол) приведена на рис. 3–21. Субстратом синтеза 7-дегидрохолестерина — «провитамина» служит ацетил-СoА. Ультрафиолетовый фотолиз провитамина приводит к образованию 6,7-цис изомера, называемого «провитамин D<sub>3</sub>» (преD<sub>3</sub>). Этот изомер под действием температуры превращается в коже в витамин D<sub>3</sub>. Аналогичная группа реакций наблюдается и при образовании витамина D<sub>2</sub> (эргокальциферол) из провитамина эргостерола. Витамины B<sub>3</sub> и D<sub>a</sub> затем транспортируются на специфических, связывающих витамин D, белках плазмы в печень, где карбоксилируются по 25-му углеродному атому (C-25) с образованием одного из главных циркулирующих в крови метаболитов — 25-оксивитамина D (25-OHD). Хотя именно печень является главным местом 25-гидроксилирования витамина D, однако в некоторой степени оно происходит и в других органах. Витамин D<sub>3</sub> 25-гидроксилаза локализуется в микросомах печени (и других органов), причем ферментативная реакция в качестве кофакторов требует восстановленного НАДФ и молекулярного кислорода. В физиологических концентрациях ни витамин D, ни 25-OHD не способны стимулировать транспорт кальция в кишечнике или мобилизацию кальция из костей.

Конечной активной формой витамина является 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Этот дважды гидроксированный метаболит образуется в почках путем гидроксирования 25-OHD, синтезируемого в печени и транспортируемого белковыми переносчиками плазмы в почки. Считается, что почки являются главным, если не единственным местом локализации 1 $\alpha$ -гидроксилазы 25-OHD. В отличие от 25-гидроксилазы витамина D, которая присутствует в печеночных микросомах, 1 $\alpha$ -

гидроксилаза 25-ОНД локализуется в митохондриях почечных клеток, и реакция гидроксилирования требует присутствия НАДФ-Н, молекулярного кислорода и ионов магния. Кроме того, этот фермент представляет собой оксидазу со смешанными функциями, зависящую от цитохрома Р-450. 1,25(ОН)<sub>2</sub>D транспортируется белками-переносчиками плазмы в специфические клетки-мишени кишечника и скелета, где и оказывает свое биологическое действие. О точной природе белков плазмы, участвующих в транспорте витамина D и его метаболитов, известно мало. По-видимому, они являются α-глобулинами, но не ясно, один или несколько белков выполняют эту транспортную функцию.



**Рис. 3—21.** Начальные этапы биосинтеза витамина D. 7-Дегидрохолестерин (провитамин D), образуемый из ацетил-СоА, накапливается в коже, где в ответ на солнечное или ультрафиолетовое излучение вследствие фотометаболизма превращается в витамин В<sub>3</sub> (холекальциферол) через промежуточные стадии, включающие образование превитамина D.

Механизм действия 1,25(ОН)<sub>2</sub>D, очевидно, сходен с механизмом действия надпочечниковых и половых стероидов тем, что в нем участвует связывание дигидроксилированного витамина с цитозольными рецепторными белками. Витаминорецепторный комплекс затем транслоцируется в ядро, в котором он стимулирует синтез РНК и в результате синтез связывающих и/или транспортирующих кальций белков. Современные данные убедительно свидетельствуют о том, что 1,25(ОН)<sub>2</sub>D является конечной активной формой витамина и что она представляет собой конечный продукт последова-

тельных реакций гидроксилирования. Через несколько часов после введения животным меченого  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , когда уже отчетливо виден транспорт кальция в кишечнике и скелете, большую часть меченого вещества удается обнаружить в неизмененном виде; это свидетельствует о том, что для проявления биологической активности дальнейший метаболизм не требуется. Некоторые исследователи, однако, в экстрактах кишечника идентифицировали небольшие количества трижды гидроксилированного метаболита —  $1,24,25$ -триоксивитамина D, — причем кишечник содержит, по-видимому, и фермент, способный гидроксилировать  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в  $24$ -м положении. Таким образом, возможно, хотя и не доказано, что определенная часть биологической активности  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в кишечнике обусловлена его гидроксилированием в  $1,24,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Помимо уже описанных реакций гидроксилирования, в почках и, вероятно, в других тканях присутствуют активности, гидроксилирующие  $25\text{-OHD}$  в  $24$ -м положении, что приводит к образованию  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Биологические эффекты этого особого дважды гидроксилированного метаболита выяснены неполностью. По крайней мере, одна из его функций могла бы заключаться в ингибировании секреции паратиреоидного гормона (см. далее).

Бiosинтетический путь образования биологически активного витамина D через последовательные реакции гидроксилирования отличается от пути образования стероидных гормонов надпочечников по крайней мере одним интересным аспектом. Все ферментативные стадии, необходимые для гидроксилирования и синтеза стероидных гормонов надпочечников, происходят в одном и том же органе — коре надпочечников, и в одной и той же клетке коры, хотя и в разных субклеточных органеллах. В отличие от этого, различные этапы гидроксилирования на пути синтеза ди- и тригидроксилированных метаболитов витамина D происходят по крайней мере в трех разных органах (кожа, печень и почки), что делает необходимым существование высоко избирательных процессов захвата, ферментативной модификации и выделения метаболитов, равно как и транспорта промежуточных метаболитов из органа в орган через кровоток. Факт столь разительного отличия путей биосинтеза, происходящего в ходе последовательного гидроксилирования этих двух видов стероидных гормонов безусловно интересен. Хотя причины таких различий не известны, можно было бы предположить, что они связаны с эволюцией механизма, обеспечивающего существование множества пунктов, в которых происходит регуляция образования активной формы витамина D.

## РЕГУЛЯЦИЯ

Главная регулируемая стадия биосинтеза витамина D локализуется на уровне превращения 25-OHD в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  под влиянием  $1\alpha$ -гидроксилазы 25-OHD в почках. Биосинтез витамина может в какой-то степени регулироваться и на уровне 25-гидроксилирования в печени, а также на уровне превращения провитамина D в витамин D в коже, но общее значение этих регуляторных этапов не выяснено.

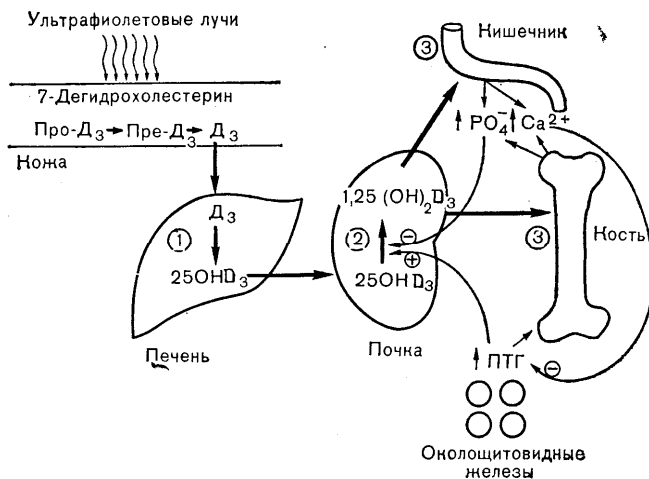


Рис. 3–22. Схематическое изображение предполагаемых пунктов регуляции в процессе метаболизма витамина D.

1 — 25-гидроксилирование в печени; 2 — 1-гидроксилирование в почках: паратиреоидный гормон стимулирует, а гиперфосфатемия подавляет превращение 25-оксивитамина D<sub>3</sub> в 1,25-диоксивитамина D<sub>3</sub>; 3 — действие 1,25-диоксивитамина D<sub>3</sub> на цитозольные рецепторы в кишечнике и кости — главных органах-мишенях (Haber J.F., Mahaffey J.E., Ann. Rev. Med., 1978, 29, 327).

С физиологической точки зрения важно, что активность почечной  $1\alpha$ -гидроксилазы 25-OHD находится в обратной зависимости от уровня ионизированного кальция во внеклеточной жидкости. Так, снижение уровня ионизированного кальция в плазме приводит к усилению образования  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  из его предшественника 25-OHD и, наоборот, повышение уровня кальция подавляет образование дигидроксилированного метаболита. В первом случае всасывание кальция в кишечнике и резорбция его из скелета стимулируются, тогда как во втором случае эти процессы тормозятся и, таким образом, происходит обратный сдвиг уровня кальция во вне-



клеточной жидкости в направлении его нормализации. Однако кальций, вероятно, изменяет активность  $1\alpha$ -гидроксилазы не непосредственно. Он осуществляет свое влияние опосредованно путем регуляции высвобождения паратиреоидного гормона в кровь, а паратиреоидный гормон уже действует на почки, регулируя степень гидроксилирования в 1-м положении (рис. 3-22). По-видимому, это действие паратиреоидного гормона на процесс 1-гидроксилирования также не прямое, а опосредуется влиянием гормона на трансмембранные потоки фосфатного иона в клетках почечных канальцев. Активность  $1\alpha$ -гидроксилазы, очевидно, непосредственно зависит от окружающей концентрации фосфатного иона; гипофосфатемия стимулирует, а гиперфосфатемия угнетает образование  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

Помимо фосфатных ионов, оказывающих сильное влияние на скорость образования  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , другие факторы могут регулировать или модулировать активность  $1\alpha$ -гидроксилазы и в результате—количество  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , продуцируемое почками. К таким факторам относятся пролактин, половые стероиды, глюкокортикоиды и инсулин. Относительное значение этих гормонов в регуляции биосинтеза витамина D в настоящее время не известно, по возможности участия некоторых гормонов гипофиза половых желез и поджелудочной железы в регуляции биосинтеза и метаболизма витамина D открывает новые интересные области исследования сложных взаимоотношений гормональных эффектов в регуляции метаболизма кальция в костях скелета.

## **Глава 4. ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ: РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ БЕЛКОВЫМИ, ТИРЕОИДНЫМИ И СТЕРОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ**

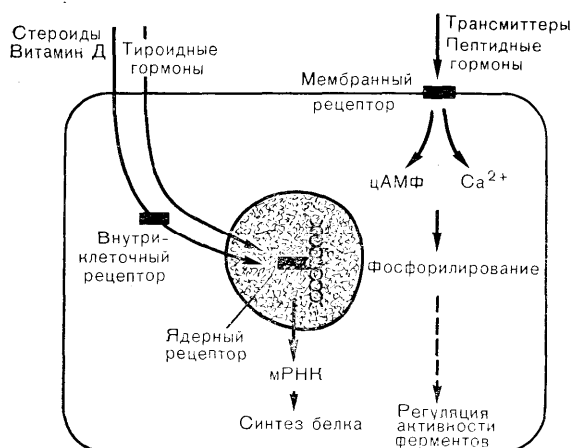
К. ДЖ. КЭТТ (К. J. CATT), М. Л. ДЮФО (M. L. DUFAU)

### **ВВЕДЕНИЕ: ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ**

Все формы биологической регуляции основаны на взаимодействии между комплементарными молекулами, приводящем к изменению свойств и функции одного или обоих лигандов. Этот тип-передачи молекулярной информации в законченном

виде используется рецепторами гормонов и регуляторными ферментами – системами, обладающими многими общими чертами. Действительно, большинство «рецепторов» гормонов и транмиттеров непосредственно или косвенно сопряжено с ферментными белками, усиливающими эффект связывания лиганда путем передачи его на последующие метаболические и биосинтетические этапы. В самом простом смысле, гемоглобин выполняет роль рецептора кислорода и служит одним из многих связывающих и/или транспортных белков, обеспечивающих распределение небольших молекул в организме. В плазме обнаружено огромное число связывающих белков для циркулирующих лигандов, в том числе стероидные и тиреоидные гормоны, а также металлы, липиды и витамины. Связывание лигандов с такими белками, как правило, не изменяет активности молекул носителя, которые служат главным образом резервуаром, а иногда средством транспорта гормональных и других лигандов. Такие связывающие белки поэтому аналогичны рецепторам только по своим «распознавательным» свойствам.

Особенностью клеточных рецепторов гормонов, если не считать их локализации в чувствительных к гормонам тканях, является способность связывать природные или синтетические гормональные лиганды с высокой специфичностью и активировать реакции, опосредуемые и детерминированные эффекторными системами клетки-мишени. Способность распознавать и активировать означает, что для перевода внешних сигналов в реакции клетки-мишени рецепторная молекула должна обладать двумя отдельными участками или конформациями. Существование таких связывающих и активирующих доменов в рецепторных белках доказывается данными исследования разнообразных гормональных рецепторов, расположенных как в цитоплазме, так и на плазматической мембране клеток-мишеней.



**Рис. 4—1. Общие механизмы действия гормонов на клетки-мишени.**

## **КЛАССЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ И ДОМЕНЫ ГОРМОНАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ**

Эволюция механизмов гормонального контроля в многоклеточных организмах обусловила развитие двух четко определенных регуляторных систем, интегрирующих функции клеток-мишеней эндокринных воздействий (рис. 4—1). Более широко распространена система, контролируемая стероидными гормонами, которые регулируют ферменты, определяющие метаболическую и секреторную активность огромного числа периферических тканей. Эти относительно неполярные и гидрофобные гормоны секретируются надпочечниками и половыми железами и разносятся кровью в связанном с белками плазмы виде, чтобы сохранять эффективную концентрацию свободного стероида во внеклеточной жидкости. Свободные стероиды, по-видимому, диффундируют во все клетки, но оказывают свое метаболическое действие только на ткани-мишени, обладающие специфическими внутриклеточными связывающими белками. Эти внутриклеточные рецепторы в свою очередь опосредуют влияние стероида на ядерные процессы, определяющие синтез белка. В некоторых клетках эффекты стероидов проявляются синтезом регуляторных ферментов, контролирующих метаболические реакции, что подтверждается действием кортикостероидов на углеводный и белковый обмен. В других, более специализированных, тканях стероиды ответственны за клеточную дифференцировку и образование специфических белков, высвобождаемых в кровь или утилизируемых местно для вторичных процессов, что наблюдается в репродуктивных тканях, находящихся под контролем половых стероидов. Как правило, стероиды надпочечников индуцируют образование ферментов, контролирующих внутриклеточные метаболические функции, тогда как половые стероиды стимулируют также синтез белков, секретируемых клеткой-мишенью и участвующих в механизме размножения. Эти две крайности значительно перекрываются, и многие эффекты половых стероидов оказываются связанными с регуляцией внутриклеточных метаболических процессов в периферических тканях-мишенях. Анализ действия половых стероидов, таких, как эстрадиол и прогестерон, на синтез белков яйцеводов, в том числе на овальбумин и авидин, привел к существенно-

му прогрессу в понимании молекулярной биологии эффектов стероидных гормонов.

Свойства и действия тиреоидных гормонов во многих отношениях аналогичны таковым стероидов, несмотря на их очевидное сходство с пептидными гормонами и аминокислотными трансмиттерами. Тиреоидные гормоны, например, обладают липофильными свойствами, что более характерно для стероидов, чем для пептидных гормонов с их гидрофильной природой. Подобно этому, тиреоидные гормоны в крови в основном связаны со специфическими белками плазмы и диффундируют в свои клетки-мишени через небольшой пул свободного внеклеточного гормона. Тиреоидные гормоны также действуют путем связывания с внутриклеточными рецепторами и, подобно стероидам, оказывают в основном свое действие путем регуляции ядерных процессов, что приводит к изменению биосинтетической и метаболической активности клетки-мишени [2].

В отличие от преимущественно ядерных эффектов стероидных и тиреоидных гормонов, действие пептидных гормонов опосредовано рецепторами клеточной поверхности, регулирующими ферментные системы плазматической мембраны и цитоплазмы. Это справедливо и в отношении простых трансмиттерных молекул, таких, как катехоламины и ацетилхолин, и в отношении многих пептидных, белковых и гликопротеиновых гормонов. Такие молекулы взаимодействуют со специальными участками плазматической мембраны, которые распознают и связывают регуляторные лиганды [3]. Специфическое связывание с этими рецепторами клеточной поверхности изменяет активность связанных с мембраной эффекторных ферментов, которые, контролируя мембранные и/или цитоплазматические процессы, опосредуют тем самым острые и долговременные изменения функции клетки-мишени. В некоторых тканях-мишенях, таких, как зависимые от гипофиза периферические эндокринные органы (надпочечники, щитовидная и половые железы), от действия пептидных гормонов зависит сохранение клеточной дифференцировки и функции. В этом смысле, тропные гормоны гипофиза (АКТГ, ТТГ, ФСГ) обладают некоторым функциональным сходством с половыми стероидами, поддерживающими дифференцированное состояние и секреторную активность гормонзависимых клеток-мишеней. Другие пептидные гормоны, такие, как инсулин, пролактин и СТГ, по своей функции больше напоминают стероидные гормоны надпочечников, так как вызывают быстрые и долговременные изменения метаболических процессов, а не обеспечивают дифференцировку клеток-мишеней.

Приведенные обобщения относительно метаболических эффектов стероидных, тиреоидных и пептидных гормонов, удобны для широкой функциональной классификации гормональных эффектов, но не следует упускать из виду областей перекрывания биохимических функций этих разных классов лигандов. По существу гормоны представляют собой циркулирующие «сигналы» или информационные посылки, которые, будучи узнанными и связанными соответствующими поверхностными или внутриклеточными рецепторами, вызывают запрограммированные реакции своих клеток-мишеней. Проводить общее различие между стероидными и тиреоидными гормонами, с одной стороны, и пептидными гормонами, с другой, как регуляторами «ядерных» и «цитоплазматических» процессов соответственно удобно для дифференцирования крайних особенностей действия этих лигандов. В то же время известно, что стероидные и тиреоидные гормоны оказывают и вне-ядерное действие, а некоторые пептидные гормоны влияют, по-видимому, и на экспрессию генов. В связи с этим с позиций способности регулировать метаболическую активность клетки и вызывать функциональные реакции на стимуляцию, два общих класса гормонов не имеют абсолютных различий.

## **РЕЦЕПТОРЫ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ**

Пептидные гормоны и молекулы трансммиттеров оказывают свое действие на клетки-мишени, связываясь прежде всего со специфическими, обладающими высоким сродством, рецепторными участками на плазматической мембране. Существование таких рецепторов обнаружено прямыми исследованиями по связыванию радиоактивных лигандов в огромном числе клеток-мишеней пептидных гормонов и нейротрансммиттеров. В некоторых тканях насыщенность специфических связывающих мест меченым гормоном коррелирует с активацией характерных для клеток-мишеней реакций, что указывает на биологическую значимость таких мест в качестве рецепторов гормонов. В других тканях пептидные рецепторы идентифицированы условно только по высокому сродству и специфичности связывания биологически активных форм гормональных гомологов. Применение конкурентных антагонистов (если они существуют), блокирующих как связывание гормона, так и последующую реакцию клетки-мишени, позволило получить дополнительные доказательства биологической значимости нескольких гормональных рецепторов. Некоторые рецепторные места, например для ацетилхолина и катехоламинов, охаракте-

ризованы с помощью меченых антагонистов. Относительно низкое сродство ацетилхолиновых рецепторов к холинергическим лигандам или низкая концентрация специфических  $\beta$ -адренергических мест на клетках-мишенях создают трудности для характеристики этих рецепторов путем исследований с применением меченых агонистов.



Рис. 4–2. Концепция, предложенная Sutherland, согласно которой гормону отводят роль первого медиатора, а цАМФ (или другим веществам) — второго (внутриклеточного) медиатора, с помощью которого осуществляется действие пептидных гормонов (Sutherland, Robison [4] в модификации).

Мнение о клеточной мембране как о месте действия пептидных гормонов сформировалось на основании наблюдений Sutherland, согласно которым взаимодействие катехоламинов с плазматической мембраной эритроцитов голубя приводит к активации аденилатциклазы [4]. После этого было показано, что многие пептидные гормоны связываются с рецепторами плазматической мембраны и влияют на локализованную в ней активность, такие, как аденилатциклаза или механизмы ионного транспорта (рис. 4–2). О поверхностной локализации рецепторов пептидных гормонов свидетельствует и тот факт, что кратковременное воздействие гормона вызывает длительную реакцию клеток-мишеней, которую можно отнести за счет связанного гормона, а также способность специфических антисывороток быстро прекращать действие пептидных гормонов *in vitro*. Известно также, что ферменты или другие агенты, влияющие на мембранные белки и липиды, модифицируют или ликвидируют способность пептидных гормонов стимулировать аденилатциклазу. Наиболее веские доказательства локализации рецепторов пептидных гормонов на плазматической мембране были получены в автордиографических исследованиях и прямых опытах по связыванию меченых биологически актив-

ных гормонов с препаратами мембран или интактными клетками. Эти подходы позволили точно выяснить локализацию и параметры связывания клеточных рецепторных участков, а также их функциональную связь с реакциями клетки-мишени.

Способность пептидных гормонов взаимодействовать с клетками-мишенями (или наоборот) должна зависеть от присутствия специфических участков связывания на плазматической мембране (рецепторов), которые извлекают несущие информацию молекулы из внеклеточной жидкости. Так, «осведомленность» клеток пучковой зоны коры надпочечников в отношении гипофизарных регулирующих влияний определяется концентрацией и профилем секреции АКТГ, поступающего к надпочечным железам. Чрезвычайно низкие концентрации (около  $10^{-10}$  М) гипофизарных гормонов в крови при миллионнократном избытке других белков требуют, чтобы рецепторы клеток-мишеней обладали как высокой специфичностью (позволяющей узнавать гормон), так и высоким сродством к гормону (позволяющим связывать его при низкой концентрации). Хорошо изученный класс рецепторов для «традиционных» пептидных гормонов (таких, как тропные пептиды гипофиза и гормоны желудочно-кишечного тракта) пополнился аналогичными участками для местных и дистантных транмиттерных молекул (таких, как ацетилхолин, катехоламины и простагландины), а позднее и для группы, состоящей примерно из 20 нейропептидов (как ранее известных, так и недавно обнаруженных), которые регулируют, по-видимому, функцию периферической и центральной нервной системы. Это огромное число «пептидных» гормонов характеризуется высоким зарядом и относительной гидрофильностью, отсутствием значительного связывания с белками плазмы и способностью связываться со специфическими распознающими участками на открытой области рецепторных молекул, встроенных в плазматическую мембрану клеток-мишеней.

Считают, что другая специализированная область внутренней, ассоциированной с мембраной, части рецепторов пептидных гормонов взаимодействует с внутримембранной частью эффекторных молекул или ферментов, таких, как аденилатциклаза, чей каталитический домен доступен с внутренней, цитоплазматической, поверхности клеточной мембраны. Хотя в настоящее время известно, что многие пептидные гормоны после связывания с поверхностными рецепторами все же проникают в клетку, первоначальное взаимодействие с наружной поверхностью плазматической мембраны является необходимым условием стимуляции реакций клеток-мишеней, поскольку внутриклеточное введение пептидных гормонов не

вызывает характерных реакций таких клеток. За связыванием гормона с поверхностным рецептором наступает активация одной или более мембранных эффекторных систем, определяющая изменения в механизмах транспорта и распределения ионов, а также активацию цитоплазматических процессов, которые регулируют функцию клетки-мишени. Многие из этих этапов активации включают, по-видимому, фосфорилирование мембранных или цитоплазматических белков, что приводит к изменению ферментативных функций, ответственных за транспорт или метаболизм молекул, играющих важную роль в клеточной активности. Главным мембранным ферментом, регулируемым пептидными гормонами, является аденилатциклаза, катализирующая образование цАМФ, необходимого для процессов фосфорилирования, возникающих при стимуляции клетки-мишени. К другим мембранным ферментам, на активность которых влияет гормон-рецепторное взаимодействие, относятся ферменты, участвующие в кругообороте инозитола, метилтрансферазы, принимающие участие в метилировании фосфолипидов, а также фосфолипазы, ответственные за деацилирование мембранных фосфолипидов. Последний процесс служит источником образования предшественников (таких, как арахидоновая кислота) простагландинов, тромбоксанов, простаглицинов и других активных метаболитов. Наблюдались также гормональные влияния на  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимую АТФазу, связанную с мембраной протеинкиназу и катехол-О-метилтрансферазу. Таким образом, на уровне плазматической мембраны гормоны индуцируют множество процессов, участвующих в интегрированных реакциях клеток-мишеней на активацию рецепторов гомологичным лигандом.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦЕПТОРОВ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ**

Исследования по связыванию, проводимые с помощью меченных радиоактивными атомами гормонов, позволили выявить некоторые характерные особенности, свойственные рецепторам многих пептидных гормонов. Универсальной чертой рецепторов является их способность распознавать и связывать соответствующие химические передатчики или гормоны в присутствии избытка молекул других видов. Это свойство легко проявляется в присутствии меченого гормона как избирательная реакция связывания с высоким сродством, которая приводит к образованию специфического гормонрецепторного комплекса. За последние несколько лет такие взаимодействия наблюдались во многих гормончувствительных тканях. Во многих исследованиях наличие специфических связывающих мест в соответствующих тканях-мишенях принимали за дока-



зательство присутствия гормональных рецепторов. Специфические связывающие места обнаружены также в клетках, которые не принято считать клетками-мишенями, например рецепторы инсулина и СТГ в лимфоцитах, рецепторы пролактина в печени и надпочечниках. Если учитывать, что правильное представление о рецепторах предполагает присутствие не только распознающего, но и запускающего реакцию компонента, то под такое определение не подходят рецепторы, для которых функциональная реакция пока остается не выясненной, а также рецепторы, которые выделены, солюбилизованы или расположены на нереагирующих клеточных компонентах. Таким образом, рецептор характеризуется специфическим связыванием лиганда и способностью передавать регуляторный сигнал, если даже дистальные элементы реакции отсутствуют или неидентифицированы.

Наиболее полное представление о рецепторе пептидного гормона включает двойкие функциональные свойства: поверхностное распознавание и трансляцию гормонорецепторного взаимодействия в специфическую биологическую реакцию. Независимо от того, является ли клеточной реакцией секреция пептидов, стероидогенез, сокращение или транспорт ионов, механизмы, опосредующие гормональный эффект, обычно включают изменение кальциевых потоков и метаболизма циклических нуклеотидов. На мембранных фракциях или интактных клетках многих тканей-мишеней наблюдали зависимость между связыванием гормона и биохимическими реакциями. Корреляция между насыщенностью рецепторов и активностью аденилатциклазы продемонстрирована на препаратах мембран многих гормончувствительных клеток, например клеток надпочечника в случае действия АКТГ, печени в случае действия глюкагона, почек при добавлении вазопрессина, эритроцитов птиц под влиянием катехоламинов, семенных канальцев в присутствии ФСГ, а также семенников и яичников в присутствии ЛГ и ХГЧ. В интактных тканях и изолированных клетках-мишенях связывание гормона также коррелировало с синтезом и высвобождением цАМФ [6]. Корреляцию связывания гормона с последующими клеточными реакциями наблюдали в отношении инсулина и окисления глюкозы в жировых клетках или транспорта аминокислот в тимоцитах, катехоламинов и транспорта натрия в эритроцитах, ЛГ и продукции андрогенов семенниками, а также ангиотензина II и продукции альдостерона клетками клубочковой зоны надпочечника.

Иногда полагают, что гормональными рецепторами следует называть только те связывающие места ткани, которые можно отождествить с определенной биохимической реакцией.

Однако» специфическое связывание меченых лигандов при условии соблюдения адекватных требований к методике его определения все-же является веским указанием на присутствие гормональных рецепторов. К таким требованиям относятся использование меченого гормона с отчетливой биологической активностью (полученного с помощью монойодирования или тритирования), точная оценка неспецифического связывания и исключение связывания с разрушающими или другими ферментативными активностями, присутствующими в тканевых фракциях. Большинство рецепторов пептидных гормонов проявляет высокую специфичность по отношению к биологически активным гормонам или их производным, высокое сродство связывания, характеризующееся константами; равновесия ассоциации порядка  $10^9-10^{11} \text{ M}^{-1}$ , и насыщаемость при относительно низких концентрациях гормона. Последние свойства соответствуют низкой концентрации гормональных рецепторов в ткани-мишени, которая составляет обычно всего несколько тысяч мест на клетку. Реакция связывания всегда зависит от температуры, отличается высокой скоростью и в бесклеточных препаратах обычно обратима. В интактных клетках недавно был обнаружен необратимый компонент связывания гормона, и для тромбина и фактора роста эпидермиса (ФРЭ) было показано ковалентное присоединение лиганда к рецептору. Точное определение констант связывания и термодинамических свойств рецепторов часто затрудняется тем, что в опытах по связыванию, проводимых *in vitro* при физиологических температурах, может иметь место деградация гормона и рецептора. В условиях же, свойственных экспериментам *in vivo*, также трудно изучать кинетические и связывающие свойства рецепторов гормонов. На скорость ассоциации и диссоциации гормона большое влияние оказывает температура, а кругооборот молекул гормона в местах рецепции при характерных для организма условиях температуры и перфузии изучен недостаточно.

Белковая природа рецепторов полипептидных гормонов на плазматической мембране доказывается их расщеплением под действием различных протеолитических ферментов и пептидаз. На многие рецепторы влияет также фосфолипаза, что указывает на содержание в них важного фосфолипидного компонента или на роль ассоциации с фосфолипидной структурой мембраны в проявлении связывающей активности. Сообщалось, что некоторые рецепторы (для инсулина, ЛГ и ТТГ) содержат углеводные компоненты, иногда влияющие на связывающую активность. Отдельные рецепторы, такие, как рецепторы ЛГ, ФСГ и пролактина, для сохранения своей биологически ак-

тивной конформации требуют присутствия дисульфидных групп.

Физико-химическая характеристика рецепторов пептидных гормонов затрудняется в результате их относительной нерастворимости, что свойственно многим белкам, содержащимся в мембране. В нескольких тканях из клеток и клеточных частиц удалось выделить рецепторы с помощью ограниченного ферментативного расщепления или инкубации в условиях, способствующих высвобождению поверхностных белков. Однако растворимые гормональные рецепторы для физико-химического анализа получают обычно путем экстрагирования из мембранных фракций и гомогенатов с помощью неионных детергентов, таких, как тритон X-100 и люброл. Растворение плазматических мембран детергентами обычно приводит к утрате функционального сопряжения между гормонсвязывающими местами и ассоциированными с мембраной активностями, такими, как аденилатциклаза. Однако после удаления детергента наблюдается частичное восстановление гормонстимулируемой активности аденилатциклазы, а иногда после экстрагирования из тканевых фракций неионными детергентами солюбилизированная аденилатциклаза сохраняет чувствительность к гормону. В настоящее время из клеточных мембран экстрагированы специфические места связывания ацетилхолина, ангиотензина II, инсулина, глюкагона, ЛГ – ХГЧ, ФСГ, пролактина и» гормона роста [8].

Переформированные гормонрецепторные комплексы, образуемые путем насыщения тканей-мишеней меченым гормоном, можно легко экстрагировать с помощью обработки неионными детергентами. Такие гормонрецепторные комплексы обычно более стабильны в растворе, чем свободные, или «ненагруженные» рецепторы, и создают некоторые преимущества для физической характеристики. Яичниковые рецепторы ЛГ, предварительно меченные *in vivo* путем инъекции радиоактивного гонадотропина, обладают теми же самыми физическими свойствами, что и гормонрецепторные комплексы, образуемые путем метки нерастворимых фракций *in vitro* до солюбилизации. Некоторые свободные рецепторы и гормонрецепторные комплексы анализировали с помощью гельфильтрации и центрифугирования в градиенте плотности, и их молекулярная масса колебалась от 150 000 до 400 000.

Большинство солюбилизированных детергентом рецепторов при физическом анализе обнаруживают свойства молекул удлиненной формы с относительно большими для их констант седиментации (6,5–9,08) гидродинамическими радиусами в 6–7 нм. Эти свойства во многом обусловлены гликопротеиновой

природой и выраженной асимметрией рецепторной молекулы, но отчасти могли бы объясняться и связыванием детергента с солюбилизированным белком. Очистку солюбилизированных детергентом гормональных рецепторов производили с помощью соответствующих методик фракционирования, а также аффинной хроматографии на гель-лигандных комплексах. Обычно такая очистка ограничена; главное исключение составляет холинергический рецепторный белок из ткани электрических органов некоторых рыб. С помощью аффинной хроматографии очищали также изолированные рецепторы инсулина, ЛГ — ХГЧ и пролактина. Хотя выход был весьма небольшим, но очищенные рецепторы оказались относительно стабильными и сохраняли высокое сродство и специфичность связывания гормональных лигандов. Этим методом тестикулярные рецепторы ЛГ были очищены примерно в 15000 раз, т. е. до 50% гомогенности белка. Наиболее высоко очищенный препарат рецептора ЛГ мигрирует при SDS-гель-электрофорезе в виде одного компонента с молекулярной массой около 90 000, что свидетельствует о том, что экстрагированный детергентом рецептор представляет собой димер, состоящий из двух близких субъединиц [6]. Рецепторы пролактина и СТГ из ткани молочной железы и печени также были очищены с помощью аффинной хроматографии, причем было показано, что антитела, полученные к очищенным рецепторам пролактина, ингибируют биологическое действие этого гормона на его ткани-мишени [9]. Для анализа структурных особенностей, определяющих связывание гормона и активацию ассоциированных с мембранной ферментных систем, которые опосредуют его действие, необходима очистка больших количеств рецепторных мест.

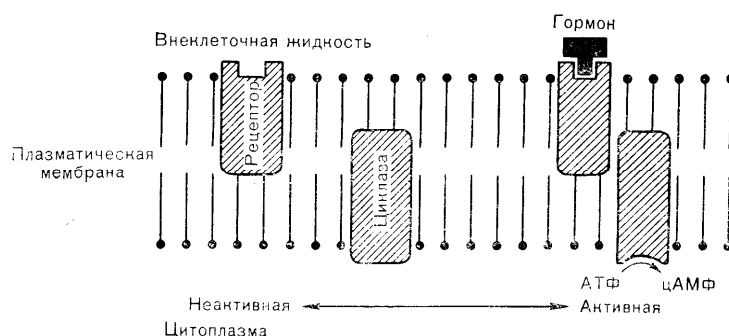


Рис. 4—3. «Плавающий рецептор»—двухступенная физическая модель взаимодействия пептидного гормона с рецептором и активации аденилатциклазы в клеточной мембране.

## **РЕЦЕПТОРЫ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ И КОМПОНЕНТЫ МЕМБРАНЫ**

Хотя термин «рецептор» удобен для описания связывающих компонентов мембраны, с которыми взаимодействует гормон, использование его означает отсутствие сведений о специфических химических структурах, участвующих в реакции связывания. Если взаимодействующий участок вещества или лиганда известен, то точнее было бы при описании использовать его структуру, а не термин «рецептор». Рецепторы можно характеризовать по их специфической «узнающей» и связывающей функциям или, более широко, по тем изменениям, которые приводят к разворачиванию специфической биологической реакции. Для объяснения механизмов, с помощью которых связывание с рецептором приводит к модификации мембранных ферментов, предложено несколько гипотез. На смену первоначальной точке зрения, согласно которой гормональные рецепторы структурно объединены с аденилатциклазой и играют роль регуляторной субъединицы фермента, пришли другие, точнее соответствующие данным о жидкой природе клеточных мембран.

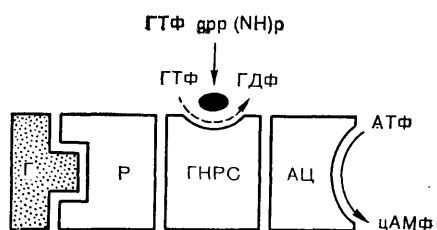
Гипотеза мобильного рецептора, предложенная для объяснения механизма модуляции аденилатциклазы в клеточной мембране гормонрецепторным взаимодействием [10], основана на предположении, что рецепторные и ферментные белки представляют собой отдельные и разные молекулы (рис. 4–3). Считают, что связывание гормона с рецептором повышает сродство последнего к другим мембранным компонентам, участвующим в активации аденилатциклазы. Такая двухступенная модель гормонрецепторного взаимодействия с аденилатциклазой согласуется с возможностью латеральной диффузии молекул рецепторов и фермента в жидком матриксе плазматической мембраны. Она объясняет также отсутствие аддитивности в активации аденилатциклазы многочисленными гормонами в определенных клетках и модуляцию независимых мембранных процессов одним гормоном, если предположить, что его комплекс с рецептором обладает сродством не к одной, а к нескольким регуляторным молекулам. Мобильность гормональных рецепторов в жидком матриксе мембраны могла бы также иметь значение для активации аденилатциклазы в эпителиальных клетках, обладающих морфологической полярностью, например в кишечнике, почках, печени и мочевом пузыре. Наконец, конкурентные антагонисты пептидных гормонов представляются молекулами, сохраняющими сродство связывания с рецепторами, но лишенные способности вызывать изме-

нения конформации и реактивности последних, необходимые для активации аденилатциклазы.

Хотя рецепторные места для гормонов, по-видимому, физически отделены от аденилатциклазы, эти две молекулы обладают очевидной тесной функциональной связью, подтверждающей предположения о рецепторе как о регуляторном участке аденилатциклазного комплекса. В некоторых тканях соответствие между концентрацией гормональных рецепторов и активностью аденилатциклазы свидетельствует о существовании тесно связанного рецепторциклазного комплекса в мембранах клеток-мишеней. Зависимость гормональной активации аденилатциклазы от фосфо-липидов, наблюдаемая в некоторых мембранных и солюбилизированных препаратах, указывает на необходимость сопрягающего компонента липидной природы для ассоциации этих двух активностей. Изучение взаимоотношений между специфическими гормональными рецепторами и активностью аденилатциклазы в разных физиологических условиях и на разных стадиях развития также выявило тесную корреляцию между обоими параметрами. Так, появление рецепторов гонадотропина в семенниках плода тесно связано с приобретением клетками способности реагировать изменением уровня цАМФ на стимуляцию ЛГ и способности синтезировать тестостерон [11]. Более того, десенситизация клеток-мишеней путем воздействия агонистов часто сопровождается одновременной утратой гормончувствительной аденилатциклазы и гормональных рецепторов. Опыты с десенситизацией обнаружили также уменьшение общей активности имеющейся аденилатциклазы, что указывает на инактивацию значительной части аденилатциклазы при насыщении рецепторов гормонами. Такие временные и количественные корреляции между двумя активностями подчеркивают тесную физическую связь рецепторов пептидных гормонов с аденилатциклазой в клеточной мембране.

Более современные модели пытаются учитывать функциональную сложность аденилатциклазной системы, содержащей не менее трех участков, с которыми реагируют отдельные лиганды, изменяя активность фермента. К ним относятся участок, взаимодействующий с гормоном, каталитический или ферментативный участок, реагирующий с Mg-АТФ, и промежуточный регуляторный участок, взаимодействующий преимущественно с гуаниловыми нуклеотидами. Изучение влияния гуаниловых нуклеотидов на активацию печеночной аденилатциклазы глюкозагом показало, что аденилатциклазный комплекс существует в различных формах, которые могут переходить друг в друга при согласованном действии гормона и гуани-

лового нуклеотида [12]. После этого аналогичные эффекты ГТФ наблюдали на многих гормончувствительных тканях. Синтетические аналоги ГТФ, устойчивые к ферментативному гидролизу, также стимулируют большинство аденилатциклазных систем, что указывает на роль гуаниловых нуклеотидов в качестве аллостерических активаторов аденилатциклазы. Один из таких аналогов Gpp (NH) p активирует аденилатциклазу, взаимодействуя с тем же самым участком, с которым реагирует и ГТФ. В некоторых тканях связывание меченого Gpp (NH) p с клеточными мембранами коррелирует со степенью активации аденилатциклазы. Сочетанное воздействие гормона и Gpp (NH) p вызывает длительную активацию аденилатциклазы, причем в очень многих тканях животных Gpp (NH) p повышает как исходную, так и стимулированную гормоном активность этого фермента. Такие эффекты ГТФ и его аналогов свидетельствуют о том, что регуляция взаимодействия между нуклеотидами и каталитическим участком аденилатциклазы составляет общую черту действия пептидных гормонов (рис. 4—4).



**Рис. 4—4.** Трехкомпонентная модель системы гормональный рецептор (Р) — аденилатциклаза. Гормон-рецепторный комплекс модулирует ГТФ-связывающую активность гуанилнуклеотид регуляторной субъединицы (ГНРС), в свою очередь активирующей аденилатциклазу (АЦ). Вызываемая гормоном (Г) активация комплекса ГТФ-ГНРС прекращается после гидролиза ГТФ на регуляторной субъединице или вблизи ее.

Действие гуаниловых нуклеотидов на аденилатциклазу часто сопровождается уменьшением связывающей способности соответствующих мест рецепции гормона. Как ГТФ, так и Gpp (NH) p уменьшают сродство рецепторов к глюкагону, ангиотензину II и катехоламинам, повышая константу скорости диссоциации гормон-рецепторного комплекса. Причина зависимости сродства рецепторов от действия гуаниловых нуклеотидов на активность фермента неясна, но влияние на

связывание гормона могло бы представлять собой эффект, отдельный от активации аденилатциклазы.

## **ПРИРОДА ГОРМОНРЕЦЕПТОРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Известно, что связывание пептидных гормонов с их рецепторами на плазматической мембране клеток обусловлено как гидрофобными, так и электростатическими взаимодействиями. О значении гидрофобных эффектов в связывании пептидного гормона с рецептором свидетельствуют температурные влияния на процесс связывания. Для некоторых пептидов, таких, как АКТГ и ангиотензин II, показана и роль электростатических взаимодействий в связывании с рецепторами. В связывании АКТГ рецепторами надпочечников важную роль играет основной участок молекулы гормона; на связывание ангиотензина II с надпочечниковыми рецепторами также сильно влияет основность N-концевого аминокислотного остатка. Процессы активации, обусловленные связыванием гормона, в свою очередь могут зависеть от электростатических эффектов. Так, низкие концентрации полилизина стимулируют аденилатциклазу и стероидогенез в надпочечниках и клетках Лейдига, по-видимому, путем электростатического взаимодействия с анионными группами плазматической мембраны.

Дальнейшему выяснению роли гидрофобных взаимодействий в рецепторном связывании способствовали рентгенодифракционные исследования трехмерной структуры инсулина и глюкагона [13]. В молекуле инсулина относительно постоянный участок поверхности, определяющий биологическую активность, содержит много гидрофобных аминокислотных остатков. Предполагают, что связывание инсулина с его рецептором—это процесс, аналогичный димеризации, обусловленный аддитивными эффектами гидрофобных взаимодействий и водородных связей. Влияние модификации специфических аминокислотных остатков на биологическую активность и рецепторное связывание коррелирует с изменением конформации молекулы инсулина, и для полного связывания с рецептором необходимо несколько аминокислотных остатков инсулина.

В отличие от инсулина, имеющего относительно ригидную структуру, определяющую нужное для рецепторного связывания трехмерное расположение аминокислот, молекула глюкагона обладает удлиненной и чрезвычайно гибкой структурой. Подобно инсулину молекулы глюкагона легко агрегируют под действием гидрофобных связей, образуя в этом случае трехмерную структуру. При тех низких концентрациях глюкагона,



которые присутствуют в крови, этот гормон, вероятно, циркулирует в виде мономера, имеющего случайную конформацию. Предполагают, что биологически активной конформацией является спиральная структура, взаимодействующая с рецептором двумя гидрофобными участками, расположенными на каждом конце спирали, и что для активации аденилатциклазы существенное значение имеет крупная аминоконцевая часть молекулы.

Эти наблюдения свидетельствуют о том, что молекулы как инсулина, так и глюкагона в процессе отложения в гранулах ассоциируются с помощью своих гидрофобных участков; связывание их с рецепторами также определяется преимущественно гидрофобными взаимодействиями. Существование двух гидрофобных участков, впервые обнаруженное в мономере глюкагона, было отмечено и в молекулах секретина и вазоактивного интестинального пептида. Некоторые меньшие по размерам молекулы, такие, как тиротропин-рилизинг гормон, рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона, ангиотензин II и брадикинин, также обладают двойной симметрией. Это позволило предположить, что симметричные свойства пептидных последовательностей отражаются в структуре рецепторов и что такие пептиды связываются с двумя сходными или идентичными субъединицами рецептора. Две субъединицы недавно были обнаружены в рецепторах ЛГ, инсулина и ангиотензина II, тогда как рецептор ацетилхолина состоит из нескольких субъединиц. Такая состоящая из субъединиц структура гормональных рецепторов могла бы отражать их общее свойство, связанное с эволюцией симметрии и внутренней гомологии пептидных гормонов, равно как и с возникновением кооперативных взаимодействий при контакте с рецепторами.

Процессы, обуславливающие окончание гормонрецепторного взаимодействия *in vivo*, выяснены недостаточно. Хотя реакция связывания может, конечно, быть обратимой, но, в соответствии с законом действия масс, механизм, определяющий продолжительность активации рецептора в интактной клетке, по-видимому, отличается от простой диссоциации. Можно было бы предположить разрушение высвобождающегося из комплекса с рецептором гормона, но разрушение большинства гормонов изолированными клетками-мишенями не зависит от взаимодействия с рецепторами. Кроме того, гормон, который специфически связывается тканями-мишенями, после элюции с рецепторов полностью сохраняет свою биологическую активность. Это свойство можно использовать для очистки радиоактивных гормонов с помощью аффинной хроматографии на осажденных рецепторах, чтобы выделить биологи-

чески активные молекулы из меченых гормональных препаратов. Как будет показано далее, часть гормон-рецепторных комплексов инактивируется или разрушается в живых клетках в ходе процессов, включающих интернализацию и лизосомный катаболизм.

## **НАСЫЩЕННОСТЬ РЕЦЕПТОРОВ И АКТИВАЦИЯ РЕАКЦИЙ КЛЕТОК-МИШЕНЕЙ**

Большинство исследований, посвященных результатам гормонрецепторных взаимодействий, свидетельствуют о том, что активация аденилатциклазы и реакций клеток-мишеней является функцией насыщенности рецепторов. Во многих тканях, однако, сродство связывания рецепторов оказывается меньшим, чем концентрация гормона требуемая для развития полумаксимальной биологической реакции, а полная биологическая реакция называется насыщением небольшой части имеющихся рецепторов. Даже в тех случаях, когда все большее насыщение рецепторов сопровождается ростом реакций в широких пределах связывания гормона, степень реакции обычно непропорциональна числу занятых рецепторов. Кроме того, известно, что многие гормоны способны стимулировать продукцию гораздо большего количества цАМФ, чем это необходимо для индукции максимальной биологической реакции в клетке-мишени. Такие наблюдения привели к выводу, что многие гормончувствительные ткани характеризуются «запасом» или «избытком» рецепторов, или «рецепторным резервом», что аналогично ситуации, описанной Stephenson при изучении тканей, чувствительных к лекарственным веществам [14]. Несомненно, что такие рецепторные участки клетки не являются лишними; предполагают, что они играют роль резервуара поверхностных рецепторов, обеспечивающего возможность повышения чувствительности клеток-мишеней к активирующему влиянию низких концентраций гормона. Таким образом, высокая плотность поверхностных рецепторов могла бы способствовать быстрой ассоциации и достижению критических или пороговых уровней насыщенности, обуславливающих активацию клетки-мишени.

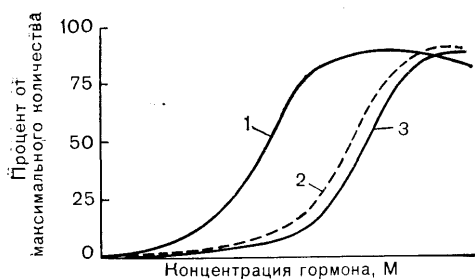


Рис. 4—5. Связывание гормона, образование цАМФ и продукция стероидов при стимуляции клеток половых желез и надпочечников тропным гормоном.

1 — реакция (например, продукция стероида); 2 — связанный гормон; 3 — цАМФ.

Важно подчеркнуть, что термин «запас» применяется в относительном смысле и что степень избыточности рецепторов может варьировать в зависимости от регистрируемой биологической реакции. Например, в отношении активации аденилатциклазы редко наблюдается «запас» рецепторов, поскольку существует четкая корреляция между связыванием и активностью аденилатциклазы, хотя иногда может встречаться и нелинейная зависимость между насыщенностью рецепторов и реакцией фермента. Подобно этому, связывание гормона с интактными клетками-мишенями обычно сопровождается прогрессирующим увеличением продукции цАМФ, и большинство тканей не содержит избытка рецепторов, который не был бы сопряжен с аденилатциклазой. Однако при регистрации более «дистальных» реакций, таких, как мышечное сокращение, стероидогенез, окисление глюкозы, липолиз и транспорт ионов, часто обнаруживается, что максимальная биологическая реакция воспроизводится при насыщении только небольшой фракции популяции рецепторов (рис. 4—5). Совершенно очевидно, что относительно большой пул рецепторов в мембране клетки-мишени должен облегчать активацию малого их числа (необходимого для достижения порога индукции клеточной реакции).

Избыток рецепторов легче всего установить путем непосредственного изучения связывания меченых гормонов с интактными клетками- и тканями-мишенями. Это особенно заметно в интерстициальных клетках семенников, где достаточно насытить менее 1% общей популяции рецепторов, чтобы вызвать полную активацию стероидогенеза и продукции тес-

тостерона [15]. Однако в тех же самых клетках дальнейшее связывание меченого гонадотропина сопровождается прогрессированием роста продукции и высвобождения цАМФ. Это свидетельствует о том, что большинство или даже все связывающие места, выявляемые при взаимодействии с радиоактивным гормоном, являются функционально активными рецепторами, способными стимулировать активность аденилатциклазы и образованием цАМФ.

В некоторых тканях связывание гормона и последующая биологическая реакция тесно сопряжены во всем диапазоне насыщенности рецепторов. Так, насыщенность рецепторов ангиотензина II в клубочковой зоне коры надпочечников коррелирует с увеличением стероидогенеза и продукции альдостерона во всем диапазоне связывания гормона. Пусть даже зависимость между связыванием ангиотензина II и продукцией альдостерона и нелинейна, но такая корреляция указывает на отсутствие «запаса» рецепторов в отношении стероидогенеза в клетках этого типа [16]. Подобно этому, на изолированных клетках вилочковой железы наблюдали тесную корреляцию между связыванием инсулина и стимуляцией транспорта аминокислот. Возможно, существуют широкие колебания зависимости между насыщенностью рецепторов и специфической реакцией клеток в разных тканях-мишенях от одной крайности в случае интерстициальных клеток семенников, полная активация которых происходит при минимальной насыщенности рецепторов, до другой – почти непрерывной зависимости между насыщенностью и реакциями, что встречается в клетках клубочковой зоны коры надпочечников и вилочковой железы. В клетках одного типа, например жировых клетках, повышение степени насыщения рецепторов при воздействии инсулина вызывает последовательный ряд реакций. Угнетение липолиза в этом случае происходит при очень низкой насыщенности рецепторов, стимуляция обмена глюкозы оказывается максимальной при насыщении всего 2–3% рецепторов, а стимуляция транспорта аминокислот и синтеза белка наблюдается при высокой степени насыщенности рецепторов [17].

Как правило, в тех случаях, когда связывание гормона и биологические реакции тесно коррелируют между собой, именно рецепторы лимитируют активацию клеток-мишеней. Если же имеется «запас» рецепторов, лимитирующими являются более «дистальные» элементы; лимитирующий этап при этом в случае реакций, опосредуемых цАМФ, локализуется, по видимому, на уровне активации протеинкиназ.

## РЕГУЛЯЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ

Способность клеток-мишеней реагировать на изменение окружающей концентрации лигандов изменением количества и/или сродства поверхностных рецепторов установлена в отношении очень многих гормонзависимых тканей [18]. Саморегуляция мембранных рецепторов, впервые показанная в отношении поверхностных антигенов, обнаружена в клетках, испытывающих воздействие многих лигандов, в том числе нейротрансмиттеров, пептидов, белковых и гликопротеиновых гормонов, а также поверхностно-модулирующих факторов, например лектинов и иммуноглобулинов. Во многих клетках-мишенях наблюдали феномен десенситизации клеточных реакций под влиянием лигандов-агонистов, причем в некоторых случаях это коррелировало с потерей рецепторных участков, или «снижающей регуляцией». Механизм регуляции рецепторов гомологичными лигандами связан, вероятно, с мобильным поведением рецепторов пептидных гормонов в плазматической мембране. Мобильность гормональных рецепторов становится очевидной при их взаимодействии с эффекторными белками мембраны, такими, как аденилатциклаза, а также при вызываемом лигандами образовании «пятен» или «нашлепок» рецепторов. Изучение судьбы рецепторов в процессе регуляции со стороны лигандов обнаружило способность пептидных гормонов проникать в свои клетки-мишени, что противоречило прежнему представлению о незначительной роли интернализации в действии белковых гормонов. В настоящее время установлено, что эффекты гормональной стимуляции клеток-мишеней включают сложные цепи процессов, которые не только обуславливают характерную клеточную реакцию, но и регулируют отдельные компоненты самого механизма активации, а также изменяют реакцию на последующую стимуляцию гормонами.

## ОБЩИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ РЕЦЕПТОРОВ

Многие рецепторы пептидных гормонов регулируются гомологичным гормоном, а иногда и другими гормонами. Повышение концентрации гормона обычно приводит к уменьшению числа соответствующих рецепторов, что впервые было показано в отношении инсулиновых рецепторов печени и культивируемых лимфоцитов [19]. Такая «снижающая регуляция» инсулиновых рецепторов встречается при ожирении у человека и при генетическом или индуцированном ожирении у грызунов

и отражает, по-видимому, влияние избытка инсулина в крови на число своих рецепторов. По всей вероятности, эта потеря рецепторов является общим результатом повышения уровня инсулина в крови, сопровождающего инсулинрезистентные состояния. Обратный эффект, т. е. увеличение числа инсулиновых рецепторов в условиях сниженной секреции инсулина, наблюдали в печени хомяков и крыс с диабетом. Другими примерами «снижающей регуляции» рецепторов гомологичными гормонами служат взаимодействие СТГ, тиротропин-рилизинг гормона (ТРГ), катехоламинов, гонадотропинов и глюкагона со своими рецепторами. Рецепторы некоторых пептидных гормонов, таких, как пролактин и ангиотензин II, могут и увеличиваться в числе после воздействия повышенных концентраций гормона, но в таких случаях правилом является все же потеря рецепторов клеточной поверхностью. Некоторые рецепторы, особенно инсулиновые, при воздействии повышенных концентраций лиганда проявляют отрицательную кооперативность. Если это встречается и в физиологических условиях, то данный феномен мог бы служить еще одной формой регуляции рецепторов, при которой частичная насыщенность их приводит к снижению сродства остальных связывающих мест с острым уменьшением чувствительности клеток-мишеней при увеличении концентрации инсулина.

Важным фактором регуляции рецепторов является неполная обратимость реакции связывания, т. е. неполная диссоциация комплекса, образующегося в начальной фазе взаимодействия гормона с рецептором. При анализе гормонрецепторного взаимодействия традиционно применяют методы, основанные на допущении обратимости образования комплекса, но данные кинетических исследований часто свидетельствуют о том, что гормонрецепторный комплекс, быстро диссоциируя вначале, затем распадается гораздо медленнее и неполностью. Это указывает на появление таких конформационных изменений рецептора после начального взаимодействия с гормоном, которые обуславливают более прочное связывание лиганда, что можно представить следующим уравнением:  $G + R \leftrightarrow G \cdot R \rightarrow G \cdot R$ .

Одна из форм связывания с более высоким сродством обуславливается взаимодействием занятых рецепторов с компонентами аденилатциклазной системы, причем гуаниловые нуклеотиды могут обеспечивать обратимость этого связывания. Такое состояние повышенного сродства наблюдали после связывания лиганда с рецепторами катехоламинов, глюкагона, простагландина E, дофамина и мускариновых соединений [20]. Другая форма прочного связывания, которое становит-

ся все менее обратимым, характерна для рецепторов инсулина, ФРЭ, пролактина и ЛГ и отражает, по-видимому, предварительный этап по отношению к процессу интернализации гормонрецепторного комплекса. В любом случае длительная занятость недиссоциирующим лигандом всегда является потенциальной причиной функциональной потери рецепторов и должна учитываться при исследовании их регуляции. Помимо уменьшения числа связывающих мест, длительная занятость рецептора лигандом повышает вероятность разрушения или каких-либо иных процессов изменения и разрушения гормонрецепторных комплексов. К таким процессам могло бы относиться проникновение этих комплексов в толщу клеточной мембраны или «сбрасывание» их с клеточной поверхности, но современные данные свидетельствуют в пользу эндоцитоза и последующего лизосомного разрушения интернализированных гормонрецепторных комплексов.

Процессы роста клеток, движения и распознавания координируются супрамолекулярным комплексом поверхностных рецепторов и субмембранных фибриллярных структур, с помощью которых изменения (поверхностная модуляция) конформации, подвижности и распределения рецепторов приводят к изменениям сопряженных цитоплазматических компонентов. Эти структурные взаимодействия, по всей вероятности, определяют образование конгломератов (кластеризация, возникновение «пятен» и «нашлепок») рецепторов под действием перекрестно-связываемых агентов, таких, как двухвалентные антитела и мультивалентные лектины. Моновалентные лиганды, такие, как гормоны, также могут вызывать перераспределение рецепторов на клеточной мембране с кластеризацией мест связывания, образующих конгломераты на поверхности клеток. Такая кластеризация является, вероятно, важным фактором последующей интернализации гормонрецепторных комплексов, но может быть и существенным моментом острой фазы гормонального эффекта (рис. 4–6). Так, двухвалентные антитела к рецепторам инсулина в изолированных адипоцитах могут как связываться с рецептором, так и оказывать инсулиноподобное действие, тогда как моновалентные фрагменты антител Fab связываются с рецептором, но не вызывают биологической реакции. Добавление анти-F (ab')<sub>2</sub>-антисыворотки перекрестно связывает рецептор Fab и восстанавливает инсулиноподобное действие антитела [21]. Эти эффекты указывают на то, что перекрестное связывание или микроагрегация рецепторов представляет собой важный этап инсулиноподобных влияний антирецепторных антител и, вероятно, также действия самого инсулина. Такое представление

согласуется с данными о мобильности инсулиновых рецепторов и их способности образовывать кластеры на клеточной мембране, а также об инсулиноподобных эффектах некоторых лектинов.



Рис. 4–6. Распределение гормонрецепторных комплексов в мембране клетки-мишени при действии пептидного гормона.

## **ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯЦИИ РЕЦЕПТОРОВ НА КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ**

Из представлений о регуляции рецепторов следует, что изменение их концентрации должно влиять на реактивность клеток-мишеней. В отсутствие других изменений следовало бы ожидать, что уменьшение количества мембранных рецепторов приведет к снижению чувствительности клеток-мишеней в тканях, в которых есть большой «запас» рецепторов, и к снижению величины реакции в клетках-мишенях, в которых именно концентрация рецепторов становится лимитирующим фактором в отношении способности гормона вызывать реакцию (рис. 4–7). Общая функция регуляции рецепторов как механизма снижения чувствительности клеток-мишеней при повышении концентрации гормонов могла бы придавать организму определенные биологические преимущества. Наглядным примером является гомеостаз глюкозы, когда уменьшение числа инсулиновых рецепторов и снижение чувствительности периферических тканей к инсулину должно было бы «притуплять» влияние гиперинсулинемии на концентрацию глюкозы в крови. Регуляция рецепторов могла бы также сводить к минимуму или смягчать сердечно-сосудистые реакции на избыточные количества ангиотензина II и катехоламинов. Именно это могло бы определять выраженную резистентность к ангиотензину II, которая встречается при многих клинических состояниях, сопровождающихся повышенной секрецией ренина. Однако в отношении других стимуляторов, таких, как СТГ и гонадотропины, оказывающие на свои клетки-мишени более долговременные биологические влияния, задачи регуляции рецепторов не столь очевидны.



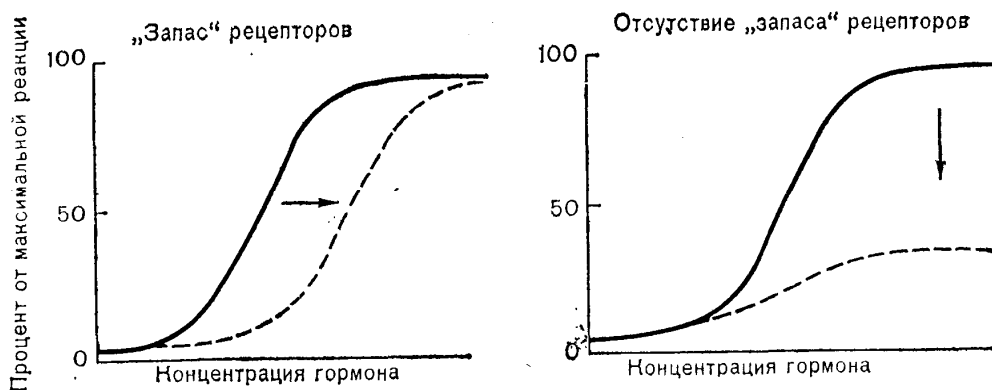


Рис. 4—7. Влияние потери рецепторов на биологические реакции (например, стероидогенез) в клетках-мишенях, обладающих и не обладающих «запасом» рецепторов.

Роль регуляции рецепторов в клеточной реакции на гормоны исследовали на различных тканях, особенно тех, в которых действие гормонов опосредуется системой аденилатциклаза — протеинкиназа. При изучении воздействия гормонов на такие ткани важно различать острую десенситизацию (обычно аденилатциклазы) без потери рецепторов и истинную потерю рецепторов, которая представляет собой отдаленное и медленнее обратимое следствие гормонрецепторного взаимодействия.

Анализ уровня, на котором регуляция поверхностных рецепторов сказывается на метаболических реакциях, зависит от возможности измерения сдвигов по ходу активируемого гормоном процесса, «запускаемого» связыванием рецепторов. Для некоторых пептидных гормонов, таких, как инсулин, СТГ и пролактин, ближайший механизм действия на клетки-мишени все еще не известен. Так, хотя инсулин модулирует активность нескольких мембранных ферментов, включая аденилатциклазу, фосфодиэстеразу и АТФазу, значение этих эффектов для действия гормона на мембранные транспортные системы и анаболические процессы остается не ясным. В том случае, если ранние этапы действия гормонов не идентифицированы, влияние регуляции рецепторов на клеточные реакции можно изучать путем регистрации сдвигов в транспортных системах и процессах биосинтеза. Такой подход применяли при анализе эффектов регуляции инсулиновых рецепторов в адипоцитах и гепатоцитах в отношении транспорта глюкозы и аминокислот, а также синтеза липидов.

Последствия регуляции рецепторов в отношении функции клеток-мишеней широко изучали применительно к стероидогенным клеткам надпочечников и половых желез, реагирующим на тропные гормоны секрецией специфических стероидов, опосредуемой зависимым от аденилатциклазы механизмом. На таких клетках можно анализировать несколько уровней реакции, начиная с взаимодействия с рецепторами, продукции цАМФ и активации киназы и кончая стимуляцией продукции прегненолона и последующих этапов биосинтеза, приводящих к секреции стероидов. Если клетки получены после воздействия десенситизирующих доз тропного гормона, то *in vitro* регистрируются выраженные изменения содержания рецепторов и метаболических реакций на стимуляцию гормонами. Такие десенситизированные клетки демонстрируют ряд последствий регуляции рецепторов, осуществляемой действием гормона в интактных тканях-мишенях, в том числе снижение образования цАМФ и повреждение процесса биосинтеза стероидов [22].

## **СУДЬБА ГОРМОНРЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА**

Большинство исследований, посвященных механизму действия пептидных гормонов, сосредоточено на острых реакциях, развивающихся вслед за связыванием гормона с его рецептором на клеточной поверхности. Меньше известно о механизмах столь же важных отдаленных влияний на рост и дифференцировку клеток или о способах прекращения действия гормональных стимулов. Эти процессы могут иметь отношение к судьбе гормонрецепторного комплекса. Как уже отмечалось, есть указания на то, что первоначальное обратимое взаимодействие сменяется состоянием более высокого сродства, обуславливающим сохранение недиссоциирующего комплекса в течение длительного периода времени. Эти данные наряду с накапливающимися сведениями о присутствии гормонов и мест их связывания внутри клеток-мишеней позволяют думать о том, что частым следствием гормонрецепторного взаимодействия является интернализация. Интерес к этому процессу стимулировали данные о поглощении и кругообороте холинергических рецепторов и комплексов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) со своими рецепторами [23]. В силу этого все большее значение стали придавать интернализации и в судьбе гормонрецепторных комплексов в тканях-мишенях. Механизм процесса интернализации по отношению к пептидным гормонам имеет, вероятно, много общих

черт с процессами модуляции поверхности лимфоцитов и образования системы «окаймленных ямок», обуславливающей поглощение макромолекул, таких, как ЛПНП (рис. 4–8). Основа увеличения числа рецепторов в клетках-мишенях, вызываемого такими пептидами, как ангиотензин II и пролактин, требует дальнейшего изучения, но, по всей вероятности, этот процесс вначале связан с изменением конформации мембраны, а позднее с увеличением синтеза рецепторов. Для некоторых гормонов, таких, как ангиотензин II, действующий на клубочковую зону коры надпочечников, позднее увеличение числа рецепторов могло бы являться частью общей клеточной реакции на действие тропного гормона.

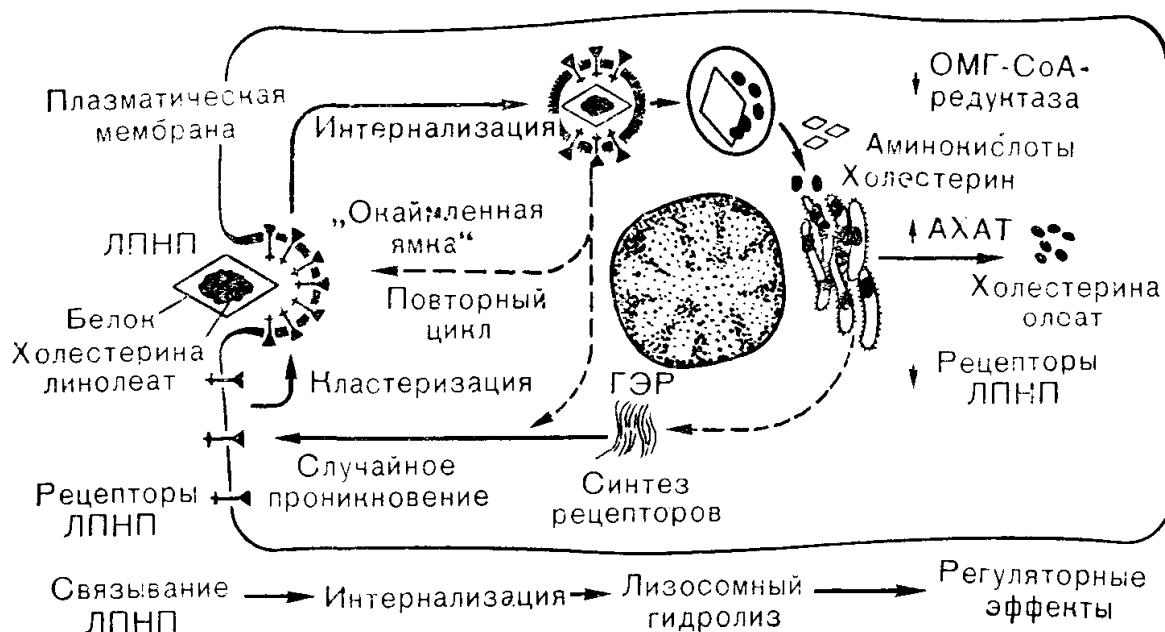


Рис. 4–8. Способ поглощения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) культивируемыми фибробластами. Считают, что рецепторы ЛПНП, синтезируемые на полирибосомах, в случайном порядке проникают в клеточную мембрану и непрерывно подвергаются кластеризации в «окаймленных ямках», сменяемой интернализацией в составе эндоцитозных пузырьков. После отложения ЛПНП в лизосомах рецепторы, по-видимому, используются в новом цикле, возвращаясь на клеточную поверхность, где они вновь подвергаются кластеризации в «окаймленных ямках». Поступающий холестерин подавляет образование микросомального фермента (ОМГ-СоА-редуктазы), который лимитирует скорость биосинтеза холестерина, стимулирует фермент, ответственный за синтез эфиров холестерина и угнетает синтез

рецепторов ЛПНП (Brown, Goldstein [23] в модификации). ГЭР — гладкий эндоплазматический ретикулум.

Результаты ряда исследований указывают на роль цитоплазматических сократительных элементов в мобильности и регуляции рецепторов. В лимфоидных клетках лигандрецепторное взаимодействие сменяется образованием рецепторных «пятен», их агрегацией в несколько более крупные «пятна» или одну «нашлепку» и, наконец, интернализацией или «сбрасыванием» перекрестно-связанных рецепторов. Хотя образование «пятен» и «нашлепок» рецепторов часто происходит в клетках, подвергающихся действию мультивалентных лигандов, таких, как иммуноглобулины и пектины, при взаимодействии рецепторов с моновалентными лигандами, такими, как гормоны и трансмиттеры, переход «пятен» в «нашлепку» может и не наблюдаться. Тем не менее процессы, ведущие к агрегации и интернализации мультивалентных лигандов, все же могут иметь отношение к кругообороту и судьбе рецепторов пептидных гормонов, особенно в ходе регуляции рецепторов при повышении концентрации гормональных лигандов. По данным современных исследований, описанным далее, перераспределение рецепторов гормонов и других одновалентных лигандов предшествует интернализации рецепторных агрегатов с последующим разрушением комплексов.

Зависимость интернализации гормона от вызываемой лигандом потери рецепторов отчетливо показана на примере действия фактора роста эпидермиса (ФРЭ) на фибробласты человека [24]. Связавшийся с клетками митоген быстро распадается в ходе процесса, соответствующего интернализации и лизосомному разрушению, причем одновременно из клетки исчезают поверхностные рецепторы ФРЭ. Потеря рецепторов ФРЭ после связывания пептида продемонстрирована также с помощью аффинной метки, показавшей, что быстрый протеолитический распад гормонрецепторных комплексов сопровождается уменьшением числа рецепторных участков на клеточной мембране. Как изменение числа рецепторов, так и синтез ДНК достигали половины максимума своей реакции при насыщении митогеном 10% рецепторов. Путем увеличения изображения удалось непосредственно наблюдать интернализацию флуоресцирующих аналогов ФРЭ, инсулина и гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ); при этом выяснилось, что гормонрецепторные комплексы вначале распределяются по клеточной мембране равномерно, а затем быстро агрегируют в «пятна», которые проникают внутрь клетки в форме эндоцитозных пузырьков, присутствующих в цитоплазме [25].

Дальнейшие доказательства интернализации гормона были получены при изучении поглощения и метаболизма гонадотропинов в клетках семенников и яичников. Присутствие гонадотропинсвязывающих мест в цитоплазме яичниковых клеток было показано с помощью методов иммуоцитохимии и авторадиографии. После воздействия ХГЧ *in vivo* гормон обнаруживался в цитоплазме, на мембране и в перинуклеарном пространстве. Более прямые доказательства были получены в экспериментах на желтом теле овцы, где значительные количества меченого  $^{125}\text{I}$  ХГЧ поглощались клеткой в форме эндоцитозных пузырьков и включались в плотные тельца (предположительно лизосомы). Лизосомная деградация гонадотропинов встречалась также в опухолевых клетках Лейдига, в которых на связывание и метаболизм меченого  $^{125}\text{I}$  ХГЧ не влияли агенты, изменяющие состояние микронитей и микротрубочек [26]. Потеря рецепторов гонадотропина, вызываемая ХГЧ в яичниках, сопровождалась прогрессирующей интернализацией связанного с рецепторами  $^{125}\text{I}$ -ХГЧ, причем после солюбилизации и центрифугирования в градиенте плотности часть транслоцированной радиоактивности удалось идентифицировать в качестве гормонрецепторного комплекса. Полученные данные свидетельствуют о том, что интернализация является частым следствием гормон-рецепторного взаимодействия и, по всей вероятности, именно ею определяется снижающая регуляция поверхностных рецепторов после воздействия повышенных концентраций гомологичного гормона [18].

## МЕДИАТОРЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

### ОБЩИЙ ОЧЕРК: ГИПОТЕЗА «ВТОРОГО МЕДИАТОРА»

Перенос наружных (т. е. внеклеточных) гормональных «сигналов» во внутреннюю среду клетки после лигандрецепторного взаимодействия осуществляется «вторыми медиаторами», которые образуются на мембранном уровне. Первоначальная формулировка этой концепции, принадлежащая Sutherland, показана на рис. 4-2, где представлен общий механизм, с помощью которого пептидные гормоны, действующие на клеточную поверхность, стимулируют образование «вторых медиаторов», таких, как цАМФ. Вначале эта общая схема действия пептидных гормонов на мембранные рецепторы и аденилатциклазу была предложена на основании исследований, проведенных с катехоламинами, вазопрессинном, глюко-

гоном и АКТГ, но затем было показано, что многие пептидные гормоны вызывают активацию аденилатциклазы и повышение внутриклеточного уровня цАМФ. Однако для некоторых пептидных гормонов, таких, как ангиотензин, инсулин и СТГ, механизм активации клеток-мишеней остается невыясненным (табл. 4-1). Даже в тех тканях, в которых «вторым медиатором» действия пептидных гормонов принято считать цАМФ, неполностью ясен способ, которым одна эффекторная система транслируется в целый спектр реакций отдельных клеток-мишеней. Этот вопрос осложняется двойственной природой многих пептидных и белковых гормонов, которые, с одной стороны, являются трофическими факторами с их поздними влияниями на рост и дифференцировку клеток, а с другой, выступают в роли быстрых регуляторов таких клеточных реакций, как стероидогенез и секреция гормонов. Схема этих медленных и быстрых эффектов гормонов, оказывающих как поздние ростовые, так и кратковременные метаболические влияния [27], приведена на рис. 4-9. Связь между двумя указанными аспектами действия пептидных гормонов выяснена недостаточно полно, и большинство наших знаний о клеточных реакциях на гормонорецепторное взаимодействие основано на результатах исследования острых эффектов пептидных гормонов на их клетки-мишени.

Внутриклеточные сигнальные молекулы, генерируемые гормон-рецепторным взаимодействием, действуют затем на мембранные и цитоплазматические белки, изменяя скоростьограничивающие этапы эффекторных систем, контролирующей реакции клетки-мишени. Лучше всего охарактеризованными медиаторами являются цАМФ и кальций, выступающие в роли внутриклеточных трансммиттеров и приводящие метаболизм клетки-мишени в соответствии с потребностями в реакции на внешнюю стимуляцию такими факторами, как гормоны и другие лиганды. Если кальциевый стимул обеспечивается повышением концентрации кальция в цитозоле за счет поглощения кальция из внеклеточной жидкости или перераспределения внутриклеточного кальция, то циклические нуклеотиды образуются из АТФ и ГТФ за счет активации циклазных ферментов, расположенных в плазматической мембране и цитозоле соответственно. Таким образом, образование цАМФ непосредственно связано с насыщением рецепторов клеточной поверхности и активацией аденилатциклазы, локализуемой на внутренней поверхности липидного бислоя плазматической мембраны. В отличие от этого, гуанилатциклаза расположена преимущественно в цитозоле и не активируется непосредственно гормональными «стимулами». Кальций оказывает важное

действие как на гуанилатциклазную активность, так и на разрушение гЦМФ фосфодиэстеразой, и внутриклеточная концентрация кальция служит, вероятно, основным регулятором уровня цАМФ и цГМФ в клетке [28].

Таблица 4—1. Пептидные гормоны и аденилатциклаза

**1. Гормоны, действующие через цАМФ как «второй медиатор»** а. Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин) б. Лютеинизирующий гормон (ЛГ, лютеотропин) в. Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) г. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, фоллитропин) д. Гонадотропин сыворотки жеребой кобылы (ГСЖК) е. Тиротропный гормон (ТТГ, тиротропин) ж. Липотропин (ЛПГ) з. Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ, меланотропин) и. Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин) к. Тиротропин-рилизинг гормон (ТРГ) л. Паратиреоидный гормон (ПТГ) м. Кальцитонин (КТ) н. Глюкагон о. Катехоламины ( $\beta$ -адренергические эффекты) п. Простагландины ( $\text{ПГЕ}_1$ )

**2. Гормоны, действующие, вероятно, не через цАМФ** а. Ангиотензин II б. Гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ, рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона, РГ-ЛГ)

**3. Гормоны, действующие не через цАМФ** а. Инсулин б. Инсулиноподобные факторы роста в. Соматомедин г. Фактор роста эпидермиса (ФРЭ) д. Фактор роста фибробластов (ФРФ) е. Активность, стимулирующая размножение (АСР) ж. Фактор роста нервов (ФРН) з. Гормон роста (СТГ) и. Прولاктин к. Плацентарный лактоген л. Окситоцин м. Соматостатин н. Катехоламины ( $\alpha$ -адренергические эффекты) о. Простагландины ( $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ )<sup>3</sup>

<sup>3</sup> В лютеальных клетках  $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ , оказывая и другие действия, снижает уровень цАМФ.

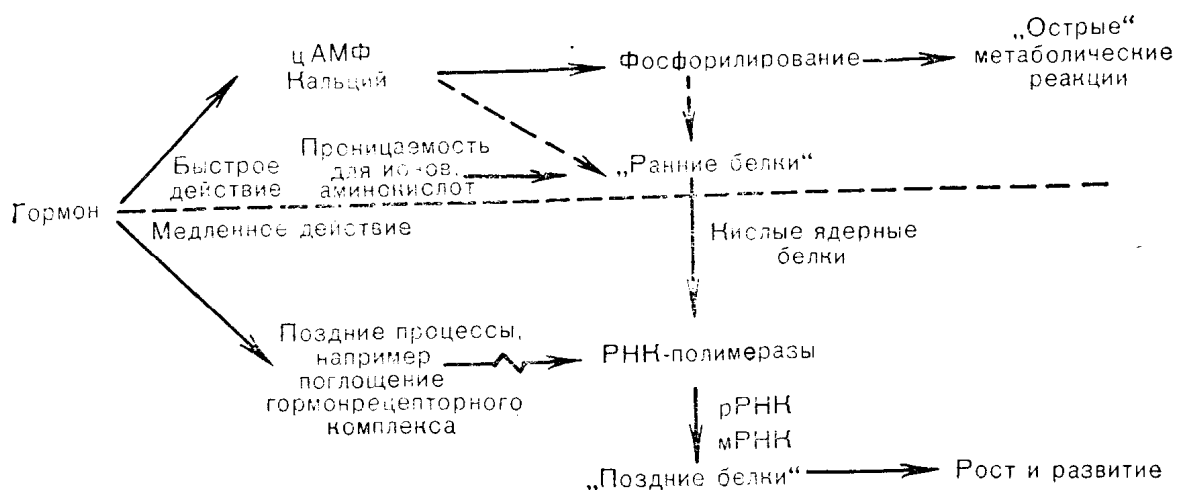


Рис. 4—9. Общая схема интеграции ранних и поздних реакций на действие гормонов, вызывающих как острые метаболические сдвиги, так и долговременные изменения роста и развития (Tata [27] в модификации).

Роль кальция в сопряжении стимула и реакции при активации сократительных и секреторных процессов была установлена достаточно надежно. Впоследствии, однако, выяснение широко распространенных эффектов цАМФ в качестве «второго медиатора» обусловило тенденцию к умалению роли кальция как внутриклеточно го регулятора. Позднее было показано значение взаимодействий между циклическими нуклеотидами и кальцием [29], и вновь стали подчеркивать примат этого иона в качестве медиатора активации многих процессов в клетках-мишенях [30].

## ЦИКЛИЧЕСКИЙ АМФ

Поскольку гормональная стимуляция клеток-мишеней, как правило, имеет прерывистый и преходящий характер, внутриклеточные «вторые медиаторы» должны подвергаться быстрому кругообороту (путем разрушения или поступления в новый цикл) с тем, чтобы повторные и меняющиеся внешние стимулы могли бы превращаться в строго соответствующие количественные реакции клетки. Динамическое равновесие между образованием и элиминацией циклических нуклеотидов контролирует их внутриклеточный уровень в исходном и активированном гормоном состоянии клетки и создает возможность развития быстрых реакций на изменение уровня внеклеточных регуляторов. Эта регуляция опосредуется в основном акти-



вацией аденилатциклазы в клеточной мембране, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ. Скорость разрушения цАМФ фосфодиэстеразой также является объектом гормональной регуляции и может влиять на внутриклеточную концентрацию нуклеотида (см. рис. 4–2). Все известные на сегодня эффекты цАМФ в эукариотических клетках реализуются через превращение неактивной фосфокиназы (протеинкиназы) в активную форму, которая катализирует фосфорилирование специфических белковых субстратов в клетке-мишени. Таким образом, понимание механизма действия пептидных гормонов требует выяснения путей гормональной регуляции активности аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, а также путей активации и функций цАМФ-зависимой протеинкиназы.

## **Аденилатциклаза и ее регуляция**

Открытие цАМФ и аденилатциклазы группой Sutherland было связано с изучением регуляции печеночного гликогенолиза адреналином и глюкагоном [4]. Эти исследователи показали, что такие гипергликемизирующие агенты вызывают активацию гликогенфосфорилазы и последующее расщепление гликогена до глюкозофосфатов. Затем было показано, что активация гликогенфосфорилазы зависит от промежуточного этапа (позднее идентифицированного как фосфорилирование под действием протеинкиназы), который стимулируется термостабильным фактором, образующимся при взаимодействии гормона с нерастворимой фракцией печеночной клетки. Было установлено, что последняя реакция требует АТФ, который в присутствии гормона и иона магния превращается в цАМФ и неорганический фосфат. Далее было показано, что фермент, ответственный за эту реакцию, располагается на внутренней поверхности плазматической мембраны и активируется разными пептидными гормонами (рис. 4–10). Названный первоначально Sutherland аденилатциклазой фермент плазматической мембраны впоследствии стали называть аденилатциклазой или аденилилциклазой. Эти термины точнее описывают его специфическое циклизирующее действие на АТФ. Фермент, ответственный за образование цАМФ, следует называть наиболее широко употребительным термином «аденилатциклаза».

Вслед за идентификацией аденилатциклазы в качестве фермента, связанного с мембраной, и определением его регуляции со стороны катехоламинов и пептидных гормонов появилось огромное число сообщений об участии (или неучастии) цАМФ в гормон-зависимых процессах. Вскоре выясни-

лось, что способностью активировать аденилатциклазу обладают только пептиды и трансмиттеры, которые связываются с поверхностью клетки, тогда как другие гормоны, (тироксин и стероиды) не оказывают закономерного действия на систему аденилатциклаза – цАМФ. Sutherland рассматривал циклазу как фермент, обладающий рецепторной субъединицей (местом распознавания пептидных гормонов) и каталитической субъединицей (превращающей АТФ в цАМФ). Позднее предполагалось, что эти субъединицы существуют в виде отдельных структур, плавающих в липидном бислое клеточной мембраны и объединяющихся в активную форму при взаимодействии гормона с рецепторным местом [10]. Это представление легло в основу двухэтапной теории активации фермента, согласно которой гормонрецепторный комплекс диффундирует по клеточной мембране и взаимодействует с каталитической единицей (активируя ее), расположенной на цитоплазматической поверхности мембраны (см. рис. 4–3).

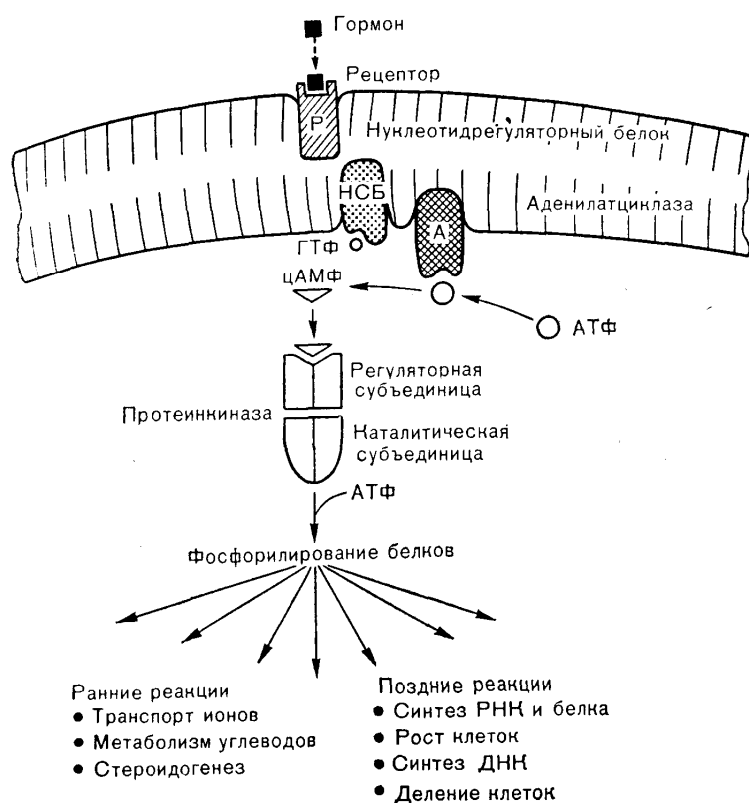


Рис. 4–10. Активация ранних и поздних реакций в эндокринной клетке-мишени гормонами, стимулирующими аденилатциклазный-протеинкиназный путь. НСБ — нуклеотидсвязывающий белок; Р — рецептор.

Эта относительно простая модель аденилатциклазы впоследствии усложнилась, благодаря выяснению роли промежуточного процесса (трансдукции) между гормонрецепторным взаимодействием и изменением конформации каталитической субъединицы, приводящим к активации фермента. Существование и свойства этого промежуточного (сопрягающего) этапа были продемонстрированы группой Rodbell в процессе изучения глюкокортикоидчувствительной аденилатциклазы, присутствующей в плазматических мембранах клеток крысиной печени [31]. На этой системе было показано, что гуаниловые нуклеотиды (особенно ГТФ) усиливают активирующее действие гормона на аденилатциклазу, а также способствуют диссоциации комплекса глюкокортикоида с его рецептором. Исследования Rodbell свидетельствовали о том, что глюкокортикоид облегчает активацию аденилатциклазы гуаниловыми нуклеотидами, а не оказывает прямого стимулирующего влияния на фермент. Регуляторный участок аденилатциклазы, взаимодействующий с гуаниловым нуклеотидом, идентифицирован в различных эукариотических тканях, и предполагается, что он играет фундаментальную роль в действии пептидных гормонов, катехоламинов и простагландинов.

Последующие эксперименты подтвердили общую зависимость активирующего аденилатциклазу действия пептидных гормонов от гуаниловых нуклеотидов, причем было подчеркнуто значение связывания ГТФ с регуляторным участком как обязательного этапа гормонального действия [12].

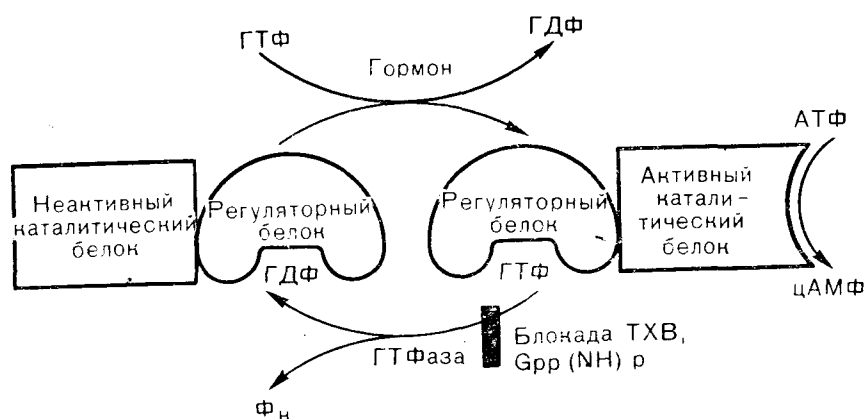
Современная точка зрения на механизм гормональной активации аденилатциклазы в качестве первичного этапа действия пептидного гормона предполагает зависимое от лиганда присоединение ГТФ к регуляторному участку (см. рис. 4—4). Связывание ГТФ с этим промежуточным регуляторным белком превращает неактивную каталитическую единицу в ее активную циклизирующую форму; процесс активации прекращается при гидролизе связанного ГТФ с образованием ГДФ, и фермент восстанавливает свое исходное состояние. В пользу существования такого механизма свидетельствуют данные о том, что стимулируемая гормоном активность ГТФазы связана с гуанилнуклеотид-регуляторным участком, а также о способности негидролизуемых аналогов ГТФ (Gpp (NH) p и ГТФ $\gamma$ S) вызывать выраженную и длительную активацию аденилатциклазы. Последний эффект обуславливается резистентностью синтетических аналогов к гидролитическому действию ГТФазы, что является причиной персистирующей занятости регуляторного участка активным нуклеотидом вместо обычно транзитного эффекта связывания ГТФ [32]. Этот механизм

лежит и в основе выраженного действия холерного токсина на активность аденилатциклазы с «фиксированием» фермента в постоянно активном состоянии. Указанный феномен зависит от присутствия ГТФ и обуславливается ингибированием токсинами гормонзависимой ГТФазной активности [33]. Этот эффект холерного токсина реализуется через стимуляцию переноса АДФ-рибозы (от НАД) на ассоциированный с аденилатциклазой ГТФ-связывающий белок [34], что приводит к угнетению активности ГТФазы.

Все эти данные позволяют считать, что активность аденилатциклазы «включается» возникающим под действием гормона связыванием ГТФ в присутствии АТФ как субстрата и «выключается» путем гидролиза ГТФ в регуляторном участке [33] (рис. 4–11). «Выключение» реакции блокируется нефизиологическими агентами, такими, как Gpp (NH) p и холерный токсин, а также может служить способом регуляции активности аденилатциклазы другими внутриклеточными сигналами.

Дальнейшие указания на значение регуляторного участка были получены при попытках реконструкции гормончувствительной активности аденилатциклазы путем слияния клеток или добавления растворимых клеточных экстрактов к комплементарным мембранам. В опытах по слиянию клеток гетерокарионы, образуемые из характерных для эритролейкемии клеток крови (лишенных  $\beta$ -рецепторов) и эритроцитов индюшки (с инактивированной аденилатциклазой), обнаруживали катехоламинчувствительную циклазную активность, отсутствовавшую в донорских клетках [35]. Подобно этому, рецепторы ЛГ, содержащиеся в богатых липидами экстрактах яичников, были перенесены в клетки сетчатой зоны коры надпочечников, в которой они опосредовали действие гонадотропинов на продукцию цАМФ и кортикостероидов [6]. В экспериментах по реконструкции солюбилизированная детергентом аденилатциклаза включалась в состав содержащих рецепторы мембран мутантных клеток, дефицитных по аденилатциклазе, с восстановлением стимулируемой катехоламинами активности фермента [36]. Подобно упомянутым результатам исследований со слиянием клеток эти данные подчеркивают пространственную независимость гормональных рецепторов и аденилатциклазы и свидетельствуют о способности рецепторов к движению в латеральном направлении и взаимодействию с нуклеотидрегуляторной единицей аденилатциклазы в клеточной мембране. Такие данные свидетельствуют о том, что между гормональными рецепторами и компонентами аденилатциклазной системы существует общий сопрягающий механизм,

проявляющийся при взаимодействии гетеротопных рецепторов и аденилатциклазы клетки-хозяина. Это могло бы указывать на существование области конформационного сходства у всех рецепторов пептидных гормонов при сохранении уникальности их областей, ответственных за специфическое связывание гормонов [36]. Выяснению вопроса о том, действительно ли рецепторы пептидных гормонов обладают общим доменом, определяющим возможность взаимодействия с регуляторными компонентами эффекторных мембранных ферментов, должен был бы способствовать более подробный структурный анализ этих рецепторов.



**Рис. 4—11.** Роль циклических нуклеотидов в гормональной регуляции аденилатциклазы. Гормонрецепторное взаимодействие приводит к связыванию ГТФ регуляторным участком и активации аденилатциклазы. Гидролиз ГТФ до ГДФ, локализованной в этом участке ГТФазой, восстанавливает неактивную форму фермента. Токсин холерного вибриона (ТХВ) необратимо инактивирует фермент, блокируя активность ГТФазы. Связывание регуляторным участком негидролизующих аналогов ГТФ, таких, как Gpp (NH) P, также вызывает длительную активацию фермента (Cassel и соавт. [33] в модификации). Ф<sub>н</sub> — фосфор неорганический.

Результаты опытов по реконструкции, проведенные на мутантных клетках, обладающих β-адренергическими рецепторами и аденилатциклазой, которая, хотя и присутствовала, но была «разобщена» (т. е. не реагировала на катехоламины), показали восстановление стимулируемой катехоламинами активности при добавлении экстрактов клеток дикого типа. Это свидетельствует о том, что сопрягающий фактор (возможно, нормальная нуклеотидрегуляторная единица), вклю-

чающийся в мембрану мутантной клетки, замещает предположительно дефектный у таких мутантов регуляторный участок [36].

Помимо участия в активации аденилатциклазы, гуаниловые нуклеотиды часто влияют и на кинетику связывания и сродство гормонрецепторного взаимодействия. Анализ солюбилизованных мембранных систем и отдельных эффектов гуаниловых нуклеотидов на связывание гормона и активацию циклазы указывает на структурную и функциональную обособленность участков, влияющих на конформацию рецептора и ферментативную активность [32]. Разделенность «рецепторной» и «каталитической» единицы регуляторного белка надежно доказывается результатами этих и более ранних исследований, но вопрос о механизме взаимодействия компонентов реакции остается нерешенным. Важным аспектом влияния ГТФ на сродство рецепторов к лиганду является способность нуклеотида снижать «прочность» связывания гормона почти с необратимой ассоциации до состояния (в некоторых случаях) с гораздо меньшим сродством. Это наблюдалось в отношении рецепторов глюкагона, а также в отношении связывания лигандов-агонистов с  $\beta$ -адренергическими рецепторами. В отличие от этого, гуаниловые нуклеотиды не изменяли связывание  $\beta$ -антагонистов, что указывает на роль сопряжения с аденилатциклазой в способности нуклеотидов повышать диссоциацию связанного с рецептором агониста [20]. Хотя данные, полученные при исследовании глюкагоновой системы, свидетельствуют в пользу существования обособленных мест действия нуклеотидов на регуляцию рецепторного связывания и активность аденилатциклазы, однако роль этих мест в гормональной активации и рецепторферментном сопряжении все еще остается не выясненной. Состояние низкого сродства рецептора, вызываемое ГТФ, рассматривается как благоприятное предшествующее состояние процесса трансмембранного сопряжения, а разобренная форма рецептора, обладающая высоким сродством, могла бы отражать неактивное состояние фермента. Последнее могло бы иметь отношение к «десенситизации» аденилатциклазы повышенными концентрациями гормона [20].

### **Роль фосфорилирования в эффектах цАМФ: протеинкиназы**

Вслед за открытием цАМФ и анализом его роли в опосредовании эффектов глюкагона и адреналина на гликолиз было выяснено, что циклический нуклеотид принимает участие в

регуляции разнообразных метаболических функций. Свидетельством тому служит глобальное присутствие цАМФ у прокариот и эукариот и его участие в реакциях, связанных не только с действием гормонов [4]. Было установлено, что способность цАМФ активировать фосфорилкиназу в печеночных клетках является общим свойством эукариотических клеток, в которых все эффекты цАМФ реализуются через фосфорилирование белковых субстратов. Подобно цАМФ в эукариотических клетках присутствует фермент, называемый цАМФ-зависимой протеинкиназой, который опосредует эффекты цАМФ на клеточный метаболизм [37]. У прокариот эффекты цАМФ реализуются через другой механизм — взаимодействие цАМФ-связывающих белков с регуляторными участками генома.

В животных тканях цАМФ-зависимая протеинкиназа катализирует фосфорилирование многих белковых субстратов, перенося фосфат с АТФ на специфические сериновые (и иногда треониновые) остатки. По данному месту фосфорилируется ряд известных белковых субстратов, в том числе ферменты, такие, как фосфорилкиназа, гликогенсинтетаза и гормон-чувствительная липаза, и неферментные клеточные белки, такие, как гистоны, ядерные негистоновые, рибосомные белки, белки микротрубочек и мембран [38]. Большинство субстратов, обладающих ферментативной активностью, существует либо в фосфо-, либо в дефосфоформах, взаимопревращение которых из активного в неактивное состояние происходит в результате согласованного действия протеинфосфокиназы и фосфопроteinфосфатазы. Протеинфосфокиназы, в том числе цАМФ-зависимая протеинкиназа, переносят  $\gamma$ -фосфатную группу с АТФ на белковые субстраты, тогда как фосфопроteinфосфатазы катализируют гидролиз фосфопроteinов, отщепляя от них фосфатные группы. Этот цикл фосфорилирование-дефосфорилирование считается в настоящее время повсеместно распространенным механизмом регуляции метаболизма, причем применительно не только к ферментам, но и к сократительным реакциям, мембранным активностям и ядерным процессам. На функциональном уровне такие эффекты проявляются физиологическими процессами мышечного сокращения, секреции и деятельности нейронов.

Открытие Greengard того факта, что все животные клетки содержат цАМФ-зависимую протеинкиназу, привело к созданию концепции, согласно которой разнообразные эффекты цАМФ реализуются через этот единственный класс ферментов [39]. С этой точки зрения, специфичность опосредуемых цАМФ реакций определяется характером протеинкиназы и особенно характером белковых субстратов, присутствующих в

клетках данного типа. Считается, что каждый белковый субстрат контролирует специфический метаболический или физиологический процесс, скорость которого увеличивается или уменьшается при фосфорилировании регуляторного белка. Способ, с помощью которого фосфорилирование белка опосредует биологические эффекты гормонов и трансммиттеров, действующих через цАМФ, представлен на рис. 4—12.

Следовало бы полагать, что для катализа фосфорилирования отдельных белковых субстратов при опосредовании многочисленных эффектов цАМФ должно существовать множество протеинкиназ. Однако в животных клетках идентифицировано лишь небольшое число основных форм этого фермента; поэтому специфичность каждой реакции фосфорилирования должна определяться локализацией и характером белкового субстрата. Протеинкиназы широко различаются по своей зависимости или независимости от циклических нуклеотидов (табл. 4—2).

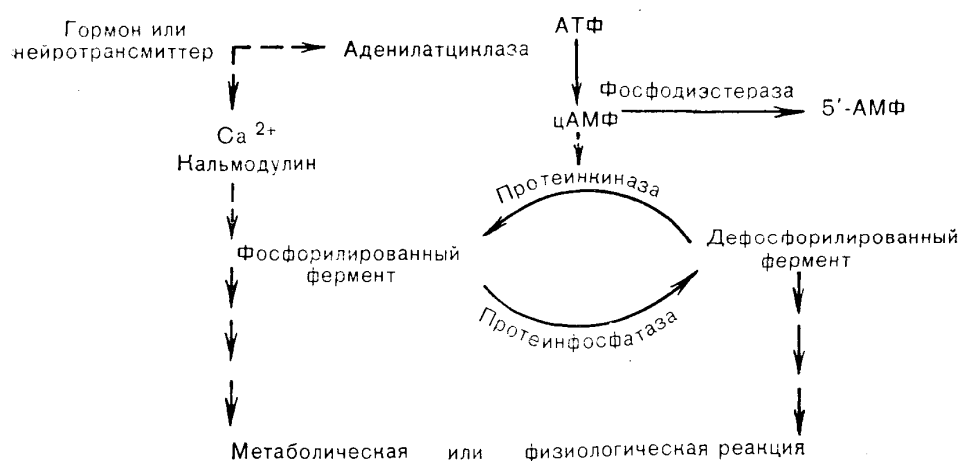


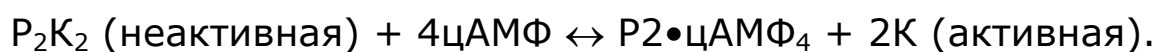
Рис. 4—12. Общая схема действия пептидного гормона через аденилатциклазный и протеинкиназный метаболический путь, предполагающая контроль регуляторных белков с помощью фосфорилирования и дефосфорилирования (Greengard [37] в модификации).

Таблица 4—2. Классификация протеинкиназ

1. Ферменты, зависимые и не зависимые от циклических нуклеотидов
2. цАМФ- и цГМФ-зависимые ферменты
3. цАМФ-зависимые ферменты I и II типов



Протеинкиназы, не зависящие от циклических нуклеотидов, присутствуют во всех областях клетки и регулируются, по-видимому, другими внутриклеточными сигналами. Недавно обнаруженный класс протеинкиназ для своей активности требует присутствия липидных компонентов мембраны и кальция; ферменты этого класса могут быть частью трансмембранных контролируемых систем, регулируемых кальцием. Большинство контролируемых гормонами протеинкиназ клеток-мишеней зависит от цАМФ или (реже) от цГМФ. Такие зависимые от циклических нуклеотидов протеинкиназы сосредоточены в цитозоле, по встречаются также в плазматических мембранах и в других клеточных органеллах. Они активируются микромолярными концентрациями циклических пуриновых нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) и быстро стимулируются при повышении продукции циклических нуклеотидов в результате действия гормона на клеточную мембрану. Оба типа зависимых от циклических нуклеотидов протеинкиназ активируются при связывании нуклеотида специальным участком фермента. цАМФ-зависимая протеинкиназа в неактивной форме представляет собой тетрамер, состоящий из субъединиц двух типов: для связывания цАМФ и для катализа переноса фосфата. Неактивный тетрамер состоит из двух связывающих, или регуляторных (Р), субъединиц и двух ферментных, или каталитических (К), субъединиц. При связывании цАМФ с Р<sub>2</sub>-субъединицами тетрамер Р<sub>2</sub>К<sub>2</sub> диссоциирует, высвобождая активные каталитические субъединицы, обладающие фосфотрансферазной активностью [38]. Эту реакцию можно представить следующим образом:



После своего образования свободная К-субъединица обнаруживает функциональное сходство с цАМФ-независимыми протеинкиназами, но ее можно отличить по характерному размеру (молекулярная масса 38000) и реакции на термостабильный ингибиторный белок, который блокирует ее каталитическую активность и предотвращает рекомбинацию с регуляторной субъединицей. Каталитические субъединицы, по всей вероятности, едины во всех формах цАМФ-зависимых протеинкиназ, тогда как регуляторные субъединицы обнаруживают индивидуальные особенности. Считается, что регуляторные субъединицы, высвобождающиеся при диссоциации протеинкиназы, остаются в виде Р<sub>2</sub>-димера и позднее подверга-

ются повторной ассоциации со свободными каталитическими субъединицами, в результате чего восстанавливается неактивный голофермент. В отсутствие цАМФ регуляторные и каталитические субъединицы связаны друг с другом с высоким сродством и в физиологических условиях присутствуют преимущественно в виде неактивного голофермента [40]. цГМФ-зависимые протеинкиназы вначале были обнаружены у беспозвоночных, но позднее их нашли и в тканях млекопитающих, где они функционируют иным образом, чем цАМФ-зависимый фермент. Их сродство к цАМФ гораздо ниже, чем к цГМФ, а ферментативная активность обычно также уступает таковой цАМФ-зависимого фермента. Активация осуществляется путем связывания цГМФ регуляторным участком фермента, причем считают, что подобно цАМФ-зависимой протеинкиназе этот фермент также диссоциирует с высвобождением активной каталитической единицы. Недавно была установлена гомология между двумя формами зависимых от циклических нуклеотидов ферментов, что привело к мысли об их общем эволюционном происхождении из примитивной фосфотрансферазы [41].

Растворимые формы цАМФ-зависимой протеинкиназы из тканей млекопитающих с помощью ионообменной хроматографии удается разделить на два главных типа (табл. 4-3).

Протеинкиназа I типа имеет менее кислый оптимум, быстро диссоциирует под влиянием субстрата (гистонов) или высокой концентрации соли (0,5 М NaCl) и медленно реассоциирует после вызванной цАМФ диссоциации. Фермент II типа имеет более кислый оптимум и медленнее диссоциирует под действием гистонов и соли, но быстро реассоциирует, образуя неактивный олигомер. В большинстве тканей присутствуют обе формы протеинкиназ, но их соотношение в клетках разного типа варьирует. Так, в скелетной мышце кролика преобладает фермент I типа, а в сердечной мышце крупного рогатого скота — фермент II типа. Оба голофермента обычно сходны по составу и молекулярной массе субъединиц: каждая связывает по две молекулы цАМФ, а их каталитические субъединицы, по всей вероятности, идентичны. Различия касаются молекулярной массы и функции регуляторных субъединиц, причем главное различие заключается в том, что фермент I типа связывает Mg-АТФ, тогда как фермент II типа катализирует фосфорилирование своей собственной регуляторной субъединицы за счет АТФ. Связывание АТФ ферментом I типа снижает его сродство к цАМФ и, по-видимому, способствует сохранению неактивного состояния фермента. Субъединица I типа, хотя и связывает АТФ, не фосфорилируется каким бы

то ни было ферментом, что отличается от «аутофосфорилирования», свойственного ферменту II типа [42].

Таблица 4—3. Свойства цАМФ-зависимой протеинкиназы

	Тип I	Тип II
Тканевой источник	Скелетная мышца кролика Клетки Лейдига крысы	Сердечная мышца быка Сердечная мышца свиньи Головной мозг быка
Структура субъединиц	$P_2K_2$	$P_2K_2$
Молекулярная масса		
Голофермент	165 000	174000
$P_2$	98000	98000
K	38000	38000
Элюция с ДЭАЭ-целлюлозы	0,1 М NaCl	0,2 М NaCl
Диссоциация под действием соли и гистонов	Быстрая	Медленная
Реассоциация после удаления цАМФ	Медленная	Быстрая

Функциональное значение этих двух эффектов на P-субъединицы не ясно, хотя фосфорилирование ферментов II типа могло бы представлять собой эволюционно более позднюю форму связывания субстрата (АТФ), характерного и для фермента I типа. Фосфорилирование протеинкиназы II типа сопровождается снижением скорости воссоединения диссоциированных P- и K-субъединиц. Таким образом, фосфорилирование могло бы служить фактором контроля за активностью

диссоциированного фермента и регулировать скорость восстановления его неактивной формы. Ускорение дефосфорилирования Р-субъединицы должно было бы способствовать комбинации голофермента  $P_2K_2$ , приводящей к высвобождению и разрушению цАМФ. Таким способом могла бы осуществляться регуляция соотношения активного и неактивного ферментов в отсутствие изменений концентрации цАМФ. Другая возможность заключается в том, что ферменты II типа, участвующие в быстрых циклах метаболических процессов, что наблюдается в сердечной и нервной тканях, приобрели способность более тонко регулироваться (инактивироваться) эффектами этапа фосфорилирования: дефосфорилирование на регуляторную субъединицу по механизму ультракороткой обратной связи.

После установления роли цАМФ-зависимой протеинкиназы в фосфорилировании и активации фосфорилазы киназы было показано, что этот фермент фосфорилирует основные белки, в том числе гистоны, казеин и протамин, как и многие денатурированные белки (такие, как протеин яичного белка, лизоцим и бычий сывороточный альбумин), в своем нативном состоянии не являющиеся субстратами фосфорилирования. Небольшие основные пептиды также фосфорилируются этим ферментом, как и синтетические пептидные последовательности, сходные с участками фосфорилирования нативных и денатурированных белковых субстратов. Эти данные указывают на то, что реакция фосфорилирования, осуществляемая протеинкиназой, является не слишком специфичной в отношении аминокислотных последовательностей отдельных белков, но обладает сравнительно высокой специфичностью по отношению к остаткам серина, локализованным в определенных участках первичной аминокислотной последовательности многих белков. При анализе структур, необходимых для фосфорилирования, обнаружили, что пептидные субстраты протеинкиназы обладают двумя близко расположенными основными аминокислотами, одной из которых является аргинин, локализующийся через 2–5 остатков от фосфорилируемого серинового остатка на аминоконцевой стороне пептида [43].

В физиологически важных белковых субстратах цАМФ-зависимой протеинкиназы были определены две формы аминокислотной последовательности на участке фосфорилирования

-LyS-Arg-X-X-Ser-X-X (1),

-Arg-Arg-X-Ser-X- (2).

В этих последовательностях на месте X может стоять любая аминокислота, хотя остатки, располагающиеся в непосредственной близости к серину, обычно имеют гидрофобные боковые цепи. Участок фосфорилирования I типа, где основные аминокислоты отделены от серина двумя остатками, присутствует в  $\beta$ -субъединице фосфоорилазы киназы и в гликогенсифетазе. Участок II типа (ним промежуточным остатком) присутствует в пируваткиназе и регуляторной субъединице цАМФ-зависимой протеинкиназы II типа. Поскольку скорость фосфорилирования главным образом зависит от сравнительно часто встречающейся первичной последовательности на определенном участке пептидной цепи, специфичность отдельных белков как субстратов фосфорилирования должна определяться их вторичной и третичной (т. е. трехмерной) конформацией, которая может ограничивать присутствие потенциально фосфорилируемых участков для каталитической единицы фермента. Предполагаемая роль вторичной структуры в определении субстратной специфичности сводится к положению фосфорилируемого серина на гидрофильной поверхности белкового субстрата, в сформированных водородными связями складках  $\beta$ -структуры, которая может быть «узнана» протеинкиназой [44].

## **Механизмы гликогенолиза и липолиза**

Гормональная регуляция межклеточного обмена и продукции энергии является одной из наиболее изученных областей действия пептидных гормонов. Общие аспекты гормональной регуляции гомеостаза глюкозы выяснены сравнительно полно, но клеточные механизмы оказались более сложными, чем считали ранее. В периоды голодания основным источником глюкозы крови служит печень, высвобождающая сахар со скоростью, зависящей от содержания глюкозы в крови и действия катаболических гормонов, таких, как глюкагон и катехоламины. В физиологических условиях главным ингибитором высвобождения глюкозы является инсулин, причем секретирясь после приема пищи, он противодействует эффектам катаболических гормонов. Глюкоза, высвобождаемая печенью при голодании, вначале продуцируется за счет гликогенолиза, но после истощения запасов гликогена в органе – за счет глюконеогенеза из лактата и аминокислот.

Исследования Rail и Sutherland по гликогенолизу в печени собак показали, что цАМФ, образуемый аденилатциклазой в ответ на действие глюкагона и адреналина, вызывает

активацию гликогенфосфорилазы [45]. Эта реакция зависит от превращения фосфорилазы киназы из неактивной (дефосфо-) формы в активный фосфорилированный фермент, который затем катализирует превращение гликогенфосфорилазы *b* в активную фосфорилазу *a* в ходе последующего этапа фосфорилирования. Активная фосфорилаза разрушает гликоген до глюкозо-1-фосфата, превращающегося в глюкозо-6-фосфат, а затем в свободную глюкозу, высвобождаемую в кровь (рис. 4-13). цАМФ-зависимый фермент, ответственный за активацию фосфорилазы киназы, названный вначале киназой фосфорилаз-киназы, оказался широко распространенным в природе и способным катализировать фосфорилирование многих белковых субстратов, а не только фосфорилазу киназы. Это привело к мысли о том, что все эффекты цАМФ у высших организмов опосредуются реакциями фосфорилирования белков, осуществляемыми цАМФ-зависимой протеинкиназой, выступающей в роли внутриклеточного рецептора цАМФ [39].

Общая схема метаболизма гликогена в печени, приведенная на рис. 4-13, начинается с активации протеинкиназы катаболическими гормонами, вслед за чем происходит фосфорилирование фосфорилазкиназы и гликогенсинтетазы [46]. Фосфорилирование активирует киназу и инактивирует синтетазу, вызывая ускорение фосфоролитического расщепления гликогена и снижение его синтеза из. УДФ-глюкозы. Протеинкиназа опосредует влияние цАМФ на распад гликогена и в скелетной мышце, обеспечивая ткань глюкозо-1-фосфатом для гликолиза. В печени, помимо стимуляции распада гликогена до глюкозы и угнетения синтеза гликогена, цАМФ стимулирует также глюконеогенез из таких предшественников, как аланин, лактат и пируват.

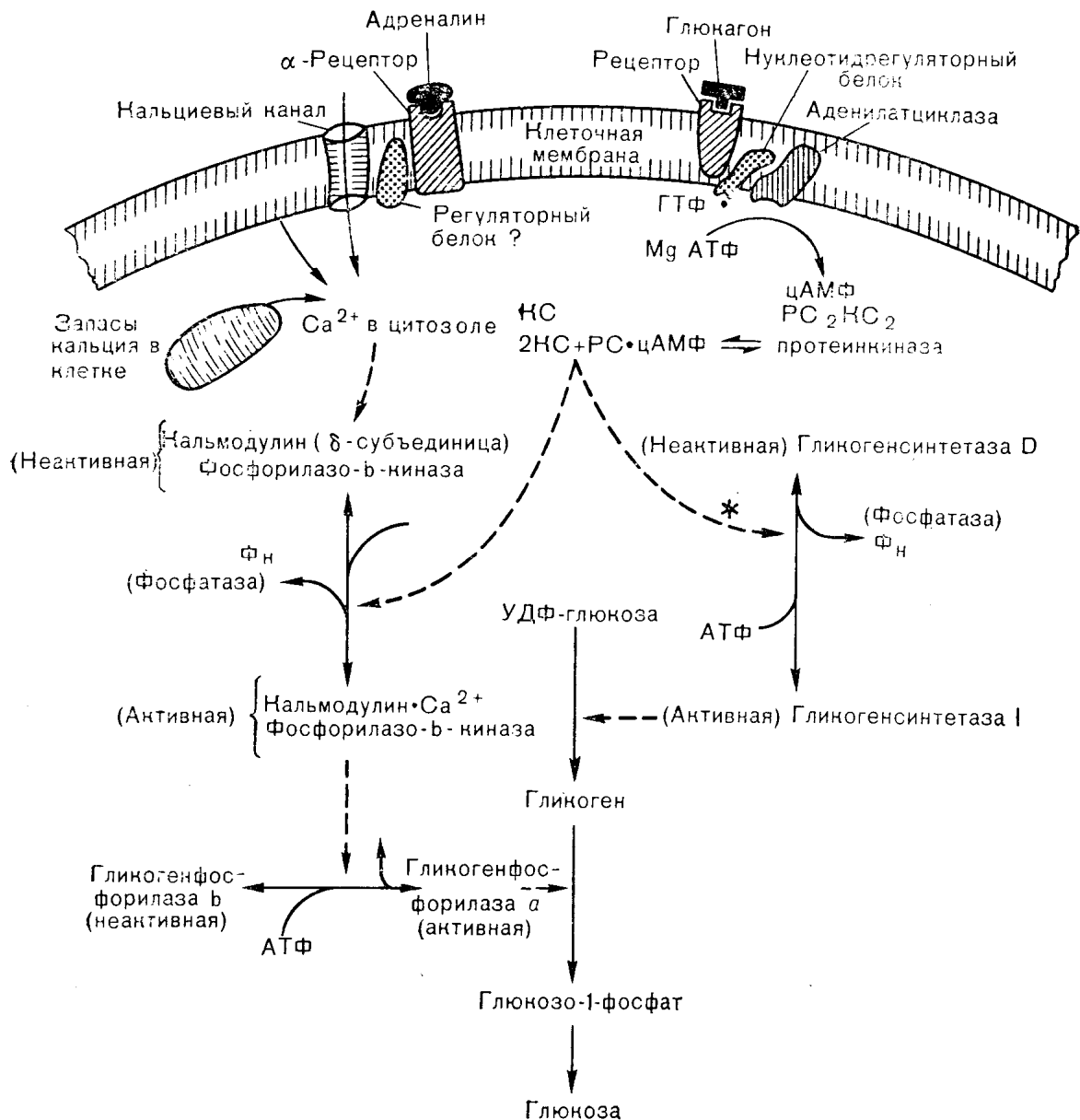


Рис. 4—13. Регуляция печеночного гликогенолиза гормонами, действующими через цАМФ-зависимую протеинкиназу и кальцийзависимые процессы. Каталитическая субъединица (КС); отделяющаяся под действием цАМФ от голофермента протеинкиназы, фосфорилирует и активирует гликогенфосфорилазу (через фосфорилазу киназы) и обуславливает фосфорилирование и инактивацию гликогенсинтетазы (вероятно, через тот же фермент), что приводит к распаду гликогена и увеличению продукции глюкозы. Повышение содержания кальция в цитозоле, обусловленное поглощением или мобилизацией кальциевых запасов, действует как фактор, опосредующий влияние  $\alpha$ -агонистов (а также вазопрессина и ангиотензина II) на активацию фосфорилазкиназы, путем связывания с кальмодулином —

$\delta$ -субъединицей фосфорилазо- $\beta$ -киназы. PC — регуляторная субъединица;  $\Phi_n$  — фосфор неорганический.

Хотя главным регулятором быстрого высвобождения глюкозы из печени считается глюкагон, но катехоламины также, по-видимому, играют важную роль в этом процессе у некоторых видов животных и человека. Первоначально считали, что действие как глюкагона, так и катехоламинов на активацию фосфорилазы опосредуется цАМФ; кальцию отводили дополнительную роль в стимуляции фосфорилазкиназы. Что касается глюкагона, то до сих пор еще полагают, что его влияние на печеночный гликогенолиз (и глюконеогенез) зависит от цАМФ, действующего, вероятно, в концентрациях, гораздо более низких, чем те, которые создаются при экспериментальной стимуляции печеночных клеток глюкагоном. Однако в отношении катехоламинов современные данные свидетельствуют о том, что в отличие от действия глюкагона стрессорные гормоны, такие, как катехоламины, вазопрессин и ангиотензин II, стимулируют гликогенолиз и глюконеогенез не через цАМФ, а с помощью других механизмов. Хотя адреналин активирует аденилатциклазу через печеночные  $\beta$ -адренергические рецепторы, повышая образование цАМФ, в настоящее время считают что влияние катехоламинов на печеночный гликогенолиз опосредуется главным образом  $\alpha$ -адренергическими рецепторами и не зависит от цАМФ. Вместо этого  $\alpha$ -адренергическая активация фосфорилазы зависит, по-видимому, от ионов кальция [47].

Вазопрессин и ангиотензин II также стимулируют печеночную фосфорилазу с помощью цАМФ-независимого механизма, в котором важную роль играет «кальциевый статус» гепатоцита, опосредующий действие всех трех стрессорных гормонов. Считают, что эти пептиды активируют печеночную фосфорилазу путем мобилизации внутриклеточных запасов кальция (что приводит к повышению его концентрации в цитозоле) и далее к стимуляции фосфорилазо- $\beta$ -киназы [48]. Роль внутриклеточных источников кальция, мобилизуемого при действии гормонов, приписывают митохондриям, микросомам и плазматической мембране; в последней это является результатом ускоренного кругооборота фосфатидилинозитола. Современные данные свидетельствуют в пользу митохондриального кальциевого пула как источника, из которого катехоламины (а также вазопрессин и ангиотензин II) черпают кальций, поступающий в цитоплазму и внеклеточную



жидкость. Это означает, что второй медиатор, образуемый гормонрецепторным взаимодействием в плазматической мембране, приводит к мобилизации внутриклеточных кальциевых запасов, увеличивая результирующий выход кальция из митохондрий [47]. При  $\alpha$ -адренергической стимуляции печеночных клеток наблюдали и повышение уровня пГМФ, но это, вероятно, отражает изменения концентрации свободного внутриклеточного кальция и последующую активацию гуанилатциклазы. Функциональное значение эффектов гормонов этой группы на печень может заключаться в их связи с острым стрессом, поскольку они индуцируют печеночный гликогенолиз в таких концентрациях, которые присутствуют в крови лишь при шоке и обезвоживании [49].

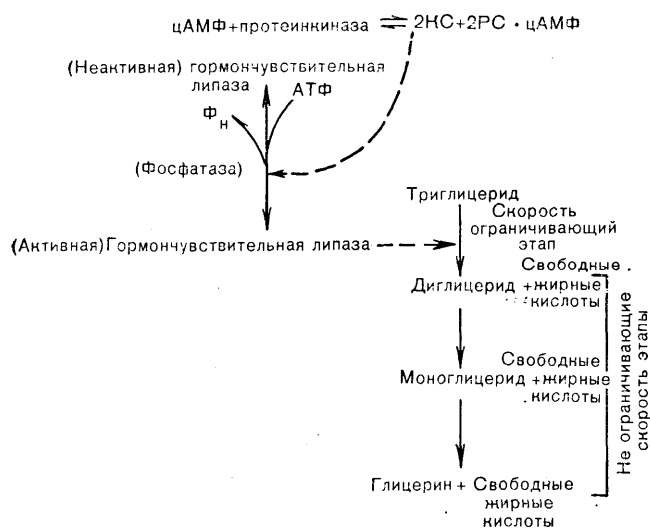


Рис. 4—14. Регуляция липолиза цАМФ-зависимой протеинкиназой. Активация гормончувствительной липазы путем фосфорилирования приводит к ускорению распада триглицеридов с образованием глицерина и свободных жирных кислот (по данным Steinberg и соавт. [5] в модификации). КС — каталитическая субъединица; РС — регуляторная субъединица. Ф<sub>н</sub> — фосфор неорганический.

Помимо действия на гликолиз, обеспечивающего присутствие глюкозы как источника энергии, цАМФ играет также важнейшую роль в мобилизации свободных жирных кислот из жировой ткани. Это обуславливается фосфорилированием и активацией гормончувствительной липазы, которая регулирует скорость-ограничивающий этап гидролиза эфирных связей в процессе распада триглицеридов (рис. 4—14). Быстро действующие гормоны, в том числе глюкагон, адреналин и АКТГ,

повышают активность гормончувствительной липазы путем фосфорилирования, которое определяется цАМФ-зависимой протеинкиназой. Поскольку жировая ткань содержит также фосфоорилазу и гликогенсинтетазу, то присутствие трех ферментных систем, контролируемых цАМФ-зависимой протеинкиназой, повышает необходимость существования «пост-цАМФовых» механизмов, которые регулировали бы и интегрировали отдельные ферментативные процессы, «запускаемые» протеинкиназой [50].

## **Насколько общей является роль фосфорилирования в эффектах цАМФ?**

Тот факт, что многие гормоны повышают содержание цАМФ в своих клетках-мишенях и что в большинстве клеток млекопитающих присутствуют близкие уровни цАМФ-зависимой протеинкиназы, привел к представлению о том, что эффекты цАМФ в эукариотических тканях реализуются путем фосфорилирования регуляторных белков. Этот механизм действия радикально отличается от того, который функционирует у прокариот, у которых цАМФ действует с помощью стероидоподобного механизма, заключающегося в том, что цАМФ-связывающий белок, регулирует транскрипцию генов после связывания с бактериальной ДНК [54]. Как уже отмечалось, можно полагать, что бактериальный цАМФ-связывающий белок и регуляторная цАМФ-связывающая субъединица образовались в процессе эволюции из примитивной глукотрансферазной системы. У эукариотических организмов связывание цАМФ с высоким сродством полностью ограничено только регуляторной субъединицей протеинкиназы, которая действует в функциональном соответствии с аденилатциклазой, реализуя эффекты различных гормонов. Поскольку число отдельных цАМФ-зависимых протеинкиназ ограничено двумя или тремя основными типами, то, как уже отмечалось, функциональное разнообразие гормональных эффектов должно зависеть от специфичности ферментов и присутствия специфических субстратов или специфических участков белковых субстратов.

Хотя в некоторых тканях млекопитающих были идентифицированы и другие цАМФ-связывающие белки, они не обнаруживали свойственных регуляторной субъединице протеинкиназы высокого сродства и специфичности связывания. цАМФ в качестве субстрата связывается и с фосфодиэстеразами, присутствующими в большинстве клеток, но опять-таки эта связь не имеет той высокой специфичности и сродства, ко-

торые характерны для связи цАМФ с регуляторной субъединицей протеинкиназы. Таким образом, современная точка зрения, согласно которой цАМФ действует только через протеинкиназу, по всей вероятности, соответствует действительности; это относится и к представлению о том, что в действии цАМФ всегда участвует фосфорилирование. Рассматривалась и возможность миграции комплекса цАМФ-Р в ядро и другие клеточные участки с развитием в них регуляторных эффектов, но чаще предполагается транслокация в ядро голофермента или свободной каталитической субъединицы. Некоторые данные о перемещении связывающих или ферментных субъединиц между цитоплазмой и фракциями клеточных частиц наверняка могли зависеть от условий эксперимента, но другие, по-видимому, отражают истинную транслокацию фосфокиназной активности в ядро. Поскольку большинство эффектов белковых гормонов не зависит от изменения синтеза РНК и белка, вряд ли можно думать, что ядерные влияния цАМФ являются компонентом быстрых регуляторных действий циклического нуклеотида. Хотя цАМФ-зависимая протеинкиназа может играть роль в фосфорилировании ядерных белков [52] и регуляции транскрипции и синтеза РНК, значение этих эффектов протеинкиназы в качестве механизма, с помощью которого цАМФ мог бы регулировать функцию клеток-мишеней, нуждается в дальнейшей оценке.

## **Гормоны, использующие цАМФ в качестве второго медиатора**

Хотя известно, что многие пептидные гормоны действуют путем опосредованной рецептором активации аденилатциклазы и образования цАМФ, в других случаях невозможно продемонстрировать роль цАМФ в механизме действия пептидов. К предполагаемым внутриклеточным медиаторам действия пептидных гормонов относятся кальций, цГМФ, калий, простагландины и изменения мембранного потенциала и внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала. На самом деле, существует мало надежных доказательств роли большинства из этих факторов в действии пептидных гормонов, хотя на кальций как на главный внутриклеточный регулятор в стимулированных гормонами клетках указывают достаточно многочисленные косвенные данные. Изменение концентрации ионов во внутриклеточных пространствах измерить очень трудно, что создает проблемы при попытке приписать кальциевым и калиевым сигналам специфические эффекторные свойства при действии гормонов. В отличие от этого уро-

вень индуцированного гормоном цАМФ может быть относительно велик по сравнению с базальным внутриклеточным содержанием нуклеотида, причем при стимуляции клеток-мишей пептидными гормонами значительные количества цАМФ часто высвобождаются во внеклеточную жидкость. Внеклеточный цАМФ у низших организмов (например, слизистая плесень) играет биологическую роль, но у высших животных за ним не признают значения межклеточного медиатора. В тканях млекопитающих внеклеточные уровни цАМФ повышаются только при чрезмерной гормональной стимуляции, что наблюдают в почках при инфузии или гиперсекреции паратиреоидного гормона.

Как правило, однако, изменения уровня цАМФ, вызываемые физиологическими концентрациями пептидных гормонов, весьма малы, что иногда создает впечатление расхождений между реакциями клеток-мишей и степенью продукции цАМФ. Такие кажущиеся противоречия были объяснены с помощью тщательных измерений уровня цАМФ в отдельных клеточных пространствах (например, связанного с регуляторной субъединицей протеинкиназы). Такой подход обнаружил корреляцию между уровнями Р-цАМФ и реакциями стероидогенеза в семенниках, яичниках и надпочечниках, возникающими при действии соответствующих тропных гормонов [6]. Вместе с тем применение аналогичных подходов к анализу действия других пептидных гормонов, таких, как ангиотензин II и ГнРГ, выявило отсутствие корреляции между реакциями цАМФ и других клеточных процессов (например, секреции альдостерона и высвобождения ЛГ) на гормон, что указывает, вероятно, на большую роль других факторов (таких, как кальций) в качестве второго медиатора действия этих лигандов. Значение кальция как внутриклеточного регулятора гормонального эффекта подробнее описывается в следующем разделе.

Пептидные гормоны с указанием роли цАМФ в опосредовании их действия перечислены в табл. 4-1. Некоторые пептиды и белки можно считать наверняка зависимыми от роли цАМФ в качестве второго медиатора (АКТГ, ЛГ, ФСТ, ТТГ, глюкагон), тогда как другие (ангиотензин II, ГнРГ) в большей степени зависят, вероятно от кальция, а третьи определенно не опосредуют свое действие циклическим нуклеотидом (СТГ, пролактин, инсулин и другие факторы роста). Даже в тех случаях, когда действие пептидного гормона на конкретную клеточную реакцию можно отнести за счет цАМФ как второго медиатора, это не исключает существования других эффектов (например, на клеточный рост и сохра-

нение дифференцированных функций), которые могут опосредоваться и не циклическими нуклеотидами.

## КАЛЬЦИЙ

Значение кальция как активатора клеточных функций было выяснено почти 100 лет назад, когда Ringer показал его роль в сократимости сердечной мышцы лягушки. Помимо участия кальция в мышечном сокращении и нейромышечной передаче, было установлено, что он играет существенную роль в секреторных процессах, а также участвует в более общих механизмах внутриклеточной регуляции [53]. Функция кальция в качестве внутриклеточного медиатора постулируется гипотезой сопряжения стимула и секреции, которая исходит из того, что ионы кальция служат первичным соединительным звеном между стимулом и секрецией [54]. Позднее выяснилось значение кооперативных взаимодействий между кальцием и циклическими нуклеотидами при действии гормонов [29]. В настоящее время кальций и циклические нуклеотиды считаются главными компонентами внутриклеточной сигнальной системы, которая регулирует активность клеток в ответ на внешние стимулы [29, 30]. Каждый из этих медиаторов совершает быстрый кругооборот, так что их внутриклеточная концентрация отражает динамическое равновесие между возникновением и исчезновением сигнала. Этот динамический баланс и быстрый кругооборот молекул медиатора обуславливает возможность быстрого реагирования на прекращение стимула. Повышение внутриклеточного содержания «вторых медиаторов» при действии гормонов обычно обуславливается ускорением их образования, что наблюдается при стимуляции аденилатциклазы или притоке кальция. В некоторых случаях, однако, изменение уровня сигнала определяется снижением скорости его исчезновения, что происходит при изменении уровня цАМФ вследствие изменения активности фосфодиэстеразы. В этом отношении взаимодействия, существующие между кальцием и генерацией и метаболизмом циклических нуклеотидов, весьма важны, поскольку ферменты, контролируемые как синтез, так и разрушение цАМФ и цГМФ, регулируются зависимыми от кальция механизмами обратной связи, которые интегрируют активность «вторых медиаторов» при гормональной стимуляции [30].

## Регуляция внутриклеточной концентрации кальция

Функция кальция в качестве медиатора требует возможности быстрых изменений его концентрации в нужных участках клетки во время действия гормонов с последующим влиянием на конкретные метаболические процессы. Это влияние обычно зависит от модуляции активности специфических регуляторных ферментов, например, перечисленных в табл. 4—4.

Таблица 4—4. Некоторые ферменты, активность которых модулирует кальцием

Аденилатциклаза	Кальцийзависимая протеинкиназа
Гуанилатциклаза	Фосфоорилаза киназы
Фосфодиэстераза циклических нуклеотидов	Гликогенсинтаза
$\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФаза	Пируватдегидрогеназа

С точки зрения гормонального эффекта влияние кальция на активность аденилат- и гуанилатциклазы, а также фосфодиэстеразы является важнейшим фактором динамического контроля за внутриклеточным содержанием циклических нуклеотидов. В настоящее время известно, что регуляторные влияния кальция на ферментные системы зависят от его связывания белком с низкой молекулярной массой, называемым кальций-зависимым регулятором (КЗР) или кальмодулином. Этот белок, первоначально идентифицированный в качестве регулятора активности фосфодиэстеразы в головном мозге [55], известен в настоящее время как выполняющий важную промежуточную функцию в контроле кальциевой регуляции ферментов во многих тканях. В некоторых случаях активность кальмодулина тесно связана с регулируемым ферментом, и комплекс  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулин служит регуляторным лигандом, опосредующим эффекты свободного  $\text{Ca}^{2+}$  на активацию или ингибирование фермента.

Первичным сдвигом при опосредованных кальцием клеточных реакциях на внешние стимулы является поступление ио-

нов кальция в цитоплазму клетки. Кальций, участвующий в этом движении, должен поступать из одного, из двух главных источников: либо из внутриклеточных запасов, либо из внеклеточной жидкости, в которой концентрация свободного кальция составляет примерно  $1,25 \text{ мМ}$ . Хотя внутриклеточная концентрация свободного кальция очень низка (от  $0,1$  до  $10 \text{ мкМ}$ ), в митохондриях и микросомах концентрация его сравнительно высока ( $1\text{--}20 \text{ мМ}$ ). Плазматическая мембрана также содержит существенные количества связанного кальция и обнаруживает высокий трансмембранный кальциевый градиент. Помимо высокого концентрационного градиента между внеклеточным и внутриклеточным кальцием, трансмембранный электрический градиент способствует поступлению кальция в клетку, хотя скорость притока кальция в отсутствие внешних стимулов обычно низка. Эта ограниченная проницаемость вкпе с наружным перимембранным пулом связанного кальция придает многим клеткам относительную толерантность к изменениям концентрации кальция в окружающей среде, особенно в условиях покоя. Однако повышенная чувствительность к кальцию, часто сопровождающая стимуляцию, свидетельствует о том, что важным этапом активации клеток является изменение проницаемости мембран [30]. Таким образом, хотя перераспределение внутренних запасов кальция могло бы служить фактором повышения внутриклеточного уровня этого иона, основной формой регуляции является, вероятно, изменение проницаемости плазматической мембраны или процессов транспорта кальция в клетку.

Поступление кальция через плазматическую мембрану может обуславливаться изменением проницаемости мембраны или мембранного потенциала под действием стимула. Хотя это, вероятно, имеет меньшее отношение к действию пептидных гормонов, изменение мембранного потенциала связано, по видимому, со способностью высоких концентраций калия стимулировать многие гормон-зависимые процессы за счет деполаризации мембраны и увеличения поступления кальция. В общем, увеличение внутриклеточного содержания кальция вследствие изменений мембранной проницаемости сопровождается выходом кальция из клетки, что можно видеть при проведении опытов с  $^{45}\text{Ca}$ . Однако изменения потока радиоактивного кальция обычно невелики и могут стимулироваться повышением обмена кальция между его внутриклеточными запасами. Прирост количества внутриклеточного кальция в нервных и мышечных клетках активно ликвидируется за счет его обмена на натрий, а в невозбудимых клетках — за счет работы мембранного кальциевого насоса (вероятно,  $\text{Ca/Mg}$ -

АТФазы). В связи с этим стимулы, опосредуемые перераспределением внутриклеточного кальция, часто сопровождаются увеличением выхода  $^{45}\text{Ca}$  из клетки вследствие быстрого вытеснения мобилизованного кальция через плазматическую мембрану.

## **Механизмы действия кальция как второго медиатора: кальмодулин**

Биологические эффекты кальция реализуются с помощью трех главных механизмов: взаимодействия с сократительными элементами, изменения проницаемости мембран для ионов и регуляции активности ферментов. Влияние кальция на аденилат- и гуанилатциклазу и фосфодиэстеразу играет существенную роль в регуляции динамических уровней циклических нуклеотидов и в сопряжении двух внутриклеточных систем медиаторов за счет механизмов обратной связи, интегрирующих биологическую активность этих систем (рис. 4–15).

Основной прогресс в понимании эффектов кальция был связан с открытием кальцийзависимого регуляторного белка, или кальмодулина, и выяснением его структурного и функционального сходства с тропонином С [55]. При мышечном сокращении кальций связывается тропонином и образующийся комплекс одновременно облегчает взаимодействие между актином и миозином и активирует миозиновую АТФазу, что необходимо для повторения актино-миозинового взаимодействия. Присутствие актина в несокращающихся клетках указывает на роль сократительных элементов в клеточной мобильности, движении клеточных органелл, высвобождении гранул и эндоцитозе. Поскольку содержащие актин микрофиламенты часто концентрируются под плазматической мембраной и иногда оказываются прикрепленными к мембранным белкам, они могли бы служить фактором, опосредующим эффекты кальция на подвижность клеток, текучесть мембраны и перегруппировку или интернализацию связанных с мембраной белков и ассоциированных с ними наружных лигандов.





**Рис. 4—15.** Общая связь между главными межклеточными и внутриклеточными регуляторными лигандами и их рецепторными белками, т. е. пептидными гормонами, кальцием и циклическими нуклеотидмонофосфатами (цНМФ). Взаимодействие между этими медиаторами затрагивают их метаболизм и функции, равно как и их комплементарные роли в отношении скорости, расстояния и продолжительности действия (Cheung f55] в модификации).

Хотя было показано, что многие клетки содержат широкую сеть актино- и миозиноподобных нитчатых белков, прикрепленных к внутренней поверхности плазматической мембраны и часто к мембранам секреторных гранул, присутствие характерного для мышцы тропонинового компонента в несокращающихся клетках было установлено не сразу. Недавнее открытие тропониноподобных кальцийсвязывающих белков в клетках многих типов привело к созданию представления об общем кальцийзависимом регуляторном (КЗР) белке, или кальмодулине. В общем, кальмодулин, по-видимому, играет роль, аналогичную тропонину С, опосредуя кальциевые эффекты в несокращающихся тканях. Присутствующий в этих тканях кальмодулин иногда связан с сетью микронитей, а в других случаях тесно ассоциирован с кальцийрегулируемыми ферментами в виде прочно связанной или входящей в их состав субъединицы. Помимо того, что он служит внутриклеточным рецептором кальция, кальмодулин влияет на транспорт кальция и кальциевую регуляцию уровня циклических нуклеотидов и метаболизма гликогена, а также регуляцию таких процессов, как секреция и клеточная подвижность. Кальмодулин является также динамическим компонентом митохондриального аппарата, где он может регулировать полимеризацию микротрубочек, активность актомиозина и мембранных кальциевых насосов [56а].



**Рис. 4—16.** Ферменты и клеточные процессы, регулируемые кальмодулином (Cheung в модификации).

После идентификации кальмодулина в качестве термостабильного регуляторного белка нескольких ферментов головного мозга он был выделен из многих тканей, очищен и охарактеризован как рецепторных белок с молекулярной массой 17 000, обладающий высокой специфичностью и сродством связывания  $Ca^{2+}$ . Каждая молекула кальмодулина содержит 4 кальцийсвязывающих участка, насыщение которых приводит к изменению конформации белка, приобретающего преимущественно  $\alpha$ -спиральную конфигурацию, придающую кальмодулину способность регулировать зависимые от него ферментные системы. Белок состоит из 148 аминокислот с высоким содержанием фенилаланина и кислых остатков и обнаруживает значительную гомологию последовательности с тропонином С из скелетной и сердечной мышцы. Присутствие кальмодулиноподобных белков во многих тканях млекопитающих и беспозвоночных указывает на вероятность опосредования физиологических эффектов кальция такими рецепторными белками, которые в свою очередь регулируют активность отдельных ферментов.

Значение кальмодулина как медиатора кальциевых эффектов впервые было установлено на ткани головного мозга, где выяснилось, что активация кальцийзависимой фосфодиэстеразы требует присутствия модуляторного белка. К ферментам, активация которых кальцием, как известно, в настоящее время, зависит от кальмодулина, относятся аденилатциклаза и фосфодиэстераза головного мозга,  $Ca/Mg$ -АТФаза мембраны эритроцитов, фосфорилазназа и киназа легкой цепи миозина (рис. 4—16). Как активация фермента модуляторным белком, так и связывание модулятора с ферментом зависят от присутствия кальция. При повышении кон-

центрации кальция модуляторный белок связывает его и подвергается конформационному изменению, переходя в активное состояние, в котором он и связывается с ферментом, повышая его каталитическую активность. Не исключено, что при взаимодействии кальмодулина с разными регулируемы́ми системами степень насыщения 4 кальцийсвязывающих участков неодинакова; это может помочь объяснить расхождение его биологических эффектов. Роль кальмодулина в фосфорилировании киназы легких цепей миозина может быть связана с регуляцией сокращения гладких мышц (рис. 4–17). Насыщение  $\beta$ -рецепторов адреналином и стимуляция образования цАМФ приводит к активации протеинкиназы и фосфорилированию миозинкиназы, что ослабляет связывание кальмодулина. При низком уровне кальмодулина миозинкиназа менее активна и может преобладать активность фосфатазы, что обусловит сохранение меньшего числа молекул миозина в фосфорилированном состоянии. Вследствие этого не возникает взаимодействия между актином и миозином, и гладкая мышца расслабляется.

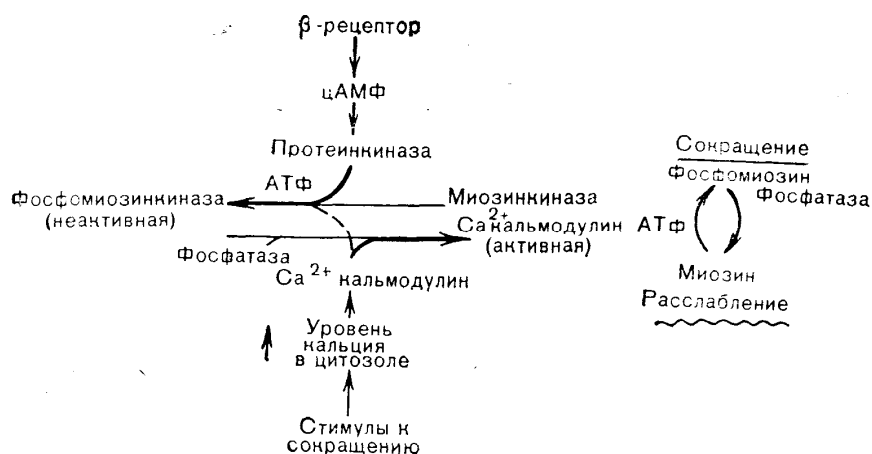


Рис. 4–17. Схема механизма регуляции сокращения гладкой мышцы под влиянием кальция и цАМФ. Доступность  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулина определяет баланс между фосфорилированной (неактивной) и дефосфорилированной (потенциально активной) миозинкиназой. Фосфорилированная киназа связывает кальмодулин с более низким сродством, чем нефосфорилированный фермент. В связи с этим при одной и той же концентрации кальмодулина фосфорилированная киназа неактивна, а нефосфорилированная киназа находится в активной форме (Conti, Adelstein [56] в модификации).

Позднее в головном мозге был идентифицирован белок, связывающий кальмодулин и ингибирующий фосфодиэстеразу. Этот так называемый модуляторный связывающий белок может представлять собой еще один регуляторный фактор в системе гомеостаза кальция либо являться другим кальмодулинрегулируемым ферментом или, возможно, общей связывающей субъединицей кальмодулинрегулируемых ферментов. Относительно малое количество этого белка, присутствующего в мозге, указывает на большую вероятность его функционирования в качестве фермента или субъединицы.

## Взаимодействие между кальцием и циклическими нуклеотидами

Накапливается все больше данных о некоторых реципрокных взаимодействиях между кальцием и циклическими нуклеотидами, создающих сеть реакций обратной связи, с помощью которых две сигнальные системы регулируют активность друг друга (рис. 4–18). Взаимоотношения между цАМФ и кальцием подразделяются на два типа в соответствии с их ролью в качестве одно- или двухуправляемых контрольных систем в отдельных тканях-мишенях (30).

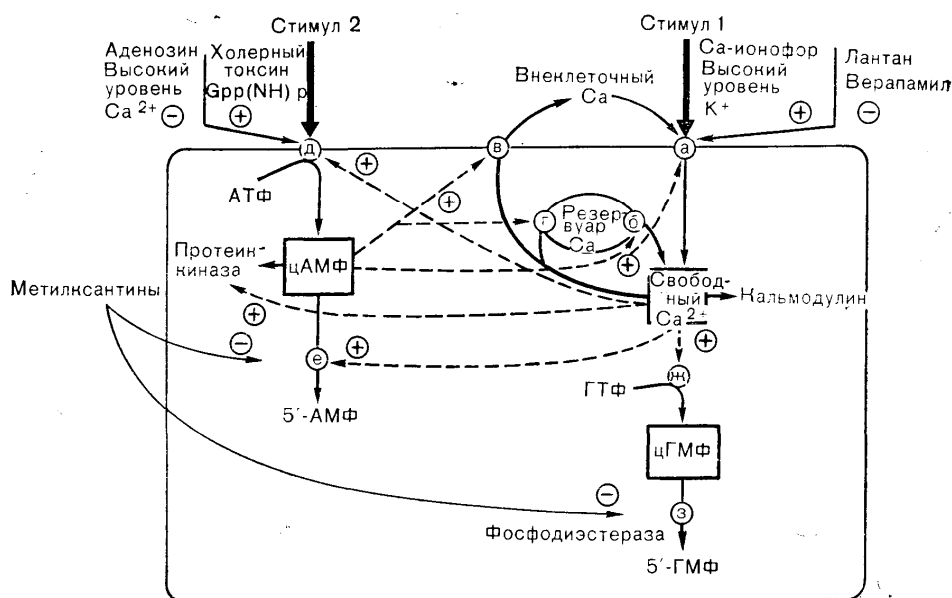


Рис. 4–18. Схематическое изображение взаимодействий между кальцием и циклическими нуклеотидами и основных процессов, регулирующих внутриклеточный уровень этих медиаторов. Некоторые стимулы (1) увеличивают приток кальция (а), а

также способствуют высвобождению кальция из внутриклеточных запасов (б). Цитоплазматический свободный кальций связывается с кальмодулином, регулируя большинство известных кальцийзависимых ферментов. Кальций удаляется из цитоплазмы, вытесняясь из клетки (в) или накапливаясь в кальциевых резервуарах (г). Другие стимулы (2) активируют аденилатциклазу (д) и увеличивают образование цАМФ. Наряду со скоростью гидролиза фосфодиэстеразой (е), это определяет внутриклеточный уровень цАМФ. Синтез цГМФ гуанилатциклазой (ж) изменяется под влиянием внутриклеточного уровня кальция; цГМФ также разрушается фосфодиэстеразой (з) обычно быстрее, чем цАМФ. Прерывистые линии показывают некоторые из механизмов обратной связи во взаимоотношениях между циклическими нуклеотидами и кальцием, а агенты, стимулирующие или ингибирующие поступление кальция и аденилатциклазу, указаны в верхней части рисунка (Berridge [30] в модификации).

Одноуправляемые системы – это системы, присутствующие в клетках, регулируемых одним стимулом, где функционирует лишь простая регуляция типа «включение–выключение» в зависимости от присутствия или отсутствия стимула. В разных видах клеток в качестве второго медиатора может действовать кальций либо цАМФ и если образуется цАМФ, то он усиливает кальциевый сигнал. К тканям, в которых функционируют одноуправляемые контрольные системы, относятся нервная ткань, мозговой слой надпочечников, передняя доля гипофиза, эндокринная и экзокринная части поджелудочной железы, кора надпочечников, мочевого пузыря, слюнные железы и фоторецепторные органы. Во всех этих тканях клеточная активность регулируется только в одном направлении («выключена → включена»), причем активность прекращается после удаления стимула. В большинстве случаев вторым медиатором является, по-видимому, кальций, а цАМФ оказывает косвенное или усиливающее действие на кальциевые эффекты. В тканях, контролируемых тропными гормонами гипофиза (т. е. в надпочечниках, семенниках, яичниках и щитовидной железе), цАМФ играет более важную роль как второй медиатор, но опять-таки действует в тесной связи с кальцием, что можно наблюдать при регуляции ферментов стероидогенеза и секреции тироксина.

Двухуправляемые контрольные системы функционируют в клетках, регулируемых двумя независимыми стимулами, например когда один стимул «запускает» клеточную активность, а второй останавливает реакцию, обычно противодействуя первому стимулу. В таких тканях, как правило, именно кальций служит первичным сигналом 1-го стимула, а цАМФ опосредует ингибиторный эффект 2-го стимула, модулируя внутриклеточный уровень кальция. Таким образом, в отличие от синергизма между цАМФ и кальцием в одноуправляемых системах, в двухуправляемых эффекты цАМФ и кальция антагонистичны. Примерами тканей, в которых функционирует последняя форма контроля, являются гладкая и сердечная мышцы, меланофоры, тромбоциты, тучные клетки и печень. В каждом из этих типов клеток активация обусловливается повышением уровня кальция, выходящего из внутриклеточных запасов или поступающего извне, а противодействующие стимулы снижают содержание кальция в цитоплазме за счет действия цАМФ. Печень и жировая ткань обладают некоторыми чертами одноуправляемых систем, поскольку цАМФ повышает внутриклеточный уровень кальция и способствует однонаправленным гликогенолитическим эффектам адреналина и глюкагона. Однако инсулин противодействует влиянию этих катоболических гормонов, вероятно, за счет снижающего действия на внутриклеточный уровень цАМФ, выступающего в роли основного «второго медиатора» в этой ткани. В более общем случае двухуправляемых систем противодействующие эффекты кальция и цАМФ проявляются весьма отчетливо. Хотя предполагалось, что и цГМФ противодействует эффектам цАМФ, становится все более очевидным, что уровень цГМФ часто регулируется внутриклеточной концентрацией кальция и тем самым отражает эффекты кальция, а не является первичным антагонистом цАМФ. Данные о зависимости между активацией рецепторов и последующими изменениями в мобилизации кальция и образовании цАМФ суммированы на рис. 4-19.

## **ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ И МЕТАБОЛИЗМ ФОСФОЛИПИДОВ**

Недавно проведенные исследования в области действия пептидных гормонов показали, что мембранные фосфолипиды и продукты их метаболизма играют важную роль в реакции клеток-мишеней на гормональную стимуляцию. Фосфолипиды участвуют в действии гормонов, по меньшей мере, тремя основными путями 1) как источник производных арахидоновой ки-

слоты — предшественников для синтеза простагландинов и родственных соединений с вторичными эффектами на ткань-мишень; 2) за счет ускорения кругооборота фосфатидилинозитола и образования полнфосфоинозитидов, влияющих на метаболизм клетки-мишени (например, стероидогенез); 3) за счет повышения метилирования фосфолипидов, приводящего к образованию фосфатидилхолина из фосфатидилэтаноламина с последующими изменениями текучести плазматической мембраны и подвижности рецепторов в ней.

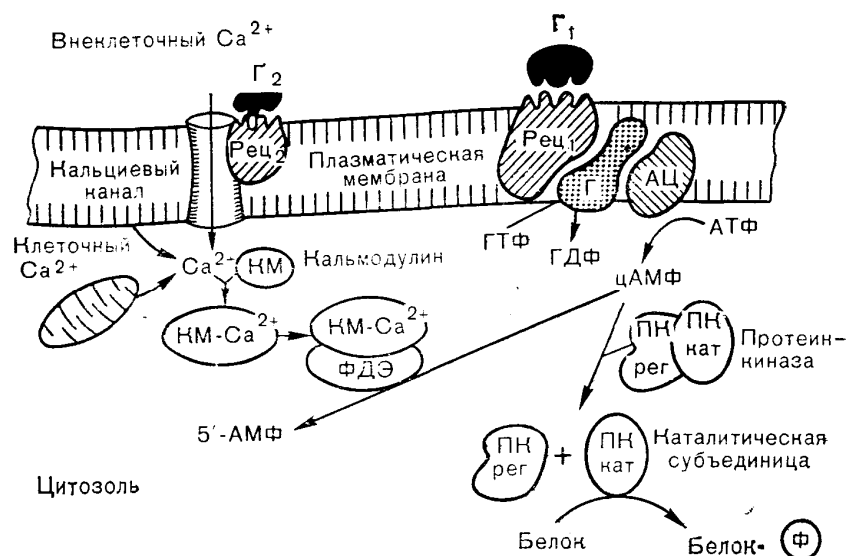
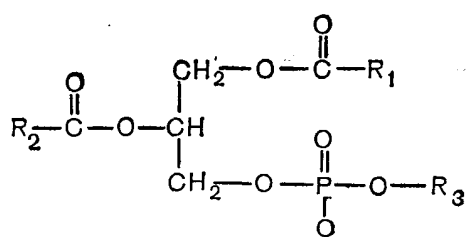


Рис. 4-19. Взаимоотношения между путями активации, «запускаемыми» гормональными рецепторами и связанными с мобилизацией кальция и аденилатциклазой. Этот пример подчеркивает роль  $Ca^{2+}$ -кальмодулина в определении скорости разрушения циклического нуклеотида фосфодиэстеразой. Другие области взаимодействия между двумя системами показаны на рис. 4-13, 4-15, 4-17 и 4-18 (Schulster, Levitski [45в] в модификации).

Г — гормон; Рец — рецептор; АЦ — аденилатциклаза; ПК — протеинкиназа (кат-каталитическая, рег — регуляторная субъединица); КМ — кальмодулин; ФДЭ — фосфодиэстераза; белок-Ф — фосфорилированный белок.

## Фосфолипиды: структура, метаболизм и функция



$\text{R}_1, \text{R}_2$ —жирные кислоты  
 $\text{R}_3$ —холин, этаноламин, инозитол, серин

Рис. 4—20. Общая структура фосфолипидов.

Природные фосфолипиды являются производными глицерофосфата или сфингозинфосфата, содержащими две жирные кислоты и гидрофильный заместитель, такой, как холин, этаноламин, инозитол или серин. Они служат главными составными частями липопротейнов и клеточных мембран и в большом количестве присутствуют в периферической нервной ткани и головном мозге. Фосфоглицериды обладают общей структурой (рис. 4—20), образующейся путем эстерификации глицерофосфата с двумя длинноцепочечными жирными кислотами и гидрофильным компонентом. Важной особенностью фосфолипидов является их способность взаимодействовать как с гидрофобными, так и с гидрофильными доменами и занимать поверхность раздела между органическими и водными средами. Так, в липопротейнах они выступают в роли связующего звена между белковой частью и транспортируемым нейтральным липидом, а в клеточной мембране они образуют характерный липидный бислой, который ограничивает внутриклеточное пространство.

В плазматической мембране около 60% фосфолипидов приходится на долю фосфатидилхолина, который частично синтезируется в самой мембране путем метилирования фосфатидилинозитола. Фосфатидилинозитол и фосфатидилсерин присутствуют в меньших количествах, причем жирокислотные заместители в разных тканях варьируют по длине и степени насыщенности. Фосфатидилхолины, или лецитины, синтезируются в животных тканях тремя путями. В ходе основного пути, аналогичного таковому для синтеза фосфатидилинозитола, холин фосфорилируется АТФ, образуя фосфохолин. Последний соединяется с ЦТФ, превращаясь в ЦДФ-холин, который реагирует с диацилглицерином в присутствии фосфохолинтрансферазы, образуя фосфатидилхолин. Второй путь синтеза фосфатидил-



холина заключается в ацилировании лизофосфатидилхолина (образующегося при гидролизе лецитина фосфолипазой А). Наконец, 3-й путь, имеющий особенное отношение к современным исследованиям гормональных влияний на фосфолипиды мембраны, сводится к последовательному метилированию фосфатидилэтаноламина в клеточной мембране. Эти реакции в схематическом виде представлены на рис. 4–21.

### **Гормональные влияния на метаболизм фосфолипидов. Стимуляция образования арахидоновой кислоты и синтеза простагландинов.**

Многие пептидные гормоны повышают продукцию простагландинов тканью-мишенью, что иногда сопровождается вторичными реакциями сосудов и клеток. Хотя простагландины, по-видимому, не играют роли медиаторов действия пептидных гормонов, но стимуляция этих местно образующихся тканевых гормонов при активации клеток-мишеней составляет важный компонент клеточной реакции на взаимодействие пептидных гормонов с их рецепторами [57]. Простагландины и родственные им простациклины и тромбоксаны быстро синтезируются из полиненасыщенных жирных кислот—предшественников, особенно из арахидоновой кислоты, при стимуляции клеток-мишеней. Ненасыщенные жирные кислоты присутствуют в клетке в виде фосфоглицеридов, которые для того, чтобы превратиться в субстрат для метаболизма в простагландины и другие активные интермедиаты, должны деацилироваться под действием фосфолипаз. На долю арахидоновой кислоты приходится наибольшее количество ненасыщенных жирных кислот в тканевых фосфолипидах; эта кислота подвергается метаболизму в двух основных направлениях, называемых циклооксигеназным и липооксигеназным. Ближайшими продуктами циклооксигеназного пути являются эндоперекиси (ПГ<sub>G2</sub> и ПГ<sub>H2</sub>), которые превращаются в простагландины (ПГЕ<sub>2</sub>, ПГФ<sub>2α</sub> и ПГD<sub>2</sub>) под действием ферментов, носящих общее название простагландинсинтетазы, а также в тромбоксаны (ТКА<sub>2</sub> и ТКВ<sub>2</sub>) и простациклины (ПГИ<sub>2</sub>) под действием соответствующих синтетаз (рис. 4–22). Классификация этих метаболитов эндоперекисей связана со степенью ненасыщенности их жирокислотных предшественников; эйкозатетраеновая кислота превращается в продукты 1-го класса (ПГЕ<sub>1</sub>, ПГФ<sub>1α</sub>, ТКА<sub>1</sub> и др.), а арахидоновая кислота—в продукты 2-го класса (ПГЕ<sub>2</sub>, ПГФ<sub>2α</sub>, ТКА<sub>2</sub>, ТКВ<sub>2</sub> и ПГИ<sub>2</sub>) [58].

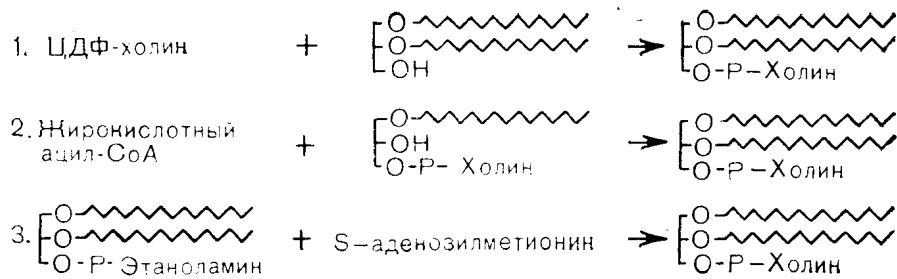


Рис. 4-21. Пути биосинтеза фосфатидилхолина.

Тромбоксаны и простаглицлины также образуются при дальнейшем метаболизме эндоперекисей, появляющихся в ходе циклооксигеназного пути; они представляют собой важные регуляторы взаимодействий тромбоцитов с сосудистой стенкой. Простаглицлин (ПГ<sub>2</sub>) в больших количествах продуцируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов, где его образование модулируется гидроперекисными метаболитами липооксигеназного пути [59]. ПГ<sub>2</sub> является высокоактивным ингибитором агрегации тромбоцитов, а его продукция в эндотелиальных клетках стимулируется тромбином и тормозится липопротеинами низкой плотности. Имеются также данные, свидетельствующие о возможной роли снижения способности гладкомышечных клеток сосудов продуцировать ПГ<sub>2</sub> в развитии атеросклероза.

Позднее обнаруженный липооксигеназный путь обуславливает превращение арахидоновой кислоты в оксигерные кислоты, в том числе в гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту (ГПЭТЕ), которая затем разрушаясь превращается в оксиэйкозатетраеновую кислоту (ОЭТЕ). Эти метаболиты липооксигеназного пути играют существенную роль в воспалительных реакциях, в том числе хемотаксисе нейтрофилов и других следствиях активации циклооксигеназы в тромбоцитах и продукции ПГ<sub>2</sub> в ткани сосудов. Недавно полученные данные свидетельствуют также о том, что липооксигенированные метаболиты арахидоновой кислоты могут опосредовать действие ГнРГ на высвобождение гормонов гипофизарными гонадотрофами [60].

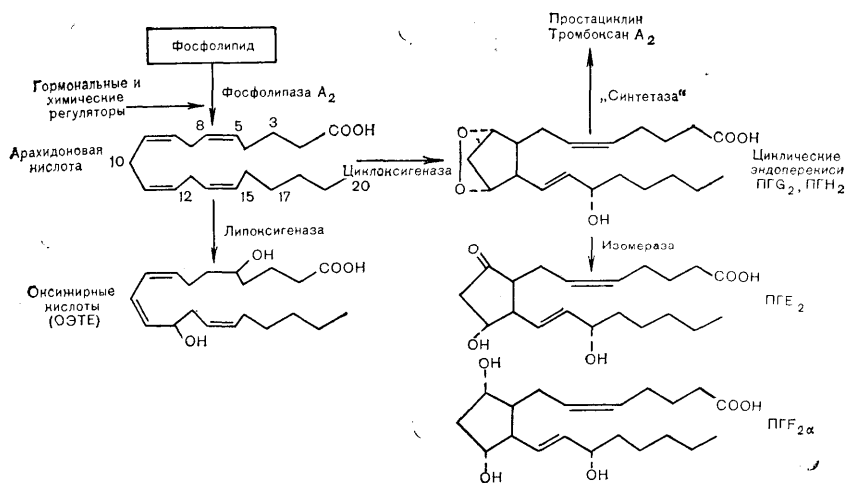


Рис. 4–22. Образование и метаболизм арахидоновой кислоты. Ненасыщенная жирная кислота, высвобождаемая фосфолипазой A<sub>2</sub> из мембранных фосфолипидов, превращается в активные производные в ходе липоксигеназного, циклоксигеназного и простагландинсинтетазного ферментативных процессов.

Любой из перечисленных путей продукции активных метаболитов арахидоновой кислоты зависит от адекватного поступления ненасыщенного жирокислотного предшественника из мембранных фосфолипидов. В настоящее время известно, что многие формы опосредованной рецепторами активации клеток сопровождаются повышением активности связанных с мембранами фосфолипаз, которые катализируют гидролиз эфирных связей в глицерофосфолипидах. Наиболее важна в этом отношении фосфолипаза A<sub>2</sub>, отщепляющая жирные кислоты во 2-м положении диацилглицерофосфолипидов, которая образует лизофосфолипид и ненасыщенную жирную кислоту, обычно арахидонат. Деацилированный фосфолипид быстро реацилируется за счет переноса активированной CoA жирной кислоты, что легко можно измерить по включению меченой арахидоновой кислоты в фосфолипиды клеток. Этот кругооборот глицерофосфолипида служит источником арахидоновой кислоты для метаболизма по цикло- и липоксигеназному путям (рис. 4–23) и может влиять на проницаемость мембраны и активность других связанных с мембраной ферментов [61].

Активация фосфолипазы A<sub>2</sub> зависит от кальция; она происходит при стимуляции клеток надпочечников АКТГ, что приводит к ускорению кругооборота арахидонилфосфатидилинозитола [62]. Этот эффект вызывается также кальциевым ионофором A23187 и может отражать повышение внутриклеточного уровня кальция при действии АКТГ и вторичной стиму-

ляцией фосфолипазы  $A_2$  в качестве ранней реакции, сопутствующей АКТГ-рецепторному взаимодействию. Известно, что действие АКТГ на стероидогенез в надпочечниках зависит от кальция, а не только от образования цАМФ. По крайней мере, часть потребностей в кальции для действия АКТГ может быть связана с опосредуемым фосфолипазой  $A_2$  кругооборотом мембранных фосфолипидов при активации коры надпочечников.

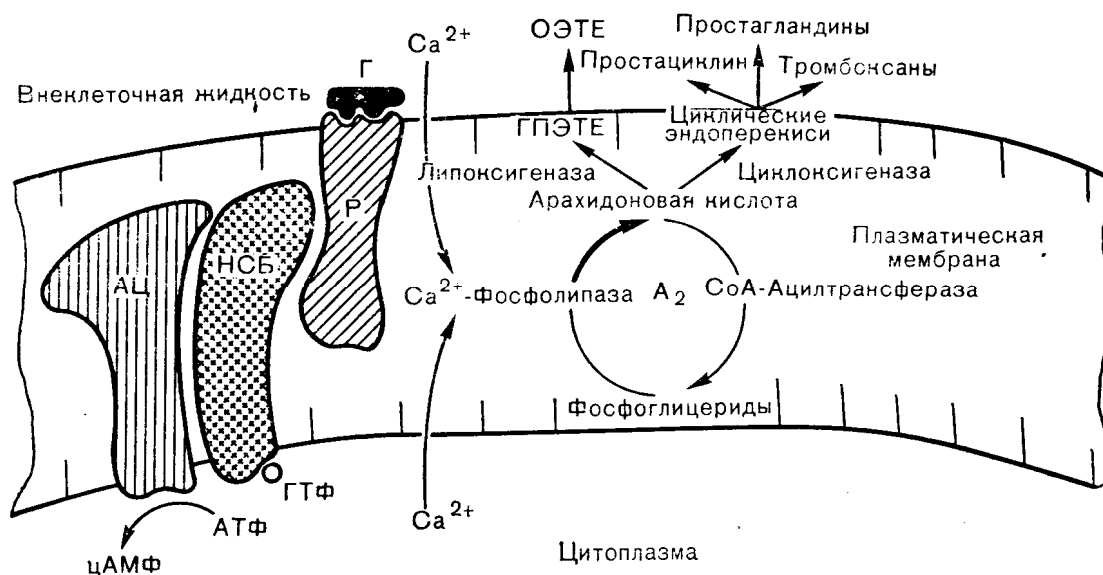


Рис. 4-23. Кругооборот фосфоглицеридов в плазматической мембране с эффектами опосредованного рецепторами (Р) потока кальция на фосфолипазу  $A_2$  и продукцию арахидоновой кислоты.

ОЭТЕ — оксиэйкозатетраеновая кислота: Г — гормон; АЦ — аденилатциклаза НСБ — нуклеотид связывающий белок; ГПЭТЕ — гидропероксиэйкозатетраеновая кислота.

Хотя механизм, включающий активацию фосфолипазы, может отражать общее свойство гормонрегулируемых секреторных клеток, при гормональной стимуляции специфических клеток-мишеней меняются и другие этапы метаболизма фосфолипидов. Так, в клетках гранулемы яичника, где ЛГ увеличивает продукцию простагландинов, гормон не повышает образование арахидоновой кислоты, а действует на более поздних этапах, увеличивая активность простагландинсинтазы [63]. Этот эффект ЛГ на синтез простагландинов в графовом фолликуле (пузырчатый яичниковый фолликул), по видимому, не опосредует стероидогенного действия гонадотропина, но играет важную роль в развитии овуляции [64].

## **Стимуляция кругооборота фосфатидинозитола и образования полифосфоинозитидов.**

Инозитоловые фосфолипиды составляют небольшую, но важную часть фосфолипидов плазматической мембраны в большинстве эукариотических клеток. Главным инозитоловым липидом в большинстве клеток является фосфатидинозитол (ФИ), в котором инозитол присоединен к диэфирной фосфатной группе диацилглицеринового скелета. Полифосфоинозитиды (ди- и трифосфоинозитолы), содержащие моно- или дважды фосфатированные гидроксильные группы инозитола, присутствуют в плазматической мембране в меньших количествах. Инозитоловые фосфолипиды превращаются друг в друга под действием АТФ-зависимых киназ и фосфомоноэстераз и разрушаются фосфодиэстеразами до инозитолфосфатов и диацилглицерина.

Уже в течение нескольких лет известно, что при стимуляции секреторных клеток усиливается метаболизм ФИ с увеличением включения радиоактивного фосфата и инозитола в ФИ и его предшественник фосфатидат. В настоящее время установлено, что эта реакция отражает распад и ресинтез ФИ и, как постулировал Nichell [65], является общим следствием взаимодействия между лигандами и рецепторами клеточной поверхности. Позднее выяснилось, что эта реакция характеризует гормонрецепторные взаимодействия, приводящие к повышению внутриклеточной концентрации кальция.

Реакция ФИ часто не зависит от внеклеточной и внутриклеточной концентрации кальция и представляется общим процессом, сопутствующим активации рецепторов, приводящей к притоку или мобилизации кальция и повышению его концентрации в цитозоле. Отсюда было сделано предположение, что распад ФИ принимает участие в общем механизме, с помощью которого активация рецепторов клеточной поверхности контролирует мобилизацию кальция [65]. Повышение концентрации кальция в цитоплазме могло бы определяться увеличением проницаемости плазматической мембраны или высвобождением кальция из запасов в плазматической мембране или митохондриях. До сих пор в стимулируемых гормонами тканях отмечали отчетливую корреляцию между реакцией ФИ и мобилизацией кальция. В отличие от этого было показано, что некоторые гормоны, которые повышают внутриклеточный уровень цАМФ, но не кальция, практически не влияют на метаболизм фосфоинозитидов. Таким образом, реакция ФИ — это

не просто общий ответ клеток на активацию их поверхностных рецепторов, но, по-видимому, характерная особенность стимулов, для которых мобилизация кальция является существенным компонентом реакции клеток-мишеней [65].

Дополнительной особенностью гормонорецепторных взаимодействий, обуславливающих реакцию ФИ, является повышение активности гуанилатциклазы и уровня цГМФ в клетке. Как уже отмечалось, это, вероятно, представляет собой следствие повышения внутриклеточной концентрации кальция, а не необходимый этап процесса активации, который вызывает характерную реакцию клетки-мишени на гормональную стимуляцию. Хотя между реакцией ФИ и мобилизацией кальция при активации многих клеточных рецепторов наверняка существует тесное сопряжение, природа связи между этими процессами пока не ясна. По всей вероятности, опосредование рецепторами кругооборота ФИ происходит в плазматической мембране клетки, в результате чего и увеличивается проницаемость для кальция и/или высвобождение кальция в цитоплазму. Стимулируемый гормоном распад ФИ мог бы являться важным компонентом некоторых механизмов, связанных с активацией рецепторов, вызывая открытие кальциевых каналов на клеточной поверхности, а также модулируя эффекты других рецепторов, которые активируют аденилатциклазу [65].

Другой важный аспект метаболизма ФИ связан с возможной ролью полифосфоинозитидов в действии пептидных гормонов. Эти сильно заряженные липиды подвергаются быстрому метаболическому кругообороту, особенно в головном мозге, и ускоряют свой распад при стимуляции  $\alpha$ -адренергических и мускариновых рецепторов. В отличие от реакции ФИ, эти изменения зависят от уровня кальция и могут представлять собой вторичные ответы на повышение его концентрации в цитозоле подобно общему изменению активности гуанилатциклазы [28]. Потенциальная роль полифосфоинозитидов в действии гормонов установлена для коры надпочечников, в которой АКТГ остро повышает содержание дифосфо- и трифосфоинозитидов. Эти эффекты воспроизводятся и цАМФ, причем, как и эффекты АКТГ, они блокируются ингибиторами синтеза белка. Добавление дифосфоинозиотида к надпочечниковым митохондриям или изолированным клеткам повышает продукцию прегненолона и кортикостерона, что свидетельствует об опосредующей роли полифосфоинозитидов в стимуляции стероидогенеза в надпочечниках под влиянием АКТГ и цАМФ [66].

## **Стимуляция метилирования фосфолипидов.**

Синтез фосфатидилхолина из фосфатидилэтаноламина в клеточной мембране проходит через два последовательных этапа метилирования, осуществляемых путем переноса метильных групп с S-аденозилметионина под контролем двух ферментов, называемых фосфометилтрансферазами I и II. Первый фермент переносит одну метильную группу, образуя фосфатидилмонометилэтаноламин; как субстрат фосфатидилэтаноламин, так и первый метилтрансферазный фермент локализуются на цитоплазматической стороне клеточной мембраны. Второй фермент переносит еще две метильные группы опять-таки с S-аденозилметионина, образуя фосфатидилхолин. Как продукт фосфатидилхолин, так и вторая метилтрансфераза располагаются на наружной поверхности мембраны. Такое асимметричное распределение ферментов и их субстратов способствует быстрому переносу фосфолипидов через плазматическую мембрану в ходе последовательного метилирования [67]. Внутримембранный синтез промежуточного продукта фосфатидилмонометилэтаноламина вызывает резкие изменения текучести мембраны, создавая условия для ускоренного латерального движения собственных мембранных белков. Стимуляция процесса метилирования фосфолипидов в ретикулоцитах под действием  $\beta$ -адренергических агонистов и снижение вязкости мембраны при этом сопровождается демаскированием скрытых  $\beta$ -адренергических рецепторов, ускорением латерального движения рецепторов и усилением сопряжения между рецепторами и аденилатциклазой. Метилирование мембранных фосфолипидов увеличивает число рецепторов некоторых гормонов, в том числе пролактина и ЛГ. К другим мембранным ферментам и процессам, на которые влияют синтез и транслокация метилированных фосфолипидов, относятся кальцийзависимая АТФаза, хемотаксис лейкоцитов, секреция гистамина тучными клетками и митогенез лимфоцитов (рис. 4–24). В клетках астроцитомы стимуляция  $\beta$ -адренергических и бензодиазепиновых рецепторов повышает метилирование фосфолипидов аддитивным образом, что свидетельствует о независимой стимуляции двумя лигандами метилтрансфераз, локализованных в отдельных доменах вблизи соответствующих рецепторов [68].

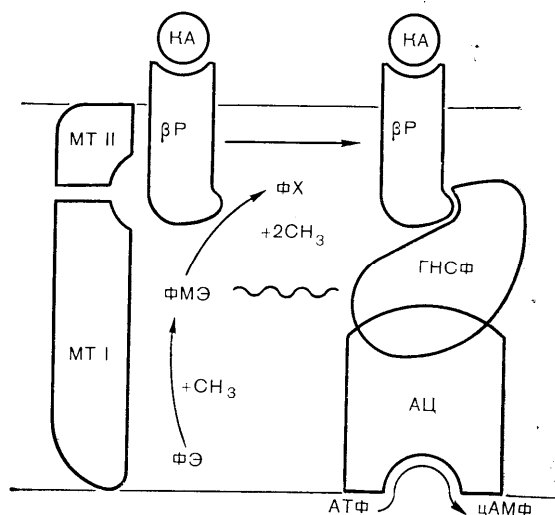


Рис. 4—24. Механизм действия катехоламинов (КА) на метилирование фосфолипидов и мобильность  $\beta$ -адренергических рецепторов (P). Предполагают, что повышение текучести мембраны облегчает взаимодействие рецепторов с гуанилнуклеотидсопрягающим фактором (ГНСФ) и аденилатциклазой (АЦ) (Hirata, Axelrod [68]).

КА — катехоламин: МТ — метилтрансфераза: ФХ — фосфатидилхолин: ФЭ — фосфатидилэтанолламин; ФМЭ — фосфатидилмонометилэтанолламин.

Такие вызываемые лигандами изменения в метилировании фосфолипидов и текучести мембраны, по всей вероятности, отражают общий феномен модификации структуры и функции мембраны при многих формах регуляции клеток гормонами и другими агентами. Они могут объяснять также кратковременное увеличение числа рецепторов гомологичного и других гормонов, наблюдаемое после стимуляции клеток-мишеней. Так, ЛГ в семенниках крысы вызывает временное увеличение рецепторов как самого ЛГ, так и пролактина, а АКТГ вызывает начальное повышение числа рецепторов пролактина в надпочечниках. В каждом из этих случаев увеличение числа рецепторов предшествует изученному процессу потери рецепторов, или «снижающей регуляции», который *in vivo* начинается через несколько часов после взаимодействия лигандов с рецепторами. Степень, в которой повышение текучести мембраны контролирует рецептор-циклазное сопряжение в клетках-мишенях гормонов, пока не известна, но этот механизм может быть важным компонентом регуляции клеточной



чувствительности и реактивности к гормональной стимуляции.

## **СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ**

Основные классы стероидных гормонов, секретируемых половыми и надпочечными железами, включают андрогены, эстрогены, прогестины, глюко- и минералокортикоиды. Стадии биосинтеза этих стероидов определяются комплектом ферментов, присутствующих в отдельных стероидогенных клетках-мишенях, а общая скорость синтеза стероидов в каждом случае регулируется одним или несколькими тропными гормонами гипофиза: ЛГ, ФСГ, АКТГ и пролактином.

### **Типы действия стероидов: роль структуры**

Каждая специализированная стероидсекретирующая ткань продуцирует один основной стероид со сравнительно ограниченным спектром действия на ткани-мишени. Поскольку стероидные гормоны образуются в ходе общего биосинтетического пути из холестерина, а их биологические особенности определяются весьма немногочисленными структурными модификациями, не удивительно, что эффекты близких стероидных молекул перекрывают друг друга. Обычно такое перекрывание проявляется лишь при высоких концентрациях гормонов, но может встречаться и при введении их в терапевтических дозах, как, например, сользадерживающее, или минералокортикоидное, действие стероидов (глюкокортикоидов), оказывающих главные эффекты в углеводном обмене. Эти эффекты обусловлены перекрестным реагированием гетерологичного стероида с рецепторами, в норме взаимодействующими с гомологичным лигандом, в данном случае с альдостероном. Поскольку домен биологического действия каждого подвида стероидов прежде всего определяется рецепторами, через которые они оказывают свое действие, и сопряженными процессами активации, то гормональные действия можно было бы наиболее точно классифицировать в соответствии с рецепторами, опосредующими каждый характерный эффект [69]. Все основные стероидные гормоны взаимодействуют со специфическими рецепторами, присутствующими в соответствующей клетке-мишени, но не в других тканях. Гормон-рецепторные комплексы, образующиеся в цитоплазме и, возможно, в ядре, подвергаются активации, а затем связываются с хроматином, регулируя транскрипцию специфических мРНК, которые коди-

руют ферменты и другие интермедиаты, определяющие характерную реакцию клетки-мишени. Половые стероиды – андрогены, эстрогены и прогестерон – участвуют преимущественно в регуляции роста и функции тканей репродуктивной системы, тогда как надпочечниковые стероиды служат главным образом регуляторами метаболизма, контролируя межклеточный обмен и гомеостаз электролитов (табл. 4–5).

Некоторые эффекты стероидных гормонов каждого класса, реализуемые через их специфические рецепторы, определяются прежде всего конформацией их молекул. Как это характерно для всех регуляторных лигандов, в том числе фармакологических веществ и гормонов, проявление активности агониста обуславливается его способностью связываться и активировать специфические рецепторы, которые контролируют последующую метаболическую реакцию (или реакции), меняющуюся под влиянием лиганда. Исходная кольцевая структура стероидных гормонов модифицируется в процессе биосинтеза за счет отщепления боковых цепей, восстановления, гидроксирования и (в случае эстрогенов) ароматизации кольца А. Структуры природных стероидов, типичные для основных их классов, вместе с синтетическими соединениями, применяемыми с терапевтической целью, приведены на рис. 4–25 [70].

Таблица 4–5. Виды эффектов стероидных гормонов

Ткань	Стероидный гормон	Эффекты
Семенники	Андрогены	Вторичные мужские половые признаки; репродукция: сперматогенез
Яичники:		
фолликулы	Эстрогены	Вторичные женские по
желтое тело	Прогестин	ловые признаки; репродукция: беременность
Надпочечни-		

Ткань	Стероидный гормон	Эффекты
ки:		
пучковая зона	Глюкокортикоиды	Регуляция метаболизма
клубочковая зона	Альдостерон	Гомеостаз натрия

### Роль связывания в плазме

Циркулируя в крови, половые и надпочечниковые стероиды присутствуют в виде свободных гормонов и связанных форм, образующих комплексы с белками плазмы. Хотя секретируемые стероиды в тех низких концентрациях, которые содержатся в плазме (примерно  $10^{-9}$  М), растворимы в воде, основная масса циркулирующих гормонов транспортируется в виде стероидбелковых комплексов [71]. С белками плазмы связано более 98% половых стероидов, около 90% содержащегося в крови кортизола и около 50% альдостерона. Поскольку на уровне клеток-мишеней активны именно свободные гормоны, роль связывания в плазме может заключаться в создании резервуара или буфера, который контролирует доступность гормона для рецепторов клеток-мишеней. Хотя каждый стероидный гормон может связываться тем или другим белком плазмы, но степень и прочность (или сродство) связывания разных стероидов значительно варьируют. Так, около 40% содержащегося в крови альдостерона слабо связано с сывороточным альбумином, тогда как более 90% кортизола и тестостерона связаны с высоким сродством специфическими белками, называемыми соответственно кортикостероидсвязывающим глобулином (КССГ), или транс-

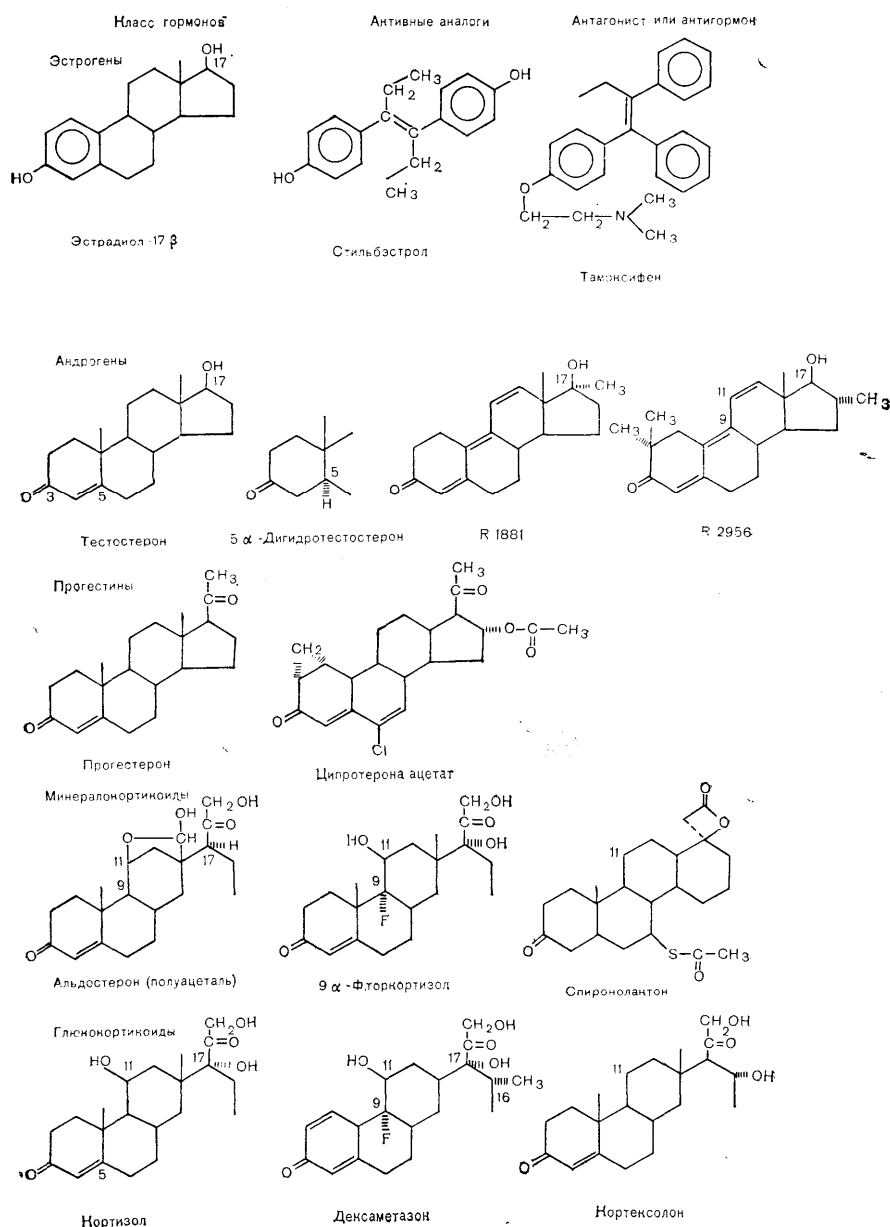


Рис 4–25. Структура главных классов стероидных гормонов. Производные андрогенов R 1881 и R 2956 носят кодовые номера фармацевтической компании Roussel (Mainwaring [70] в модификации). кортином, и сексгормонсвязывающим глобулином. Последний белок связывает и эстрадиол, хотя в физиологических условиях, вероятно, степень его связывания не слишком велика.

В отношении типичных стероидных гормонов, равно как и в отношении аналогичных гормонов, таких, как витамин D и тироксин, отсутствуют указания на важность роли их связывания в плазме в механизме биологического действия. Как уже отмечалось, именно свободный гормон представляет собой биологически активную фракцию и именно его уровень коррелирует с величиной реакции на гормон. Кроме того,

стероиды активны и в отсутствие своих связывающих белков, а синтетические аналоги стероидов, которые обычно не связываются с транспортными белками, сохраняют способность вызывать биологические эффекты в тканях-мишенях за счет взаимодействия со специфическими внутриклеточными рецепторами. Когда в условиях патологии или под влиянием терапевтических мероприятий концентрация связывающих белков повышается или снижается, концентрация свободного стероида остается относительно постоянной, несмотря на изменение общего уровня гормона в крови.

Хотя связывание в плазме, по-видимому, не имеет непосредственного значения для гормонального эффекта (кроме значения в качестве резервуара циркулирующего стероида), оно может, очевидно, оказывать влияние на скорость клиренса крови от секретируемого, инъецируемого или принимаемого внутрь гормона. Связывание с белками плазмы может также служить буфером, сводящим к минимуму влияние эпизодической секреции гормона на концентрацию свободного стероида, поступающего к клетке-мишени. При лечении стероидными гормонами связывание с транспортными белками плазмы могло бы снижать скорость метаболизма вводимого стероида и создавать резервуар, из которого постепенно освобождается свободный гормон. Степень, в которой эти эффекты связывания в плазме влияют на продолжительность и интенсивность реакций на отдельные стероиды, не ясна, но она могла бы иметь очевидное значение для фармакокинетики стероидных препаратов [69]. Связывание с альбумином не снижает доступности стероидных гормонов для головного мозга, тогда как гормон, связанный с глобулинами, не транспортируется в мозг. Таким образом, доля содержащегося в плазме гормона, которая может транспортироваться в головной мозг, не ограничивается свободной фракцией, а включает и более крупные, связанные с альбумином, комплексы [72]. В крысиной плазме эта доля могла бы составлять 60% прогестерона, 40% тестостерона и 15% кортикостероидов, тогда как свободные фракции этих гормонов в плазме колеблются в пределах 2–8%.

Другой физиологически важный аспект связывания стероидов с белками плазмы заключается в значении избирательности этого процесса для действия альдостерона на его специфические минералокортикоидные рецепторы в почках. Поскольку главные участки связывания альдостерона в почках обнаруживают также высокое сродство к дезоксикортикостерону (ДОК) и меньшее, но отчетливое, сродство к кортизолу, эти стероиды могли бы, очевидно, занимать почеч-

ные рецепторы, так как их концентрации в крови близки (ДОК) или на несколько порядков выше (кортизол), чем концентрация альдостерона. Однако более 90% ДОК и кортизола, присутствующих в крови, связаны с альбумином и КССТ, тогда как только 40% альдостерона в циркуляции связано с альбумином. В связи с этим ДОК и глюкокортикоиды конкурируют за рецепторы альдостерона *in vivo* много слабее, чем *in vitro* в условиях отсутствия плазмы (например, для ДОК 1–5% против 80%). Без избирательности связывания ДОК и глюкокортикоидов в плазме альдостерон не мог бы насыщать минералокортикоидные рецепторы и оказывать характерное регулирующее действие на гомеостаз натрия. Этим способом связывание в плазме способствует предотвращению связывания «неадекватных» стероидов (таких, как ДОК, кортикостерон и кортизол, которые могут действовать как минералокортикоиды, но секретируются под контролем АКТГ) с обладающими высоким сродством и низкой емкостью рецепторными участками в клетках-мишенях минералокортикоидов [73].

Следует отметить, что циркулирующие в крови стероидсвязывающие белки в некоторых отношениях отличаются от внутриклеточных рецепторов стероидов, опосредующих реакцию клетки-мишени. С физической точки зрения, связывающие белки плазмы – это относительно стабильные, растворимые глобулярные гликопротеины, тогда как рецепторы асимметричны, сравнительно более гидрофобны и менее стабильны. С функциональной же стороны, транспортные белки связывают преимущественно природные стероидные молекулы и хуже (или вообще не связывают) более активные синтетические аналоги. Рецепторные же молекулы, напротив, связывают как природные, так и синтетические стероиды (или их метаболиты) соответственно их биологической активности.

## **Поглощение стероидов клетками-мишенями**

Если не считать поглощения холестерина, который проникает в клетку в ходе опосредованного рецепторами эндцитоза липопротеинов плазмы [23], существует мало данных, свидетельствующих о существовании механизмов транспорта, контролирующего поглощение стероидных гормонов клетками. Более того, принято считать, что стероиды свободно и быстро диффундируют через клеточную мембрану, которая, по видимому, не ограничивает доступности стероидов для цитоплазматических рецепторных участков. Хотя большинство имеющихся данных свидетельствует о том, что поглощение стероидов действительно не зависит от мембранных барьеров

или процессов транспорта, можно привести некоторые примеры действия стероидов на мембранные процессы, указывающие на возможность участия более сложных механизмов, чем простая диффузия, в проникновении стероидных гормонов в клетку. Так, влияние прогестерона **на** дифференцировку ооцитов лягушки? начинается именно с наружной поверхности клеточной мембраны [74], где инициируется реакция мейотического созревания. Эта способность прогестерона взаимодействовать с мембраной ооцита [75] равно, как и другие признаки взаимодействия стероидов с поверхностью клеток-мишеней [76], свидетельствуют о том, что не следовало бы пренебрегать ролью плазматической мембраны в процессах поглощения клеткой и действия стероидных гормонов.

## **Рецепторы стероидов**

На способность стероидных гормонов регулировать ядерные процессы вначале указывали данные об увеличении синтеза РНК в матке [77] и предстательной железе [77] под влиянием соответственно эстрогенов и андрогенов. Впоследствии было показано, что все классы стероидных гормонов после введения их с тритиевой меткой накапливаются в ядрах соответствующих клеток-мишеней. Так, было обнаружено, что меченые эстрогены концентрируются в женских репродуктивных тканях, которые характеризуются высоким содержанием цитоплазматических рецепторов эстрадиола. В отличие от малого их количества, присутствующего в других тканях [79]. Рецепторы эстрогенов локализуются преимущественно в цитозоле матки кастрированных или неполовозрелых крыс, а после воздействия эстрогенов *in vivo* или *in vitro* транслицируются в ядро [80]. В дальнейшем оказалось, что стероиды всех классов вначале связываются со специфическими цитоплазматическими рецепторами, которые подвергаются активации и транслокации в ядро.

Цитоплазматические рецепторы эстрогенов при центрифугировании в градиенте плотности в присутствии 0,4 М KCl обнаруживают свойства 4S белка, который при активации и транслокации в ядро превращается в 58-форму. Способность антиэстрогенов, таких, как кломифен и нафоксидин, снижать поглощение эстрогенов и сопутствующую этому реакцию роста матки указывает на значение рецепторного связывания в качестве раннего этапа действия эстрогенов. Известно, что рецепторы эстрогенов, первоначально-идентифицированные в цитозоле матки как белки с константой седиментации в низкосолевой среде 8–9S, при внутриклеточных условиях ионной

силы существуют в 4S-форме [80]. При воздействии эстрогенов и нагревании цитозольные 4S-рецепторы превращаются в 5S-форму, обнаруживающую выраженное сродство к изолированным ядрам и хроматину. Природа 4S-5S превращения не ясна, но этот процесс зависит, по-видимому, не просто от конформационного изменения, а предполагает какую-то форму вызываемой гормоном димеризации [81]. Такой же тип цитоплазматических рецепторов и процесса транслокации в ядро наблюдали во многих эстрогензависимых тканях, в том числе в передней доле гипофиза и опухоли молочной железы. Ткань гормонзависимого рака молочной железы человека поглощает больше эстрогенов, чем ткань автономных опухолей, и содержание рецепторов эстрогенов в раковой ткани можно использовать для прогнозирования последующей реакции на кастрацию у больных с далеко зашедшим раком молочной железы.

Очистка цитозольных и ядерных эстрогенрецепторных комплексов вызывала большие трудности из-за их нестабильности и склонности к агрегированию. Однако цитозольные рецепторы стабилизируются в присутствии кальция и при низкой или высокой концентрации соли приобретают свойства 4,5S-форм. Ядерные эстрадиолрецепторные комплексы в процессе очистки теряют склонность к агрегированию и были выделены в виде 4,8S-белка с молекулярной массой 66000. Позднее с помощью иммунизации кроликов, коз и мышей очищенными препаратами ядерных рецепторов эстрадиола из матки телок были получены антитела к рецепторам эстрогенов. Эти антитела давали перекрестную реакцию с рецепторами из эстрогенчувствительных тканей и опухолей животных нескольких видов [82]. Одной из многих возможных областей применения таких антител является разработка иммунохимических методов определения рецепторов эстрогенов в тканях-мишенях, включая рак молочной железы у человека, для оценки их эстрогенной зависимости.

Рецепторы прогестерона присутствуют в женских репродуктивных тканях, в том числе яйцеклетках, матке и влагалище, и охарактеризованы как 6,5-8S-цитозольные компоненты, которые диссоциируют на 4S-форму в присутствии соли, подобно рецепторам эстрогенов. Эстрогены оказывают выраженное влияние на характер и число прогестероновых рецепторов. Комплексы прогестерона с рецепторами из матки нестимулированных крыс седиментируют при низкой ионной силе с константой 4-5S, а после воздействия эстрогенов превращаются в более крупные компоненты (6,5-8S), [83]. Кроме того, в ходе эстрального цикла в проэструсе преобладают



крупные цитозольные формы (6,7S), а в диэструсе — меньшие (4, 5S) формы, что согласуется с эффектами вводимых эстрогенов. Концентрация прогестероновых рецепторов в репродуктивных тканях под влиянием эстрогенов заметно повышается. Число связывающих мест в матке животных достигает максимума в проэструсе, а у человека в гиперпластическом эндометрии выше, чем во время пролиферативной и секреторной фаз менструального цикла.

Свойства прогестероновых рецепторов интенсивно изучались на яйцеводах незрелых цыплят, в которых эстрогены способствуют дифференцировке клеток канальцевых желез, секретирующих крупные протеины яичного белка, овальбумин, кональбумин и ли-зоцим, и стимулируют образование прогестероновых рецепторов. После элиминации эстрогенов синтез овальбумина прекращается, но может возобновляться после воздействия либо эстрогенами, либо прогестероном. Воздействие прогестероном вызывает также дифференцировку эпителия в бокаловидные клетки, синтезирующие авидин — белок яйцеводов, с чрезвычайно высоким сродством связывающий биотин. Цитоплазматические прогестероновые рецепторы седиментируют как 3,8S-комплексы и в присутствии прогестерона подвергаются транслокации в ядро в ходе зависящего от температуры процесса. Ядерные прогестеронрецепторные комплексы представляют собой 4S-белки, аналогичные таковым в цитозоле, и не обнаруживают изменения седиментационных свойств, что характерно для ядерных эстрогеновых рецепторов, которые в процессе активации и транслокации превращаются из 4S в 5S-форму. Цитозольный 8S-рецептор прогестерона был очищен и разделен на два 4S-компонента с молекулярными массами 110000 (А) и 117 000 (В). Было установлено, что компонент В специфически связывается с хроматином клеток яйцеводов и может определять специфичность тканевого связывания активированного прогестеронового рецептора [84].

Рецепторы андрогенов были идентифицированы в мужских половых органах и аксессуарных половых тканях в исследованиях по связыванию меченных тритием тестостерона и дигидротестостерона. Рецепторы андрогенов, присутствующие в цитозоле предстательной железы, семенных пузырьков и других мужских тканей, седиментируют как 8–9S-формы при низкой ионной силе и как 4S-формы в присутствии соли. Подобно рецепторам эстрогенов и прогестерона, цитоплазматические андрогенрецепторные комплексы подвергаются зависимой от температуры транслокации в ядро, откуда их можно экстрагировать в виде 3S-формы [85]. Важной особенностью анд-

рогенрецепторной системы в мужских аксессуарных половых тканях является необходимость превращения тестостерона в дигидротестостерон, предшествующего связыванию с рецептором и его транслокации. Таким образом,  $3S$ -ядерный андрогенрецепторный комплекс в этих тканях содержит не тестостерон, а дигидротестостерон, образующийся под действием  $5\alpha$ -редуктазы до связывания с цитоплазматическими рецепторами. Необходимость ферментативного превращения андрогенных гормонов в дигидротестостерон для активации рецепторов во многих мужских тканях-мишенях имеет отношение к некоторым формам генетически детерминированной резистентности к андрогенам. Синдром тестикулярной феминизации — крайняя форма мужского псевдогермафродитизма может обуславливаться как нарушением синтеза дигидротестостерона, так и рецепторным дефектом при действии андрогенов.

Сходный синдром у грызунов (Tfm) определяется дефектом андрогеновых рецепторов, а не нарушением восстановления тестостерона в дигидротестостерон [86].

Глюкокортикоидные рецепторы первоначально были обнаружены в печеночных и лимфоидных клетках, а в настоящее время открыты в большинстве тканей млекопитающих, что согласуется с представлением о широко распространенном регуляторном влиянии кортизола и родственных кортикостероидов. В отсутствие стероида рецепторы нестабильны и проявляют высокое сродство и стереоспецифичность к природным глюкокортикоидам и их активным синтетическим аналогам, таким, как дексаметазон и триамсинолон. Подобно другим стероидрецепторным комплексам, глюкокортикоид-рецепторный комплекс подвергается быстрой температурной активации с приобретением способности транслоцироваться в ядро и связываться с хроматином. Глюкокортикоид-рецепторные комплексы седиментируют как  $7S$ -формы при низкой ионной силе и превращаются в  $48$ -форму при высокой ионной силе. Активация стероидрецепторного комплекса не изменяет его седиментационных свойств, но вызывает снижение изоэлектрической точки, что обуславливает изменение подвижности на ионообменных средах (фосфоцеллюлозе и ДЭАЭ-целлюлозе), а также повышение сродства к ДНК и хроматину [87]. Такие изменения ионных свойств позволяют разделять активированные и неактивированные комплексы на ДЭАЭ-целлюлозе. Анализ цитозоля клеток вилочковой железы с помощью этой методики показал, что неактивированные комплексы присутствуют только в 1-ю минуту после воздействия дексаметазо-

ном, а в течение следующих нескольких минут быстро превращаются в активированные [88].

Альдостероновые рецепторы были обнаружены в тканях-мишенях минералокортикоидов, таких, как почки, мочевого пузыря, околоушная железа и кишечник. В секреторном эпителии такие рецепторы крайне лабильны и с трудом поддаются анализу, причем их изучение осложняется присутствием в тканях-мишенях других рецепторов для структурно и биологически сходных глюкокортикоидов [89]. Сравнительное сродство двух классов рецепторов к альдостерону и глюкокортикоидам таково, что альдостерон в низких и физиологических концентрациях преимущественно связывается с I (минералокортикоидным) типом связывающих мест, а в более высоких концентрациях со все большим количеством глюкокортикоидных рецепторов. И наоборот, глюкокортикоиды в физиологических концентрациях лишены минералокортикоидной активности, но в сверхфизиологических количествах (эндо- или экзогенных) связываются с I типом рецепторов и оказывают сользадерживающее действие [73]. При исследовании с помощью методики, позволяющей нивелировать вмешательство глюкокортикоидных рецепторов, оказалось, что альдостероновые рецепторы связывают минералокортикоиды в соответствии с их биологической активностью и реагируют с кортизолом (при достаточно высокой концентрации последнего), равно как и с более активными сользадерживающими стероидами — альдостероном и дезоксикортикостероном. Главные цитоплазматические альдостеронрецепторные комплексы седиментируют как 8,5S-формы при низкой ионной силе и как 4S-формы при высокой ионной силе [90]. Ядерные рецепторы, экстрагированные 0,3 М KCl, также седиментируют как 48S-формы и подвергаются максимальной транслокации из цитозоля через 10 мин после инъекции альдостерона.

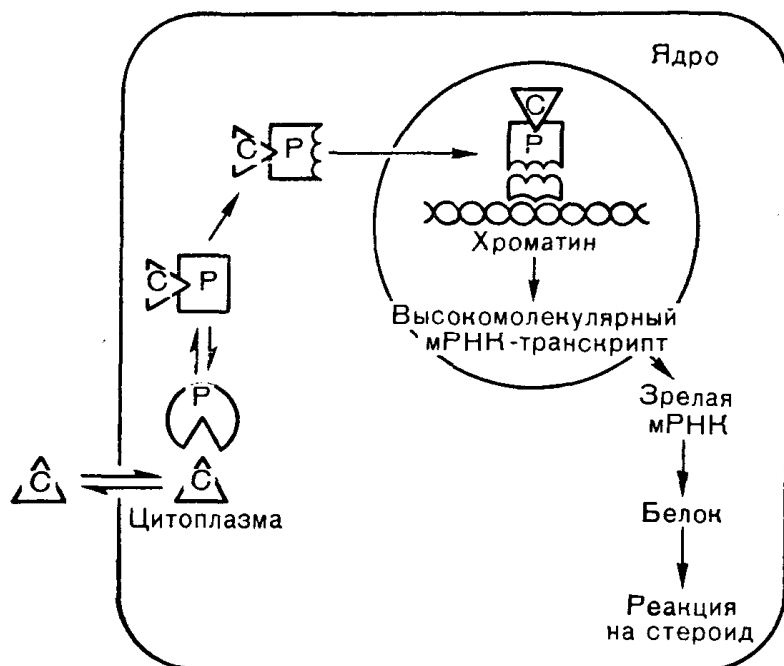


Рис. 4—26. Диаграмма этапов действия стероидных гормонов. Активация внутриклеточных рецепторов стероидными гормонами сменяется ядерным связыванием комплекса и стимуляцией синтеза мРНК (Baxter, McLeod [69] в модификации). С — стероид, Р — рецептор.

### **Влияние стероидов на рецептор: активация и связывание ядром**

Стероидные гормоны любого из основных классов, включающих эстрогены, прогестины, андрогены, глюкокортикоиды и минералокортикоиды, действуют в соответствии с общей схемой, т. е. связываются со специфическими цитоплазматическими белками, или рецепторами, после чего происходит активация комплекса и транслокация его в ядро. Здесь связывание комплекса ядерными акцепторными участками хроматина клеток-мишеней модулирует активность специфических генов, ответственных за синтез определенных видов мРНК (рис. 4—26). Как уже отмечалось, любые цитозольные комплексы стероида с рецептором подвергаются индуцируемой гормоном конверсии, называемой активацией рецептора, которая вызывает их накопление и связывание в ядре.

Процесс активации рецептора индуцируется гормоном и зависит от температуры; он включает обычно изменение кажущейся молекулярной массы, заряда или конформации комплекса. Однако не существует постоянных изменений, которые характеризовали бы процесс активации применительно ко

всем классам стероидных гормонов. Увеличение скорости седиментации с 4 до 5S обнаруживают только эстрогеновые рецепторы. Андрогенрецепторные и некоторые прогестеронрецепторные комплексы после активации снижают скорость седиментации, а глюкокортикоидные рецепторы не изменяют ее, но обнаруживают изменение заряда. Хотя процесс «активации» рецепторов стероидных гормонов необходим для ядерного связывания и действия, он варьирует для отдельных стероидных рецепторов, и общая его основа остается неясной.

## **Агонисты и антагонисты стероидов**

Как и многие другие типы биологически активных лигандов, будь то лекарственные вещества, трансммиттеры или гормоны, стероидные гормоны и их производные можно разделить на агонисты, антагонисты и неактивные соединения. Активность агонистов пропорциональна сродству их связывания с рецепторами и эффективности активации биологической реакции гормонрецепторным комплексом. Антагонисты также обнаруживают высокое сродство к рецептору, но не связываются с ядром или не обладают способностью активировать ядерные процессы. Аллостерическая модель действия стероидных агонистов и антагонистов на конформацию и активность рецепторов приведена на рис. 4-27. Важно подчеркнуть, что различия между агонистами и антагонистами редко бывают абсолютными и что многие соединения действуют как частичные агонисты (или частичные антагонисты), связываясь с рецепторами и, даже при полном насыщении рецепторных участков, не вызывая максимальной реакции. «Чистые» агонисты могут быть «слабыми» или «сильными» в зависимости от их сродства к рецепторам, но они не действуют как антагонисты. Так, «слабые» агонисты могут вызывать ту же биологическую реакцию, что и «сильные», если присутствуют в концентрации, достаточно высокой, чтобы насытить ту же самую долю рецепторов. В отличие от этого, частичные агонисты не могут вызвать полную реакцию, даже насыщая большинство или все рецепторы, и затем могут оказывать антагонистическое влияние или блокировать эффекты добавляемых соединений-агонистов. Частичные агонисты можно рассматривать как вещества, занимающие определенное место в спектре активности между чистыми агонистами и чистыми антагонистами. Для большинства клинических и экспериментальных целей лучше пользоваться чистыми агонистами и антагонистами. Однако многие антагонисты обладают некоторой степенью активности агониста, что необходимо учитывать при их применении для лечения и при анализе рецепторного

связывания. Следует отметить также, что если активность данных агонистов в различных тканях относительно постоянна, то частичные агонисты и антагонисты могут проявлять непостоянную агонистическую и антагонистическую активность в отдельных тканях-мишенях или в разных экспериментальных условиях [69].

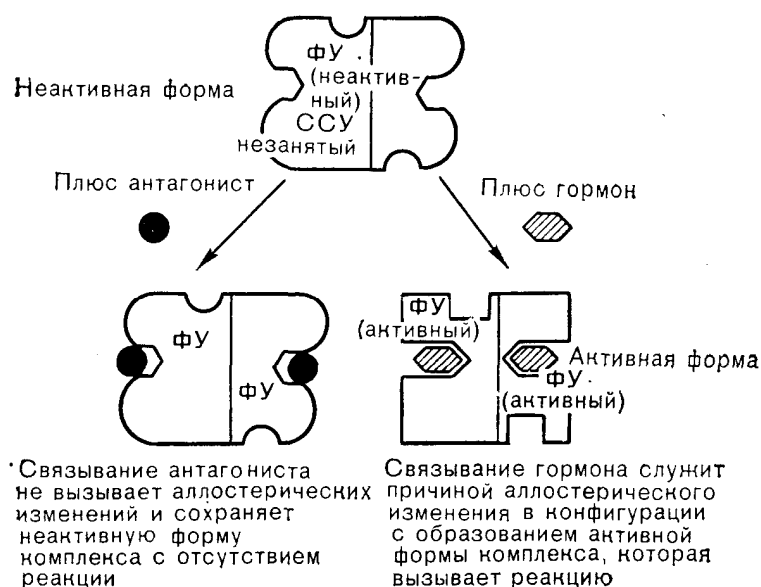


Рис. 4—27. Аллостерическая модель взаимодействий стероидного лиганда с рецептором. Рецептор включает как стероидсвязывающий (ССУ), так и функциональный участок (ФУ), необходимые для проявления биологической активности, и может существовать в неактивной или активной конфигурации (Mainwaring [70] в модификации).

## Антагонисты эстрогенов

Некоторые нестероидные аналоги эстрогенов, такие, как нафоксидин и тамоксифен, препятствуют проявлению вызываемых эстрогенами реакций: роста матки и гиперплазии клеток-мишеней. Такие вещества связываются с цитоплазматическими эстрогеновыми рецепторами и стимулируют транслокацию антагонистрецепторного комплекса в ядро. Здесь комплекс связывается с хроматином и задерживается на длительный период, вызывая начальную стимуляцию РНК-полимеразы и клеточной гипертрофии. Однако связывание антагонист-рецепторного комплекса не сменяется последующим восстановлением числа цитозольных рецепторов, будь то за счет повторных циклов или ресинтеза их, что наблюдается

после транслокации рецепторов под действием эстрогеновых агонистов [91].

## **Антагонисты андрогенов**

Наиболее активным природным антиандрогеном является прогестерон, и некоторые из наиболее мощных антагонистов андрогенов представляют собой активные прогестинные производные. Антиандрогены противодействуют эффектам тестостерона или дигидротестостерона, конкурируя за андрогенсвязывающие участки рецепторов, присутствующих в андрогензависимых тканях-мишенях. Такие соединения имеют потенциальную значимость в лечении гирсутизма и других маскулинизирующих синдромов, а также в лечении гиперплазии и рака предстательной железы. Высокоактивные прогестинные антиандрогены, такие, как ципротерон-ацетат, взаимодействуют с андрогеновыми, равно как и с прогестероновыми, рецепторами. Однако не все прогестины являются антагонистами андрогенов, а хломадинон-ацетат обладает относительно низкой антиандрогенной активностью, несмотря на его близкое структурное сходство с ципротерон-ацетатом. Присутствие циклопропановой группы в кольце А ципротерон-ацетата является основным структурным отличием его от хломадинон-ацетата и может играть важную роль в определении антиандрогенной активности [92а]. Некоторые антиандрогены подавляют также гонадотропную секрецию с последующим снижением продукции тестостерона, равно как и блокадой действия андрогенов. Медроксипрогестерон угнетает и активность 5 $\alpha$ -редуктазы, нарушая тем самым образование ДГТ. Важно отметить, что некоторые прогестинные антиандрогены обладают и другими видами гормональной активности, например ципротерон-ацетат проявляет не только андрогенные, но и антиэстрогенные и антигонадотропные свойства. Кроме того, длительное лечение ципротероном для достижения антиандрогенного эффекта может приводить к подавлению функции надпочечников за счет торможения секреции АКТГ, вероятно, через центральные механизмы высвобождения кортикотропина. Спиринолактон также взаимодействует с эстрогеновыми и андрогеновыми рецепторами, равно как и с рецепторами альдостерона, и может оказывать эстрогенные и антиандрогенные влияния, в том числе появление гинекомастии и потерю либидо. К нестероидным антагонистам андрогенов относится флутамид, который не обладает гормональной активностью, а по своим антиандрогенным свойствам сходен с ципротерон-ацетатом. Подобно прогестинам, флутамид в тканях-мишенях

угнетает поглощение и задержку в ядрах андрогенов, конкурируя за связывание с их цитозольными рецепторами.

## **Антагонисты глюкокортикоидов**

В настоящее время не существует клинически применимого антагониста глюкокортикоидных эффектов, поскольку увеличение секреции АКТГ быстро преодолевает действие блокады этих эффектов за счет повышения секреции кортизола надпочечниками. Однако некоторые стероиды проявляют частичную или тканезависимую способность к конкурентному торможению действия кортизола и родственных глюкокортикоидов. Большинство глюкокортикоидов обладает аксиальной 11 $\beta$ -гидроксильной группой, которая может играть важную роль в связывании и активации рецептора [92a]. Такие стероиды, как кортизон и кортексолон (11-дезоксикортизол или соединение S) и производные прогестерона, связываются с глюкокортикоидными рецепторами, но практически не обладают собственной глюкокортикоидной биологической активностью. Эти соединения могут действовать как частичные агонисты или антагонисты, особенно *in vitro*, когда они не метаболизируются дальше в глюкокортикоиды. *In vivo* последний процесс может препятствовать проявлению полного антиглюкокортикоидного действия таких стероидов, за исключением неметаболизируемых соединений, таких, как ципротерон-ацетат и позднее полученные антагонисты [93].

## **Антагонисты минералокортикоидов**

Такие соединения, как спиронолактон, действуют в качестве антагонистов альдостерона, конкурентно ингибируя связывание последнего с минералокортикоидными рецепторами и образуя антагонист-рецепторный комплекс, не подвергающийся транслокации и связыванию в ядре. Эти антагонист-рецепторные комплексы по седиментационным свойствам отличаются от альдостерон-рецепторного комплекса, что может отражать неактивное состояние рецептора или изменение конформации, вызываемое связыванием антагониста [94]. Помимо описанных эффектов, спиронолактон в высоких дозах угнетает биосинтез альдостерона, оказывая тем самым дополнительное антиминералокортикоидное действие.

К другим соединениям, взаимодействующим с минералокортикоидными рецепторами, относятся нестероидные агенты, такие, как противовоспалительные средства (например, фенилбутазон) и глицирретиновая кислота. Эти агенты конку-



рируют за связывание с почечными рецепторами и вызывают задержку натрия и другие стероидные эффекты. Таким образом, взаимодействие таких соединений-агонистов с альдостероновыми рецепторами может приводить к развитию реакции клеток-мишеней предположительно за счет того же ядерного механизма, который опосредует эффекты эндогенных минералокортикоидов на транспорт электролитов.

## **Связывание стероидных рецепторов в ядрах**

Для проявления биологических эффектов стероидных гормонов необходимо взаимодействие активированных цитоплазматических гормонрецепторных комплексов с ядрами клеток-мишеней. Активированный стероидрецепторный комплекс приобретает способность связываться с хроматином, равно как и с ДНК и другими полианионами, и накапливаться в ядре. Данные о присутствии в ядре, так же как в цитоплазме нестимулированных клеток свободных эстрогеновых рецепторов, свидетельствуют о том, что они могут распределяться по всей клетке-мишени, несмотря на зависимость их накопления в ядре от превращения в активированную хроматинсвязывающую форму со сдвигом равновесия между распределением в ядре и вне его [81].

В ядре активированные комплексы связываются с акцепторными участками хроматина и инициируют синтез специфических мРНК и белков [95]. Точная природа ядерных акцепторных участков не известна, но о значении ДНК в реакции свидетельствует способность ДНКазы препятствовать связыванию стероидрецепторных комплексов с ядрами и высвободить из ядра ранее связанные комплексы. Хроматин из ядер клеток-мишеней андрогенов и прогестерона связывает больше гормонрецепторных комплексов, чем хроматин из тканей, не реагирующих на эти стероиды. Подобно этому, рецепторы, выделенные из клеток некоторых резистентных к глюкокортикоидам лимфом, обладают сниженным сродством к ядрам и ДНК. Связывание комплексов с ДНК определяется, по-видимому, ионными взаимодействиями между положительно заряженным участком молекулы рецептора и отрицательно заряженными фосфатными группами ДНК, а также неионными силами. Считают, что ДНК-связывающий участок рецепторной молекулы содержит лизиновый, аргининовый и гистидиновый остаток и изменяется под влиянием агентов, действующих на сульфгидрильные группы.

По крайней мере один из видов рецепторных молекул (для прогестерона) состоит из двух субъединиц: одной (А),

обладающей неспецифическим связывающим средством к ДНК, и второй (В), имеющей специфическое средство к хроматину клеток яйцеводов. Избирательное связывание прогестерон-рецепторных комплексов определяется взаимодействием В-субъединицы с особой фракцией негистоновых белков хроматина, которая может обуславливать тканевую специфичность действия прогестерона. Такой двойной процесс связывания мог бы повышать матричную активность хроматина, обеспечивая доступность мест инициации синтеза авидиновой и других мРНК, кодирующих белки яйцевода [84].

Несмотря на эти данные о значении связывания с ДНК и хроматином для ядерных эффектов стероидных гормонов, все же остаются сомнения относительно природы акцепторных участков и роли большинства процессов связывания, наблюдаемых в ядре. Эстрадиолрецепторный комплекс можно экстрагировать из ядер матки в комбинации с рибонуклеопротеидом, а активированные стероидрецепторные комплексы прочно связаны с ядерными гистонами и основными негистоновыми белками ядра. Таким образом, как ядерные белки, так и ДНК, по-видимому, принимают участие в процессе связывания хроматином, который протекает, очевидно, как в нуклеосомах, так и в промежуточных участках хроматина, доступных для нуклеазного переваривания [96]. Кроме того, специфическое связывание эстрогенов и андрогенов обнаружено в бесхроматиновом ядерном матриксе тканей-мишеней половых гормонов: в областях репликации ДНК, а также процессинга и транспорта ядерных РНК (яРНК) [97].

Высокую связывающую емкость ядра по отношению к гормон-рецепторным комплексам трудно согласовать с представлением о том, что активированные комплексы связываются с ограниченным числом ядерных акцепторных мест, регулируя лишь несколько специфических генов. Действительно, насыщение ядерных мест гормонрецепторными комплексами наблюдается не всегда, и при стимуляции физиологическими концентрациями гормона транслокации может подвергаться до 10 000 комплексов. Эти данные свидетельствуют о связывании транспонированных гормонрецепторных комплексов со многими ядерными участками, обладающими низким средством, что маскирует взаимодействие с небольшим числом акцепторных мест, определяющее регуляцию генов [81]. Тем не менее линейные корреляции между биологическими реакциями (такими, как синтез мРНК) и насыщенностью рецепторов удается наблюдать вплоть до нескольких тысяч рецепторов в одном ядре [69].

## Влияние гормонрецепторных комплексов на хроматин

После этапа активации, обусловливаемого взаимодействием стероидных гормонов с их специфическими внутриклеточными рецепторными белками, гормонрецепторные комплексы приобретают способность быстро связываться с хроматином и влиять на транскрипцию специфических молекул мРНК. Отдельные белки, синтез которых, как было установлено, индуцируется действием стероидных гормонов на образование яРНК, перечислены в табл. 4–6.

По всей вероятности, будет показано, что многие другие белки, о которых известно, что на их содержание влияют стероидные гормоны, также регулируются через первичное действие гормонрецепторных комплексов на транскрипцию генов и скорость образования мРНК.

Таблица 4–6. Специфические белки, регулируемые стероидными гормонами через контроль синтеза мРНК

Стероидные гормоны Белок	
Эстрогены	Овальбумин
	Кональбумин
	Апо-ЛПОНП
	Вителлогепии
	Пролактин
Прогестерон	Авидин
	Утероглобин
	$\alpha_{2\alpha}$ -глобулин
	Альдолаза
Глюкокортикоиды	Тирозинаминотрансфераза
	Триптофаноксигеназа
	Глутаминсукцинатаза
	Гормон роста
	Кортикотропин
	Вирус опухоли молочной железы

Известны многие другие зависимые от стероидных гормонов белки (например, субстрат ренина, тироксинсвязывающий глобулин, кортикостероидсвязывающий глобулин), но уровень регуляции их продукции пока не установлен прямыми определениями образования мРНК при действии гормонов [1].

Точный механизм регуляции экспрессии специфических генов все еще изучается, но недавно были начаты исследования структуры и функции генов с целью определения главных стадий этого процесса. Большинство соответствующих сведений было получено при изучении влияния эстрогенов на синтез РНК и белка в двух тканях-мишенях: незрелой матке крыс [80] и яйцеводах цыплят [95]. При первичной стимуляции этих тканей эстрогенами в течение фазы клеточного роста и дифференцировки происходит синтез ДНК, всех видов РНК и многих белков [98]. В матке ранней реакцией на эстроген является синтез мРНК, кодирующей характерный «индуцированный белок» [99]. В яйцеводе цыпленка начальная реакция пролиферации клеток трубчатых желез сопровождается синтезом нескольких протеинов яичного белка, главным компонентом которых является овальбумин. После регресса первичной реакции на эстроген повторное воздействие эстрогеном или прогестероном вызывает в яйцеводе быстрое увеличение продукции мРНК, контролирующей синтез специфических «экспортируемых» белков, в том числе овальбумина и канальбумина. Скорость синтеза овальбуминовой мРНК, регистрируемая либо путем трансляции *in vitro*, либо с помощью гибридизации с комплементарной ДНК (кДНК), после введения эстрогена быстро увеличивается и тесно коррелирует со скоростью синтеза овальбумина. После отмены эстрогена число молекул овальбуминовой мРНК быстро уменьшается, что согласуется с представлением о необходимости присутствия эстрогенов для продолжения транскрипции мРНК на матрице овальбуминового гена [1, 95].

Эти, а также аналогичные данные об эффектах андрогенов и глюкокортикоидов *in vivo* и *in vitro*, подтверждают предположение о том, что стероидные гормоны действуют путем повышения синтеза специфических мРНК, исчезающих после удаления индуцирующего гормона. В некоторых случаях повышенный синтез мРНК снижается при добавлении второго гормона, ингибирующего действие первого, что наблюдается при добавлении антагонистов эстрогенов или андрогенов. Хотя эффекты стероидных гормонов заключаются обычно в

увеличении скорости синтеза мРНК, но бывают случаи, когда гормональное воздействие приводит к «выключению» специфических мРНК, как это происходит, например, при ингибиторном действии глюкокортикоидов на синтез и секрецию АКТГ клетками передней доли гипофиза. Здесь уровень специфического 31 К-предшественника кортикотропина и  $\beta$ -липопротеина увеличивается после адреналэктомии и снижается при действии глюкокортикоидов, что свидетельствует о регуляции ими скорости образования молекул мРНК предшественника [100]. Аналогичный эффект глюкокортикоидов наблюдается в культуре клеток опухоли гипофиза, хотя острое подавление секреции АКТГ под действием глюкокортикоидов представляется слишком быстрым, чтобы быть обусловленным только снижением синтеза мРНК [101]. За исключением этой формы ингибиторного контроля, которая, вероятно, имеет общее значение для эффектов стероидных и тиреоидных гормонов по механизму обратной связи на секрецию соответствующих тропных гормонов, большинство воздействий стероидных гормонов на синтез белка первично реализуется, по-видимому, через депрессию специфических генов. Полный эффект гормон-рецепторных комплексов в ядрах клеток-мишеней включает, вероятно, несколько аспектов синтеза и процессинга РНК с главным влиянием на повышение синтеза РНК [81].

Гормонрецепторные комплексы оказывают прямое воздействие на активность РНК-полимеразы в изолированных ядрах, а также на матричную функцию хроматина клеток-мишеней. Эстрогены и андрогены стимулируют активность ядрышковой [I] и нуклеоплазменной [II] РНК-полимераз в соответствующих клетках-мишенях (матке и предстательной железе), а прогестеронрецепторные комплексы повышают матричную активность хроматина из яйцеводов цыплят, но не из тканей, не являющихся мишенями для прогестерона. Эти данные позволяют считать, что системы синтеза и процессинга РНК в гормонзависимых тканях и опухолях в отсутствие гормона ограничиваются или подавляются, отчасти за счет ограничения матричной функции хроматина, и что гормонрецепторные комплексы снимают это ингибирование. Поскольку при стимуляции ткани, например эстрогенами, в клетках-мишенях синтезируется огромное количество белков, следует полагать, что в трофических эффектах гормонов должны принимать участие многие гормонрецепторные комплексы, даже если экспрессия генов главных секреторируемых белков зависит от активации очень небольшого числа участков генома.

Накопление мРНК при действии стероидных гормонов могло бы определяться как прямыми быстрыми влияниями на

транскрипцию" так и вторичными эффектами белков, образующихся вследствие начальной стимуляции синтеза мРНК. Так, влияние экдизона на хроматин слюнных желез насекомых заключается в индукции кратковременных вздутий (пуффов) на хромосомах, которые представляют собой активные гены, причем синтез белка необходим для образования поздних, но не ранних пуффов [102a]. Экдизон локализуется в специальных участках политопных хромосом, реагирующих образованием пуффов. Удаление стероида приводит к регрессии ранних, но не поздних пуффов. Это свидетельствует о том, что ранние эффекты стероида включают синтез белка, индуцирующего поздние пуффы. Гормональные влияния на накопление мРНК могли бы опосредоваться и изменениями в скорости их дегградации, как это видно, например, по гораздо более длительному периоду полужизни овальбуминовой мРНК в яйцеклетках получавших эстроген цыплят, чем у цыплят, лишенных эстрогенов. Таким образом, эффекты стероидрецепторных комплексов могли бы включать индукцию белка, увеличивающего стабильность мРНК, равно как и первичное действие, сводящееся к повышению синтеза мРНК. Быстрый прогресс представлений о структуре в организации гена обнаружил неожиданную сложность основных транскрипционных единиц в эукариотических клетках, а также процессинга мРНК, образующейся под влиянием стероидных гормонов и других регуляторов генов.

## **Структура гена и процессинг продуктов транскрипции (мРНК)**

Известно, что между транскрипцией РНК на матрице ДНК и появлением транслируемой мРНК в цитоплазме существует несколько стадий. До недавнего времени полагали, что транскрипция приводит к образованию высокомолекулярной РНК, процессинг которой сводится к простому нарезанию специфических молекул мРНК, которые затем и проходят в цитоплазму, где транслируются с образованием соответствующих белков. Однако в настоящее время выяснилось, что стадии процессинга, участвующие в образовании мРНК, более сложны и включают такие модификации, как полиаденилирование 3'-конца и присоединение метилированного гуанозина и к 5'-концу молекулы мРНК. Последовательности-ДНК, определяющие первичную структуру мРНК, также оказались не смежными, как полагали раньше, а, как правило, разъединенными «вставками» (или интронами), которые отсутствуют в комплементарной структуре соответствующих мРНК. Таким образом, мРНК не прямо копируется с генной последовательности, а транскрибируется вначале в виде гораздо более

крупного продукта, из которого в ходе процессинга вырезаются промежуточные последовательности с образованием зрелой мРНК, непосредственно транслирующейся на рибосомном уровне [104].

Присутствие промежуточных последовательностей ДНК в эукариотических генах впервые было обнаружено в генах  $\beta$ -глобулина, легких цепей иммуноглобулинов и альбумина. Позднее такие вставки были найдены также в генах овальбумина, кональбумина и овомукоида, равно как и в других генах специфических белков [1, 104]. Современная точка зрения на организацию овальбуминового гена, отраженная на рис. 4–28, заключается в том, что структурный ген разъединяется по меньшей мере 7 промежуточными последовательностями. Стимуляция эстрогеном вызывает координированное повышение транскрипции структурных и промежуточных последовательностей овальбуминового гена с накоплением как высокомолекулярной РНК, содержащей овальбуминовую последовательность, так и цитоплазматической овальбуминовой мРНК [105]. Молекулы крупного предшественника мРНК, содержащего промежуточные последовательности, подвергаются воздействию ферментов с вырезанием вставок и последующим сшиванием, что приводит к образованию зрелой мРНК (см. рис. 4–28). Функция промежуточных последовательностей (или интронов) в эукариотических структурных генах не выяснена. Одно из предположений заключается в том, что они ограничивают участки гена, кодирующие домены белка, ответственные за отдельные части его общей функции, и что структурные участки ДНК (или экзоны) сближались в процессе эволюции при участии интронов [106]. Применимы ли эти объяснения к овальбумину, не ясно, поскольку специфические функции этого белка яйцеводов не известны. Однако данные о том, что ген кональбумина (овотрансферрина) содержит 17 экзонов, позволяют проверить эту концепцию путем анализа функциональных доменов, принимающих участие в секреции (сигнальная последовательность) белка и связывании железа [107].

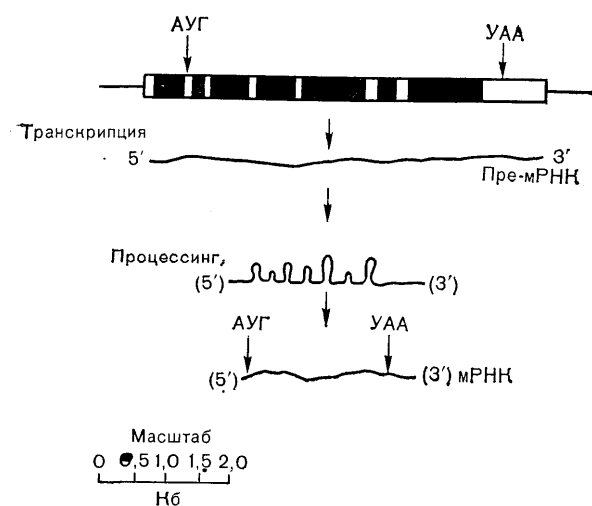


Рис. 4—28. Структурная организация и транскрипция гена овальбумина. Эстроген стимулирует экспрессию всего гена, а промежуточные последовательности затем вырезаются со сшиванием отрезков и образованием зрелой мРНК овальбумина цыплят (Chan и соавт. [1] в модификации).  $\circ$ в — овальбумин; светлый участок — структурный ген темный участок — вставочные последовательности ДНК: линия — боковые последовательности ДНК.

Анализ генома клеток яйцеводов вблизи овальбуминового гена позволил недавно обнаружить два соседних гена с последовательностями, гомологичными овальбуминовому гену [108]. Эти два дополнительных гена имели и интроны, сходные с таковыми в гене овальбумина, и экспрессировались при стимуляции эстрогенами, хотя и в меньшей степени, чем овальбуминовый ген. Такой кластер родственных генов мог бы возникнуть в процессе эволюции-путем параллельной сборки из смеси родственных и неродственных участков или путем удвоения исходного гена, в котором сочетание интронов и экзонов было зафиксировано с самого начала [109]. Отражает ли разная экспрессия трех генов при действии эстрогенов различия в эффективности транскрипции или различия в последующем процессинге и стабилизации мРНК, пока не установлено. Организация овальбуминовой области генома аналогична таковой генов глобина, и кластеризация структурно и функционально близких генов может быть общей чертой генома эукариотических клеток [108].

## ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ



Тиреоидные гормоны оказывают многочисленные и разнообразные эффекты на дифференцировку, развитие и метаболический гомеостаз, контролируя синтез и активность регуляторных белков, в том числе ключевых ферментов метаболизма, гормонов и рецепторов. Известное действие тиреоидных гормонов на потребление кислорода определяется отчасти стимуляцией натриевого насоса за счет индукции мембранного фермента: натрий-, калийзависимой АТФазы [110а]. Этот и другие метаболические эффекты тиреоидных гормонов зависят от гормональной индукции синтеза РНК, осуществляемой путем регуляции экспрессии генов на ядерном уровне. Хотя постулировались прямые влияния тиреоидных гормонов и на клеточную мембрану и на митохондрии, но многие из эффектов этих гормонов на процессы метаболизма опосредуются, по-видимому, активацией ядерных реакций связывания с увеличением образования специфических РНК.

Основным йодтиронином, секретлируемым щитовидной железой, является тироксин (Т4), которому сопутствует небольшое количество активного трийодтиронина (Т3). В тканях-мишенях Т4 дейодируется в Т3, который представляет собой главную внутриклеточную форму гормона. Это превращение происходит на плазматической мембране и в эндоплазматическом ретикулуме, и в разных тканях варьирует по степени, будучи интенсивным в передней доле гипофиза и менее выраженным в печени и почках. Большая зависимость гипофиза от превращения циркулирующего в крови Т4 в Т3 могла бы определяться потребностью в быстром увеличении гипофизарной продукции ТТГ при небольших изменениях в секреции Т4 щитовидной железой.

Большая часть циркулирующих в крови тиреоидных гормонов связана с белками плазмы: тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), тироксинсвязывающим преальбумином (ТСПА) и альбумином. Все они связывают Т4 более прочно, чем Т3, причем ТСГ переносит около 70% связанного Т4 плазмы; из остального количества около 10% связано с ТСПА, а 20% с альбумином [111]. Как и в отношении стероидных гормонов, именно свободные тиреоидные гормоны ответственны за контроль активности клеток-мишеней, и функция связывающих белков, помимо того, что они являются резервуаром циркулирующего гормона, неясна. Интересной особенностью ТСПА является то, что он в некоторых отношениях напоминает клеточный рецептор тиреоидного гормона, в том числе присутствием предположительного ДНК-связывающего участка, богатого заряженными аминокислотами и триптофановыми остатками.

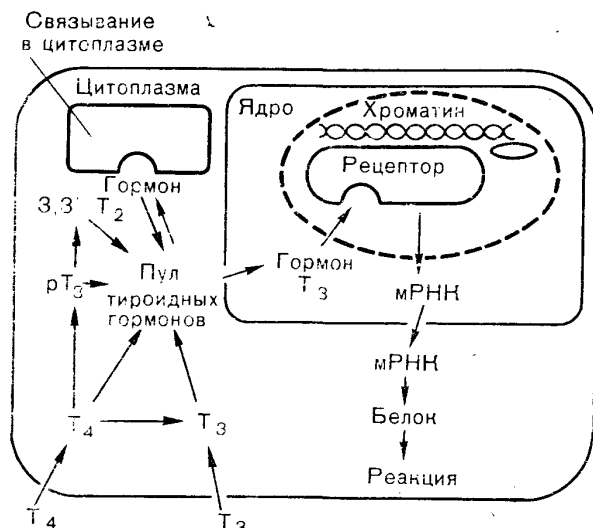


Рис. 4—29. Эффекты и взаимопревращение  $T_4$  и  $T_3$  в клетках, реагирующих на поступление тиреоидных гормонов. Процесс активации ядра зависит от связывания  $T_3$  с ядерными рецепторами, а не от отдельно существующих цитоплазматических рецепторов, как это имеет место в клетках-мишенях стероидных гормонов (Eberhardt и соавт. [111] в модификации).

### Клеточные рецепторы тиреоидных гормонов

Хотя показано присутствие связывающих  $T_3$  белков в цитоплазме, но они обладают относительно низким сродством по сравнению с ядерными участками, которые считаются в настоящее время истинными рецепторами, ответственными за эффекты тиреоидных гормонов [112]. Так, в отличие от стероидных гормонов, тиреоидные гормоны, по-видимому, не нуждаются во взаимодействии с цитозольными рецепторами для последующей транслокации в ядро (рис. 4—29). Ядерные участки связывания  $T_3$  обладают высоким сродством и низкой емкостью и ассоциированы с ядерными негистоновыми белками; их молекулярная масса после солюбилизации составляет примерно 50000 [111]. Они присутствуют во всех гормончувствительных тканях (печень, почки, сердце и гипофиз) и отсутствуют в тканях, не реагирующих на тиреоидные гормоны (семенники, селезенка), и, возможно, в тканях больных с семейной резистентностью к тиреоидным гормонам. Ядерное связывание многочисленных аналогов  $T_3$  тесно коррелирует с их биологической активностью, а вслед за насыщением ре-

цепторов происходит увеличение активности полимеразы и образования РНК.

## **Ядерные эффекты тиреоидных гормонов**

Стимуляция ядерных процессов тиреоидными гормонами была впервые установлена Tata [114]; она включает повышенное образование высокомолекулярных яРНК и мРНК, как и в случае стероидных гормонов. У животных с гипотиреозом скорость образования как предшественника РНК, так и мРНК снижена на 40%, но она быстро восстанавливается до нормы после введения ТЗ. Помимо своих генерализованных эффектов на геном, ТЗ оказывает также избирательное действие на мРНК, кодирующий  $\alpha_2$ -макроглобулин в печени и СТГ в клетках гипофиза. Вероятно, стимулирующее действие ТЗ на активность других белков, таких, как митохондриальный фермент  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа ( $\alpha$ -ГФД) и цитоплазматический маликфермент, также опосредуется повышением синтеза специфических мРНК [ИЗ].

Общие особенности действия тиреоидных гормонов в разных тканях проявляются в разной степени как из-за видовой и тканевой специфичности эффектов, так и из-за индивидуальных различий в зависимости между насыщенностью рецепторов и биологическими реакциями. Так, влияния ТЗ на  $\alpha$ -ГФД и маликфермент заметно варьируют в разных тканях и у разных видов животных, причем каждая ткань, по-видимому, реагирует на ТЗ индивидуально [113]. Другой особенностью действия ТЗ является его участие в мультигормональной регуляции синтеза мРНК. Это наглядно проявляется на примере продукции  $\alpha_2$ -макроглобулиновой мРНК, на которую влияют кортизол, андрогены и СТГ, равно как и ТЗ. Кортизол и ТЗ оказывают также синергичное действие на синтез мРНК гормона роста в клетках гипофиза [114]. Наконец, метаболические факторы также модифицируют влияния ТЗ на экспрессию отдельных генов, что проявляется особенно отчетливо при голодании и после введения углеводов. Так, индукция маликфермента под влиянием ТЗ зависит от приема углеводов и не происходит при голодании. Однако голодание не препятствует реакции  $\alpha$ -ГФД на ТЗ, что опять-таки свидетельствует о значении местных клеточных факторов в проявлении эффектов тиреоидных гормонов [113]. Очевидно, что большинство модулирующих эффектов тиреоидных гормонов в отдельных тканях и в разных физиологических условиях могло бы происходить на пострецепторном уровне, реализуясь путем изменения скорости синтеза и процессинга мРНК в ядре и их

последующей трансляции в специфические белки в цитоплазме.

## **Глава 5. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОРМОНОВ**

Ю. Л. ВАЙТУКАЙТИС (J. L. VAITUKAITIS)

### **ВВЕДЕНИЕ**

За последние несколько лет в результате разработки более тонких, чувствительных и специфических методов определения гормонов клиническая эндокринология во многом превратилась из своего рода искусства в раздел прикладной биохимии, физиологии и фармакологии. Этот прогресс оказался возможным благодаря выделению и последующей биологической и биохимической характеристике различных высокоочищенных полипептидных гормонов, стероидов, витаминов, производных небольших полипептидов и аминокислот, которые относят к гормонам, а также получению меченных радиоактивными атомами гормонов с высокой удельной активностью. Многие эндокринные заболевания распознаются или по крайней мере предполагаются на основании присутствия слишком большого или слишком малого количества нормально секретруемого гормона. Возможность определения низкого уровня гормонов в биологических жидкостях оказала существенную помощь в упрощении диагностических исследований.

Для количественного определения гормонов в тканях и жидких средах организма вначале применялись относительно грубые и громоздкие биологические методы. С разработкой более чувствительных радиоиммунологических и радиорецепторных методик появилась возможность использовать более быстрые и экономичные способы определения гормонов, которые по существу стали краеугольным камнем клинической эндокринологии. Несмотря на свои недостатки, классические биологические методы сохранили значение для полной характеристики гормона, особенно в условиях возможного расхождения его биологических и иммунологических свойств. К счастью, уровень гормонов, определяемый радиоиммунологическим и биологическим методами коррелируют друг с другом. В связи с этим концентрация гормонов, определяемая с помощью радиоиммунологического метода, обыч-

но свидетельствует об уровне биологически активных гормонов в крови. Эта связь достаточно случайна, поскольку биологическая и иммунологическая активность, как правило, отражает разные свойства, и присуща она разным участкам молекулы гормона.

Получение высокоочищенных гормональных препаратов не просто дало возможность разработать чувствительные методы измерения концентрации гормонов, но и снабдило исследователей неопределимым средством углубленного проникновения в механизмы их клеточного действия. С помощью этих средств выяснилось, что клинические расстройства могут обуславливаться нарушением не только секреции, но и действия гормонов в силу качественных или количественных изменений рецепторов отдельных гормонов, равно как и внутриклеточных биохимических механизмов опосредования гормонального эффекта. В настоящей главе описаны общие принципы надежности методов биологического, радиоиммунологического и радиорецепторного определения гормонов и общие требования, предъявляемые к этим методам. В большинстве случаев исследования весьма сложны, требуют тонкой аппаратуры и опыта экспериментатора. Кроме того, проведение таких исследований требует времени, причем разного при определении разных гормонов, так что получение «моментальных» результатов редко возможно. Ничто не может привести завешивающего лабораторией в большее уныние, чем требование определить уровень паратгормона в сыворотке за 10 мин после отправки пробы в лабораторию. Время, необходимое для проведения анализа, варьирует от нескольких часов до нескольких дней в зависимости от метода определения и определяемого гормона.

## **БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**

Результаты анализа гормонов, выполняемого в различных лабораториях, должны выражаться в общепринятых стандартных единицах. Результаты биологических исследований приводятся обычно в системе единиц международного стандарта, получаемого из ВОЗ. Эти результаты могут быть выражены и в единицах препарата сравнения, получаемого лабораториями из центров, обслуживающих более ограниченные географические области. В таком случае результаты анализа следует сопровождать указанием на способ пересчета единиц препаратов сравнения в единицы международных стандартов. Хотя полипептидные гормоны и являются высокоочищенными, но в соответствующих препаратах присутствуют небольшие, но

влияющие на результаты анализа примеси; поэтому обычно избегают приводить результаты биологических и иных определений в единицах массы гормона. Количество большинства полипептидных гормонов, определяемое с помощью биологических или радиоиммунологических методов, оценивают в системе единиц, ранее установленных ВОЗ. С другой стороны, поскольку стероидные и тиреоидные гормоны существуют в химически чистом виде, результаты их определения обычно выражают в единицах массы. Поскольку в разных лабораториях используют несколько (хотя и существенно) различающиеся реактивы и методики, каждая лаборатория должна определять пределы нормальных колебаний концентрации гормонов в пробах, отбираемых в стандартных условиях и анализируемых с помощью тщательно охарактеризованных реактивов или моделей биологического исследования.

## **ИССЛЕДОВАНИЯ IN VIVO**

Биологические определения могут выполняться на моделях *in vivo* или *in vitro* путем оценки действия постепенно меняющихся доз препарата сравнения или стандарта и интерполяции физиологического эффекта, вызываемого гормоном, количеством которого в пробе неизвестно. Как правило, в качестве относительно специфического показателя оценивают определенную реакцию, на действие гормона. Например, сравнивают реакцию массы органа-мишени на действие различных доз неизвестного и стандартного гормонального препарата. Для того чтобы результаты определения имели силу, кривые доза-реакция для препарата сравнения и неизвестной пробы должны быть параллельными. Демонстративным примером служит биологическое определение активности ЛГ и ХГЧ *in vivo* по влиянию на массу вентральной части предстательной железы. Лютеинизирующий гормон (гормон гипофиза) и ХГЧ (плацентарный гормон) обладают неотличимой биологической активностью. При этом исследовании постепенно увеличивающиеся количества экстракта мочи вводят подкожно в дробных дозах гипофизэктомированным неполовозрелым самцам крыс на протяжении нескольких дней и в конце этого периода определяют массу вентральной части предстательной железы. Точно так же вводят постепенно увеличивающиеся дозы препарата сравнения, обладающего известной удельной биологической активностью ЛГ или ХГЧ, и массу вентральной части предстательной железы сравнивают с таковой у животных, получавших неизвестный препарат. Этот биологический метод адекватен для определения биологической активности как ЛГ, так и ХГЧ, поскольку оба гормона стимулируют синтез и

секрецию тестостерона клетками Лейдига крысы, что в свою очередь через ряд биохимических этапов приводит к увеличению размеров вентральной части предстательной железы животного. Увеличение массы этого органа пропорционально количеству тестостерона, выделяемого семенниками, стимулированными ЛГ и ХГЧ. Гипофизэктомированных животных используют для того, чтобы исключить синтез и секрецию тестостерона в ответ на эндогенный Л Г. Этот метод является одним из классических и все еще применяется для характеристики препаратов ЛГ и ХГЧ. Он был впервые предложен более 40 лет назад Greer и соавт., а впоследствии модифицированы [1, 2].

Поскольку наклоны кривой доза-реакция от одного биологического определения к другому могут значительно варьировать даже при использовании одного и того же препарата, то каждый раз при определении необходимо производить статистический анализ на параллелизм между наклонами и однородностью отклонений кривых доза-реакция для стандарта или препарата сравнения и неизвестного препарата. В идеальном случае следует определить эффект не менее, чем в 3 достаточно отдаленных друг от друга точках кривой доза-реакция с использованием проб от 3-5 животных на каждую точку для стандартного и неизвестного препарата. Только при параллелизме и гомогенности отклонений между стандартом и испытуемым препаратом можно сделать достоверный вывод о биологической активности и ее доверительных границах применительно к испытуемому препарату. При отсутствии такого параллелизма об активности испытуемого препарата судить нельзя. Легко убедиться, что при биологических исследованиях любого типа не должно определяться действие в одной точке.

За многие годы предложено огромное число методов биологического тестирования *in vivo*. Некоторые из них достаточно грубы, нечувствительны и неспецифичны, например инсулиновые судороги у мышей. Другие биологические методы значительно более специфичны и чувствительны и продолжают применяться для характеристики очищенных гормональных препаратов.

## **ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO**

Большинство методов *in vivo* требует относительно больших объемов плазмы, мочи или тканевых экстрактов, содержащих достаточное количество гормона, чтобы вызвать значимый биологический эффект. В связи с этим подобные

исследования, хотя они очень важны для исходной характеристики различных гормональных препаратов, оказываются непригодными для рутинного клинического применения. За последние несколько лет разработаны различные методы биологического исследования *in vitro*. Они не только специфичны, но и требуют значительно меньших объемов тканевых экстрактов или биологических жидкостей, что отражает их большую чувствительность. К сожалению, такие методы требуют уровня квалификации, пока еще не доступного для большинства лабораторий, осуществляющих рутинные клинические анализы.

Как правило, критерием сравнения служат различные дозы известного гормонального препарата, по отношению к которым можно интерполировать реакцию, вызываемую неизвестной пробой. Различные дозы или объемы неизвестной пробы исследуют в той же самой системе наблюдения, а варианты реакции как на неизвестный препарат, так и на препарат сравнения или стандарт анализируют на параллелизм и гомогенность отклонений. Последнее требование обязательно для любых определений гормонов как *in vivo*, так и *in vitro*.

Примером биологической системы *in vitro* служат клетки Лейдига, или интерстициальные клетки. Под влиянием стимуляции ЛГ или ХГЧ клетки Лейдига синтезируют и секретируют тестостерон в количестве, зависящем от дозы стимулирующего гормона. С помощью известных методик [3] клетки Лейдига можно отделить от семенных канальцев. Эти клетки равномерно распределяют по пластинкам для клеточных культур и стимулируют различными концентрациями стандартных препаратов ЛГ и ХГЧ и различными объемами неизвестной пробы. Тестостерон секретируется в культуральную среду, и его концентрация определяется специфическим радиоиммунологическим методом.

При биологических исследованиях *in vitro* могут использоваться различные показатели; к ним относятся изменения концентрации стероидов, ферментов или циклических нуклеотидов. Вообще говоря, определения *in vitro* более чувствительны, чем соответствующие им определения *in vivo*, и требуют значительно меньших объемов экстрактов сыворотки, ткани или мочи. Однако при интерпретации результатов биологического исследования *in vitro* необходима особая осторожность, поскольку в такой системе гормон может быть биологически активным, а *in vivo* оказывать очень слабое действие. Это расхождение отражает тот факт, что гормон должен не только связываться со специфическим участком клеточной поверхности и «запускать» определенную



последовательность биохимических сдвигов, но и быть доставленным к соответствующим клеточным рецепторам в высокой концентрации, чтобы насытить достаточное для воспроизведения эффекта число рецепторов. В некоторых случаях в силу будто бы небольших модификаций структуры гормона его клиренс может изменяться в значительной степени.

Для того чтобы гормон вступил во взаимодействие с рецептором, он должен быть биологически активным, т. е. иметь соответствующую конформацию для связывания специфическим рецептором с высоким сродством или прочностью связи. Однако гормон может быть биологически активным *in vitro*, но не обладать значительной биологической активностью *in vivo* в силу измененного из-за своих структурных особенностей метаболического клиренса. При исследовании биологической активности десиаилированного ХГЧ *in vivo* и *in vitro* обнаруживаются существенные расхождения ее [4–7]. После лишения молекулы ХГЧ сиаловой кислоты (десиаилиляция) *in vitro* гормон оказывает такой же, если не больший, биологический эффект, что и его нативная, полностью сиалилированная молекула [6, 7]. С другой стороны, *in vivo* он проявляет очень небольшую биологическую активность, отражающую степень десиаилиации его молекулы. Это расхождение определяется значительно более коротким периодом полужизни десиаилированного ХГЧ в плазме по сравнению с интактным гормоном [5]. В связи с этим десиаилированный ХГЧ *in vivo* достигает своих клеток-мишеней в концентрации, недостаточной для воспроизведения значительного биологического эффекта.

Методы определения одного и того же гормона в системах *in vitro* обычно более чувствительны, чем в системах *in vivo*. Некоторые методы биологического исследования *in vitro* обладают даже большей чувствительностью, чем радиоиммунологические методы определения концентрации гормона. Методы биологического исследования *in vitro*, в которых в качестве показателя эффекта используются не специфическое рецепторное связывание или активация аденилатциклазы, а другие биохимические процессы, обычно в десятки, а то и сотни раз более чувствительны, чем радиоиммунологические методы. Методы биологического определения гормонов *in vitro* в настоящее время не входят в число рутинных способов оценки состояния больного, за исключением тех редких случаев, когда можно предположить расхождение биологической и иммунологической активности гормона.

## **ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Эти методы представляют собой варианты описанных биологических исследований *in vitro*. Они обычно обладают большей чувствительностью, чем радиоиммунологические методы, но значительно более громоздки и дороги при расчете на одно определение. Результаты цитохимических биологических исследований количественно оценивают на гистологических срезах с помощью специального устройства — микроденситометра. Гистологические срезы готовят из специфических для данного гормона тканей или клеток-мишеней, до того подвергшихся воздействию разных концентраций стандартного и испытуемого гормона. С помощью денситометра сканируют область диаметром 250–300 нм для количественной оценки цветной реакции, обусловленной изменением редокс-состояния объекта под влиянием гормональной стимуляции. Для количественного анализа используют гистологические красители, чувствительные к этим изменениям.

Первая система цитохимического биологического исследования была разработана для АКТГ, и тканью-мишенью в этой системе служила кора надпочечников [8]. Другие способы биологического определения АКТГ либо слишком мало чувствительны, либо требуют больших объемов плазмы. Таким образом, цитохимическое определение редокс-состояния ткани является ценным средством анализа нормальной и измененной функции системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники по уровню АКТГ. Разработан цитохимический метод определения и Л Г, но при этом встретились существенные трудности, связанные со значительными колебаниями результатов разных определений и непостоянной чувствительностью объекта, что, возможно, отражает известные биологические расхождения у разных животных [9]. Чувствительные специфические цитохимические методы предложены для определения паратгормона, АД Г и тиротропина [10, 11]. При дальнейшем усложнении оборудования, которое позволит увеличить число исследований в одном определении, этот метод может найти более широкое применение. Он особенно привлекателен потому, что не требует использования радиоактивных соединений. Цитохимические методы нешироко применяются в клинике и используются в основном в качестве чувствительного способа в научных исследованиях.

Таблица 5–1. Биологические методы определения гормонов *in vivo* и *in vitro*

Гормон	Метод	Показатель	Ссылка
--------	-------	------------	--------

Гормон	Метод	Показатель	Ссылка
АКТГ	In vivo (гипофизэктомированные крысы)	Снижение уровня аскорбиновой кислоты в надпочечниках	[12]
АДГ	In vivo (голодные крысы с водной нагрузкой)	Снижение скорости мочевыделения или увеличение удельной массы мочи	[13-16]
Холецистокинин	In vitro (полоски желчного пузыря кролика)	Сокращение полосок	[17]
ФСГ	In vivo (неполовозрелые самки крыс)	Увеличение массы яичников	[18]
СТГ	In vivo (гипофизэктомированные крысы)	Ширина некальцифицированного эпифизарного хряща большеберцовой кости	[19]
ЛГ/ХГЧ	In vivo (21-дневные гипофизэктомированные крысы)	Увеличение массы вентральной части предстательной железы	[1,2]
ЛГ/ХГЧ	In vitro (изолированные клетки Лейдига)	Увеличение синтеза и секреции тестостерона в культуральную среду	[6]
Паратгормон	In vitro (корковый слой почек крыс)	Образование цАМФ	[20]
Пролактин	In vitro (эксплантаты молочной железы мыши)	Активность лактозаминсинтетазы или синтез фосфопротеина	[21]
Ренин	In vitro (активность ренина)	Образование ангиотензина I из субстрата ренина	[22]
Соматомедин	In vitro (тазовые рудименты 11-дневных ку-	Включения $^{35}\text{S}$ -сульфата	[24]

Гормон	Метод	Показатель	Ссылка
	риных эмбрионов)		
ТТГ	1. In vivo (интактные мыши, получившие предварительно <sup>131</sup> I и тироксин)	1. Высвобождение <sup>131</sup> I из щитовидной железы в кровь	[25]
	2. In vitro (цитохимический, сегменты щитовидной железы морской свинки)	2. Активность лизосомной нафтиламидазы	[11]

В табл. 5–1 перечислены различные биологические методы *in vivo* и *in vitro*, применяемые для определения полипептидных гормонов. Для многих гормонов специфические чувствительные методы биологического определения не разработаны.

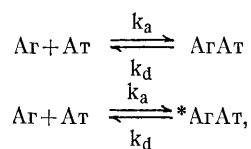
## ЛИГАНДНЫЙ АНАЛИЗ

### РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Радиоиммунологические методы в настоящее время, вероятно, наиболее широко применяются для количественного определения гормонов и многих других соединений в биологических жидкостях. Как показывает само название, радиоиммунологический метод представляет собой иммунологическое исследование, в котором используют меченые гормоны или связывающие их антитела. Более 20 лет назад Berson и Yalow [26] предложили радиоиммунологический метод определения инсулина. Этот метод основывался на их наблюдении, согласно которому в периферической крови больных диабетом, получавших инсулин, присутствует белок (который, как было показано позднее, является глобулином), связывающий инсулин, меченный <sup>131</sup>I. Значение этих данных и последующей разработки радиоиммунологического метода определения инсулина подчеркивается присуждением Yalow и Berson нобелевской премии. Вскоре после первых сообщений этих исследователей другими лабораториями были разработаны и описаны соответствующие методы для определения других гормо-

нов. В этих методах применяются либо антитела, либо сывороточные белки, связывающие определенный гормон или лиганд и несущий радиоактивную метку-гормон, конкурирующий со стандартным гормоном или гормоном, присутствующим в биологической пробе.

Термодинамически взаимодействие антигена и антитела можно рассматривать как реакцию псевдопервого порядка, которая схематически может быть представлена следующим образом



где Ag — антиген или гормон, At — антитело к антигену или гормону, Ag\* — радиоактивно меченный антиген или гормон. Kd — константа скорости диссоциации. Ka — константа скорости ассоциации.

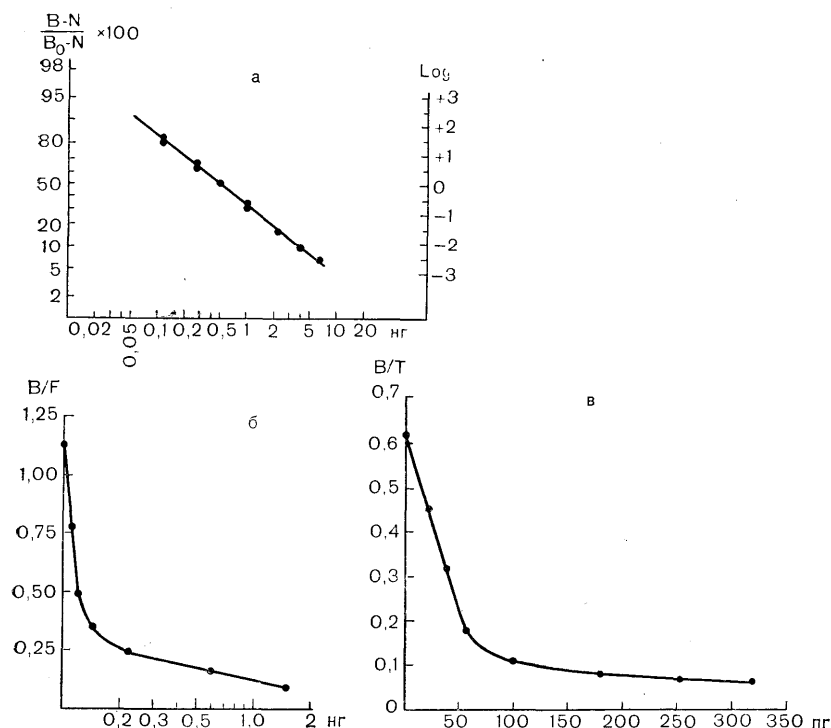


Рис. 5-1. Кривые доза-реакция, полученные с помощью трех разных методов определения гормонов. а — преобразования данных в системе logit-координат, где N — импульсы, обусловленные неспецифическим связыванием,  $B_0$  — максимальное число импульсов связанного гормона, когда в инкубационной среде присутствуют только антитела и меченый

гормон; б — данные представлены как отношение импульсов связанного гормона (В) к импульсам (F) против логарифма концентрации гормона; в — кривая доза — реакция для определения стероидного гормона в координатах В/Т против дозы гормона, где Т — общее число импульсов.

Реакция антиген—антитело обратима, но скорость диссоциации комплекса антиген—антитело значительно меньше, чем скорость его ассоциации. Количество гормона, связанное с антителом, является результирующей скоростей ассоциации и диссоциации.

Поскольку в каждую пробирку вносят постоянную концентрацию антител и меченого гормона, количество импульсов, связанных с антителами, должно зависеть от концентрации немеченого гормона, добавляемого в виде стандарта или неизвестной пробы. Чем выше концентрация немеченого гормона, тем меньшим оказывается количество импульсов, связанных с антителами, присутствующими в системе в фиксированной концентрации. На рис.5—1 приведены различные часто применяющиеся способы графического изображения результатов радиоиммунологических исследований. Верхний график представляет собой кривую доза—реакция в логарифмических координатах, где по оси ординат отложено число импульсов гормона, связанного с антителами, приведенное к максимальному числу связанных импульсов ( $V_0$ ), когда инкубируются только антитела и меченый гормон (без немеченого). Это построение в системе  $\log_{it}$ - $\log$  координат обычно представляет собой прямую линию, что облегчает визуальную интерполяцию количества гормона в неизвестной пробе. С целью получения прямой линии, облегчающей визуальную интерполяцию количества гормона в неизвестных пробах, применяют различные способы трансформации данных. Большинство результатов радиоиммунологических определений подвергается машинной обработке, позволяющей избежать утомительных и длительных расчетов.

Получение высокоочищенных гормонов дало возможность разработать чувствительные радиоиммунологические методы для точного измерения низких физиологических уровней циркулирующих гормонов, требующие относительно малых объемов биологических жидкостей. Для чувствительных радиоиммунологических определений необходимо следующее 1 — высокоочищенный гормон, несущий радиоактивную метку с достаточно высокой удельной активностью, чтобы в каждую пробирку можно было вносить только «следовые» его количества; 2 —

реактивы, используемые в реакции присоединения метки, не должны изменять иммунореактивности гормона в существенной степени; 3 – антитела с достаточно высокой чувствительностью (сродством) и специфичностью, чтобы определить низкие физиологические уровни нужного гормона; 4 – соответствующий препарат сравнения, по отношению к которому можно было бы интерполировать неизвестные концентрации гормона в неизвестной пробе. Препарат сравнения и исследуемый гормон должны одинаково взаимодействовать с антителами и давать параллельные кривые доза–реакция.

В надежных системах для радиоиммунологического определения концентрация меченого гормона и антител фиксирована. В связи с этим по мере увеличения концентрации немеченого гормона уменьшается вероятность связывания меченого гормона с антителами, что обуславливает обратное соотношение между числом молекул меченого гормона, связанных с антителами, и концентрацией немеченого гормона в реакционной смеси.

В отношении взаимодействия антигена с антителами принимаются некоторые допущения 1 – присутствующий гормон гомогенен и взаимодействует с антителами с равным сродством независимо от того, содержит он радиоактивную метку или нет; 2 – присутствующие антитела гомогенны и одна молекула антитела взаимодействует с одной молекулой гормона; 3 – два разных вида молекул – гормон и антитела – реагируют до тех пор, пока между ними не установится равновесие; 4 – применяется эффективное средство разделения связанного с антителами и свободного гормона, причем методика разделения не нарушает исходного равновесия, достигнутого между гормоном и антителами.

Хотя перечисленные допущения идеализируют ситуацию, но они приблизительно очерчивают условия радиоиммунологических исследований. С помощью соответствующих методов удастся определить такие концентрации гормонов, которые обычно не поддаются определению большинством биологических методов *in vivo*. Под чувствительностью или наименьшей определяемой дозой понимают ту концентрацию гормона, которая вызывает значимое изменение процента связывания меченого гормона с антителами при сравнении с «пустой» пробой. Чувствительность определения зависит от сродства гормона к специфическим антителам.

## **ЙОДИРОВАНИЕ**

Наиболее широко применяемым методом йодирования белков является, вероятно, модифицированный метод, предложенный Greenwood, Hunter и Glover [27]. В нем используется окисляющий агент хлорамин Т, превращающий  $\text{Na}^{125}\text{I}$  в свободный йод, который затем включается главным образом в остатки тирозина. При использовании этого метода могут йодироваться и остатки гистидина. Для сохранения максимальной иммунореактивности необходимо, чтобы на молекулу гормона приходился только один атом  $^{131}\text{I}$  или  $^{125}\text{I}$ , поскольку большая степень йодирования обычно снижает иммунологическую и биологическую активность гормона, изменяя его химические свойства [27].

В настоящее время применяют и другие способы йодирования. Второе по популярности место занимает, по-видимому, ферментативный метод с использованием лактопероксидазы [28, 29]. В присутствии перекиси водорода, добавляемой непосредственно в реакционную смесь, лактопероксидаза превращает  $\text{Na}^{125}\text{I}$  в свободный йод, который избирательно включается в остатки тирозина. Поскольку перекись водорода является сильным окислителем, действие ее высоких концентраций на гормон может изменять его химические свойства; поэтому перекись водорода обычно добавляют двумя или тремя небольшими порциями, которые быстро используются в реакции. Другим, более новым, но менее распространенным методом йодирования, является метод, разработанный Volton и Hunter [30]. В нем возможность вредных эффектов хлорамина Т, бисульфита натрия и перекиси водорода, применяемых в двух других методах йодирования, на гормон сводится к минимуму. С помощью хлорамина Т йодируют промежуточное соединение — сложный эфир, образованный N-оксисукцинимидом и 3-(p-оксифенил)-пропионовой кислотой, которое затем конденсируется с аминок группами полипептидного гормона. Такой подход позволяет избежать воздействия на гормон сильных окислителей или восстановителей. Эта методика несколько громоздка и пока не получила широкого распространения.

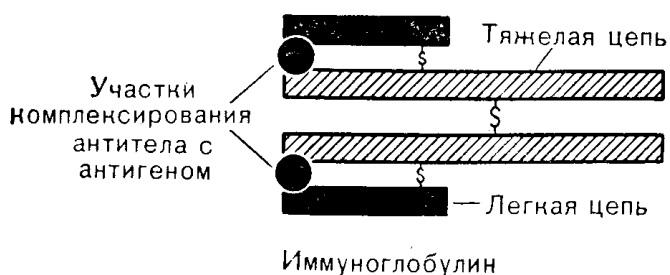




Рис. 5—2. Схематическое изображение молекулы  $\gamma$ -глобулина или антитела. Участки, «узнающие» гормон, могут содержать разные аминокислотные области легких и тяжелых цепей иммуноглобулина. Легкие цепи ковалентно связаны с тяжелыми дисульфидными мостиками, обозначенными знаком S. Одна дисульфидная связь имеется и между двумя тяжелыми цепями. Недавно полученные данные указывают на Y-образную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, в которой участки комплексования с антигеном расположены в верхней части этой фигуры.

В настоящее время используют не  $\text{Na}^{131}\text{I}$ , а  $\text{Na}^{125}\text{I}$ , поскольку он обладает значительно большим периодом полураспада: 59 дней вместо 6. Однако при работе с  $^{125}\text{I}$  необходима особая тщательность, так как его удельная  $\gamma$ -активность значительно ниже, чем у  $^{131}\text{I}$ . Стероидные гормоны и витамин D метят тритием, что позволяет получить более высокую удельную активность, чем с помощью метки  $^{14}\text{C}$ . Полипептиды, не имеющие в своем составе остатков тирозина или гистидина, можно модифицировать, вводя или присоединяя тирозин к их структуре без видимого изменения конформации нативного соединения. Выбирают такие замещения, которые с наименьшей вероятностью изменят конформацию молекулы.

## **ПОЛУЧЕНИЕ АНТИСЫВОРОТКИ**

Антитела принадлежат к классу иммуноглобулинов и являются преимущественно  $\gamma$ -глобулинами (IgG). Молекула IgG состоит из 4 полипептидных цепей: двух тяжелых и двух легких, расположенных симметрично и ковалентно связанных друг с другом дисульфидными мостиками. Схематическое изображение этой молекулы приведено на рис. 5—2. Взаимодействие антигена, или лиганда, с антителом можно уподобить контакту «замка и ключа». Форма комплексобразующего участка антитела комплементарна таковой участка антигена. Связь между антигеном и антителом обусловлена сочетанием электростатических, водородных и ван-дер-ваальсовых взаимодействий [31, 32]. Форму связывающего участка и тем самым сродство и специфичность связи молекулы IgG с нужным антигеном определяет аминокислотная последовательность комплексобразующего участка этой молекулы [33].

Для получения системы определения гормона высокоочищенный гормон вводят лабораторным животным, индуцируя у

них синтез иммуноглобулинов, обладающих достаточно высокой специфичностью и чувствительностью, чтобы их можно было использовать для радиоиммунологических определений. Как правило, соединения с размерами молекул менее 1000 дальтон недостаточно иммуногенны и для придания им свойств активных иммуногенов их нужно соединять с молекулой-носителем. Иммуногеном называется вещество, способное индуцировать образование антител. Для того чтобы обеспечить возможность индукции антителообразования, небольшие молекулы, или гаптены, можно соединять с такими веществами, как альбумин, тироглобулин или гемоцианин. Иммуногенная реакция обычно выше в случае введения тех белков-носителей, которые и сами являются высокоиммуногенными. В связи с этим такие вещества, как альбумин, тироглобулин и гемоцианин являются более подходящими белками-носителями, чем полилизин или другие синтетические полиаминокислоты, при индукции синтеза специфических антител к конъюгированным гаптенам. Стероиды, тиреоидные гормоны (трийодтиронин и тироксин) и различные формы витамина D, как правило, требуют конъюгации с белками-носителями. Необходимо тщательно следить за тем, чтобы в процессе конъюгации стероидов и других гаптенов принимала участие та часть молекулы, изменение которой в наименьшей мере сказывалось бы на стереоспецифичности этой молекулы. Например, антитела к  $17\beta$ -эстрадиолу лучше всего образуются при ковалентном присоединении его 6-кетоаналога к альбумину, т. е. при сохранении интактности 3- и 17-гидроксильных групп, равно как и кольца А, стероида. Последнее особенно важно, поскольку именно эти структуры придают данному эстрогену специфичность.

За многие годы разработаны разнообразные методики иммунизации, но все они, по существу, являются модификациями оригинальной методики Фрейнда [34]. Эмульсия, содержащая гормон, или иммуноген, соответствующее масло и убитые нагреванием туберкулезные палочки, вводят внутри- или подкожно. С получением высокоочищенных гормонов и других производных удалось разработать методику иммунизации малыми количествами иммуногена [35]. Имеются надежные экспериментальные доказательства образования специфических обладающих высоким сродством антител к малым дозам иммуногена [36]. Именно малые дозы иммуногена с наибольшей вероятностью обуславливают продукцию специфических иммуноглобулинов теми клетками, которые образуют антитела с наиболее высоким сродством к иммуногену. В связи с этим при применении больших доз иммуногена повышается вероят-

ность выработки антител, обладающих низким средством. При введении очень больших доз иммуногена у иммунизированных животных может наблюдаться феномен толерантности, когда антитела вообще не образуются или образуются в очень низких титрах [37, 38]. После начальной иммунизации обычно должно пройти минимум 6 нед, чтобы появились значительные титры антител. Средство антител продолжает увеличиваться и достигает максимума обычно между 8-й и 12-й неделей после начальной иммунизации [35, 39]. Эмпирически установлено, что повторная иммунизация животного обеспечивает лучшую реакцию в том случае, если повторные инъекции производят в период снижения титра циркулирующих антител. При повторном введении 1/2 или 1/4 дозы гормона, использованной при первичной иммунизации, значительное повышение титра циркулирующих антител наблюдается уже через несколько дней. Повторную иммунизацию животного следует производить в ту же анатомическую область, в которую иммуноген вводили первый раз. Больше того, для воспроизведения реакции «по памяти» уже не нужно вводить убитые нагреванием туберкулезные бациллы, которые могут увеличивать заболеваемость и смертность животных.

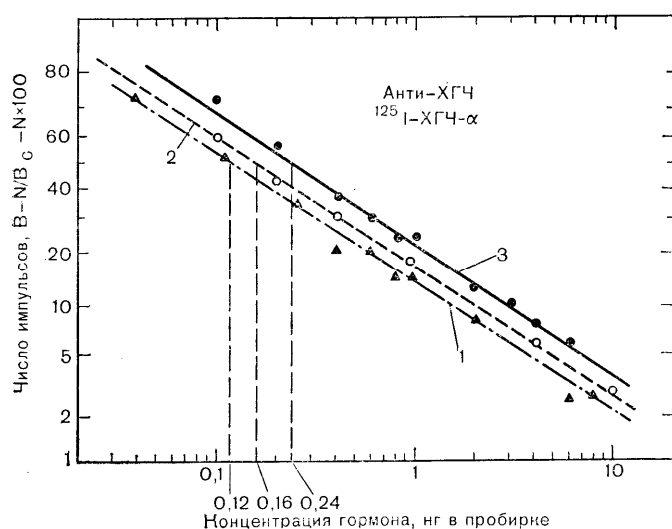
Для получения специфических антител следует выбирать те виды животных, которые легко доступны, не слишком дороги и у которых структура своего собственного эндогенного гормона значительно отличается от применяемого для иммунизации. Например, хотя СТГ у животных разных видов обладают одинаковой биологической активностью, но они существенно различаются по аминокислотному составу. Эти различия в первичной структуре, как и некоторые другие недостаточно охарактеризованные факторы определяют иммуногенность гормона для других видов животных. В некоторых случаях аминокислотные последовательности могут различаться относительно слабо и поэтому нужно с особой тщательностью подбирать вид животного, которому вводят гормон. Например, структура инсулина у человека, кролика и овцы почти одинакова, но инсулины человека и морской свинки различаются сильнее. Для получения специфических антител к инсулину человека лучше всего использовать именно морских свинок [40].

## **ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СИСТЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

После получения антител от иммунизированного животного и определения их концентрации проводят оценку чувствительности и специфичности антисыворотки. Концентрацию ан-

тител в сыворотке вначале определяют по связыванию меченого гормона, который применяли для иммунизации, причем используют разные разведения антисыворотки. Этот способ называется титрованием и под титром понимают концентрацию молекул антител в сыворотке. После нахождения той концентрации антител, которая в равновесных условиях связывает 30–40% меченого гормона, определяют чувствительность и специфичность антител. Получение и характеристика специфических систем для определения ХГЧ и инсулина очень подробно изложена в других публикациях и может служить ориентиром при получении других специфических радиоиммунологических систем определения гормонов.

В реальных условиях антитела, получаемые для использования в клинических радиоиммунологических исследованиях, содержат популяцию иммуноглобулинов, обладающих различной специфичностью и сродством. Следует выбрать антисыворотку, содержащую популяцию антител с достаточно высоким сродством и специфичностью к тому гормону, который предстоит определить. На практике выбрать такую популяцию антител с высоким сродством можно путем достаточно высокого разведения антисыворотки, чтобы роль других популяций антител, обладающих низшим сродством и, возможно, неспецифических, стала относительно несущественной.



**Рис. 5—3.** Кривая доза — реакция для ХГЧ- $\alpha$ , определяемого в гомологичной для него радиоиммунологической системе. Три кривые доза — реакция для ХГЧ- $\alpha$  получены в условиях, отличающихся только концентрацией антител к ХГЧ- $\alpha$ . При увеличении начального отношения В/Т с 25 до 60% вследствие увеличения концентрации антител точка на оси абсцисс, соот-

ветствующая 50% снижению исходного связывания, сдвигается с 0,12 до 0,24 нг в пробе. 1 — В/Т=25%: 2 — В/Т=32%: 3 — В/Т=60%. Обозначения см. на рис. 5-1;

При выборе такого разведения антисыворотки, которое отличается от использованного вначале для характеристики системы, необходимо заново определить ее чувствительность и специфичность, поскольку в ином разведении концентрация других популяций антител может оказаться относительно высокой, и разведенная антисыворотка будет обладать меньшей чувствительностью и специфичностью. Такая ситуация графически представлена на рис. 5—3, на котором кривая доза—реакция для высокоочищенного лиганда смещена вправо, что отражает снижение чувствительности системы по мере увеличения концентрации антител. Поскольку гормоны содержатся в крови в относительно низких концентрациях ( $10^{-12}$ — $10^{-9}$  М), необходимо отбирать антитела с высоким сродством и специфичностью. Сродство и специфичность каждого разведения антител нужно определять эмпирически. Больше того, антисыворотка, получаемая от одного и того же животного в разное время после иммунизации, может обладать существенно различающимися сродством и специфичностью по отношению к гормону, которым иммунизировали животное.

## **СПЕЦИФИЧНОСТЬ СИСТЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Следует учитывать как структуру, так и степень очистки гормона, используемого для иммунизации. Гликопротеиновые гормоны человека (ЛГ, ФСГ и ТТГ), а также хорионический гонадотропин, имеют общую четвертичную структуру и состоят из двух различных субъединиц, обозначаемых как  $\alpha$  и бета [42];  $\alpha$ -субъединица, по существу, совершенно одинакова во всех этих гормонах с точки зрения ее аминокислотной последовательности. Иммунологическую и биологическую специфичность этим гормонам придает  $\beta$ -субъединица. В связи с этим необходимо тщательно выбирать антисыворотку, полученную к любому из гликопротеиновых гормонов, и тщательно проверять, достаточно ли она специфична, чтобы можно было определить концентрацию данного гормона в присутствии в той же пробе высокого уровня других гликопротеиновых гормонов. В некоторых случаях перекрестной реакции, обусловленной общностью антигенных детерминант, можно избежать, адсорбируя антитела на общем антигене. На-

пример, если антисыворотка к ТТГ обнаруживает перекрестную реакцию с ФСТ и ЛГ и эта перекрестная реакция обусловлена общими детерминантами  $\alpha$ -субъединицы, то данную антисыворотку можно очистить с помощью свободной  $\alpha$ -субъединицы или ХГЧ, который содержит  $\alpha$ -детерминанты. Такая «очищенная» антисыворотка в идеальном варианте специфична по отношению к ТТГ и практически не менее чувствительна к этому гормону.

Проблема еще больше усложняется в связи с тем, что  $\beta$ -субъединицы ХГЧ и ЛГ обладают выраженной структурной гомологией, что и делает биологическую активность этих двух молекул неотличимой. В результате антитела, образующиеся к целым молекулам ЛГ и ХГЧ, по всей вероятности, будут взаимодействовать с любой из них и обоими вместе. Поскольку некоторые опухоли эктопически секретируют ХГЧ и поскольку высокие концентрации ХГЧ присутствуют и в нормальных условиях при беременности, при обычном определении ЛГ должны получать завышенные результаты, трактовать которые нужно с большой осторожностью. Наилучшим клиническим доказательством преимущественного присутствия в периферической крови ХГЧ, а не ЛГ, является резкое расхождение концентраций ЛГ и ФСТ в одной и той же пробе; Загрязнение гормонального препарата, используемого для иммунизации животного, другим гормоном может создавать и другие методические проблемы. Даже в высокоочищенных препаратах гормонов гипофиза человека присутствуют небольшие, но существенные примеси других гипофизарных гормонов. Это справедливо также для гормонов, получаемых в чистом виде из поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. Очевидно, что у иммунизированного этими гормонами животного могут образовываться антитела к любому из попавших в его организм гормонов, в том числе и к тем, которые присутствовали в виде примесей. В связи с этим необходимо знать источник гормона, поскольку в процессе его очистки могут одновременно очищаться и другие гормоны, попадающие в конечный препарат. В идеальном случае следовало бы проверить структурное сходство гормонов, так как именно оно может служить основой перекрестной реактивности некоторых антисывороток по отношению к разным гормонам.

## **ЭФФЕКТ СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ**

Поскольку между различными стероидами, между тироксином и трийодтиронином и некоторыми их метаболитами и меж-

ду различными формами витамина D отмечается выраженная структурная гомология, не всегда возможно получить антисыворотку, достаточно специфическую, чтобы без предварительного применения методов экстракции и разделения избирательно определять эти гормоны и их метаболиты. Некоторые гормоны циркулируют в крови, будучи связанными со специфическими белками-переносчиками или более рыхлой связью с альбумином. Для того чтобы избежать загрязнения радиоиммунологической системы связывающими белками сыворотки, необходимо вначале экстрагировать гормон соответствующим растворителем. Начальную экстракцию следует проводить и при малой специфичности антител к гормону. В некоторых случаях может оказаться достаточной дифференциальная экстракция, но в других необходимо произвести хроматографическое разделение гормонов. К наиболее распространенным средствам разделения структурно близких стероидов относятся тонкослойная хроматография и хроматография на колонках сефадекса LH-20. Поскольку крупные полипептидные гормоны циркулируют в крови, не будучи связанными с белками-переносчиками, начальный этап экстракции в этом случае не нужен, и аликвоту сыворотки можно прямо помещать в пробирку для анализа. Однако содержащиеся в сыворотке протеазы могут обусловить занижение концентрации некоторых полипептидных гормонов. Если разрушение гормона существенно изменяет его структуру, он может и не реагировать с антителами. В результате появляется необходимость добавления в пробу ингибиторов ферментов, чтобы противодействовать эффекту протеаз. К ингибиторам протеаз, добавляемых в сосуды с пробами на АКТГ, глюкагон и другие гормоны, которые могут подвергаться быстрой протеолитической деградации, относятся трасилол и бензамидин.

В отношении некоторых полипептидных гормонов отмечаются неспецифические эффекты сывороточных белков. Эти неспецифические белковые эффекты можно нивелировать, добавляя пустую сыворотку в пробирки для исследования, не содержащие сыворотки, с тем, чтобы все пробирки содержали сравнимые концентрации мешающих определению сывороточных белков. Каждую антисыворотку можно эмпирически проверять на неспецифический эффект белка в отношении реакции антиген-антитело.

## **РАЗДЕЛЕНИЕ СВЯЗАННОГО И СВОБОДНОГО ГОРМОНА**

Существуют различные способы разделения связанного с антителами и свободного гормона. В системах для полипептидных гормонов обычно применяют «методику вторых антител». Поскольку исходный комплекс гормона с антителом растворим, с помощью простого центрифугирования разделить связанный и свободный гормон невозможно. В связи с этим после достижения равновесия между гормоном и первыми антителами добавляют вторые антитела, полученные на  $\gamma$ -глобулин животного того вида, у которого получали первые антитела. Поскольку вторые антитела будут теперь связывать образовавшийся комплекс между гормоном и первыми антителами, то возникнет вторичный нерастворимый молекулярный комплекс, и связанный свободный гормон можно будет отделить простым центрифугированием. Например, если антитела к гастрину вырабатывались у кролика, то вторые антитела к кроличьему  $\gamma$ -глобулину следовало бы получать у животного другого вида (лошади, овцы или козы). Лошадиный антикроличий глобулин нужно было бы добавить в пробирку для анализа после установления равновесия в реакционной смеси, содержащей меченный  $^{125}\text{I}$  гастрин и кроличью антигастриновую сыворотку. Время, необходимое для установления равновесия реакции со вторыми антителами, зависит от концентрации кроличьей сыворотки-носителя в реакционной смеси. Например, если первые антитела к гастрину получены от кролика, в пробирку для анализа можно дополнительно добавить кроличью сыворотку-носитель или глобулин. Если кроличья сыворотка-носитель занимает 2% объема пробирки, то для осаждения кроличьего  $\gamma$ -глобулина следует добавлять относительно большой объем вторых антител (0,05–0,2 мл). Поскольку равновесие достигается за время, определяемое первым законом действующих масс, то оно должно достигаться относительно быстро (за несколько часов). Это время вначале находят эмпирически и подбирают необходимый наименьший оптимальный объем вторых антител для каждой их партии, получаемой в лаборатории или от торговых фирм. В пробирки для анализа можно добавлять меньшие концентрации сыворотки-носителя, что уменьшит необходимый объем вторых антител, но увеличит время, требуемое для достижения равновесия реакции с их участием.

## **ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ЭНДОГЕННЫЕ АНТИТЕЛА**

Если в сыворотке больного присутствуют эндогенные антитела, то при определении, проводимом с помощью метода двойных антител, могут быть получены завышенные результа-



ты. Теоретически меченый гормон, добавленный в пробирку для анализа, свяжется либо с антителами больного, содержащимися в пробе сыворотки, либо с антителами, вносимыми в пробирку. Будучи полученны на  $\gamma$ -глобулин животного, у которого вырабатывали первые антитела, вторые антитела не должны осаждать гормон, связанный с  $\gamma$ -глобулином человека, который останется в виде растворимого комплекса в супернатанте. В связи с этим осадок будет обладать меньшей радиоактивностью, что отразит меньшее содержание связанного гормона. Поскольку концентрация гормона в пробе обратно пропорциональна количеству осажденного меченого гормона, то результат определения концентрации гормона окажется ошибочно завышенным. Все это схематически изображено на рис. 5—4. Циркулирующие антитела обычно встречаются у больных диабетом, леченных инсулином. Если у больного подозревают присутствие таких антител, то для разделения связанного с антителами и свободного гормона следует применять не метод вторых антител, а какой-либо иной метод. Этого можно достичь различными путями, в том числе осаждением  $\gamma$ -глобулином человека или сульфатом аммония. Для точного определения количества антител к данному гормону в пробе сыворотки больного существует ряд дополнительных приемов.

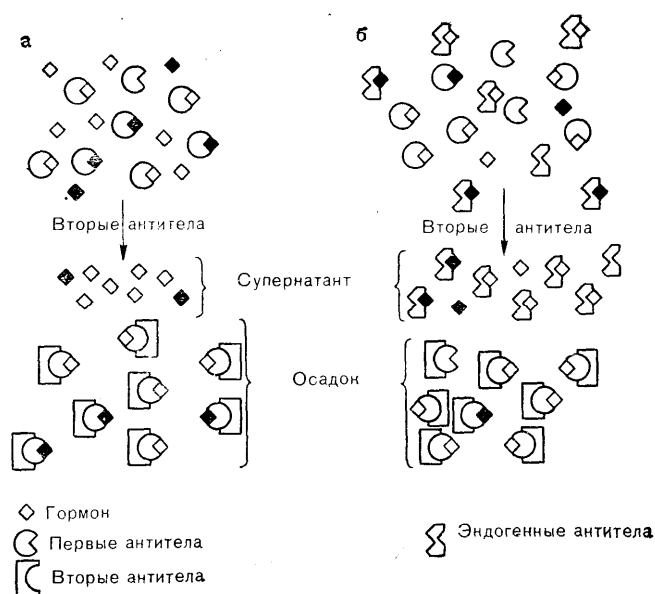


Рис. 5—4. Схематическое изображение типичной радиоиммунологической реакции с двойными антителами (а). Наряду с добавленными в качестве известного реагента антителами в пробе присутствуют и эндогенные антитела к гормону (б). Эндо-

генные антитела искажают результаты определения концентрации гормона в системе двойных антител, поскольку некоторые комплексы гормон — антитело не осаждаются вторыми антителами, взаимодействующими с кроличьим (но не человеческим)  $\gamma$ -глобулины.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕРОИДОВ**

Стероидные гормоны обычно содержатся в сыворотке в связанном с различными белками виде. Поскольку сывороточные белки могут обладать сродством к гормону, сходным со сродством антител, используемых в радиоиммунологическом анализе, то чтобы последний дал надежные результаты, гормоны нужно сначала экстрагировать, т. е. отделить от сывороточных белков. До широкого распространения радиоиммунологических методов кортизол и другие сходные стероиды, которые ассоциируются с кортизолсвязывающим глобулином (КСГ), определяли методами конкурентного белкового связывания, в которых использовали этот белок-переносчик. В настоящее время такой подход применяют реже, поскольку при этом приходится характеризовать каждую партию сыворотки, из которой извлекают КСГ, и требуется более детальное разделение стероидов с помощью тонкослойной хроматографии. Необходимость всех этих начальных этапов исследования, требующих дополнительного времени, а также более широкий разброс результатов от анализа к анализу отодвинул данный метод на второй план по отношению к радиоиммунологическому.

Наиболее распространенным средством разделения связанных с антителами и свободных стероидных гормонов является покрытый декстраном уголь. Он адсорбирует стероиды, не связанные с антителами, и переводит их в осадок. Растворимый же комплекс гормон-антитело остается в супернатанте. В системах определения стероидов, в которых используется гормон, меченный тритием, супернатант можно декантировать в сосуд, содержащий жидкий сцинтиллятор. В некоторых системах определения стероидных гормонов используют меченые тирозилированные стероиды. В этих случаях разделение связанного и свободного гормона проводят обычно методом двойных антител.

## **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МЕТОДУ**

Помимо проверки чувствительности и специфичности антитыворотки, а также возможности проявления неспецифических эффектов белков плазмы или сыворотки, необходимо убедиться в надежности стандартного гормона, используемого для интерполяции количества гормона в биологической пробе. Сходство реакции на стандарт и клинический образец нужно оценивать путем построения кривых доза–реакция для каждого из них, используя различные дозы гормона или различные объемы пробы и проверяя параллельность этих кривых. Как отмечалось в разделе, посвященном биологическим методам, интерполяция дозы возможна только –в случае существования такой параллельности. Для контроля качества гормонального стандарта нужно при каждом исследовании не только проверять наклон кривой доза–реакция, но и находить на оси абсцисс точку, которая соответствует 50% снижению исходного связывания. Кроме того, дополнительно следует в каждой системе радиоиммунологического определения гормона с параллельными пробами анализировать пулы сывороток, заведомо содержащих низкие, средние и высокие концентрации определяемого гормона. При радиоиммунологических исследованиях отмечается значительно меньший разброс результатов, чем при использовании биологических методов. В связи с этим в большинстве лабораторий при обычных радиоиммунологических определениях не анализируют разные объемы клинических проб, если не предполагается гетерогенность гормона.

Наконец, должна осуществляться независимая проверка надежности нового метода радиоиммунологического исследования с помощью физиологических коррелятов и какого-либо иного, предпочтительнее – биологического, метода определения гормона. Вероятно, наиболее частыми причинами изменения гормональной секреции являются фармакологические или пищевые воздействия, и они часто применяются для того, чтобы выяснить, будут ли ожидаемые физиологические изменения концентрации гормона «улавливаться» с помощью нового метода.

## **РАДИОРЕЦЕПТОРНЫЙ АНАЛИЗ**

Принцип радиорецепторного метода по существу не отличается от радиоиммунологического, только гормон, вместо того чтобы связываться с антителами, связывается со специфическим гормональным рецептором плазматической мембраны или цитозоля. Специфические рецепторы большинства полипептидных гормонов располагаются на наружной поверхно-

сти плазматической мембраны клеток, тогда как рецепторы биологически активных стероидов, а также тироксина и трийодтиронина – в цитозоле и ядрах [43, 44]. Чувствительность радиорецепторного анализа ниже, чем радиоиммунологического и большинства биологических методов в системах *in vitro*. Для того чтобы взаимодействовать со своим рецептором, гормон должен иметь соответствующую конформацию, т. е. быть биологически активным. Возможна ситуация, в которой гормон теряет способность связываться со своим рецептором, но продолжает взаимодействовать с антителами в системе для радиоиммунологического анализа. Это расхождение отражает тот факт, что антитела и рецепторы «узнают» разные участки молекулы гормона.

Предложен ряд радиорецепторных методов гормонального анализа. Обычно получают ткань специфического для данного гормона органа-мишени и с помощью стандартных методик выделяют из нее рецепторы. Изолированные рецепторы плазматической мембраны в осадке при хранении в условиях температуры менее  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  относительно стабильны. Однако солибализированные рецепторы полипептидных и стероидных гормонов, выделенные из плазматических мембран либо из цитозоля и не связанные с лигандами, оказываются нестабильными, что проявляется снижением их способности связывать специфические гормоны, даже если они хранились в замороженном виде, сравнительно недолго.

Йодирование полипептидных гормонов должно осуществляться с помощью методов, изменяющих их биологическую активность лишь в минимальной степени. Для сохранения биологической активности на каждую молекулу гормона должен приходиться один атом йода. Чрезмерное йодирование обычно значительно изменяет биологическую и иммунологическую активность гормона. Кроме того, некоторые реактивы, используемые в процессе йодирования, являются сильными окислителями или восстановителями, и поэтому их концентрация должна быть сведена к минимуму. Применяющиеся в настоящее время методы йодирования описаны ранее.

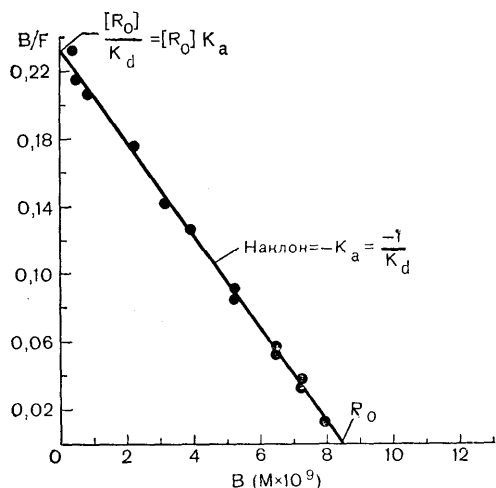


Рис. 5—5. Скетчардовский график данных, получаемых при радиорецепторном исследовании.

Обозначения см. на рис. 5-1.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНРЕЦЕПТОРНОГО СВЯЗЫВАНИЯ

Для характеристики взаимодействия гормона с рецептором или антителом предложены различные методы математического анализа. При взаимодействии гормона [Г] с его специфическим рецептором [Р] простая обратимая реакция между двумя молекулами в условиях равновесия может быть охарактеризована как



где [ГР] — гормонрецепторный комплекс. Предполагается, что как гормон, так и рецептор гомогенны и имеют один специфически связывающий участок. Взаимодействие гормона и рецептора далее можно описать следующим образом

$$K_a = \frac{k_a}{k_d} = \frac{[ГР]}{[Г][Р]} = \frac{1}{K_d}, \quad (5-2)$$

где  $K_a$  — равновесная константа ассоциации (л/моль или  $M^{-1}$ ),  $k_a$  — константа скорости ассоциации,  $k_d$  — константа скорости диссоциации,  $K_d$  — константа диссоциации (моль/л, или  $M$ ).

Зависимость между общей концентрацией рецепторов и концентрацией занятых рецепторов может быть изображена следующим образом

$$\begin{aligned} [P_0] &= [ГР] + [Р] \\ \text{или } [Р] &= [P_0] - [ГР], \end{aligned} \quad (5-3)$$

где  $[P_0]$  — общая концентрация рецепторов,  $[ГР]$  — концентрация связанных с гормоном рецепторов, а  $[P]$  — концентрация свободных рецепторов.

Преобразуя приведенные выражения, можно получить уравнения (5-4а) и (5-4б), которые при графическом написании дают обычно прямолинейную зависимость с наклоном, равным  $-1/K_d$ , или  $-K_a$

$$\frac{[ГР]}{[Г] [P]} = \frac{I}{K_d} = K_a,$$

$$\frac{[ГР]}{[Г]} = \frac{[P]}{K_d} = \frac{I}{K_d} ([P_0] - [ГР]),$$

$$\frac{[ГР]}{[Г]} = \frac{I}{K_d} [ГР] + \frac{[P_0]}{K_d} \quad (5-4a)$$

или

$$\frac{[ГР]}{[Г]} = -K_a [ГР] + K_a [P_0] \quad (5-4б)$$

Уравнения (5-4а) и (5-4б) являются математическимписанием графика Скетчарда, в виде которого данные о гормонрецепторном взаимодействии представляются, вероятно, наиболее часто [45, 46]. Эти уравнения применяются также для характеристики взаимодействия гормона с антителами. График Скетчарда представлен на рис. 5-5. Точка пересечения кривой с осью абсцисс представляет собой  $[P_0]$ , а с осью ординат  $K_a [P_0]$ , или  $(1/K_d) [P_0]$ . Наклон линии равен  $-K_a$ , или  $-1/K_d$ . Следовательно при графическом изображении данных по отрезкам осей координат можно непосредственно определить  $[P_0]$  и  $[ГР]/[Г]$ . Для расчета  $K_a$  используют следующие рассуждения. Поскольку член  $-K_a [ГР]$  из уравнения (5-4б) при нулевом количестве связанного гормона  $[ГР]$  становится равным нулю, то

$$\frac{[ГР]}{[Г]} = [P_0] K_a = \frac{B}{F},$$

где  $B$  — концентрация связанного гормона, а  $F$  — концентрация свободного гормона, или

$$K_a = \frac{[ГР]}{[Г]} \cdot \frac{I}{[P_0]} = \frac{B}{F} \cdot \frac{I}{[P_0]}.$$

Зная молярную концентрацию рецептора, можно определить число связывающих участков на клетку или на массу белка, умножив количество молей рецептора на  $6,02 \cdot 10^{23}$  (число Авогадро, или число молекул в моле).

Константы ассоциации, полученные в разных радиорецепторных исследованиях, обычно колеблются между  $10^{-11}$  и  $10^{-9} M^{-1}$ . Однако не все графики Скетчарда линейны. Их нелинейность отражает аллостерическое межрецепторное взаимо-

действие, приводящее к повышению (положительная кооперативность) или снижению (отрицательная кооперативность) связывания гормона после начального взаимодействия его с рецепторами. Данные, полученные в исследованиях по рецепторному связыванию гормона, можно преобразовывать дальше, и с помощью графика Хилла выяснить, действительно ли в системе происходят аллостерические взаимодействия [47, 48]. Если наклон прямой на графике Хилла значительно отличается от единицы, то они существуют. При получении нелинейного графика Скетчарда следует учитывать не только аллостерические взаимодействия, но и другие факторы. К ним относятся артефакты, обуславливаемые проведением анализов в неравновесных условиях, неточной оценкой неспецифического связывания, ошибками в разделении свободного и связанного гормона и значительными различиями сродства к рецептору меченого и немеченого гормона [49].

## **ГОРМОНАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ**

Описан ряд клинических состояний, при которых нарушается взаимодействие между гормоном и его специфическим рецептором. Такие нарушения объясняют изменением числа рецепторов или их сродства к гормону, а также спонтанным образованием антител к гормональным рецепторам. У больных с атаксией - телеангиэктазией может отмечаться резкая инсулинорезистентность вследствие выраженного уменьшения сродства рецепторов к инсулину [50]. У некоторых больных со злокачественной миастенией образуются антитела к экзогенным рецепторам ацетилхолина, что и обуславливает развитие соответствующего клинического синдрома [51]. Подобно этому у больных с *acanthosis nigricans* клинически выявляется инсулинорезистентность, причем результаты обследования таких больных убедительно свидетельствуют о роли антител к инсулиновым рецепторам в имеющейся инсулинорезистентности [52]. Число специфических рецепторов инсулина, приходящееся на каждую клетку, может быть снижено при ожирении, вследствие чего у тучных больных уменьшается чувствительность к инсулину. При уменьшении массы тела у этих больных число инсулиновых рецепторов на клетку увеличивается и нормализуется чувствительность к инсулину [53]. У некоторых больных с гипертиреозом в крови присутствуют антитела к рецепторам ТТГ. В отличие от больных со злокачественной миастенией и диабетом, у таких больных антитела к рецепторам ТТГ могут стимулировать мембранные рецепторы в ткани щитовидной железы, индуцируя повышенную

продукцию и секрецию тироксина и трийодтиронина, что и обуславливает гипертиреоидное состояние [54].

В отдельных случаях концентрация рецепторов стероидных половых гормонов может определять успех определенных видов терапии [55, 56]. Так, вмешательства в деятельность эндокринной системы оказывают благоприятный эффект у женщин, больных раком молочной железы в пременопаузе, у которых раковая ткань содержит рецепторы эстрогенов. Такие вмешательства приносят успех у 50–70% женщин, у которых выявляется значительная концентрация рецепторов эстрогенов в опухоли, и менее чем у 10% больных, раковая ткань у которых не содержит соответствующих рецепторов. В качестве эндокринотерапии применяется обычно хирургическое удаление яичников, надпочечников и гипофиза. Предложены различные антиэстрогенные лекарственные вещества, к которым относятся нафоксидин, тамоксифен и кломифен. Больные в пременопаузе, леченные сочетанием воздействий на эндокринную систему, выживают в течение гораздо более длительного срока, чем лица, не получающие соответствующего лечения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ**

### **КОЛЕБАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗА**

Контроль за качеством радиоиммунологических систем, равно как и моделями для биологического определения гормонов *in vivo* и *in vitro*, настоятельно необходим. Для того чтобы результаты исследования имели силу, следует убедиться в параллельности кривых доза–реакция для препарата сравнения и неизвестной пробы. Как правило, каждая радиоиммунологическая и биологическая (*in vitro*) система для анализа требует исследований параллельных проб плазмы или гормона, что позволяет оценить колебания результатов как для данной системы, так и между системами. Контроль за качеством систем дает возможность определить стабильность и воспроизводимость результатов. Вариационные коэффициенты в пределах каждой системы обычно в 2 раза меньше, чем между системами. В связи с этим если ожидаются относительно небольшие, хотя и существенные, различия между пробами, лучше всего анализировать их с помощью одной системы (набора).

### **СТАБИЛЬНОСТЬ ГОРМОНОВ**



После высвобождения из железы некоторые гормоны быстро распадаются и циркулируют в крови в виде фрагментов. Лучше всего это видно, вероятно, на примере ПТГ, который вскоре после выделения в кровь распадается на аминоконцевой и карбоксильно-концевой фрагменты. Последний фрагмент имеет гораздо более длительный период полужизни в крови, чем аминоконцевой. Однако биологической гормональной активностью обладает именно аминоконцевой фрагмент. При выработке антител к нативному ПТГ у иммунизированного животного могут появиться антитела к аминоконцевому, карбоксильно-концевому или обоим фрагментам молекулы. Нормальные колебания концентрации ПТГ различаются в зависимости от специфичности антител, используемых для его определения. Другие гормоны, такие, как глюкагон и АКТГ, быстро разрушаются в плазме под действием содержащихся в ней протеаз. Для того чтобы избежать этого, необходима специальная обработка проб. Как правило, при получении их в пробирки добавляют ингибиторы протеаз, такие, как трасилол или бензамидин.

Другая методическая проблема возникает в том случае, когда гормоны секретируются в разных формах. Существуют, например, различные формы гастрин — «минигастрин», «малый гастрин», «большой гастрин» и «очень большой гастрин». С помощью большинства методов определения гастрин при непосредственном анализе проб не удастся различить эти формы. В результате пробы предварительно следует подвергнуть гель-фильтрации, чтобы убедиться в присутствии разных физических форм гормона. Это относится и к другим гормонам, таким, как пролактин, инсулин и АКТГ. Более крупные формы обычно являются предшественниками меньших биологически активных нативных молекул.

Поскольку концентрация гормонов в сыворотке может изменяться в зависимости от времени суток, позы больного, метаболического состояния и собственного ритма с периодичностью от нескольких минут до нескольких недель, отбор проб необходимо производить в одинаковых условиях. О нормальных колебаниях уровня данного гормона судят обычно на основании анализа проб, собранных в стандартных условиях. Должно быть совершенно ясным, что концентрация гормона, найденная с помощью максимально надежной аналитической системы, не будет иметь смысла, если анализируемые пробы получены в несоответствующее время или при несоответствующем метаболическом состоянии больного. Последнее может иметь важное значение особенно при определении концентрации в крови ренина, альдостерона, СТГ, инсулина или глю-

кагона. Физическая активность, равно как и стресс, могут значительно изменять исходный уровень в крови пролактина, АКТГ, кортизола, ренина, альдостерона или СТГ. Наконец, синтез и секреция гормонов могут изменяться под влиянием разнообразных лекарственных средств. Такие вещества, как резерпин, альдомет и фенотиазины, повышают содержание пролактина в крови и, больше того, могут вызывать клинически значимую галакторею. Диуретики обычно увеличивают исходное содержание ренина в крови. В связи с этим важно предусматривать не только контроль за качеством системы определения, но и за условиями, в которых отбирают биологические пробы. Без оптимизации того и другого результаты определений окажутся бессмысленными.

## **Часть II. НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ГИПОФИЗ**

### **Глава 6. ФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**

*Д. Т. КРИГЕР (D. T. KRIEGER)*

#### **ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ**

В задачи нейроэндокринологии входит изучение: 1 — нервной регуляции эндокринных функций; 2 — гормональных влияний на нервную систему; 3 — общих проблем взаимодействия между центральной нервной системой и окружающей средой в плане его зависимости от гормональной секреции и влияния на нее. В прошлом основное внимание уделялось нервной регуляции эндокринной секреции и поэтому значительная часть рассматриваемого в настоящей главе материала касается именно этого аспекта нейроэндокринологии, конкретнее — регуляции функций передней доли гипофиза со стороны центральной нервной системы. Принято было считать, что эта регуляция основана на других принципах и имеет другую анатомическую основу, нежели классические механизмы нервной регуляции функции задней доли гипофиза (см. главу 9). Однако результаты более поздних исследова-

ний сосудов гипоталамуса свидетельствуют о том, что эти различия в чем-то стираются, и указывают на возможные взаимосвязи между обеими системами. Результаты дальнейших исследований способствовали не только прояснению эффектов гормонов периферических желез на головной мозг и выявлению гормональных рецепторов в центральной нервной системе, но и позволили обнаружить присутствие в пей гипофизарных и желудочно-кишечных пептидов. В результате встает вопрос об источнике их происхождения и возможных влияниях на функцию нервной системы.

## **ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ**

Концепция Клода Бернара о постоянстве внутренней среды организма является одной из аксиом физиологии. Однако выяснилось, что это постоянство достаточно относительно, т. е. встречаются как сдвиги в ответ на изменение окружающей среды, так и циркадные колебания. Тем не менее представление об относительном

Стр. 229-230, т. 1
--------------------

ются ингибиторными. Обе системы петель обратной связи в основном замкнуты, что обеспечивает саморегуляцию и исключает возможность «перехлеста» продукции любого гормона. Такие системы реагируют и на экстероцептивные и интероцептивные стимулы, хотя, по-видимому, и не они определяют деятельность гипотетических «часов», регулирующих циркадную периодичность концентрации многих гипофизарных и рилизинг-гормонов. Эта периодичность сохраняется в отсутствие периферических желез, проявляясь теми же временными параметрами, что и у здоровых лиц, но на более высоком гормональном уровне; последнее отражает отсутствие тормозного влияния периферических желез по механизму обратной связи.

При обсуждении функции как длинных, так и коротких петель обратной связи следует несколько коснуться концепции гематоэнцефалического барьера. Она основывается на наблюдениях, согласно которым многие физиологические вещества очень плохо или совсем не проникают в центральную нервную систему. Их проникновение зависит от размеров молекул, связывания с белками плазмы, растворимости в жирах, присутствия специфических переносчиков и механизмов активного транспорта, а также рецепторов в центральной нервной системе. Общепринято, что за исключением облас-

тей, лишенных гематоэнцефалического барьера, т. е. area postrema, срединного возвышения, эпифиза и межколоночного бугорка, нервная система непроницаема для пептидов, но проницаема для стероидных и тиреоидных гормонов. Как адено-, так и нейрогипофиз располагаются вне гематоэнцефалического барьера. Вопрос о том, обходят ли гипофизарные пептидные гормоны гематоэнцефалический барьер путем ретроградного транспорта по воротным венам гипофиза в срединное возвышение, а затем через танициты в спинномозговую жидкость, интенсивно изучается.

## **КОНЦЕПЦИЯ ГИПОФИЗОТРОПНОСТИ**

Общепринято, что регуляция функций аденогипофиза со стороны центральной нервной системы опосредуется гипофизотропными гормонами или факторами. Хотя из-за быстроты, с которой они повышают уровень гипофизарных гормонов в плазме, гипоталамические факторы называют рилизинг-гормонами (высвобождающими), существуют данные, что они стимулируют и синтез гипофизарных гормонов. Электронно-микроскопические исследования показали, что после введения рилизинг-гормонов в гипофизе увеличивается число секреторных гранул. При инкубации с тканью гипофиза *in vitro* рилизинг-гормоны вызывают увеличение содержания в гипофизе соответствующего гормона и повышают включение меченых предшественников гипофизарных гормонов. Наконец, введение рилизинг-гормонов животным с трансплантированным гипофизом приводит к дифференцировке клеток этой ранее неактивной железы, равно как и к секреции ею гормонов.

Считают, что гипофизотропные гормоны являются продуктами специализированных нейросекреторных клеток, которые сконцентрированы в гипоталамусе, но могут быть найдены и вне его. Существуют данные, однако, что функция этих внегипоталамических гипофизотропных гормонов, равно как и регуляция их выделения, отличается от таковых в гипоталамусе, хотя речь идет об одних и тех же гормонах.

Особая роль гипоталамуса подчеркивалась еще ранее в исследованиях, в которых фрагменты ткани передней доли гипофиза трансплантировали в разные участки гипоталамуса гипофизэктомированных и кастрированных крыс. Функция гипофизарной ткани сохранялась только в тех случаях, если ее имплантировали непосредственно в участок гипоталамуса, имеющий полулунную форму и локализованный под перивентрикулярными ядрами книзу и кзади по обе стороны инфрамамиллярной области. Гипофизотропное действие этого участка не

зависело от капиллярной системы срединного возвышения (см. далее). Эти данные свидетельствовали о том, что в телах клеток «гипофизотропной области» присутствует вещество, необходимое для поддержания функции передней доли гипофиза. Полная деафферентация гипоталамуса путем перерезки всех его нервных связей не нарушает функцию надпочечников и щитовидной железы, хотя у животных некоторых видов при этом утрачивается циклическое высвобождение ЛГ.

Результаты подобных экспериментов, равно как и данные анатомических исследований, обнаруживших практическое отсутствие иннервации переднего гипофиза, четко свидетельствуют о том, что нервная регуляция функций гипофиза, в качестве своего последнего звена имеет «гуморальные вещества», которые в норме должны были бы достигать гипофиза по системе его воротных сосудов. Возможная роль спинномозговой жидкости в переносе гипофизотропных веществ в область срединного возвышения и, следовательно, в воротную систему гипофиза все еще остается недосказанной. Хотя впервые сформулированное Harris и Jacobson положение о роли системы воротных сосудов гипофиза в нервной регуляции функций передней доли его полностью сохраняет свою силу, до сих пор еще не решены вопросы о значении различных отделов центральной нервной системы в синтезе, транспорте и высвобождении нейрорегуляторных факторов, контролирующих секрецию гормонов передней доли гипофиза.

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

### **ГИПОТАЛАМУС**

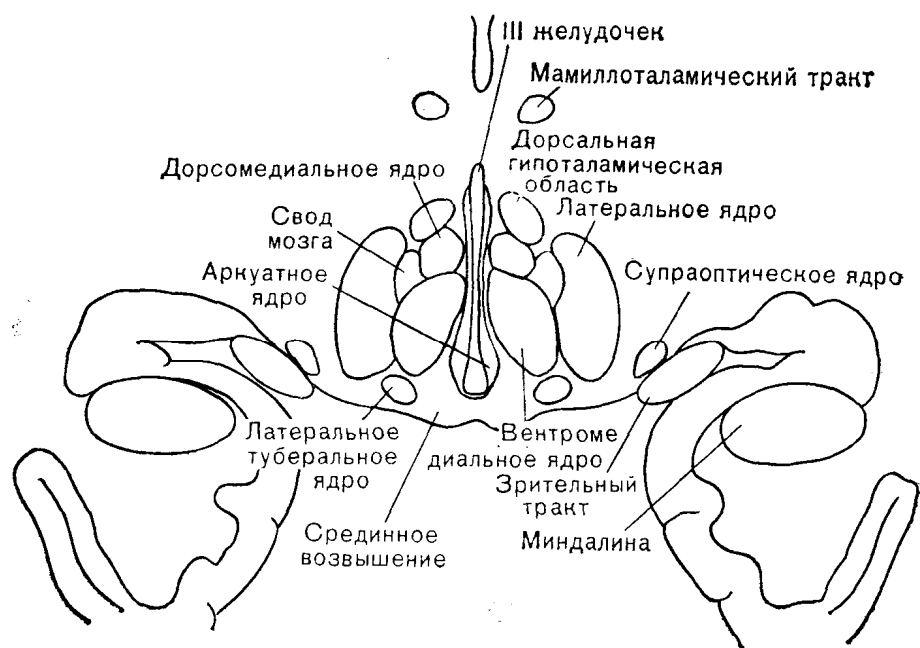


Рис. 6—2. Фронтальный разрез мозга, на котором изображены основные группы гипоталамических ядер (Krieger D. T., The hypothalamus and neuroendocrinology. Hosp. Pract., 1971, [9] 87).

Передняя граница гипоталамуса обозначена роstralным краем перекреста зрительных нервов, задняя граница — сосцевидными телами, боковые — зрительным трактом и бороздами, образованными височными долями, и верхняя (дорсальная) — прилежащим зрительным бугром. Термин «срединное возвышение» относится к специальной области гипоталамуса, расположенной под нижней частью III желудочка и макроскопически обозначаемой как серый бугор. Гипоталамус можно подразделить на медиальную, латеральные, переднюю и заднюю части. Передняя гипоталамическая область сливается с преоптической областью и считается участвующей в регуляции температуры тела, циклической секреции гонадотропинов, а также определенных аспектов функции щитовидной железы и секреции СТГ. Область латерального гипоталамуса служит, по-видимому, основным пунктом связи между переднемозговым компонентом лимбической системы, с одной стороны, и гипоталамусом и средним мозгом, с другой. Аксоны в пределах этой области, равно как в медиальном гипоталамусе, лишены миелиновой оболочки и чрезвычайно тонки. Хотя в латеральном гипоталамусе присутствуют ядерные обра-

зования (рис. 6–2), они менее отчетливы, чем в других областях, и состоят из клеток меньших размеров, чем классические нейросекреторные клетки пара-вентрикулярных и супраоптических ядер. Такие клеточные тела, особенно в дугообразном и вентромедиальных гипоталамических ядрах, по-видимому, дают начало нейронам, которые входят в тубероинфундибулярный тракт и охватывают нижнюю часть III желудочка, проникая в срединное возвышение гипоталамуса. Другие нервные образования, дающие начало волокнам, оканчивающимся в срединном возвышении, менее охарактеризованы, но, по-видимому, они начинаются в супрахиазматическом ядре преоптической области и дорсомедиальном ядре гипоталамуса.

Выяснилось, что этот гипофизотропный гормон локализуется не только в данной группе гипоталамических ядер. В качестве общего правила можно, по-видимому, сказать, что хотя каждый гипофизотропный фактор, изученный в этом отношении, имеет своеобразное распределение в центральной нервной системе, в каждом случае самая высокая его концентрация обнаруживается в срединном возвышении. Такое распределение изучалось в основном на крысах, и полученные данные представлены в табл. 6–1.

**Таблица 6–1. Релизинг-гормон ЛГ (ЛГРГ) тиротропин-релизинг гормон (ТРГ) и соматостатин в гипоталамусе крыс**

Область	ЛГРГ, нг/мг белка	ТРГ, нг/мг белка	Сомато- статин, нг/мг белка
Медиальное преоптическое ядро	<0,05	2,0 ±0,1	14,0 ±2,5
Перивентрикулярное ядро	<0,05	4,2±0,7	23,7 ±9,0
Супрахиазматическое ядро	следы (<0,1)	1,8±0,2	8,0 ±0,6
Супраоптическое ядро	следы (<0,1)	0,9 ±0,2	3,2 ±0,6
Переднее гипоталамическое ядро	<0,05	0,8±0,2	8,6 ±1,5

Область	ЛГРГ, нг/мг белка	ТРГ, нг/мг белка	Сомато- статин, нг/мг белка
Латеральное переднее ядро	<0,05	0,7 ±0,2	4,9±1,1
Паравентрикулярное ядро	<0,05	2,6 ±0,7	4,4±1,8
Дугообразное ядро	2,9 ±0,8	3,9 ±0,9	44,6±6,1
Вентромедиальное ядро:			14,6 ±2,1
латеральная часть	0,6 ±0,5	3,0 ±0,6	
медиальная часть	следы (<0,1)	9,0 ±3,3	
Дорсомедиальное ядро	<0,05	4,0 ±0,8	5,4 ±2,1
Перифорникальное ядро	<0,05	2,0 ±0,7	3,8±0,7
Латеральная задняя область	<0,05	1,2 ±0,5	3,5 ±0,7
Заднее гипоталамическое ядро	следы (<0,1)	1,8 ±0,2	3,8 ±0,8
Дорсальное преамиллярное ядро	<0,05	1,5 ±0,2	4,3 ±0,7
Вентральное преамиллярное ядро	<0,05	1,3±0,3	17,3:1:4,4
Срединное возвышение	22,4 ±2,2	38,4 ±8,3	309,1 ±60,8



Примечание. Данные Brownstein M. S. и соавт. — *Frontiers in Neuroendocrinology*. — Vol. 4, p. 1. — New York: Raven Press, 1976. Приведено с разрешения авторов.

## ВНЕГИПОТАЛАМИЧЕСКИЕ АФФЕРЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ

Гипоталамус структурно и функционально связан со средним мозгом, лимбической системой и ринэнцефалическими ядрами переднего мозга. Наиболее изучены связи с лимбической системой. К ней относятся энторинальная кора, обонятельная луковица, пириформная кора, а также гиппокамп, перегородка миндалина и области цингулярной коры. На рис. 6—3 показаны некоторые взаимосвязи между этими областями и подчеркивается значение связей между ядрами гиппокампа и миндалина, дугообразным ядром, а также дорсомедиальным и вентромедиальным ядрами. О роли последнего ядра в регуляции функции гипофиза уже упоминалось. Кроме того, в гипоталамус проецируются также прямые связи в восходящие афферентные системы из сетчатого образования и ядерных групп среднего мозга, которые содержат клетки, относящиеся к моноаминергической системе. Имеется также восходящая система из периакведуктального серого вещества среднего мозга в перивентрикулярное серое вещество III желудочка. После выявления эндорфинов в последней системе ее значение стало более ясным.

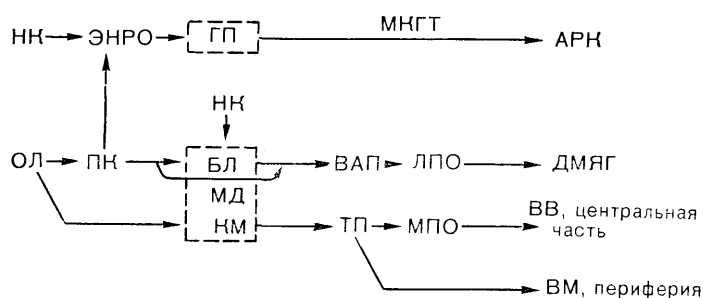


Рис. 6—3. Схематическое изображение некоторых основных связей лимбической системы, показывающее главные афферентные волокна, идущие из новой коры и обонятельных луковиц, и главные пути, идущие из гиппокампа и миндалина в гипоталамус.

МД — миндалина; АРК — аркуатное ядро; БЛ — базолатеральное ядро; КМ — кортикомедиальное ядро; ДМЯГ — дорсомедиальное ядро гипоталамуса; ЭНРО — энторинальная об-

ласть: ГП — гиппокамп; ЛПО — латеральная преоптическая область; МКГТ — медиальный кортикогипоталамический тракт; МПО — медиальная преоптическая область; НК — новая кора; ОЛ — обонятельная луковица; ПК — пириформная кора; ТП — терминальная полоска; ВМ — вентромедиальное ядро; ВАП — вентральный амигдалофугальный путь (Raisman G., Field P. M., Anatomical consideration relevant to the interpretation of neuroendocrine experiments. In: Martini L., Ganong "W. F. Ceds.1, Frontiers in Neuroendocrinology, New York, Oxford University Press, 1971, pp. 3—44).

## **СРЕДИННОЕ ВОЗВЫШЕНИЕ — ВОРОТНАЯ СИСТЕМА**

Анатомические границы срединного возвышения были уже описаны. Гистологически же оно представляет собой зону контактов, содержащую окончания гипофизотропных нейронов и капилляры воротной системы гипофиза. Структура срединного возвышения схематически представлена на рис. 6—4. Уже упоминалось о том, что гематоэнцефалический барьер в этой области недостаточно развит. Венозные капилляры воротной системы имеют отверстия, что создает возможность для перехода соединений с высокой молекулярной массой из крови в периваскулярные пространства срединного возвышения. В настоящее время общепринято, что основная масса крови, поступающей в дистальную часть переднего гипофиза, вначале контактирует с нервной тканью. Ветви гипофизарных артерий образуют вначале капиллярное сплетение, расположенное в срединном возвышении, ножке гипофиза и задней его доле. Эти сосуды формируют первичное сплетение, которое затем перестраивается, образуя воротные вены. Существуют группы длинных и коротких воротных сосудов и предполагают (хотя это не доказано), что каждый сосуд снабжает кровью отдельную зону дистальной части гипофиза. Длинные и короткие сосуды воротной системы, распадаясь на ветви, образуют вторичное капиллярное сплетение уже в самом веществе гипофиза. Позднее было высказано предположение о ретроградном кровотоке в воротной системе гипофиза. Page, Munger и Bergland [1] обнаружили в ножке гипофиза кролика: 1 — сосуды, соединяющие заднюю долю гипофиза с гипоталамусом; 2 — связь этих сосудов с длинными сосудами воротной системы; 3 — общее капиллярное ложе заднего и переднего гипофиза; 4 — поступление крови из задней доли гипофиза к желудочковой поверхности срединного возвышения. Эти данные представляют интерес, если учесть сообще-

ния о значительном повышении концентраций иммунореактивных ЛГ, ТТГ, пролактина, АКТГ, и-МСГ и вазопрессина в плазме воротных сосудов гипофиза у наркотизированных крыс-самцов, а также о разном влиянии передней и задней лобэктомии гипофиза на концентрацию указанных гормонов в крови воротной системы [2]. Общий кровоток в ножке срединного возвышения крысы составляет приблизительно 10 мкл/мин на 1 мг ткани, т. е. относится к наиболее высоким среди всех тканей. Срединное возвышение включает также свой внутренний палисадный слой волокон супраоптикогипофизарного тракта и обладает высоким содержанием катехоламинов. Ультраструктурные исследования обнаруживают мелкие и крупные гранулы, содержащие катехоламины, другие гранулы, содержащие рилизинг-факторы, а также нейроны, содержащие нейрофизин, причем все они оканчиваются очень близко от капиллярных петель первичного воротного сплетения. Все эти гранулы найдены в наружном палисадном слое срединного возвышения. Имеется и внутренняя эпендимальная зона, состоящая из клеток, называемых таницитами и выстилающих III желудочек. Эти клетки обладают реснитчатыми апикальными выростами, которые тянутся в просвет III желудочка, а также удлиненными базальными отростками, которые достигают первичной воротной системы капилляров. Хотя показано, что эти клетки транспортируют материал из спинномозговой жидкости (СМЖ) в срединное возвышение, равно как и из срединного возвышения в СМЖ, функциональное значение таких путей остается неясным.

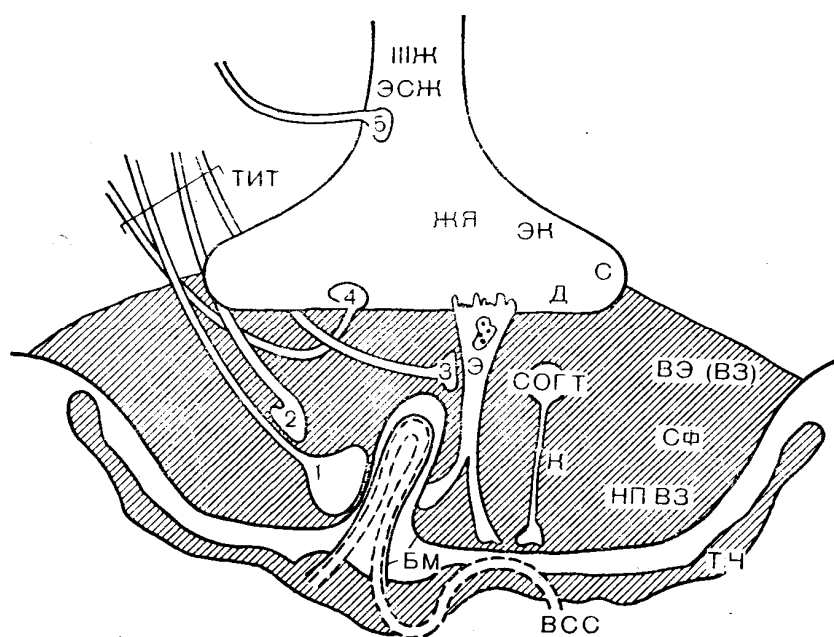


Рис. 6—4. Схематическое изображение структурной организации и клеточного состава срединного возвышения. Снаружи оно представляется частью серого бугра, контактирующей с туберальной частью (ТЧ) передней доли гипофиза и получающей кровь из воротной системы сосудов (ВСС) гипофиза; изнутри оно ограничено стенками (С) и дном (Д) желудочковой ямки (ЖЯ). Ткань между этими двумя границами и образует срединное возвышение. Барьер между кровью воротной системы и тканью срединного возвышения отсутствует. В срединном возвышении обычно различают внутреннюю эпендимальную (ВЭ), внутреннюю зоны (ВЗ), среднюю фиброзную (СФ), наружную палисадную (НП) и наружную зоны (НЗ). Главной афферентной системой является тубероинфундибулярный тракт (ТИТ); его окончания упираются в периваскулярное пространство (ПВП) палисадной зоны (1), могут образовывать аксоаксональные контакты (2), создают «синаптовидные» контакты с эпендимальными клетками (3), а также проникают в III желудочек (4 и 5). Эпендима (Э) выстилает дно III желудочка и, кроме того, имеет отростки, идущие поперек срединного возвышения и оканчивающиеся в ПВП воротных сосудов. СФ слой содержит аксоны супраоптикогипофизарного тракта (СОГТ), окончания которого расположены в нервной доле гипофиза; некоторые физиологические (но не морфологические) данные свидетельствуют о возможности существования коллатералей (К), оканчивающихся в палисадной зоне.

ЭСЖ — эпендима стенки желудочка; ШЖ — третий желудочек; ЭК — эпендима крыши донной части желудочка: БМ — базальная мембрана (Knigge K. M., Silverman A. J., *Anatomy of the endocrine hypothalamus*. In: *Handbook of Physiology*. — Washington DC, American Physiological Society, 1974, sec. 8, vol. 4, pp. 1—32).

## **ГИПОФИЗ**

Анатомия гипофиза более подробно рассматривается в главе 7. У животных гипофиз представляет собой сложную структуру, лежащую в полости (турецкое седло), переднюю, заднюю и нижнюю стенку которой формирует кость, верхнюю — диафрагма седла (вырост твердой мозговой оболочки), через которую проходит ножка гипофиза и сопутствующие кровеносные сосуды, достигающие главной части железы, а боковые стенки с обеих сторон образуют кавернозные синусы. У взрослого человека гипофиз состоит только из двух долей—

передней и задней. В гипофизе большинства других позвоночных различают и промежуточную часть, которая у человека присутствует только во внутриутробной жизни. Передняя доля состоит из дистальной и туберальной части; слой клеток передней доли гипофиза занимает и наружную зону срединного возвышения.

У животных разных видов различные типы клеток дистальной части гипофиза имеют свои особенности. Это можно связать с функциональными различиями кровоснабжения соответствующих участков гипофиза и гипоталамической регуляции их активности.

У обезьян, например, разрыв длинных воротных сосудов приводит к массивному некрозу центрального и вентрального участка дистальной части. Сохраняется лишь немного клеток, продуцирующих СТГ, а большинство остающихся клеток является пролактинпродуцирующим. Аналогичные изменения встречаются и у человека. У других животных, таких, как крыса, после остановки кровотока в длинных воротных сосудах сохраняется большая часть дистального отдела. Хотя в последнее время и возник ряд вопросов, но, по-видимому, каждый из главных гормонов дистальной части секретируется клетками определенного типа. Выделяют соматотропные, лактоотропные, тиротропные и гонадотропные клетки. Не до конца ясно, существуют ли отдельно ФСГ- и ЛГ-продуцирующие клетки. Кортикотропин и липотропин присутствуют, по-видимому, в одних и тех же клетках. Кроме перечисленных секреторных клеток, дистальная часть содержит звездчатые клетки с длинными цитоплазматическими отростками, которые контактируют с такими же отростками других звездчатых клеток. Поскольку эти клетки практически не содержат секреторных гранул, предполагается, что они играют трофическую роль.

## НЕЙРОХИМИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

### НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГИПОФИЗОТРОПНЫХ НЕЙРОСЕКРЕТОРНЫХ КЛЕТОК

Уже упоминалось, что в центральной нервной системе не существует анатомически и гистологически отграниченных областей, которые могли бы считаться регулирующими выделение данного гипофизотропного гормона. Скорее в отношении каждого гормона существует нейротрансмиссивное «коди-

рование» нейросекреторных клеток, определяющее выделение их специфических продуктов: гипофизотропных гормонов. Это означает, что к выделению определенного гипофизотропного гормона могут приводить посылки из разных клеток относительно широкой анатомической области, если только они реализуются с помощью одного вида нейротрансмиттеров. Кроме того, поскольку нервная система опосредует секрецию гипофизарных гормонов в разных условиях (периодическая, базальная и стрессорная секреция), то вполне может быть, что в каждом из этих случаев регуляция секреции данного гипофизарного гормона осуществляется с помощью разных нейротрансмиттеров. В связи с этим нейросекреторная клетка должна была бы обладать рецепторами к разным нейротрансмиттерам, каждый из которых высвобождается определенными волокнами, активирующимися под действием определенных стимулов. В отношении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы показано, что данный нейротрансмиттер может активировать секрецию АКТГ лишь при имплантации в определенную область гипоталамуса или лимбической системы и что данная гипоталамическая область может стимулироваться (в плане секреции АКТГ) лишь определенным нейротрансмиттером. Нейротрансмиттеры могут оказывать на функцию нейросекреторной клетки либо возбуждающее, либо тормозное влияние. Окончательная реакция данной нейросекреторной клетки, проявляющаяся началом или прекращением секреции, отражает, таким образом, эффекты местной концентрации возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров, модифицированные местной концентрацией различных ионов, рН, а также гормонов периферической железы и гипофиза.

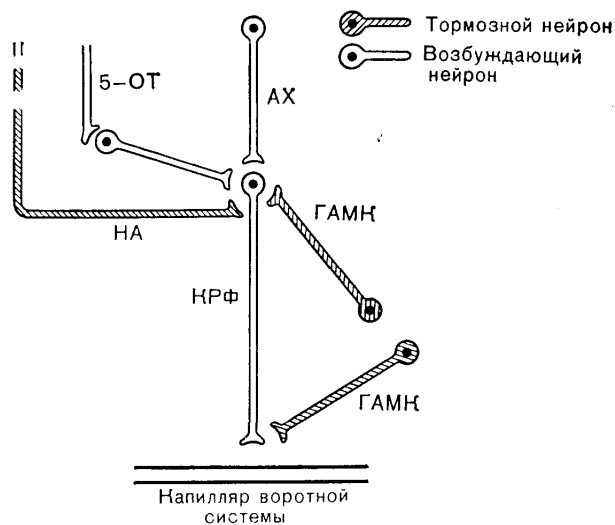


Рис. 6—5. Предполагаемая модель регуляции выделения кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ) из гипоталамуса. На модели можно видеть: КРФ-нейрон с окончанием на капилляре воротной системы; 5-ОТ- (окситриптамиин) -волокно, стимулирующее выделение КРФ за счет активации холинергического интернейрона (АХ — ацетилхолин); конечный общий холинергический путь выделения КРФ; показаны два холинергических нейрона, один из которых — вставочный нейрон, расположенный между 5-ОТ-волокном и КРФ-клеткой (регуляция циркадного ритма?), а второй не имеет 5-ОТ-синапса и может контролировать стрессорное выделение КРФ; норадренергическое волокно (НА), которое тормозит секрецию КРФ; ГАМК-тормозные нейроны, влияние которых могло бы осуществляться пре- либо постсинаптически (Jones M. T., Hillhouse E. W., Burden J., Neurotransmitter regulation of corticotropin-releasing factor in vitro Ann. NJ Acad. Press, 1977, 297, 536).

Пытаясь представить себе нейротрансмиттерный контроль выделения гипофизотропных гормонов (рис. 6—5), следует учитывать, что: 1 — такие транзиттеры могут действовать либо постсинаптически, либо за счет аксоаксональных контактов; 2 — нейротрансмиттерная регуляция выделения гипофизотропных гормонов может осуществляться через мультисинаптические пути (см. раздел «Внегипоталамические афферентные системы»), так что данный нейротрансмиттер может действовать в синапсе, расположенном проксимальнее того, который функционирует на последнем этапе регуляции нейросекреторной клетки; 3 — как уже отмечалось, эффект данного транзиттера может зависеть от концентрации других нейротрансмиттеров, своей собственной концентрации (разный эффект низкой и высокой концентрации), временной точки циркадного ритма и гормонального и физиологического состояния особи. Определение локализации нейротрансмиттеров в отдельных областях ЦНС трудоемкая задача, требующая методов, которые разработаны пока еще не для всех предполагаемых нейротрансмиттеров. Для того чтобы понять роль данного нейротрансмиттера в регуляции гормональной функции, необходимо также сопоставлять изменения в содержании этого нейротрансмиттера с изменениями в его кругообороте и секреции гормона. В гипоталамусе, и конкретно в срединном возвышении, найдены практически все предполагаемые нейротрансмиттеры: катехоламины, индоламины, ацетилхолин, гистамин и  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), причем здесь

же обнаружены и ферменты, принимающие участие в их синтезе и метаболизме.

С помощью гистохимических и химических методик удалось весьма подробно выяснить распределение сетей моноаминергических нейронов в ЦНС крысы. Сходное распределение имеется, по-видимому, и у человека. Прямых способов определения ацетилхолина не существует, представления о его распределении основаны на результатах применения гистологических методик и биохимического определения холин-ацетилтрансферазы и ацетилхолинэстеразы. Имеются также некоторые автордиографические доказательства присутствия сетей ГАМК-содержащих нейронов. Их локализация в ЦНС изучена недостаточно.

До настоящего времени нет полного единогласия в отношении специфических эффектов данного нейротрансмиттера на выделение конкретного гипофизотропного гормона. Существующие данные суммированы в табл. 6-2, в которой указаны также противоречия, часть из которых можно было бы объяснить видовыми различиями.

Таблица 6-2. Нейротрансмиттерная регуляция секреции гормонов гипофиза

	ГР	Пролактин	Гонадотропин	тТГ	АКТГ
Норадреналин	↑	□		?↑	↑+↓
Дофамин	↑	↓	↓ или ↑	↓ или ↑	?↓
Серотонин	↑	↑	?↓	?↑	↑+↓
ГАМК		↑	?↑		?↓
Гистамин			?↑		
Ацетилхолин	?↑	↑ ИЛИ ↓			↑



Примечание. Стрелки, направленные вверх, означают повышение, вниз — снижение секреции: знак минус — отсутствие эффекта, подчеркнутая стрелка —» преимущественный эффект.

Все изложенное исходит из того, что влияние нейротрансмиттеров на секрецию гипофизарных гормонов опосредуется их действием на выделение гипофизотропных гормонов. Однако значительные количества дофамина и серотонина присутствуют в переднем гипофизе. Прямое действие дофамина на секрецию гипофизарных гормонов показано, в частности, в отношении пролактина; не исключено, что другие биогенные амины могут непосредственно влиять на секрецию и других гормонов гипофиза.

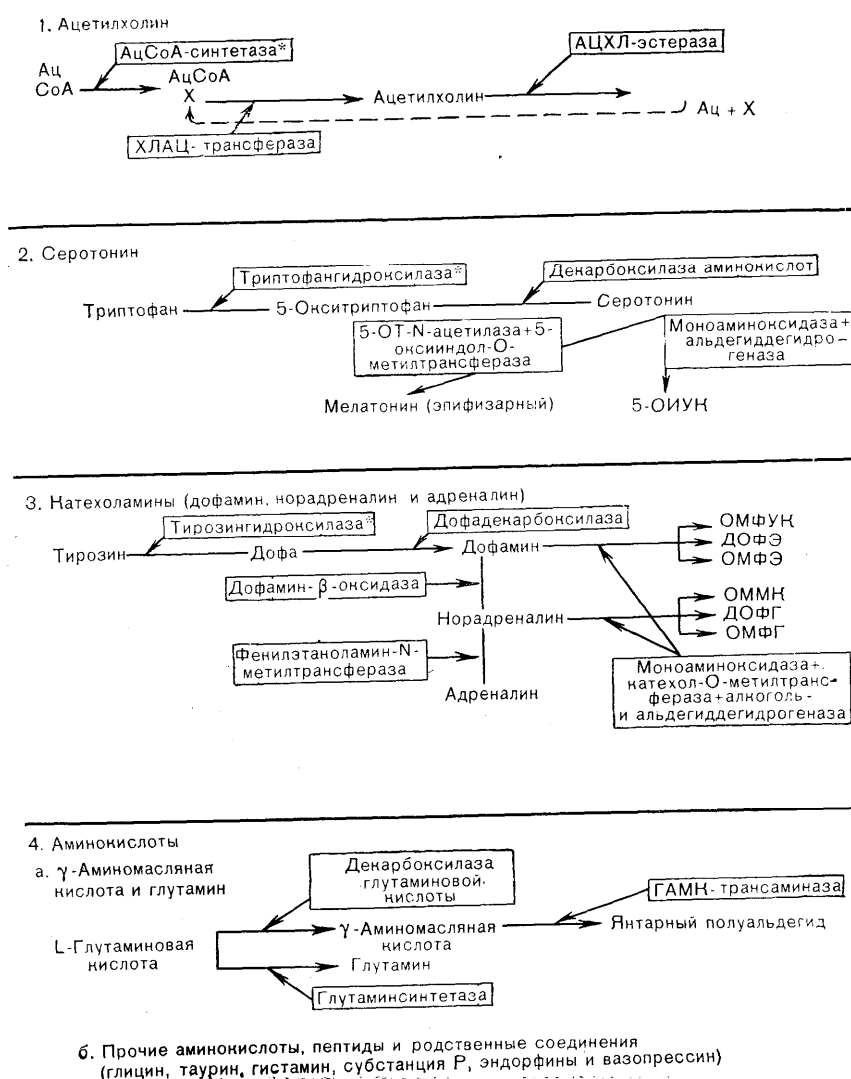


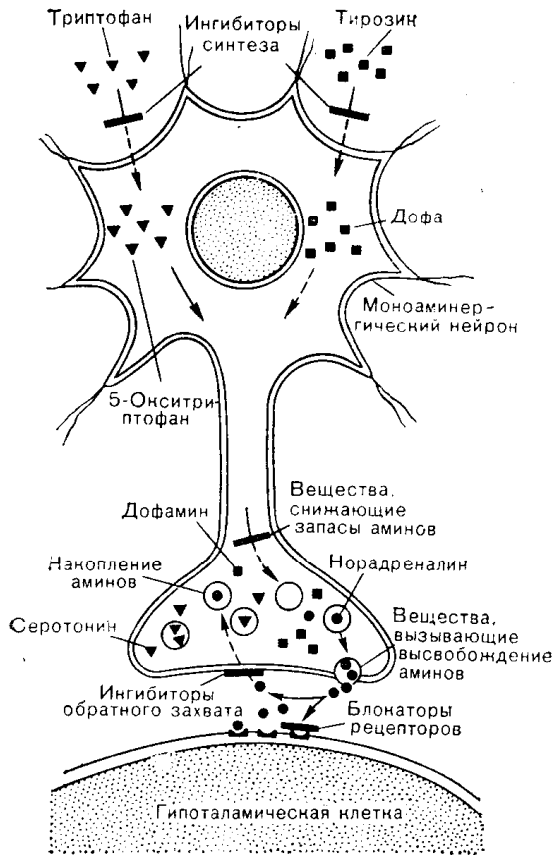
Рис. 6—6. Нейротрансмиттеры в головном мозге млекопитающих; ферменты и главные метаболиты их обмена.

Звездочкой обозначены ферменты, лимитирующие скорость реакции: Ац — ацетат, ацетил или уксусная кислота; ХЛ — холин; 5-ОИУК — 5-оксииндолуксусная кислота- ОМФУК — 4-окси-3-метоксифенилуксусная кислота; ДОФЭ — 3,4-диоксифенилэтанол; ОМФЭ — 4-окси-3-метоксифенилэтанол; ОММК — 4-окси-3-метокси-D-миндальная кислота; ДОФГ — 3,4-диоксифенилгликоль; ОМФГ — 4-окси-3-метоксифенилгликоль.

## **СИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ**

В отношении синтеза и метаболизма различных нейротрансмиттеров известно довольно много. Получены данные о нейрональном захвате специфических аминокислотных предшественников нейротрансмиттеров, о ферментативном синтезе, о накоплении в специальных гранулах, которые защищают нейротрансмиттеры от разрушения, о выделении таких гранул под действием стимулов, вызывающих деполяризацию нейрона, о взаимодействии выделившегося нейротрансмиттера с рецепторами на постсинаптическом нейроне (например, рецепторы на нейросекреторной клетке, содержащей гипофизотропный гормон) и о метаболизме свободного нейротрансмиттера, не взаимодействующего с рецептором, либо путем повторного поглощения в пресинаптическое нервное окончание, либо путем внеклеточного превращения в биологически неактивные продукты. На рис. 6-6 представлены главные нейротрансмиттеры в ЦНС и ферменты их синтеза и распада. На рис. 6-7 изображен этот процесс применительно к моноаминергической клетке и влияние на него различных нейрофармакологических средств.

**Влияние фармакологических средств на функцию моноаминергических нейротрансмиттеров**



**ПРЕДШЕСТВЕННИКИ**

L-Дофа повышает уровень ДА и НА  
 Триптофан } повышают уровень  
 5-ОН-Триптофан } серотонина

**АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ**

Апоморфин } стимулируют  
 Бромкриптин (СВ-154 R) } рецепторы ДА

Клофелин (натапрес R, стимулирует α-адренегические рецепторы)  
 Изадрин (изупрел R, стимулирует β-адренегические рецепторы)  
 Нвиапазин } стимулируют рецепторы  
 LSD } серотонина

**ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА И БЛОКАТОРЫ ФЕРМЕНТОВ**

α-Метилпаратирозин ингибирует тирозингидроксилазу, блокирует синтез ДА и НА

Тетурам } Ингибируют ДА-β-гидроксилазу,  
 FLA-63 } блокируют превращение ДА в НА  
 Фузаровая кислота }

α-Метилдофа (альдомет R) превращается в метилированные моноамины, выступает в роли ложного нейротрансмиттера

P-Хлорфенилаланин ингибирует триптофангидроксилазу, блокирует синтез серотонина

**ВЕЩЕСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ЗАПАСЫ АМИНОВ**

Резерпин (серпазил R) препятствует накоплению ДА, НА, серотонина в нервных окончаниях

**ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА**

Трициклические антидепрессанты блокируют обратный захват нейротрансмиттеров нервными окончаниями

**ВЕЩЕСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ АМИНОВ**

Амфетамины стимулируют высвобождение свежесинтезированных ДА и НА нервными окончаниями; блокируют также захват

**БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ**

Феносибензамин (дебензиллин R) } блокируют  
 Фентоламин (регитин R) } α-адренегические рецепторы

Анаприлин (индерал R) блокирует β-адренегические рецепторы

Пимозид } блокируют  
 Аминазин (торазин R) } дофаминергические рецепторы  
 Галоперидол (галдол R) }

Метизергид (сансерт R) } блокируют  
 Ципрогептадин (периактин R) } серотониновые рецепторы

**ЯДЫ ДЛЯ НЕРВНЫХ ОНОНЧАНИЙ (РАЗРУШАЮЩИЕ ТЕРМИНАЛИ)**

6-Оксидофамин действует на дофаминергические и норадренегические терминали  
 5-Окситриптамин действует на серотонинергические терминали

Рис. 6—7. Влияние фармакологических средств на функцию моноаминергических нейротрансмиттеров.

На схеме и в сопровождающей ее таблице показаны место и механизм действия фармакологических средств различных групп, в том числе многие применяемые в клинике. В зависимости от способа действия конкретного вещества результатом явится повышение или снижение секреции рилизинг- или ингибиторных факторов гипоталамической клеткой (Frohman L., Neurotransmitters as regulators of endocrine function. Hosp. Prac.,

1975, 10, 4, 54 в модификации). 5-ОТ — 5-окситриптами; ДА — дофамин.

## НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Существует большое число точек, в которых фармакологические средства могут влиять на нейротрансмиттерную функцию и, следовательно, на выделение гипофизотропных гормонов. Некоторые средства находят терапевтическое применение при неэндокринных заболеваниях, поэтому важно знать их побочное эндокринное действие; другие препараты применяются в эксперименте для выяснения различных сторон нейротрансмиттерной регуляции. Некоторые из эффектов фармакологических средств на секрецию гормонов суммированы в табл. 6-3.

Таблица 6-3. Влияние фармакологических средств на секрецию гормонов передней доли гипофиза

	ЛГ, ФСГ	ГР	Пролактин	АКТГ	ТТГ
L-Дофа	0	↑	↓	0	Блокирует реакцию на ТРГ
Апоморфин	0	↑	↓	0	0
Галоперидол	↓	↓	↑	0	0
Хлорпромазин (амипазин)	↓	↓	↑	0	0
Фентоламин	0	Снижает реакцию на стимуляцию	0	?	0
Пропранолол (анаприлин)	0	↑	0	?	0
Ципрогептадин	0	↓	↓	↓	0
α-Метилдофа		↓	↑	↑ (быстро)	
Резерпин	? Блокирует овуляцию	↓	↑		
Имипрамин (имизин)	0	↓	↑	0	0
Амфетамин		↑	↑	↑	

Примечание. Стрелка, направленная вверх, означает повышение секреции. вниз — снижение, 0 — отсутствие эффекта.

Сравнение приведенных данных с данными табл. 6-2 должно указывать на механизмы действия в отношении функции передней доли гипофиза; так, вещество, значительно повышающее концентрацию серотонина, должно было бы активировать секрецию гормона роста и пролактина. Поскольку

некоторые средства влияют на несколько трансммиттеров сразу, их гормональный эффект должен был бы явиться результирующей этих влияний.

На примере каждого из этих веществ можно продемонстрировать трудности, встречающиеся при характеристике эффектов гипофизотропных гормонов. В отношении ТРГ выяснилось, что он влияет на секрецию не только одного гипофизарного гормона; его введение вызывает секрецию как ТТГ, так и пролактина. В связи с этим возник вопрос, идентичен ли ТРГ пролактин-рилизинг гормону (ПРФ), или все же существует особый фактор, регулирующий секрецию пролактина (см. далее). Следует отметить, что термины «фактор» и «гормон» в данном случае взаимозаменяемы, хотя факторами обычно называют вещества с еще не выясненной химической структурой.

Кроме того, ТРГ не только стимулирует секрецию ТТГ, но и вызывает поведенческие реакции, которые можно наблюдать и у гипофизэктомированных животных. С появлением новых методик иммунохимической идентификации гипофизотропных гормонов вещество с иммунореактивностью, подобной ТРГ, было обнаружено во многих отделах ЦНС (см. далее), что позволило заменить прежний термин «гипоталамические гормоны» на «гипофизотропные гормоны».

Аналогичные данные имеются и в отношении ГнРГ. Этот гормон (см. далее) высвобождает как ЛГ, так и ФСГ и поэтому до сих пор не ясно, существуют ли отдельные рилизинг-гормоны для каждого из этих гормонов. Подобно ТРГ, присутствие ГнРГ было обнаружено и вне гипоталамуса; ГнРГ также обладает поведенческими эффектами, сохраняющимися в отсутствие гипофиза.

Соматостатин был первым идентифицированным гипофизотропным фактором, угнетающим высвобождение гипофизарного гормона. Его концентрация в экстрактах гипоталамуса обычно достаточно велика, чтобы замаскировать возможное присутствие рилизинг-фактора гормона роста. Обнаружение соматостатина в периферической нервной системе, поджелудочной железе и в клетках желудочно-кишечного тракта еще больше запутывает проблему гипофизотропных факторов. Показано, кроме того, что соматостатин ингибирует секрецию не только гормона роста, но инсулина, глюкагона и гастрина.

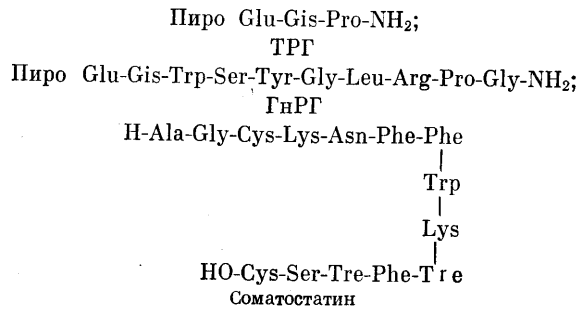
## **ТИРОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН (ТРГ)**

Представляющий собой трипептид ТРГ был первым из идентифицированных гормонов. Его распределение, по данным радиоиммунологического анализа, представлено в табл. 6—1. Хотя количества его, находимые вне гипоталамуса и невелики, но они становятся значительными, если учесть, что масса гипоталамуса у крысы составляет лишь 1/100 от общей массы мозга. В связи с этим на долю внегипоталамического ТРГ приходится почти 80 % от общего его содержания в головном мозге.

ТРГ синтезирован искусственно и широко применяется в экспериментальных и клинических целях. Синтезирован также ряд его аналогов для того, чтобы выяснить связь между структурой и активностью, а также получить антагонисты ТРГ или производные с большей продолжительностью действия.

Период полужизни ТРГ в крови человека составляет приблизительно 4 мин. Он быстро инактивируется в плазме термоллабильными ферментами и поэтому при определении концентрации ТРГ в крови важно инактивировать эти ферменты.

В периферической крови крысы концентрация ТРГ составляет примерно 40 пг/мл, но в плазме крови воротной системы гипофиза она выше [3]. У крыс, подвергнутых охлаждению или получавших тироксин или пропилтиоурацил, не было обнаружено изменений концентрации ТРГ в плазме, хотя все эти воздействия изменяют содержание в плазме ТТГ [4]. Подобно этому, не изменялось содержание ТРГ и в мозге или гипоталамусе крыс в условиях тиреоидэктомии или введения Т4,  $\alpha$ -метил-*p*-тирозина или *p*-хлорфенилаланина. Существуют сообщения о присутствии ТРГ в моче, чего следовало ожидать, поскольку примерно 15% введенного ТРГ быстро попадает в мочу в неизменном виде. Однако методические трудности радиоиммунологического определения ТРГ поднимают вопрос о том, действительно ли обнаруживаемое в моче вещество является ТРГ. Недавно проведенные исследования с помощью аффинной колоночной хроматографии на сефарозе с анти-ТРГ IgG показали, что практически вся иммунореактивность, ранее определяемая в моче, обусловлена не ТРГ. Цифры, полученные с помощью этого метода, были гораздо ниже получаемых в других лабораториях путем прямого радиоиммунологического анализа, мочи, хотя процент обнаружения добавленного к моче ТРГ составлял только 35. Эти результаты свидетельствуют о том, что эндогенная иммунореактивность ТРГ, определяемая в моче человека, может быть обусловлена присутствием не самого ТРГ, а веществ, дающих перекрестную реакцию с антителами к этому гормону.



## ГИПОФИЗОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ С ВЫЯСНЕННОЙ СТРУКТУРОЙ

За последнее десятилетие были выделены и подробно охарактеризованы три фактора: тиротропин-рилизинг гормон (ТРГ), гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) и гормон, ингибирующий высвобождение гормона роста (соматостатин). Они имеют следующую структуру. Деафферентация гипоталамуса снижает концентрацию ТРГ только в нем самом, но не в других отделах мозга; это свидетельствует о том, что внегипоталамический ТРГ образуется не в результате деятельности нейросекреторных клеток гипоталамуса. Причина снижения уровня ТРГ в гипоталамусе после такой деафферентации остается неясной. Считают, что это снижение обусловлено либо прекращением стимулирующих нервных влияний на гипоталамические ТРГ-продуцирующие клетки, либо перерезкой аксонов, приносящих ТРГ из областей, расположенных вне гипоталамуса, либо, наконец, возможным нарушением циркуляции спинномозговой жидкости, что также препятствует транспорту ТРГ из внегипоталамических областей в гипоталамус. Несмотря на снижение содержания ТРГ в деафферентированном гипоталамусе, у животных сохраняются нормальные реакции ТТГ на введение пропилтиоурацила и трийодтиронина или голодовое воздействие.

Реакции, сохраняющиеся у животных, перенесших деафферентацию гипоталамуса, снижаются при электролитическом разрушении срединного возвышения. По-видимому, в области дугообразного ядра и срединного возвышения существует запас ТРГ, который в условиях интактности функций клеток гипофиза может обеспечивать сохранение обратной связи и реактивность гипофиза.

Полагают, что механизм действия ТРГ на гипофиз заключается в активации системы аденилатциклаза-цАМФ. Этот эф-

фект блокируется тиреоидными гормонами путем синтеза ингибиторного белка, препятствующего проявлению действия ТРГ. Кортикостероиды, которые, вероятно, снижают секрецию ТРГ, также блокируют еще и его стимулирующее действие на секрецию ТТГ. Что касается пролактина, то кортикостероиды не уменьшают его реакции на ТРГ, а тироксин снижает эту реакцию только частично.

Соматостатин также блокирует реакцию ТТГ, но не пролактина, на ТРГ. Сходство эффектов тироксина, кортизона и соматостатина означает, что либо два типа клеток (т. е. тиротрофы и лактотрофы) обладают неодинаковыми рецепторами к ТРГ, либо эти эффекты осуществляются не на рецепторном уровне.

Введение L-дофа блокирует реакцию на ТРГ как ТТГ, так и пролактина. У больных с реальными или предполагаемыми опухолями гипофиза, т. е. при акромегалии или болезни Кушинга (но не у здоровых лиц), ТРГ влияет на секрецию соответственно гормона роста и АКТГ. ТРГ подавляет повышение уровня гормона роста в плазме в ночное время, а у животных внутрижелудочковое введение ТРГ тормозит повышение уровня гормона роста в плазме, вызываемое фармакологическими средствами. Считается, что в условиях интактности моноаминергических путей ТРГ влияет на них, угнетая стимулирующее действие нейротрансмиттеров на секрецию СТГ. При нарушении же функции этих путей (что, вероятно, наблюдается при акромегалии) ТРГ может непосредственно влиять на гипофиз, повышая секрецию СТГ. Точно так же, ТРГ может стимулировать секрецию АКТГ только при нарушении целостности (анатомической или функциональной) связей в ЦНС.

Что касается упомянутых поведенческих эффектов ТРГ, то определение его в мозге примитивных позвоночных, у которых отсутствует гипофиз или щитовидная железа, соответствует возможности прямого влияния ТРГ на функцию ЦНС. Первые данные о «смягчении» депрессивных состояний при введении ТРГ не были подтверждены. Однако ТРГ укорачивает продолжительность пентабарбиталового наркоза, потенцирует поведенческие эффекты дофамина и серотонина и увеличивает LD<sub>50</sub> пентабарбитала, снижая при этом LD<sub>50</sub> стрихнина. Эти данные согласуются с представлениями о возбуждающем действии ТРГ на ЦНС. Недавно полученные данные электрофизиологических исследований свидетельствуют о возможном участии ТРГ в торможении вспышек активности определенной популяции гипоталамических клеток.



Поведенческие эффекты ТРГ могут определяться не только его действием на нервные клетки (о чем свидетельствуют исследования с микроионофорезом), но и изменением кругооборота трансммиттеров (например, норадреналина) в головном мозге. Ускорение кругооборота норадреналина в коре головного мозга наблюдалось у крыс, получавших ТРГ внутривентрикулярно [7].

## **ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН (ГнРГ)**

С помощью иммунологических методов декапептид ГнРГ был обнаружен почти исключительно в срединном возвышении и сосудистом органе и в меньшей концентрации в дугообразном и вентромедиальном ядрах. С помощью иммуноцитохимических методов исследования удается выявить системы нервных волокон, содержащих ГнРГ. Их можно проследить до ретрохиматической области, дугообразного ядра и сосудистого органа терминальной пластинки. Другие пути, ведущие, вероятно, в миндалину, узел уздечки и сетчатое образование среднего мозга, могли бы принимать участие в поведенческих эффектах ГнРГ. В отношении влияния деафферентации на содержание ГнРГ в гипоталамусе и вне его существуют разногласия в том плане, что разные исследователи наблюдали либо снижение, либо отсутствие его в гипоталамусе без изменения уровня ГнРГ вне этого образования; эти разногласия связаны, вероятно, с разными размерами остающегося после операции гипоталамического островка. Как и в отношении ТРГ, получены многочисленные аналоги ГнРГ, часть которых обладает большей эффективностью, а другие являются его антагонистами и могут иметь значение в качестве средства контроля за рождаемостью. Как уже упоминалось, существует некоторая неопределенность относительно существования второго ФСГ-рилизинг фактора, отличающегося от ГнРГ. По-видимому, большинство имеющихся данных о разном влиянии ГнРГ на секрецию ФСГ и ЛГ не противоречат представлению о едином рилизинг-гормоне и может объясняться различием его доз, временных параметров реакции и взаимодействия со стероидными гормонами на уровне гипофиза. Считается, что влияние ГнРГ на секрецию ЛГ гипофизом опосредовано системой аденилатциклаза-цАМФ. В отношении возможности обнаружения ГнРГ в плазме или моче существуют значительные разногласия.

Зависимость реакции гонадотропинов на ГнРГ от половых стероидов варьирует, что отчасти связано с используемыми

дозами, а также видом животных. У человека короткий курс лечения эстрадиолом снижает реакцию гонадотропинов на ГнРГ. В отличие от этого длительное введение эстрадиола усиливает эту реакцию. Кратковременное применение прогестерона также уменьшает прирост секреции гонадотропинов в ответ на введение ГнРГ. Все эти данные получены при обследовании женщин. Введение эстрогенов мужчинам заметно снижает реакцию гонадотропинов на ГнРГ, тогда как большие дозы тестостерона обладают лишь легким супрессивным эффектом. Реактивность гипофиза по отношению к ГнРГ у животных увеличивается под действием малых доз эстрогенов у самок, но не у самцов, тогда как у последних тестостерон угнетает соответствующую реакцию. Кортикостероиды снижают реакцию ЛГ на ГнРГ. Существуют данные о том, что ГнРГ также повышает секрецию СТГ у некоторых больных акромегалией.

Уже упоминалось о поведенческих эффектах ГнРГ. Они заключаются в индукции характерного для эструса поведения у лишенных эстрогенов овари- и гипофизэктомированных животных. Данные электрофизиологических исследований свидетельствуют о том, что колебания активности гипоталамических нейронов коррелируют с изменениями секреции гонадотропинов и что введение ГнРГ с помощью микроэлектрофореза, по-видимому, существенно меняет электрическую активность тубероинфундибулярных, но не преоптических нейронов [9].

## **СОМАТОСТАТИН**

Соматостатин представляет собой тетрадекапептид и, подобно другим гипофизотропным гормонам, имеет крайне короткий период полужизни в плазме. Соматостатиноподобная иммунореактивность обнаружена в плазме [10], спинномозговой жидкости [11] и моче [12], хотя ее идентичность соматостатину и не бесспорна. Соматостатин оказывает сильное влияние не только на секрецию СТГ (у человека он блокирует выделение СТГ в ответ на все исследованные стимулы, т. е. гипогликемию, сон, введение L-дофа и аргинина), но и блокирует секрецию ТТГ, инсулина, глюкагона, секретина, гастрина и ренина. Это обусловило поиски производных соматостатина, которые могли бы специфически влиять только на тот или иной гормон с тем, чтобы можно было получить специфические терапевтические эффекты либо при диабете, либо при акромегалии и при этом не была изменена секреция

других гормонов. Механизм угнетающего действия соматостатина на секрецию гипофизарного СТГ неизвестен, хотя этот эффект может опосредоваться снижением продукции цАМФ. Известно, однако, что все влияния соматостатина на секрецию гормонов сопровождаются изменением потоков кальция, в результате чего поглощение кальция клетками тормозится; ингибиторное действие соматостатина удается предотвратить добавлением кальция [13].

Наибольшее количество соматостатина содержится в срединном возвышении (см. табл. 6–1), но значительные концентрации присутствуют и в других областях гипоталамуса, равно как и в таламусе, коре мозга, преоптической области, среднем и спинном мозге. Полная деафферентация медиобазального гипоталамуса приводит к ускорению роста и повышению уровня СТГ в плазме, но концентрация соматостатина в деафферентированной области не регистрировалась. Не ясно, осуществляется ли предполагаемая нейротрансмиттерная регуляция секреции СТГ путем изменения концентрации соматостатина или пока еще гипотетического релизинг-фактора СТГ (см. далее). Кроме того, введение СТГ тормозит его собственную секрецию. Этот эффект мог бы опосредоваться изменением концентрации соматостатина или релизинг-фактора СТГ, влияющих на гипофиз, но мог бы определяться и теми изменениями концентрации соматостатина, которые действуют на нервные факторы, регулирующие секрецию СТГ. Относительно парагипофизарного влияния соматостатина на мозг существует мало данных. Подобно TRG и GnRH, соматостатин при непосредственной аппликации на определенную популяцию одиночных нейронов как в гипоталамусе, так и в других областях (такие, как кора мозга и мозжечка и спинной мозг) может приводить к значительному снижению частоты нейрональных разрядов [14].

## **ГИПОФИЗОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ С НЕВЫЯСНЕННОЙ СТРУКТУРОЙ<sup>4</sup>**

### **КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ФАКТОР (КРФ)**

Хотя КРФ-подобная активность была первой из обнаруженных в экстрактах гипоталамуса, ее химическая природа до сих пор не установлена. Недавно проведенные исследования свидетельствуют о том, что хотя КРФ-подобной активностью может обладать и вазопрессин, он не идентичен веще-

---

<sup>4</sup> Недавно установлена структура кортико- и соматолиберина. — (Примеч. перевод.).

ству, присутствующему в экстрактах, полученных из гипоталамуса. Считается, что вазопрессин может потенцировать гипоталамическую КРФ активность. Крысы линии Брэтлборо, у которых вазопрессин отсутствует, сохраняют способность реагировать на стресс, хотя в их гипоталамусе содержится меньше КРФ, чем у животных контрольной группы.

Отмечалось, что КРФ из гипоталамуса свиньи имеет один пик с молекулярной массой приблизительно 1500 [15]. Изучение гипоталамуса крысы обнаружило присутствие двух видов КРФ – небольшой структуры с молекулярной массой около 1000–1500 и более крупной с молекулярной массой примерно 2400 [16, 17]. В бычьем гипоталамусе найдено вещество, обладающее КРФ активностью, с молекулярной массой около 1000 [18]; КРФ овцы имеет молекулярную массу более 5000.

Содержание КРФ в ЦНС определяли биологическим методом. В одной из работ [19] сообщается, что наибольшая его концентрация была обнаружена в срединном возвышении; меньшие количества содержались в областях, расположенных кзади и выше, и еще меньшее – в зрительном бугре и коре мозга. Концентрация в гипоталамусе повышалась после деафферентации, гипофизэктомии и введения дексаметазона. Концентрация КРФ у крыс линии Брэтлборо была существенно ниже, чем у контрольных животных.

Однако Yasuda и Greer [20] нашли относительно высокие концентрации КРФ в мозжечке, большом мозге и таламусе, причем кривые доза–реакция в этих отделах отличались от таковых в отношении гипоталамического КРФ. Эти авторы обнаружили также наибольшую концентрацию КРФ в ножке гипофиза и большие его количества в заднем гипофизе, причем кривые доза–реакция в последних опять–таки не совпадали с таковой для КРФ срединного возвышения [21]. По данным всех публикаций, содержание вазопрессина в исследуемых тканях было слишком малым, чтобы хоть какую-то долю активности КРФ можно было отнести на его счет. Yasuda и Greer [22] не наблюдали изменений содержания КРФ в гипоталамусе при гормональных сдвигах. С другой стороны, отмечалось повышение уровня КРФ в гипоталамусе через 2–4 мин после стресса [23].

Влияние КРФ на секрецию АКТГ гипофизом блокируется введением кортизона, подобно тому, как введение тироксина блокирует влияние ТРГ на секрецию ТТГ. Предполагается, что кортизон индуцирует синтез ингибиторного белка.

## **РИЛИЗИНГ-ФАКТОР ГОРМОНА РОСТА**

До сих пор существуют значительные противоречия по вопросу о химической структуре и природе релизинг-гормона СТГ. Данные первого сообщения о выделении из экстрактов гипоталамуса свиньи декапептида, который, судя по результатам биологического определения, мог вызывать секрецию СТГ, были сочтены артефактом, связанным с процедурой экстракции. Этот пептид оказался неэффективным в отношении выброса иммунореактивного СТГ в плазму крысы и человека и, по-видимому, представлял собой часть  $\beta$ -цепи свиного гемоглобина. Однако все же существуют данные о присутствии в экстрактах гипоталамуса вещества, которое может влиять на секрецию СТГ и, по-видимому, отличающегося от вазопрессина и ТРГ, которые также могут вызывать секрецию этого гормона. Хотя при хроматографии на колонке из сефадекса это вещество элюируется вместе с ТРГ, в отличие от ТРГ оно не разрушается при инкубации с плазмой. Пока не удастся идентифицировать это вещество и не будут разработаны специфические методы его определения, останется неясным, действуют ли многие стимулы и агенты, вызывающие секрецию СТГ, путем стимуляции высвобождения его релизинг-фактора или путем торможения выделения соматостатина.

## **ПРОЛАКТИНИНГИБИРУЮЩИЙ ФАКТОР**

Существующие данные указывают на то, что большая часть активности, ингибирующей секрецию пролактина и присутствующей в экстрактах гипоталамуса, могла бы определяться дофамином. Имеются, однако, сообщения о гипоталамической пролактинингибирующей активности, эффекты которой не блокируются антагонистами дофаминовых рецепторов [24] и которая определяется фактором пептидной природы.

Возможный источник противоречий кроется в сообщениях, согласно которым дофамин подавляет секрецию пролактина как при инъекции в III желудочек мозга [25], так и при непосредственной инъекции в воротные сосуды гипофиза [26].

## **ПРОЛАКТИН-РИЛИЗИНГ ФАКТОР (ПРФ)**

Уже упоминалось о роли ТРГ в регуляции секреции пролактина, равно как и о том факте, что в определенных условиях можно наблюдать расхождение эффектов ТРГ на секре-

цию пролактина и ТТГ. Гипогликемия, вызванная введением инсулина, приводит к повышению в сыворотке концентрации пролактина, но не ТТГ. Существуют и физиологические условия (стресс, грудное вскармливание), в которых секреция пролактина не сопровождается одновременным повышением секреции ТТГ. Возможное объяснение этих данных, не требующее допущения о присутствии ПРФ, заключается в том, что секреция пролактина усиливается вследствие торможения выделения пролактинингибирующего фактора. Однако имеются сообщения о присутствии в гипоталамических экстрактах фракции, обладающей пролактин-рилизинг активностью, которую хроматографически удается отделить от ТРГ. Эта активность в указанных экстрактах не уничтожается ферментами, которые разрушают ТРГ [27].

## **ГИПОФИЗОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ, ВОЗМОЖНО СУЩЕСТВУЮЩИЕ, НО НЕ ДОКАЗАННЫЕ**

Показано, что МСГ-ингибирующий фактор (МСГ-ИФ) (пролин-лейцин-глицинамид), выделенный из экстракта бычьего гипоталамуса, способен вызывать осветление кожи лягушек. Этот пептид содержится в структуре окситоцина. Описан также МСГ-рилизинг фактор (МСГ-РФ), представляющий собой пентапептид, содержащий N-концевые аминокислоты окситоцина; предполагается, что окситоцин служит прогормоном для обоих пептидов (МСГ-РФ и МСГ-ИФ). При анализе этой проблемы возникает, однако, ряд вопросов. Имеются указания на видовую специфичность близких пептидов, обладающих активностью МСГ-ИФ. Отсутствуют данные, которые указывали бы на прогрессивное увеличение пигментации у человека после перерезки ножки гипофиза, подобно тому, как это описано для лягушки. МСГ-ИФ, по-видимому, не изменяет содержания МСГ у человека. Недавно полученные данные о том, что МСГ в виде отдельного гормона имеется только у животных с промежуточной долей гипофиза, а у человека отсутствует (см. главу 7), требуют переоценки возможности существования рилизинг- и ингибирующих факторов для этого гормона. Вещество, которое у человека принимали за МСГ, связанный с экстракцией артефакт и представляет собой фрагмент  $\beta$ -липотропина. Остается выяснить, контролируется ли секреция  $\beta$ -липотропина и АКТГ общим рилизинг-фактором и существует ли для них ингибирующий фактор, подобно тому как это постулируется в отношении МСГ.

## ГОРМОНЫ, НЕ ОКАЗЫВАЮЩИЕ ПЕРВИЧНОГО ВЛИЯНИЯ НА ГИПОФИЗ

Недавно было показано присутствие в мозге пептидов, многие из которых имеются в желудочно-кишечном тракте. К ним относятся гастрин, холецистокинин, вазоактивный кишечный полипептид и субстанция Р, равно как и ангиотензин, ренин, нейротензин, бомбезин, а также эндорфины и энкефалины. Следует подчеркнуть что, за исключением субстанции Р и нейротензина, все эти соединения в мозге были идентифицированы только с помощью иммунохимических и/или иммуногистохимических методов, что не доказывает их полной идентичности веществам, имеющим иное происхождение. Сведения о распределении, реакции на физиологические-стимулы и возможных точках приложения действия в ЦНС для всех веществ, за исключением субстанции Р, нейротензина, а также эндофинов и энкефалинов, по большей части весьма ограничены.

### Субстанция Р

Субстанция Р была обнаружена в мозге при попытках очистить КРФ, в результате чего был выделен слюногонный пептид, оказавшийся идентичным субстанции Р, ранее выделенной из желудочно-кишечного тракта [28]. Ее высокие концентрации присутствуют в гипоталамусе, преоптической области, стволе мозга и среднем мозге, причем наибольшее количество найдено в сетчатом образовании *substantia nigra*; ее концентрация в отдельных ядрах перегородки, преоптической зоны и гипоталамуса неодинакова [29]. Субстанция Р обладает, по-видимому, нейротрансмиттерной функцией. Она высвобождается синапсами, а также при перфузии спинного мозга. Недавно [30] описано угнетающее действие субстанции Р на секрецию АКТГ, стимулируемую КРФ или вазопрессинном, но ее влияние на исходную секрецию АКТГ не установлено.

### Нейротензин

Нейротензин был открыт [31] в процессе выделения субстанции Р, когда оказалось, что одна из фракций элюата с колонки обладает выраженным сосудорасширяющим действием. Он представляет собой тетрадекапептид; последовательность 5 из 9 аминокислот в вазопрессине и 5 из 10 аминокислот в ГнРТ идентична или сходна с таковой в нейротензине. В гипоталамусе присутствует 30% от его общего содержания в мозге; остальное количество находится в среднем мозге и

стволе, но самая высокая концентрация характерна именно для гипоталамуса и гипофиза (по данным иммунологических определений). Общее содержание нейротензина в мозге в 10 раз меньше, чем в экстрактах тонкого кишечника. Мозговая и кишечная форма обладают, по-видимому, химическим сходством.

Кроме влияния на кровообращение (расширение сосудов и гипотензия), нейротензин вызывает и резкую гипергликемию [32] у гипофиз-, адреналэктомированных или получавших морфин, феноксibenзамин или пропранолол (анаприлин) животных. Его гипергликемический эффект обусловлен в основном стимуляцией секреции глюкагона и угнетением секреции инсулина, что опосредуется отчасти гормонами мозгового слоя надпочечников, а отчасти — гистамином [33]. Нейротензин принимает участие и в стимуляции секреции СТГ, пролактина, ТТГ и АКТГ и может аналогичным образом влиять на секрецию гонадотропинов. Поскольку эти эффекты наблюдаются после внутривенной инъекции нейротензина, не исключено, что они обусловлены сосудорасширяющим действием. В отличие от этого, введение нейротензина в желудочки головного мозга угнетает секрецию СТГ, пролактина и ТТГ [34], а также вызывает гипотермию [35].

## **Ангиотензин**

Присутствие ангиотензина I в ЦНС было доказано с помощью как иммуногистохимического, так и радиоиммунологического методов, причем наибольшая его концентрация найдена в субфornикальном органе, мозолистом теле, гипоталамусе, хориоидном сплетении и *pars intermedia*. В ЦНС были обнаружены и рецепторы к ангиотензину II с наибольшей специфичностью связывания в гипоталамусе и таламической области среднего мозга. До настоящего времени не удалось показать внутриклеточного синтеза или секреции синтезируемого в нервах вещества. Имеются сообщения, что внутривентрикулярное введение ангиотензина вызывает жажду у животных после питья, а также стимулирует секрецию вазопрессина. Поскольку такие же эффекты описаны после системного введения ангиотензина, роль ангиотензина, предположительно синтезируемого в ЦНС, остается неясной.

## **Эндорфины и энкефалины**

Несколько лет назад в ЦНС было определено присутствие опиатных рецепторов, а вслед за этим обнаружены и эндо-



генные опиатные пептиды (эндорфины и энкефалин). Эти открытия вызвали значительный интерес.

Следует отметить также, что энкефалин присутствует не только в ЦНС, но и в желудочно-кишечном тракте. Такое распределение сходно с характерным для субстанции P, соматостатина, гастрина и вазоактивного кишечного полипептида.

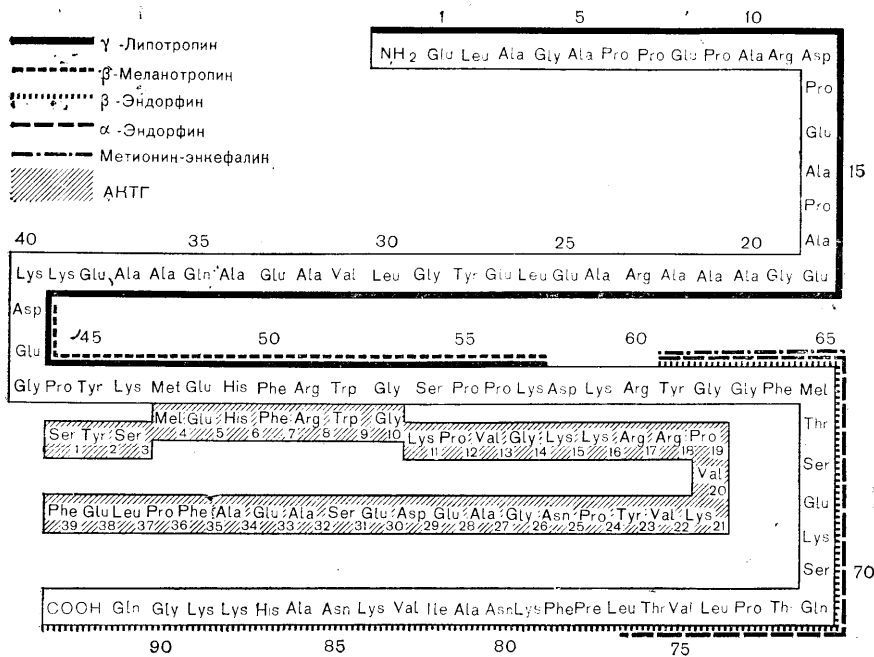


Рис. 6—8. Структурные соотношения между АКТГ, меланотропином, липотропинами, эндорфинами и энкефалинами. Приведенная 91 последовательность аминокислот отражает структуру (3-липотропина; α-МСГ включает 1—13 последовательность АКТГ. Гомологичные последовательности АКТГ и липотропина показаны лишь схематически; это не отражает их реального структурного соотношения в молекуле массой в 31000 дальтон, являющейся общим предшественником обоих пептидов.

Данные о том, что в составе β-липотропного гормона (β-ЛПГ), ранее считавшегося чисто гипофизарным гормоном, содержатся последовательности β-МСГ, метионин-энкефалина и эндорфина, явились стимулом к проведению многих исследований, направленных на выяснение распределения этих пептидов, возможной роли β-ЛПГ в качестве предшественника соответствующих фрагментов и физиологического значения последних. В отношении точной химической природы, сходства

и различия, а также детальной анатомической локализации опиатных пептидов, найденных в ЦНС и гипофизе, все еще существуют значительные противоречия. Часть их связана с отсутствием специфических антисывороток, с помощью которых можно было бы точнее охарактеризовать эти фрагменты, а также с нехваткой в ряде случаев материала, необходимого для полной структурной характеристики. Присутствие  $\beta$ -ЛПГ обнаружено в передней доле гипофиза животных многих видов. Химическая структура  $\beta$ -ЛПГ и некоторых его фрагментов приведена на рис. 6–8. Следует подчеркнуть, что 65-е положение в молекуле  $\beta$ -ЛПГ занимает метионин, поэтому он может служить предшественником метионин-энкефалина, но не лейцин-энкефалина, который тоже присутствует в головном мозге свиньи, быка и человека, хотя и в иных пропорциях.

Отсутствует единство мнений и по вопросу об относительном содержании эндорфинов в разных долях гипофиза. Более того, Сох и соавт. [36] выделили из экстрактов гипофиза еще один опиатоподобный пептид, пока не охарактеризованный окончательно, но отличающийся от эндорфинов. Считалось, что энкефалины имеют чисто «нервное» происхождение, но недавно появилось сообщение об их присутствии и в гипофизе [37].

Хотя в ЦНС и обнаружены опиатные рецепторы [38],  $\beta$ -эндорфин [39], энкефалин [40] и  $\beta$ -ЛПГ [41] (причем присутствие трех последних доказано с помощью либо иммуногистохимического, либо специфического радиоиммунологического методов), отсутствует строгая корреляция между концентрацией опиатных рецепторов, с одной стороны, и уровнем энкефалина или эндорфина, с другой. Неодинаково и распределение эндорфина и энкефалина в ЦНС. Поскольку в ней присутствует не только метионин-, но и лейцин-энкефалин и поскольку до сих пор не удалось выделить и охарактеризовать лейцин-бета-ЛПГ, полагают, что лейцин-энкефалин либо кодируется аллельным геном  $\beta$ -ЛПГ в головном мозге, либо синтезируется *de novo*. Инкубация  $\beta$ -ЛПГ с экстрактами мозга или заднего гипофиза крысы приводит к образованию веществ, обладающих опиатной активностью. Следует отметить, что сам по себе  $\beta$ -ЛПГ в биологических исследованиях не обнаруживает морфиномиметической активности. Пока не было попыток определить, присутствует ли  $\beta$ -ЛПГ в мозге гипофизэктомированных животных, хотя присутствие эндорфинов в этих случаях установлено. Результаты всех этих исследований следует трактовать с осторожностью, принимая в расчет возможность местного ферментативного воздействия и хими-

ческого изменения искомого вещества в процессе получения тканевого препарата или экстракции, а также недостаточной специфичности применяемых антител.

Очевидно, таким образом, что взаимоотношения между системами мозга и гипофиза липотропин–эндорфин–энкефалин остаются неясными. В настоящее время активно изучаются вопросы о том, опосредованы ли эффекты эндорфинов, энкефалинов и других опиатоподобных пептидов исключительно опиатными рецепторами, являются ли эти вещества нейротрансмиттерами или нейромодуляторами и влияют ли они на концентрацию других нейротрансмиттеров. Сообщают о повышении уровня серотонина в мозге и угнетении кругооборота ацетилхолина после введения  $\beta$ -эндорфина [42], тогда как энкефалин может снижать кругооборот не только ацетилхолина, но и катехоламинов [43]. Полагают, что электрическая стимуляция ядер серого вещества мозга тормозит импульсацию по нервам, передающим болевые сигналы в спинной мозг; аналогичные эффекты возникают при инъекции морфина или эндорфина в эту область. Анальгезию, создаваемую электрической стимуляцией соответствующих областей, удастся частично заблокировать налоксоном – специфическим антагонистом опиатов, а недавно было показано, что электрическая стимуляция этих областей приводит к высвобождению эндорфина.

Анальгезирующие дозы морфина, вводимые в периаквадуктальную область мозга, вызывают гиперактивность; введение  $\beta$ -эндорфина, по данным одних исследователей, вызывает каталептоидное состояние [44], а по другим данным – поведенческую иммобилизацию, сопровождающуюся ригидностью, вялостью и гиперактивностью [45]. Предполагается, что эти пептиды могут иметь отношение к психическим заболеваниям, но пока отсутствуют надежные сообщения об их влиянии при подобных заболеваниях. Предполагаются и другие поведенческие эффекты эндорфинов и энкефалинов. Фрагменты АКТГ, равно как и производные лизинвазопрессина, вызывают у животных заметные поведенческие сдвиги (см. далее).  $\beta$ -Эндорфин и фрагменты  $\beta$ -ЛПГ<sub>66-69</sub> и  $\beta$ -ЛПГ<sub>51-75</sub> проявляют большую, чем фрагменты АКТГ, активность в психологических тестах, которые, как принято считать, отражают состояние памяти.

Роль эндогенных опиатов в привыкании к морфию или отказе от него не ясна. Показано, что глиальные клетки нейробластомы обладают опиатными рецепторами. Острое воздействие опиатов на клоны таких клеток приводит к снижению исходного уровня аденилатциклазы. Хроническое же воздей-

ствие опиатов на эти клетки сопровождается компенсаторным повышением активности аденилатциклазы, а I последующее исключение контакта толерантных клеток с морфином приводит к немедленному и резкому повышению уровня цАМФ, который превышает норму [46]. Этот чрезмерно высокий уровень цАМФ может быть биохимическим коррелятом синдрома абстиненции. Считается также, что введение экзогенных опиатов подавляет выделение эндогенных опиатов и что это может служить основой синдрома отмены.

Существует много сообщений о стимулирующем влиянии морфина на секрецию АКТГ, СТГ и пролактина. Было бы, очевидно, весьма интересно выяснить, воспроизводятся ли какие-либо из этих эффектов опиатными пептидами. Описан стимулирующей эффект  $\beta$ -эндорфина, а также метионин- и лейцин-энкефалина при их внутрижелудочковом введении на секрецию пролактина и СТГ [47, 48]. Налоксон блокировал влияние лейцин-энкефалина на секрецию СТГ [50], но не пролактина [49]; эффекты  $\beta$ -эндорфина в присутствии налоксона не проявлялись. В свежеприготовленной культуре диспергированных клеток гипофиза стимулирующий эффект эндорфина отсутствовал, что свидетельствует о центральном действии эндорфина, несмотря на известное присутствие опиатных рецепторов в гипофизе. Показано, что  $\gamma$ -эндорфин и лейцин-энкефалин стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ *in vitro*. *In vivo* же морфин и метионин-энкефалин снижают концентрацию ЛГ и ТТГ в сыворотке; при одновременном введении налоксона эти эффекты ингибировались. Хотя сообщалось, что введение морфина повышает уровень кортикостероидов в надпочечниках, эффекты опиатных пептидов в отношении системы АКТГ–кортикостероиды пока не описаны.

## **ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ НА МОЗГ**

В предыдущем разделе рассматривались эффекты гипофизотропных гормонов. Здесь же будет проанализировано влияние гипофизарных и других пептидов на функции мозга, а также эффекты экзогенно вводимых гормонов периферических желез в различных физиологических условиях и при патологических состояниях.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ С НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ**

Непрерывно накапливаются данные о влиянии некоторых пептидных гормонов гипофиза, а именно АКТГ, МСГ и вазопрессина на условнорефлекторную деятельность и поведение крыс [51]. В этом отношении эффективны и фрагменты таких пептидов, которые не обладают эндокринными свойствами своих предшественников. Кроме того, эти пептиды и их фрагменты оказывают выраженное действие в отсутствие как гипофиза, так и надпочечников. У гипофизэктомированных животных наблюдаются поведенческие изменения, которые не купируются введением кортикостероидов. Введение гормонов коры надпочечников гипофизэктомированным или интактным животным оказывает действие, противоположное таковому АКТГ и его аналогов. Эти данные свидетельствуют, таким образом, о том, что упомянутые пептиды и их фрагменты оказывают прямое действие на ЦНС. Следует отметить, что у интактных животных такие эффекты в большинстве случаев проявляются очень слабо.

Обычно изучаемыми параметрами служат скорость приобретения навыков избегания (трактуемая как показатель способности к обучению) и торможение угасания таких навыков (трактуемое как улучшение памяти). Наименее эффективным в отношении обучения фрагментом является последовательность 4–7 в молекуле АКТГ; влияние на память удается наблюдать при действии фрагмента 4–10. Считается, что эти вещества влияют на обучение и память, увеличивая внимание животного. У человека под влиянием АКТГ<sub>4-10</sub> наблюдали весьма ограниченное повышение подвижности психических процессов и улучшение зрительной памяти.

Имеются также некоторые данные о том, что АКТГ и  $\beta$ -МСГ препятствуют вызываемому морфином угнетению активности спинальных рефлексов. Показано, что АКТГ<sub>4-ю</sub> обладает сродством к опиатным рецепторам, хотя в этих исследованиях применялись фармакологические концентрации фрагмента, а расчетные константы диссоциации были весьма высокими. У крыс АКТГ<sub>1-39</sub> и АКТГ<sub>1-24</sub> препятствуют проявлению анальгезирующего эффекта морфина. Это, однако, не согласуется с клиническими наблюдениями о повышении чувствительности к морфину у больных с недостаточностью функции коры надпочечников. У таких больных уровень АКТГ был значительно повышен.

Присутствие соответствующих фрагментов в гипофизе пока не обнаружено; неясно также, синтезируются они в мозге или попадают в него путем ретроградного кровотока по сосудам воротной системы, через спинномозговую жидкость или из общего кровотока. В последнем случае можно было бы по-

лагать, что ферменты, образующие эти фрагменты из интактной молекулы АКТГ, содержатся в самом мозге.

Животные, лишенные заднего гипофиза, не обнаруживают нарушений процесса запоминания. Однако у них нарушается процесс затухания навыков избегания. Хотя, как уже отмечалось, АКТГ эффективен и в отношении коррекции таких нарушений, его эффект проявляется только при введении в период затухания навыков. Питрессин же эффективен независимо от времени введения. Наиболее активным пептидом из группы вазопрессиноподобных веществ является, по-видимому, аргинин-вазопрессин; окситоцин и аргинин-вазотоцин обладают лишь 20% активности аргинин-вазопрессина. Вазопрессин и его аналоги не только влияют на обучение, но и облегчают развитие резистентности к анальгезирующему действию морфина у мышей и крыс, а также нормализуют сниженную тета-активность гиппокампа, наблюдаемую у животных линии Брэтлборо во время парадоксальной фазы сна.

Место приложения действия этих пептидов и их фрагментов изучали у крыс путем повреждения различных участков мозга, а также путем имплантации таких соединений в различные участки мозга. Для действия фрагментов АКТГ необходима, по-видимому, парафасцикулярная область таламуса. По всей вероятности, для проявления поведенческих эффектов этих нейропептидов требуется и интактность связей между средним мозгом и лимбической системой. Парафасцикулярные ядра чувствительны и к введению вазопрессина, но они не обязательны для проявления его действия. В опосредовании влияния вазопрессина на сохранение приобретенных навыков важную роль играют лимбические структуры среднего мозга.

Нейротрансмиттерная основа эффектов этих пептидов остается предметом дискуссии. АКТГ<sub>4-10</sub> ускоряет кругооборот и синтез катехоламинов в мозге интактных крыс, но не оказывает подобного влияния у гипофиз- или адреналэктомированных животных несмотря на то, что, как уже отмечалось, он вызывает поведенческие сдвиги у таких животных.

## **ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЖЕЛЕЗ НА ФУНКЦИЮ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

При большинстве эндокринных заболеваний наблюдаются нарушения как познавательной, так и эмоциональной функции [52]. Они, по большей части, не подвергались систематическому изучению.

У больных аддисоновой болезнью часто отмечают психические расстройства и депрессию. На ЭЭГ у таких больных обнаруживают диффузную высокоамплитудную и низкочастотную активность. Вкусовые, обонятельные и слуховые пороги в этих случаях снижаются. Не было сделано попыток оценить характер подобных нарушений в зависимости от первичности или вторичности кортикостероидной недостаточности.

У больных с гиперфункцией коры надпочечников также отмечались случаи нарушения психики и депрессии. Частота психозов у таких больных достигает примерно 10%, причем нередко имеют место суицидальные попытки. В этом случае опять-таки не делали различий между больными с гиперфункцией коры вследствие опухоли надпочечников, у которых секреция АКТГ должна была бы быть подавленной, и больными с повышенной секрецией АКТГ, что наблюдается при болезни Кушинга или эктопической продукции АКТГ опухолью, которая, вероятно, выделяет особую форму гормона. Определенную ясность может внести сравнение с эффектами экзогенного введения кортикостероидов в отношении ЦНС; в этих случаях частота эйфории достигает 50%, тогда как при болезни Кушинга она встречается только у 4% больных. Экзогенное введение кортикостероидов столь же часто вызывает психозы и реже депрессию. Вопрос о том, зависят ли эти эффекты от длительности введения стероидов или их дозы, или отражают реальные различия между лицами, получающими стероиды, и общей группой больных, у которых гипернадпочечниковый синдром имеет разную этиологию, требует дальнейшего изучения. Характер поведенческих нарушений, по-видимому, не коррелирует с особенностями личности больных до воздействия гормонов.

Нарушения деятельности ЦНС наблюдаются и в случае гиперфункции околощитовидных желез. У 50% таких больных отмечаются нарушения познавательной функции, у 10% — психозы и еще у 30% — неклассифицированные нарушения психики. Относительно возможной зависимости частоты каждого из нарушений от этиологии гиперпаратиреоза существуют ограниченные данные. Часть нарушений при лечении исчезает. При гиперпаратиреозе наблюдали линейную связь между нарушением познавательной функции и увеличением уровня кальция в сыворотке. У 30% больных обнаруживают депрессивное состояние, причем лечение гиперпаратиреоза сопровождается

некоторыми признаками улучшения психического состояния больных.

Нарушения функции нервной системы служат классическим проявлением тиреоидной патологии. У больных гипотиреозом отмечается ослабление запоминания и концентрации внимания. В тяжелых случаях замедляется доминирующий ритм ЭЭГ. Установлено, что именно ЦНС первой улучшает свои функции после начала заместительной терапии.

Сходные нарушения описаны и при гипертиреозе. В отличие от нарушений познавательной функции, характер нарушений эмоциональной сферы, по-видимому, связан с повышением или снижением концентрации тиреоидных гормонов. У больных гипотиреозом доминирует подавленное настроение; для некоторых характерна «дурашливость» поведения. Главными жалобами больных гипертиреозом являются возбужденное состояние, истощаемость и раздражительность; симптомы тяжелой депрессии отсутствуют. Хотя двигательная активность и повышается, но таких больных нельзя отнести к гиперманиакальной категории в общепринятом психиатрическом смысле. После ликвидации эндокринных нарушений психика у больных обеих групп обычно нормализуется.

Изменения психики, наблюдаемые у больных с гипофизарными заболеваниями, по большей части связаны с описанными изменениями функции периферических желез. Кроме того, часто отмечается утрата либидо. Заместительная терапия кортикостероидами ликвидирует большинство наблюдаемых сдвигов; снижение либидо корригируется введением половых гормонов. При заместительной терапии все же может сохраняться слабость и апатия, в генезе которых возможна роль гормона роста и, вероятно, каких-то других гипофизарных гормонов.

Мы не обсуждаем здесь эффектов гипогликемии, обусловленной гиперинсулинизмом, так как, строго говоря, это не служит проявлением гормональных влияний на мозг.

Отмечены поведенческие нарушения, связанные и с менструальным циклом. Часто описывают синдром предменструального напряжения, который по-разному проявляется у разных людей (например, головная боль, депрессия, тошнота и/или раздражительность). Пока не предпринималось попыток установить корреляцию этих симптомов с концентрацией прогестерона. Исследование колебаний либидо на протяжении менструального цикла дают непостоянные и мало надежные результаты. Показано, что уровень моноаминоксидазы (МАО) в плазме в фолликулярную фазу менструального цикла снижа-



ется. Предполагается (но не доказано), что это может находиться в обратной зависимости от ритмических изменений уровня катехоламинов в мозге. Высокая активность MAO сопровождается и депрессию. Все еще отсутствуют данные о характере влияния стероидов на уровень или активность MAO; в этом отношении можно строить только догадки.

## **ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ НА «ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ МОЗГА»**

Как и в отношении грызунов, так и в отношении человека существуют данные, указывающие на то, что пренатальное (человек) или неонатальное (крыса) воздействие андрогенов определяет половые различия в организации мозга. Неонатальное воздействие андрогенов у крыс (эндогенное у самцов, экзогенное у самок) приводит к формированию ациклической (по мужскому типу) секреции гипофизарных гонадотропинов и мужского полового поведения. Самки или самцы, получившие в неонатальном периоде эстрогены, проявляют женское половое поведение и женский характер секреции гормонов (последнее особенно справедливо, если эстрогены вводят кастрированным новорожденным самцам). Для этих эффектов существует критический период, поскольку они не наблюдаются, если гормоны вводят в постнатальном возрасте [53].

В отношении основы этих нарушений и ответственных за них гормональных факторов возникает ряд вопросов. Половой диморфизм установлен как с помощью нейроморфологических (у самцов крыс на дендритах преоптической области имеется меньше неамигдалоидных синапсов, чем у самок), так и нейрофизиологических методов исследования (электрофизиологические исследования свидетельствуют о том, что у интактных самцов синаптическими связями с миндалиной обладает больше клеток, проецирующихся на медиобазальный гипоталамус, чем у самок или у самцов, кастрированных в неонатальный период; у последних частота разрядов других нейронов выше, чем у интактных самцов).

Существуют значительные противоречия по вопросу о том, какой гормон определяет эффекты неонатальной андрогенизации [54]. Эти эффекты не наблюдаются при введении дигидротестостерона, который не подвергается ароматизации, но четко проявляются при введении андрогенов, ароматизирующихся в организме, а также при введении бета-эстрадиола. У крыс, получавших тестостерон вместе с антагонистами эстрогенов, синдром неонатальной андрогенизации не проявляется. Ткань головного мозга обладает способно-

стью ароматизировать андрогены и считают, что эффекты андрогенов обусловлены их превращением в мозге, поскольку высокий уровень а-фетопротеина в неонатальном периоде связывает эстрогены матери и плода, что препятствует возможности их взаимодействия с рецепторами мозга. Хотя в этом отношении могут встретиться некоторые противоречия, однако очевидно, что окончательное решение вопроса о том, обуславливается ли половая дифференцировка мозга действием андрогенов или эстрогенов, зависит от выявления и расшифровки природы гормонсвязывающих белков мозга в неонатальном периоде [55, 56]. В мозге новорожденных обнаружены цитозольные белки, связывающие как эстрогены, так и андрогены. Однако транслокация таких эстрогеновых «рецепторов» в ядро происходит в мозге новорожденных самцов и самок, получивших тестостерон, но не в мозге интактных самок и кастрированных самцов. Кроме того, феноксифензамин может предотвращать маскулинизирующее действие тестостерона, и введение прогестерона в неонатальном периоде препятствует проявлению андрогенизирующих влияний как тестостерона, так и эстрогенов. Возможные взаимодействия моноаминов, гормональных эффектов на моноамины и концентрации и/или сродства рецепторов остаются не до конца изученными.

У человека трудно наблюдать такие ранние гормональные эффекты. Наиболее подходящими для этой цели являются больные с врожденной гиперплазией надпочечников. Другую группу составляют лица, чьи матери для сохранения беременности получали перорально прогестины. В обеих этих группах девочки чаще проявляют черты «мужского» поведения, чем девочки из контрольных групп, и лица обеих групп имеют существенно более высокий «коэффициент интеллектуальности» (КИ), чем население в среднем. Однако если членов этих групп сравнивать с сиблингами, не подвергавшимися внутриутробно дополнительным гормональным воздействиям, то оказывается, что все члены семей больных с адреногенитальным синдромом обнаруживают КИ выше ожидаемого. Эта оговорка не относится к лицам, маскулинизированным под влиянием синтетических препаратов прогестерона [57]. При последующем более обширном исследовании были получены результаты, не подтвердившие утверждение о том, что избыток андрогенов оказывает положительное влияние на КИ [58].

Больные женского пола с врожденной гиперплазией надпочечников (после лечения), равно как и самки приматов, получавшие в перинатальном периоде андрогены, могут обна-

руживать циклическую секрецию гонадотропинов и женское половое поведение. Имеются также ограниченные данные в отношении приматов и человека, указывающие на половые различия в организации мозга, проявляющиеся в поведенческих тестах [59, 60].

## **ЭПИФИЗ**

Эпифиз образуется в виде нейроэпителиального выпячивания, выбухающего из крыши промежуточного мозга. У человека эпифиз содержит клетки двух типов: пинеалоциты, имеющие нейроэпителиальное происхождение и утратившие свою фоторецепторную функцию, которая присутствует у низших позвоночных, и модифицированные глиальные клетки. Цитоплазматические отростки пинеалоцитов оканчиваются в периваскулярных пространствах. Эпифиз тесно контактирует со спинномозговой жидкостью (СМЖ) водопровода мозга. Секретирует ли эпифиз свои продукты в СМЖ — неизвестно. Присутствие эпифизарных гормонов (см. далее) в плазме и моче, а также в тканях, лишенных ферментов их синтеза, объясняют секрецией продуктов эпифиза в кровь.

## **СИНТЕЗ ЭПИФИЗАРНЫХ ПРОДУКТОВ**

Иннервация эпифиза обладает некоторыми уникальными особенностями. Она почти целиком представлена автономными постганглионарными волокнами, берущими начало в верхнем шейном ганглии. Эти волокна образуют синапсы на паренхиматозных клетках эпифиза. Считается, что афферентные волокна к верхнему шейному ганглию берут начало либо из нижнего акцессорного зрительного тракта, либо из системы ретиногипоталамических связей. В симпатических нервных окончаниях эпифиза присутствует норадреналин, а, кроме того, как в этих окончаниях, так и в пинеалоцитах, обнаружен серотонин. Он служит предшественником одного из эпифизарных «гормонов» мелатонина. Пинеалоциты захватывают триптофан, превращая его в 5-окситриптофан и затем в серотонин. Превращение серотонина в мелатонин требует двух ферментативных этапов; на первом из них участвует серотонин-N-ацетилтрансфераза, которая превращает серотонин в N-ацетил-серотонин, а на втором — оксииндол-O-метилтрансфераза (ОИОМТ), которая переносит метильную группу на N-ацетилсеротонин, образуя мелатонин. Активность ОИОМТ сконцентрирована в основном в эпифизе, хотя

ее присутствие обнаружено и в других органах, таких, как сетчатка и гардерианова железа – небольшое образование в глазнице человека.

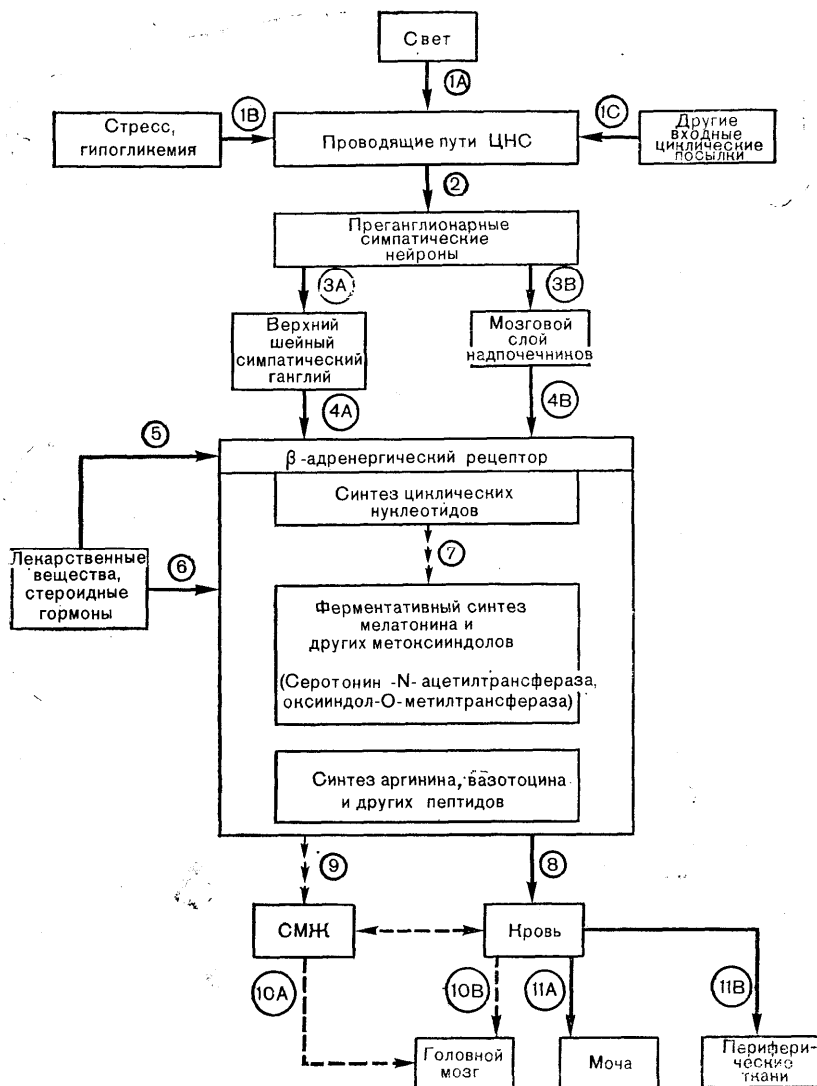
Концентрация серотонина, мелатонина, серотонин-N-ацетилтрансферазы и ОИОМТ в эпифизе подвержена циркадным колебаниям. У крыс максимальный уровень серотонина и обоих ферментов достигается в светлое дневное время и резко снижается вскоре после наступления темноты, когда концентрация мелатонина, низкая в светлое время суток, начинает повышаться [61].

Связь освещения, симпатической нервной системы и эпифизарных индолов и гормонов представлена на рис. 6–9 [62]. Отсутствие света (темнота) повышает постганглионарную симпатическую активность и тем самым высвобождает норадреналин из окончаний на эпифизарных клетках. Возникающая при этом активация аденилатциклазы пинеалоцитов приводит к повышению активности триптофангидроксилазы (превращающей триптофан в 5-окситриптофан), серотонин-N-ацетилтрансферазы и ОИОМТ, что обуславливает снижение концентрации серотонина и увеличение концентрации мелатонина. При воздействии света наблюдается противоположный эффект. Как показано на рисунке, другие воздействия, активирующие симпатическую нервную систему, могут преодолеть ингибирующее влияние освещения. Инсулиновая гипогликемия или иммобилизационный стресс приводят к повышению активности ферментов эпифиза.

Циркадные колебания концентрации мелатонина в плазме и моче отражают колебания его содержания в эпифизе. Интересно, что как у крыс, которые являются ночными животными, так и у человека, организм которого активен преимущественно днем, максимального значения концентрация мелатонина достигает в темное время суток. У эпифизэктомированных крыс концентрация мелатонина в плазме и моче резко снижается, но все еще поддается определению; при этом суточные колебания этих концентраций исчезают. Уровень мелатонина может зависеть и от фазы менструального цикла, будучи наибольшим в период менструаций и наименьшим в период максимального выброса ЛГ.

Описаны и другие эпифизарные гормоны, кроме мелатонина-K ним относятся другие метоксииндолы, аргинин-вазотоцин и, возможно, ГнРГ, ТРГ и ренин. Следует отметить, что синтез этих соединений в эпифизе еще не доказан. Вполне может быть, что существуют и дополнительные эпифизарные гормоны, определяющие некоторые непонятные

эффекты эпифизэктомии и экстрактов эпифиза на эндокринную функцию. Эпифизэктомия у экспериментальных животных приводит к появлению признаков стимуляции системы гипофиз-половые железы как у самок, так и у самцов,



**Рис. 6—9. Диаграмма факторов, контролирующих секрецию эпифизарного гормона и поступление его (или их) к органам-мишеням.** Главным входным фактором, контролирующим синтез мелатонина в эпифизе, является норадреналин, высвобождаемый постганглионарными симпатическими нервами (3А, 4А). Высвобождение норадреналина тормозится в условиях освещения (влияние света передается через сетчатку и аксессуарный зрительный тракт) и может увеличиваться при стрессе (1В), вызывающем генерализованную активацию симпатoadrenalовой системы; последнее влияет на эпифиз и через высвобождаемый в кровь адреналин (3В, 4В). В отсутствие циклических изменений освещенности окружающей среды (например, при длительном содержании животных в темноте) синтез и

секреция мелатонина сохраняют циркадную ритмичность, что требует интактности симпатических нервов эпифиза (3А, 4А): следовательно, состояние симпатических нервов может определяться и другими входными циклическими посылками (1С), имеющими, вероятно, эндогенное происхождение (т. е. возникающими в головном мозге). Высвобождаемые норадреналин и адреналин действуют через  $\alpha$ -адренергические рецепторы на поверхности эпифизарных клеток (4А, 4В), активируя аденилатциклазу и повышая тем самым уровень цАМФ в эпифизе; это вещество может опосредовать симпатический нервный контроль ферментов, катализирующих биосинтез мелатонина. Препараты, прямо или опосредованно активирующие рецепторы норадреналина (например, L-ДОФА), также могут ускорять биосинтез мелатонина. Кроме того, его продукция может изменяться под влиянием эстрогенов и близких стероидных гормонов, механизм действия которых не до конца ясен.

Считается, что кроме мелатонина гормональной активностью обладают еще две группы эпифизарных продуктов: другие метоксииндолы, такие, как 5-метокситриптофол, и пептиды, такие, как 8-аргининвазотоцин. О регуляции синтеза пептидов эпифиза ничего не известно.

У человека и теленка концентрация мелатонина в спинномозговой жидкости (СМЖ) выше, чем одновременное содержание его в крови; следовательно, гормон может секретироваться прямо в СМЖ, а не в кровоток. Главный объект его действия расположен в головном мозге (10А, 10В), но он может непосредственно влиять также на гипофиз и другие периферические органы (11В). У всех до сих пор изученных видов уровни мелатонина в СМЖ, крови и моче обнаруживают параллельные суточные колебания с максимумом в темные часы. ("Wurtinan R. «Г., Mosko-witz M. A., The pineal organ. — N. Engl. J. Med., 1977, 296, 1329).

Эпифизэктомия в препубертатном возрасте приводит к преждевременному половому созреванию, а в гипофизе эпифизэктомированных животных обнаружено повышение количества ЛГ и ФСГ. У таких животных отмечалось и увеличение массы щитовидной железы, захвата  $^{131}\text{I}$  и секреции тиреоидных гормонов, а также появление признаков активации коры надпочечников, что проявлялось увеличением их массы и ускорением секреции гормонов (альдостерона, кортикостерона).

Введение мелатонина купирует многие, но не все эти эффекты.

Острое внутрижелудочковое введение мелатонина крысам снижает концентрацию кортикостерона в крови, а инъекция вазотоцина в III желудочек мозга кошек тормозит выделение кортикотропин-рилизинг фактора, предположительно, серотонинергическим механизмом.

Место приложения действия мелатонина, определяющее его эффекты, изучалось в основном в половой сфере. Мелатонин тормозит реакцию гипофизарного ЛГ на ГнРГ как *in vivo*, так и *in vitro*. Считают, что он подавляет функцию половых желез, действуя на ГнРГ в ЦНС. Показано, что внутрибрюшинное введение мелатонина повышает концентрацию серотонина в мозге, причем установлено также поглощение мелатонина ЦНС. Неясно, является ли это физиологическим или фармакологическим эффектом. К другим доказательствам влияния мелатонина на ЦНС относятся данные о том, что у кошек он вызывает характерные для определенных стадий сна сдвиги на ЭЭГ, причем сообщалось, что у кошек и человека он оказывает седативное действие и иногда даже вызывает сон. Мелатонин обнаружен в СМЖ, где его концентрация в равнозначных условиях превышает таковую в периферической крови. Это указывает (хотя и не доказывает) на возможность секреции мелатонина эпифизом непосредственно в СМЖ.

В определенных условиях у животных некоторых видов наблюдали и стимулирующее половые железы действие мелатонина. Роль мелатонина в регуляции функции половых желез у человека изучена недостаточно. Не следует считать, будто все эффекты эпифизэктомии опосредуются выпадением секреции мелатонина, поскольку, как уже отмечалось, в эпифизе присутствуют другие вещества, которые могут обладать свойствами гормонов.

## **ЭНДОКРИННЫЕ РИТМЫ И НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ**

К настоящему времени стало очевидным, что у представителей всех ступеней эволюционной лестницы существуют ритмические изменения многих компонентов организма. Генез, взаимоотношения и биологическое значение таких ритмов служат предметом предположений. Частотные характеристики этих ритмов широко варьируют. В основном они подразделяются на суточные, сезонные и годовые. Ритмы, имеющие приблизительно 24-часовую периодичность, называются циркадными. Ультрациркадными называют ритмы с периодами менее 24 ч, а инфрациркадными – с периодами, превы-

шающими 24 ч. Считается, что эти ритмы могут быть либо эндогенными (возникающими внутри организма), либо экзогенными (зависящими от ритмических изменений окружающей среды). Некоторые эндогенные ритмы могут быть синхронными периодическим колебаниям влияний внешней среды («синхронизаторы»). Такие «синхронизаторы» могут быть связаны с приливами и отливами, изменениями дневной и ночной освещенности или фазами луны. Циркадные ритмы проявляются при «синхронизаторах» с 24-часовой периодичностью. Если организм экранировать от соответствующих колебаний среды, то его эндогенные ритмы приобретают тенденцию к разбалансировке, т. е. их периодичность может отклоняться от периодичности изменений среды, определяющих 24-часовой ритм, почти на 3 ч.

Среди компонентов организма человека, подвергающихся периодическим изменениям, наиболее исследована именно эндокринная система. Хотя имеются доказательства периодичности функционирования на клеточном и органном уровне, но существует много данных об иерархии ритмов, причем показано, что ритмы могут «запускаться» и поддерживаться ЦНС через недостаточно выясненные анатомические и биологические пути. Циркадная периодичность нервной функции показана на клетках изолированных ганглиев; установлены также циркадные ритмы в реакции на сенсорные воздействия, равно как и в реакции определенных нейронов на метаболические стимулы. Собственная циркадная периодичность активности нейрональных клеток может совпадать с таковой других клеток тела. Однако в силу присущей им иерархической роли, нейроны модулируют более древние колебательные функции. Вполне может быть, что у животных разных видов ритмическую деятельность определяют разные области нервной системы. Хотя у воробьев эпифизэктомия приводит к исчезновению ритма локомоторной активности, у крыс этого не происходит. Считается, что эпифиз может выступать в роли нейроэндокринного датчика, реагирующего на световой сигнал секрецией группы гормонов, которые влияют затем на другие центры, медирующие или синхронизирующие другие биологические ритмы. Где находятся эти центры – область предположений.

В качестве «главных часов» для многих ритмов организма могло бы выступать супрахиазматическое ядро. Повреждение этой области снимает у крыс циркадную ритмичность двигательной активности и питьевого поведения, цикличность эструса и циркадную периодичность концентрации кортикостероидов в плазме. Наиболее веские доказательства



контроля со стороны ЦНС за циркадными эндокринными ритмами имеются в отношении гипофизарно-адреналовой системы. Установлена нейротрансмиттерная регуляция секреции АКТГ. Деафферентация гипоталамуса, повреждение супрахиазматического ядра (как уже отмечалось) или введение средств, предположительно меняющих содержание нейротрансмиттеров в ЦНС, приводит у животных к прекращению циркадных колебаний концентрации в плазме как АКТГ, так и кортикостероидов. Содержание центральных нейротрансмиттеров, участвующих в регуляции секреции АКТГ, само подвержено циркадным колебаниям. Больные с поражением гипоталамо-лимбической области обнаруживают нарушенную периодичность концентрации кортикостероидов в плазме.

Гипофизарно-адреналовой системе присуща эндогенная периодичность функционирования. Современные данные указывают на то, что синхронизация этой периодичности с циркадным ритмом осуществляется с помощью механизмов, принимающих участие в формировании цикла сон-бодрствование, а не свет-темнота и, вероятно, также с помощью механизмов формирования пищевого цикла. Фазовые сдвиги ритма функционирования надпочечников возникают не тотчас же после фазовых сдвигов в циклах свет-темнота или сон-бодрствование. Разрыв во времени синхронизации этих ритмов варьирует, но обычно составляет приблизительно 7 сут. Это отличается от того, что наблюдается в отношении других гормональных циркадных ритмов, таких, как ритм секреции гормона роста, пролактина и пубертатного выброса ЛГ, которые связаны со сном. Максимальный уровень каждого из этих гормонов достигается через свой собственный промежуток времени после наступления сна. Сдвиг времени сна немедленно сдвигает и время регистрации максимальной концентрации этих гормонов, причем временной промежуток между наступлением сна и появлением пикового значения концентрации каждого из них сохраняется. Как уже отмечалось, концентрация ЛГ характеризуется циркадной периодичностью только в пубертатный период. Отсутствуют доказательства существования циркадного ритма уровня ЛГ в плазме ни до этого периода, ни у взрослых. Несмотря на это, однако, надежно установлено, что у мужчин имеется циркадный ритм уровня тестостерона в плазме, характеризующийся, правда, низким размахом колебаний; существование такого ритма в отношении секреции половых гормонов у женщин не показано. На рис. 6-10 изображена периодичность колебаний содержания в плазме 9 гормонов. Остается выяснить, действительно ли существуют эндокринные ритмы только двух типов - цир-

кадные и зависящие исключительно от сна, или между этими двумя крайностями имеются постепенные переходы.

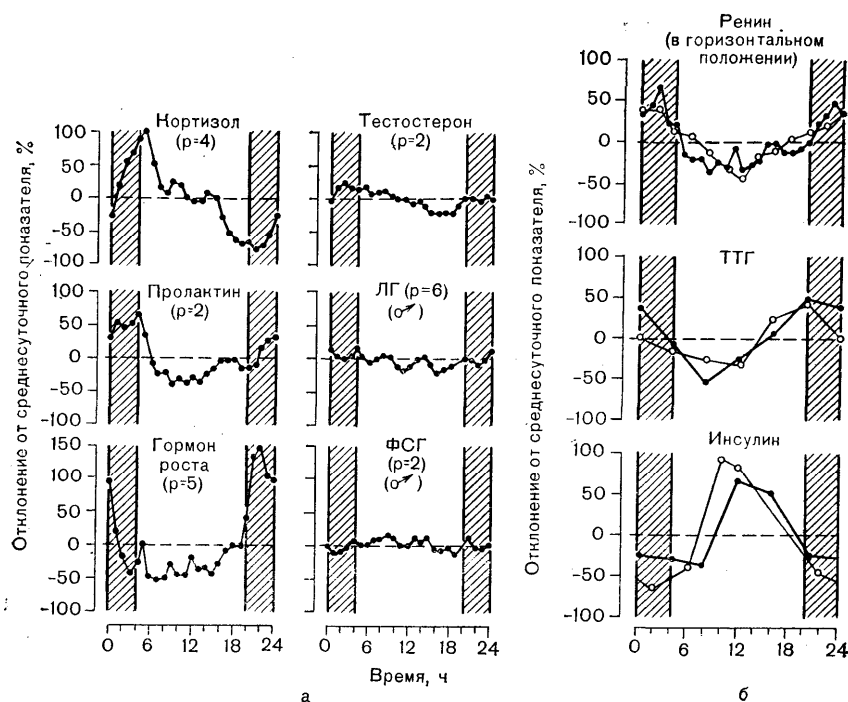


Рис. 6—10. Циркадные ритмы содержания нескольких гормонов в плазме человека. Заштрихованные области — примерное время сна. а — средние показатели для указанного числа наблюдений (p) при отборе проб не реже, чем с часовыми интервалами; б — средние индивидуальные показатели у разных лиц (Krieger D. T., Aschoff J., Biological rhythms. — In: De Groot et al. (eds.). Textbook of Endocrinology. — New York, Grune a. Strattam, 1979).

Наиболее отчетливым инфрациркадным ритмом у человека является менструальный цикл. У женщин описана также циркадная периодичность поведения, сенсорных восприятия и сексуальной восприимчивости, что указывает на связь этой периодичности с характером колебаний гормональной секреции.

Помимо циркадной ритмичности эндокринных функций в отношении них отмечен и ультрациркадный ритм. Существует, по-видимому, приблизительно 90-минутный цикл в отношении фазы быстрого движения глаз на ЭЭГ, регистрируемой в период сна, а также двигательной и жевательной активности. Сходные колебания могут наблюдаться и в отношении так называемой эпизодической секреции гормонов. Пока отсутству-

ют убедительные доказательства периодичности такой эпизодической секреции и все еще не исключена возможность, что она имеет случайное распределение. В отношении ЛГ, по-видимому, все же существует ритмический процесс, определяющий эти колебания, со средним интервалом между эпизодами примерно в 150 мин. Описана и эпизодическая секреция кортикостероидов; в одном случае наблюдалась корреляция между соответствующими эпизодами и сроками приема пищи на протяжении дня. Физиологическая основа и значение такой эпизодической секреции по большей части неизвестны. Неизвестно также, имеет ли эта периодичность нервный или гипофизарный генез. У 3 из 5 овариэктомированных обезьян, у которых перерезали ножку гипофиза и в воротную вену гипофиза с постоянной скоростью вводили ГнРГ, наблюдались признаки эпизодической секреции ЛГ.

Одной из отличительных особенностей некоторых эндокринных заболеваний является отсутствие нормальной периодичности секреции гормонов. Это справедливо в отношении АКТГ и кортизола при болезни и синдроме Кушинга и для концентрации гормона роста в плазме при акромегалии. Такие наблюдения наряду с другими признаками нарушения регуляции гормональной секреции со стороны ЦНС при этих заболеваниях позволили предположить, что в основе их возникновения (и развития в конечном счете гиперплазии или даже аденоматоза) лежат функциональные сдвиги в ЦНС, связанные, вероятно, с изменением действия или содержания нейротрансмиттеров. При синдроме Штейна–Левенталя наблюдается стабильно высокий уровень ЛГ с отсутствием его максимального повышения в середине лютеальной фазы и ановуляцией, что напоминает состояние неонатально андрогенизированных крыс-самок. Считается, что в основе этого заболевания лежит «маскулинизация» гипоталамуса, приводящая к постоянной, а не циклической секреции ЛГ.

Более глубокое понимание основы таких гормональных ритмов могло бы создать предпосылки к успешной нейрофармакологической терапии соответствующих заболеваний, характеризующихся нарушением ритмичности секреции гормонов.

## **Глава 7. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА**

*Л. А. ФРОМЕН (L. A. FROHMAN)*

## ГИПОФИЗ

### АНАТОМИЯ

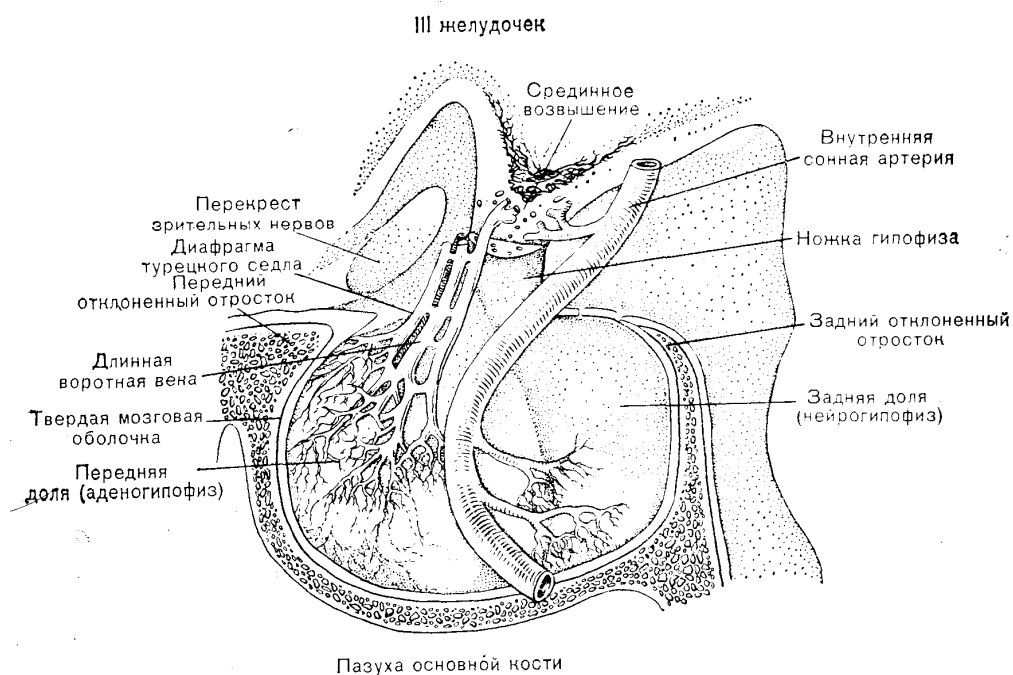
Гипофиз располагается в основании черепа в седловидной костной полости, называемой турецким седлом, которая является частью основной кости. Передний отдел седла состоит из лежащего по средней линии бугорка седла и передних отклоненных отростков, являющихся задними проекциями крыльев основной кости. Сзади седло ограничено спинкой седла,, боковые углы которого образуют задние отклоненные отростки. Крыша седла образована утолщением выпячиванием твердой мозговой оболочки — диафрагмой седла, прикрепляющейся к отклоненным отросткам. Наружный слой твердой мозговой оболочки входит внутрь седла, образуя надкостницу гипофизарной ямки. Через отверстие в этой мембране, которая может быть сплошной или решетчатой, проходит ножка гипофиза с сопутствующими кровеносными сосудами (рис. 7–1).

Форма гипофиза варьирует от яйцевидной, когда поперечный диаметр превышает продольный, до полностью сферической. Конфигурация гипофиза определяется формой турецкого седла, что в придает размерам железы некоторую вариабельность. Отмечена также зависимость строения турецкого седла от возраста и пола. В связи с этим нередко принимаемые за норму размеры его 10x13x6 мм следует считать как средние. По рентгенологическим данным, средний объем гипофиза составляет около 600 мм<sup>3</sup>, хотя эта величина может существенно колебаться [1]. Масса гипофиза варьирует от 0,5 до 0,7 г, причем у женщин она несколько больше, чем у мужчин. Во время беременности масса передней доли гипофиза, обычно составляющая 75% от массы всей железы, может увеличиваться вдвое.

### КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ И ИННЕРВАЦИЯ

Современные исследования с использованием сканирующей электронной микроскопии коррозионных препаратов сосудов наряду с прямыми наблюдениями за направлением кровотока по сосудам воротной системы и определением концентрации гипофизарных гормонов в них привели к пересмотру прежних представлений о кровоснабжении гипофиза. Гипофиз получает артериальную кровь из внутренних сонных артерий через анастомозирующую сеть ветвей виллизиева круга (артериальный круг большого мозга) и верхние средние и нижние арте-

рии гипофиза (рис. 7–2). Эта сеть сосудов формирует уникальное воротное кровообращение, связывающее срединное возвышение и гипофиз. Ветви первых трех сосудов, анастомозируя друг с другом, образуют капиллярные петли (наружное сплетение) на внешней части срединного возвышения (воронка) и верхней части ножки гипофиза. Эти петли вместе с капиллярами из внутренних слоев срединного возвышения (внутреннее сплетение) переходят в несколько длинных воротных сосудов, которые пересекают ножку гипофиза, главным образом по ее передней поверхности и оканчиваются плотной сетью синусоидальных капилляров в передней доле гипофиза. Средние и нижние артерии гипофиза, обеспечивающие кровоснабжение ножки гипофиза и задней его доли, не проникают по пути в вещество передней доли. Таким образом, передняя доля гипофиза, очевидно, не имеет прямого артериального кровоснабжения, а вся артериальная кровь вначале проходит через сплетение воротных сосудов [2].



Рис, 7—1. Схематическое изображение расположения гипофиза человека по отношению к окружающим структурам. Подробное описание в тексте.

Венозный отток из гипофиза может происходить по нескольким путям. Редкие латеральные вены, по-видимому, не играют существенной роли в дренировании передней доли гипофиза. Другие вены сливаются с венами заднего гипофиза и направляются в пещеристый синус. Они, однако, имеют не-

достаточные размеры, чтобы обеспечить отток всей крови, поступающей в гипофиз. Венозная кровь переднего гипофиза поступает в капиллярное русло заднего гипофиза, которое соединяется как с длинными, так и с короткими воротными сосудами на задней части ножки гипофиза. В этих сосудах наблюдается ретроградный кровоток из заднего гипофиза в срединное возвышение, а концентрация гормонов передней доли гипофиза намного превышает их уровень в системной циркуляции. Таким образом, большая доля венозного оттока из аденогипофиза направляется, по-видимому, обратно в мозг по сосудам, идущим вдоль ножки гипофиза.

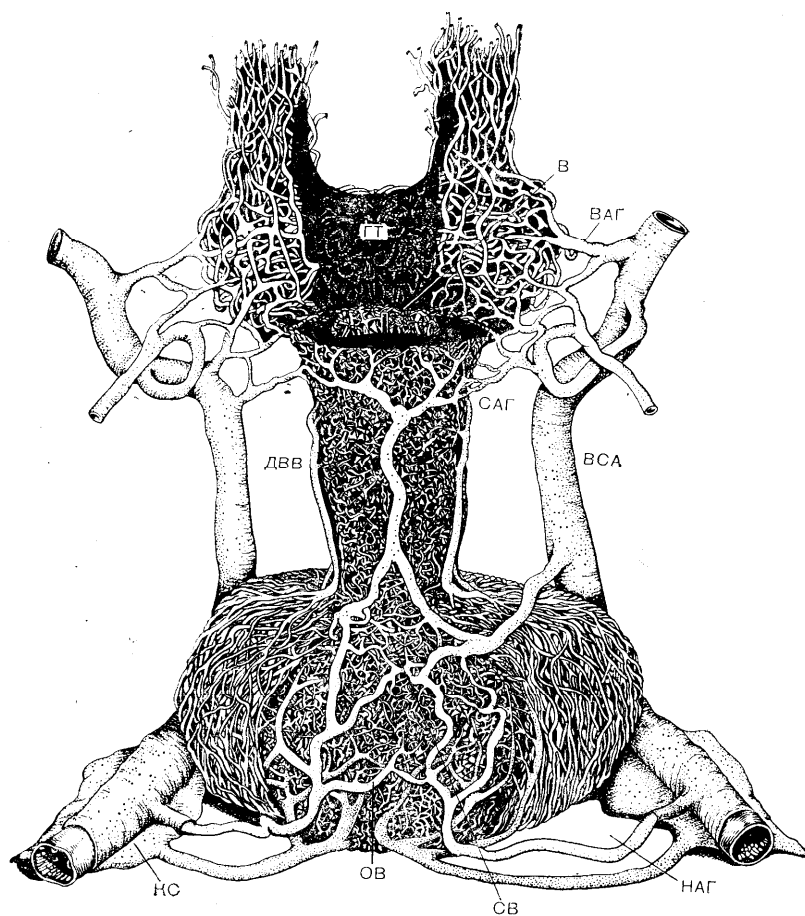


Рис. 7—2. Васкуляризация гипофиза обезьяны-резус (вид сзади), реконструированная по фотографиям коррозионных препаратов после внутривенного введения метил-метакрилата.

В — воронка: СВ — стемель воронки: ОВ — отросток воронки- ГТ — гипоталамус-ВАГ — верхние артерии гипофиза; САГ — средняя артерия гипофиза- НАГ нижняя артерия гипофиза: ВСА — внутренняя сонная артерия, ДВВ — длинная воротная вена: КС — кавернозный синус. Можно видеть отсутствие прямого артеоиального кровоснабжения передней доли гипофиза и скуд-

## ный венозный отток (только через ножку гипофиза (стебель воронки))

Кровоток, направленный из гипоталамуса в гипофиз, является основой воротно-сосудистой хемотрансмиттерной гипотезы гипоталамической регуляции функций передней доли гипофиза (см. главу 6). Ретроградный кровоток обеспечивает вероятный путь замыкания обратной гормональной связи переднего гипофиза с гипоталамусом. Кровоток в переднем гипофизе составляет 0,8 мл/г в 1 мин, что превышает кровоток во всех тканях млекопитающих.

Иннервация переднего гипофиза крайне скудна и представлена почти исключительно постганглионарными симпатическими волокнами, сопровождающими разветвления артериол и оканчивающимися на кровеносных сосудах. Однако существует мало доказательств изменения скорости кровотока в гипофизе при изменениях активности симпатической нервной системы. Описаны также нервные связи между задней и передней долями гипофиза, хотя их функция неизвестна.

## **ЭМБРИОЛОГИЯ**

Анализ эмбриогенеза гипофиза во многом способствует пониманию анатомического распределения в нем клеток разного типа, развития различных врожденных аномалий, а также образования и направления роста гипофизарных опухолей. Железистая часть гипофиза — аденогипофиз — образуется из кармана Ратке, представляющего собой впячивание эктодермы верхнего отдела глотки, который в конце концов соединяется с выбуханием области III желудочка промежуточного мозга развивающегося эмбриона. Эта часть промежуточного мозга дифференцируется в нейрогипофиз или заднюю долю гипофиза. Тот участок кармана Ратке, который не контактирует с промежуточным мозгом, увеличивается, образуя переднюю долю гипофиза. На ранних стадиях развития два латеральных выроста ткани из передних долей сливаются по средней линии и распространяются вдоль ножки гипофиза. У животных некоторых видов эта структура, называемая туберальной частью, образует полный окружающий ножку чехол, но у человека она ограничена группой клеток, располагающихся вдоль передней области ножки гипофиза. Та часть кармана Ратке, которая непосредственно контактирует с нейрогипофизом, развивается менее интенсивно, чем противоположная стенка

кармана, и образует промежуточную долю. У животных некоторых видов, например у крыс, эта доля и в зрелом возрасте сохраняется в виде отдельного анатомического образования, которое легко распознать. У человека же клетки промежуточной доли смешиваются с клетками передней доли и образуют объединенную структуру, называемую дистальной частью.

Клетки промежуточной доли, развиваясь, приобретают способность секретировать кортикотропин (АКТГ), меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), липотропин и эндорфины, тогда как клетки передней доли начинают секретировать гормон роста (СТГ), пролактин, АКТГ, тиротропный (ТТГ), лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны. Недавно полученные при микрохирургическом удалении опухолей гипофиза данные свидетельствуют о том, что эмбриогенез клеток, вовлеченных в патологический процесс, в определенной степени позволяет предвидеть локализацию гормонально активных опухолей.

У человека полость кармана Ратке облитерируется, заполняясь развивающимся гипофизом. На границе нейрогипофиза могут сохраняться остатки этой полости в виде щели или небольших заполненных коллоидом кист, которые у детей выражены четче, чем у взрослых. Уже на очень ранней стадии развития вращение мезенхимы, образующей основную кость, нарушает контакт кармана Ратке с передней частью глотки. Однако даже у взрослых в основной кости или вблизи нее может сохраняться несколько клеток нижней части кармана, которые образуют так называемый глоточный гипофиз. Эти клетки содержат секреторные гранулы, в которых присутствуют по крайней мере СТГ и пролактин, причем не исключено, что в условиях удаления или разрушения дистальной части данная структура может обнаруживать заметную эндокринную функцию.

Закладка гипофиза у плода человека впервые выявляется на 4–5-й неделе беременности, причем его клеточная дифференцировка происходит очень быстро; базофильные клетки появляются на 7-й, а ацидофильные—на 9–10-й неделе. Дифференцируется и гипоталамус, где на 13-й неделе удается наблюдать флуоресценцию моноаминов в срединном возвышении, а вскоре развивается первичное сплетение воротных сосудов. К 20-й неделе гипоталамо-гипофизарная ось выглядит уже вполне зрелой.

Секреторные гранулы в гипофизе плода удавалось наблюдать уже в конце I триместра беременности, а уже на 7-й



неделе иммунохимически определяются гормоны гипофиза. Имеются убедительные данные (закрывающиеся главным образом в снижении массы надпочечников у анэнцефалов и деформации гениталий в связи с избыточной секрецией АКТГ и надпочечниковых андрогенов при аденогенитальном синдроме) о значении секреции гормонов передней доли гипофиза и ее регуляции со стороны ЦНС на ранних стадиях внутриутробного развития. Однако истинное функциональное созревание – это постепенно развивающийся феномен, причем многие аспекты регуляции по принципу обратной связи формируются только на протяжении постнатальной жизни.

## **ТИПЫ КЛЕТОК**

Передний гипофиз состоит из клеток разных типов, в каждом из которых происходит преимущественный синтез, накопление и секреция особого гормона (гормонов). За последнее десятилетие широкое применение новых гистохимических реакций, электронной микроскопии и, что более важно, иммуноцитохимических методов исследования в корне изменило методы идентификации клеток передней доли гипофиза. Классические способы окраски, применявшиеся в течение многих лет, позволили выделить три типа клеток: ацидофильные, базофильные и хромофобные. Применение гистохимических красителей обнаружило глпкопротеиновую природу продуктов базофильных клеток, а комбинация методов позволила установить, что как базофилы, так и ацидофилы бывают клетками различных типов [4]. Было выделено не только два типа ацидофильных клеток, секретирующих СТГ и пролактин, но и несколько типов базофильных клеток. Считается, что бета<sub>1</sub>- и бета<sub>2</sub>-клетки секретируют ТТГ и АКТГ, а дельта<sub>1</sub>- и дельта<sub>2</sub>-клетки – ЛГ и ФСГ. Описаны также дельта<sub>3</sub>-клетки, но их функция неизвестна, и они могли бы являться стволовыми. Baker [5] тщательно сравнил методики, применяемые для морфологической характеристики клеток передней доли гипофиза. Однако с расширением использования комплексных гистохимических методов окрашивания применение букв греческого алфавита для обозначения разных типов клеток все более запутывало картину и в настоящее время не практикуется.

К другим недостаткам обычной световой микроскопии относится то, что с ее помощью часто бывает невозможно провести различия между неоднотипными хромофобными клетками, на долю которых приходится более половины клеток переднего гипофиза. Так, при световой микроскопии очень трудно

отличить кортикотропин-секретирующие клетки, гранулы которых слишком малы и рассеяны, чтобы их можно было увидеть, от клеток других типов, находящихся в состоянии активной секреции, когда они становятся дегранулированными. С помощью же электронной микроскопии удалось показать, что: 1 – секреторные гранулы и структура некоторых клеточных органелл, особенно эргастоплазмы, в клетках разного типа сильно варьируют; 2 – размеры секреторных гранул в клетках каждого типа могут существенно меняться в зависимости от функционального состояния клетки. Другим способом идентификации разных типов клеток явилась иммуноцитохимия с помощью антител, меченных пероксидазой, причем использование этого способа ограничивается только специфичностью применяемых антисывороток. Так, с помощью антисыворотки к лютеинизирующему гормону человека можно и не найти различий между гонадотрофами и тиротрофами, поскольку все три гликопротеиновых гормона обладают общей  $\alpha$ -субъединицей (см. следующий раздел); в то же время антисыворотка к  $\beta$ -субъединице ЛГ должна быть специфичной именно для гонадотрофов, так как  $\beta$ -субъединица ТТГ химически отличается от нее. К сожалению, функциональная морфология и иммуноцитохимия клеток не всегда совпадают, что порождает некоторую неопределенность в отношении надежности предложенных ранее классификаций, основанных на морфологических признаках. Далее приводится характеристика каждого из известных типов клеток в передней доле гипофиза.

### **Соматотрофы: клетки, секретирующие гормон роста**

На обычных препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином соматотрофы выглядят ацидофильными клетками, а при окраске крезазановым методом Ромейса они приобретают красный цвет. Секреция СТГ этими клетками впервые была заподозрена на том основании, что они преобладают в аденомах гипофиза у больных с акромегалией. Присутствие в них СТГ было подтверждено иммунофлуоресцентными и иммуноцитохимическими методами, а при электронной микроскопии в них обнаружили гранулы диаметром примерно 300–400 нм. Соматотрофы располагаются в основном в латеральных частях передней доли гипофиза.

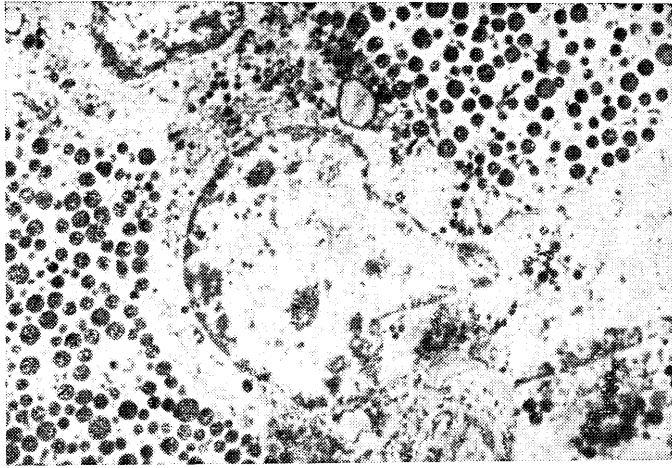


Рис. 7—3. Иммуногистохимическое окрашивание лактотрофов здорового человека с применением антисыворотки к пролактину человека. Пролактиновые гранулы небольшого размера (средний диаметр 185 нм), которые кажутся черными, отличаются от неокрашенных гранул в правом верхнем и левом нижнем участках поля зрения. На врезке можно видеть, что иммунохимическая (пероксидаза-антипероксидаза) окраска выявляет лишь мелкие гранулы; остальные окрашиваются только тетраоксиомом (любезно предоставлено Т. Duello, Университет штата Колорадо).

### **Лактотрофы: пролактинсекретирующие клетки**

Лактотрофы формируют второй тип ацидофильных клеток. Их можно отличить от соматотрофов по неравномерной и грубой зернистости, видимой под световым микроскопом, иному окрашиванию при использовании крезазановой методики и сродству к эритрозину красному при тетрахромовом методе окраски. Иммунологические методы с применением антисыворотки к пролактину человека подтвердили присутствие пролактина в секреторных гранулах, которые при электронной микроскопии имеют меньшие размеры, чем гранулы соматотрофов (рис. 7—3). Лактотрофы располагаются в латеральной части передней доли гипофиза, обычно периферичнее соматотрофов. У беременных и плода процент лактотрофов увеличивается, что отражает эффекты повышенного уровня эстрогенов. Увеличение размеров гипофиза при беременности практически целиком обусловлено пролиферацией лактотрофов.

### **Тиротрофы: ТТГ-секретирующие клетки**

Эти клетки, интенсивно воспринимающие базофильную окраску и имеющие форму многогранника, локализуются преимущественно вокруг переднего края гипофиза вблизи средней линии, хотя могут обнаруживаться и в более глубоких слоях железы. Секреторные гранулы тиротрофов имеют меньшие размеры, чем гранулы сомато- и лактотрофов (диаметр их составляет 50–100 нм), и большую неоднородность в отношении плотности [7]. В условиях нормы на долю тиротрофов приходится около 6% клеток переднего гипофиза. Однако при первичном гипотиреозе («тиропривное» состояние) эти клетки подвергаются выраженной гипертрофии, и в них возникают характерные для повышенной секреторной активности ультраструктурные изменения, в том числе расширение эндоплазматической сети и гипертрофия пластинчатого комплекса. Число секреторных гранул резко уменьшается, что указывает на снижение внутриклеточных запасов гормона. Такие гистологические особенности клеток легко различимы и обусловили появление термина «клетки тиреоидэктомин». В условиях длительной недостаточности тиреоидных гормонов может наблюдаться и неопластическая трансформация [8, 9].

### **Гонадотрофы: ЛГ- и ФСГ-секретирующие клетки**

Вначале считалось, что ЛГ и ФСГ продуцируются разными базофильными клетками. Однако в настоящее время, исходя из результатов иммуноцитохимических исследований с антисыворотками, специфичными по отношению к  $\beta$ -субъединицам разных гонадотропинов, большинство авторов полагают, что эти гормоны продуцируются одними и теми же клетками. Гонадотрофы расположены в глубине латеральной части передней доли гипофиза рядом с ацидофильными клетками. После хирургической кастрации наблюдается гиперплазия гонадотрофов и изредка формирование опухолей из них, тогда как при беременности в связи с продукцией хорионического гонадотропина число этих клеток уменьшается.

### **Кортикотрофы: АКТГ-секретирующие клетки**

По вопросу о том, секретируются ли АКТГ и МСГ одними и теми же или разными клетками, существуют большие разногласия. Эти клетки или клеточные группы вначале относили к хромофобным, но позднее было показано, что по характеру своего окрашивания они являются базофильными. С помощью антисыворотки к антигенным детерминантам АКТГ, отсутствующим в молекуле МСГ, было показано, что кортикотрофы эмбриологически происходят из промежуточной доли гипофи-

за, но чаще всего перемещаются в срединную мукоидную область передней доли. Другая группа кортикотрофов в процессе развития, по-видимому, мигрирует в те участки задней доли, которые контактируют с передней долей и туберальной частью. При ультраструктурных исследованиях обнаружили сильно варьирующие по размерам гранулы. Клетки, локализующиеся в передней доле, имеют скудную зернистость, они сравнительно плохо окрашиваются, тогда как кортикотрофы, лежащие в промежуточной и задней долях, содержат очень крупные и электронно-плотные гранулы. В настоящее время можно считать, по-видимому, что не только МСГ и АКТГ, но и  $\beta$ -эндорфин присутствуют в одних и тех же клетках; это может объяснить частую согласованность изменений уровней указанных гормонов в крови в условиях изменения функции коры надпочечников. Недавно полученные доказательства существования общего предшественника этих гормонов делают понятным их присутствие в одной и той же клетке [11].

В условиях повышенного содержания глюкокортикоидов, будь то эндо- или экзогенных, кортикотрофы дегранулируют и в них происходит гиалинизация микротрубочек, известная под названием гиалиновой дегенерации Крука. Участки отложения гиалина теряют способность связывать антитела к АКТГ. При недостаточности функции надпочечников число скудно гранулированных базофильных клеток в передней доле гипофиза увеличивается, тогда как число интенсивно окрашивающихся базофильных клеток промежуточной и задней доли уменьшается, что указывает на физиологическое значение первых (а не вторых) для секреции АКТГ.

## **Прочие типы клеток**

В зависимости от методики окрашивания число хромотрофных клеток в передней доле гипофиза, видимое под световым микроскопом, варьирует от 15 до 40%. Многие из этих клеток в зависимости от красителя напоминают либо базофилы, либо ацидофилы и получили название амфофилов. Хотя при электронной микроскопии в них может обнаруживаться небольшое число секреторных гранул, пока не удалось установить какую бы то ни было их роль в секреции гормонов. Возможно, что они представляют собой активно секреторные или даже покоящиеся дегранулированные клетки, но не исключено, что они являются недифференцированными примитивными секреторными клетками. Клетки этого типа присутствуют в гиперсекретирующих опухолях гипофиза.

Подобно этому при иммуноцитохимическом окрашивании антителами ко всем известным гипофизарным гормонам клетки аденогипофиза в значительном проценте случаев остаются неокрашенными. Некоторые из этих клеток могли бы секретировать какие-то другие, пока не охарактеризованные гипофизарные гормоны, такие, как фактор роста яичников, экзофтальмический фактор или диабетогенный полипептид.

Наконец, небольшое число клеток имеет звездчатую форму, располагается в виде структур, напоминающих примитивные фолликулы, а их отростки часто оканчиваются в периваскулярных пространствах. Секреторные гранулы в них встречаются редко, и их функция также не установлена.

**Таблица 7—1. Классификация гормонов передней доли гипофиза**

Класс	Входящие классы	Моль-эквивалентная масса	Число аминокислот	Углеводный компонент	Прочие особенности
I. Кортикотропин-липотропин	АКТГ	4500	39		Все члены класса образуются из общего предшественника 13 N-концевых аминокислот
	$\alpha$ -МСГ	1800	13		АКТГ у человека обнаруживается только во внутриутробном периоде
	$\beta$ -Липотропин	1120	91	0	
	$\beta$ -МСГ	2000	18		Содержится в составе $\beta$ -ЛПГ (аминокислоты 41—58), но у человека отсутствует

	β-Эндорфин	4000	31			С-Концевая (аминокислоты 61—91) часть β-ЛПГ
II. Гликопротеины	ЛГ	29000	α-Субъединица: 89 β-Субъединица: 115	1%		
	ФСГ	29000	α-Субъединица: 89 β-Субъединица: 115	5%		Все члены класса состоят из 2 субъединиц, причем α-субъединица идентична или почти идентична во всех гормонах, а биологическую специфичность им придает β-субъединица
	ТТГ	29000	α-Субъединица: 89 β-Субъединица: 112	1%		

Хорио ниче- ский гона- дотро- пин <sup>5</sup>	46 000	α- Субъ- еди- ница: 92 β- Субъ- еди- ница :	12% сиа- ло- вых ки- слот	
		139		

III. Со- мато- маммо- тропины	Гор- мон роста	2180 0	191	Все члены класса — одноцепочечные белки с 2—3 дисульфидными мостиками
	Прола- ктин	2250 0	198	
	Плаце- нтар- ный лакто- ген	2180 0	191	

## ГОРМОНЫ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Существует 6 гормонов передней доли гипофиза с установленной структурой, известной функцией и точными методами определения каждого из них в тканях и биологических жидкостях. Эти гормоны имеют полипептидную природу и могут быть подразделены на три основные категории, каждая из которых обладает своеобразными особенностями: семейство кортикотропина (АКТГ, МСГ, липотропин и близкие пептиды), гликопротеиновые гормоны (ЛГ, ФСГ, ТТГ и сходный с ними хорионический гонадотропин) и соматомаммотропные гормоны (СТГ, пролактин и сходный с ними плацентарный лактоген). Сравнение химических характеристик этих гормонов приведено в табл. 7—1.

## Пептиды, родственные кортикотропину

<sup>5</sup> Имеет плацентарное происхождение; приве ден здесь только для сравнения.



## Химия

Адренкортикотропный гормон (кортикотропин, АКТГ) представляет собой одноцепочечный пептид, состоящий из 39 аминокислот. У животных всех изученных до сих пор видов 24Г-концевые аминокислоты (конец молекулы, содержащий свободную аминогруппу, которая традиционно считается занимающей положение 1) одинаковы, но на С-конце (конец молекулы, содержащий свободную карбоксильную группу) имеются видовые различия, хотя, как правило, и небольшие. Биологическая активность определяется N-концевой частью, состоящей из 18 аминокислот, присутствие которых необходимо для полной биологической активности. Однако быстрое разрушение АКТГ<sub>1-18</sub> *in vivo* требует более длинной аминокислотной последовательности, а именно АКТГ<sub>1-24</sub>, чтобы обеспечить биологическую активность гормона у человека.

Часть молекулы АКТГ входит в состав близких пептидов. Два из них являются фрагментами АКТГ:  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон ( $\alpha$ -МСГ), идентичный АКТГ<sub>1-13</sub> с ацетилированным N-концом, и кортикотропинподобный пептид промежуточной доли (КПППД), идентичный АКТГ<sub>18-39</sub>. Кроме того, в состав  $\beta$ -липотропина (бета-ЛПГ) входит гептапептидная последовательность (бета-ЛПГ<sub>47-53</sub>), идентичная АКТГ<sub>4-10</sub>. Эта последовательность присутствует также в нескольких пептидах, являющихся фрагментами  $\beta$ -ЛПГ:  $\gamma$ -ЛПГ (бета-ЛПГ<sub>1-38</sub>) и  $\beta$ -МСГ (бета-ЛПГ<sub>41-58</sub>). Строение этих пептидов представлено на рис. 6–8.

У животных тех видов, у которых промежуточная доля достигает более полного развития (например, у крысы, овцы) в основном обнаруживаются  $\alpha$ -МСГ и КПППД. В гипофизе человека они выявляются только в период внутриутробной жизни, когда отчетливо представлена промежуточная доля. Гипофиз синтезирует  $\beta$ -ЛПГ, который содержит структуры  $\gamma$ -ЛПГ,  $\beta$ -МСГ и  $\beta$ -эндорфина. В гипофизе человека найдены  $\beta$ -ЛПГ,  $\gamma$ -ЛПГ и  $\beta$ -эндорфин, но  $\beta$ -МСГ до сих пор не обнаружен. Ранее высказываемые предположения о присутствии химически обособленного  $\beta$ -МСГ (содержащего 22-аминокислотную последовательность) оказались неверными и были связаны с посмертным протеолизом в ходе экстракции, применяемой для очистки этого вещества. Кроме того, было показано, что иммунологическая реактивность, приписываемая  $\beta$ -МСГ в плазме человека и определяемая обычно с помощью антител к неочищенному АКТГ, которые могут перекрестно реагировать с  $\beta$ -ЛПГ, имеет молекулярный размер, совпадающий с тако-

вым  $\beta$ -ЛПГ и/или  $\gamma$ -ЛПГ [12]. Истинный  $\beta$ -МСГ присутствует, по-видимому, только у тех видов животных, у которых существует отдельная промежуточная доля гипофиза.

## Биосинтез

Исследования биосинтеза АКТГ в интактном гипофизе крупного рогатого скота и в клетках опухоли гипофиза мыши показали, что этот гормон образуется как часть крупной молекулы предшественника с молекулярной массой около 29000 [13] (рис. 7-4). Это вещество содержит углеводный компонент [14], и небольшие колебания его молекулярной массы, наблюдаемые некоторыми исследователями, обусловлены, вероятно, различиями в содержании углевода, а не аминокислот. Присутствие углевода в молекуле предшественника АКТГ помогает понять базофильное окрашивание АКТГ-секретирующих клеток. Предшественник постепенно расщепляется, образуя молекулы в 21 000 и 4500 дальтон, причем последняя представляет собой 39-аминокислотный мономер. Недавно проведенные на бесклеточных белоксинтезирующих системах исследования показали, что соединение с молекулярной массой 29 000 дальтон служит предшественником и 91-аминокислотного  $\beta$ -ЛПГ. Таким образом, данные об идентификации АКТГ и МСГ и даже  $\beta$ -ЛПГ в одной и той же клетке с помощью иммуноцитохимических методик с антителами к непрерывающимся частям молекулы могут объясняться присутствием общего предшественника. Пока не выявлены специфические ферменты (эндопептидазы), ответственные за расщепление предшественника, вопрос о том, действительно ли все молекулы меньших размеров (т. е. рассматриваемые далее АКТГ,  $\beta$ -ЛПГ, а также эндорфины и энкефалины) присутствуют в отдельной клетке в качестве обособленных форм, может быть решен лишь гипотетически. Очевидно также, что общий гептапептид (АКТГ4-ю) должен располагаться по крайней мере в двух разных участках молекулы предшественника, поскольку последовательности АКТГ и  $\beta$ -ЛПГ не перекрываются.

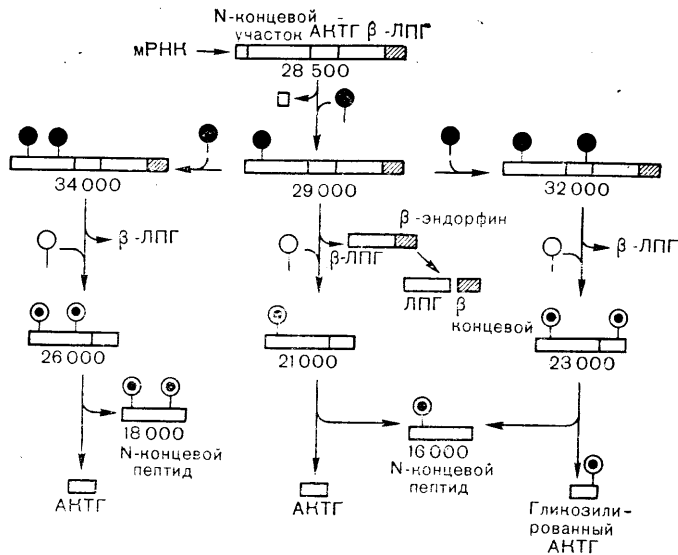


Рис. 7-4. Путь биосинтеза гормонов, родственных АКТГ и  $\beta$ -ЛПГ. Единая иРНК направляет трансляцию полипептида-предшественника, содержащего аминокислотную последовательность N-концевого фрагмента (предположительно являющегося гормоном, но функция которого пока не установлена), АКТГ,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -меланоцитстимулирующего гормона ( $\gamma$ -МСГ), кортикотропинподобного пептида промежуточной доли КПППД (АКТГ<sub>18-38</sub>),  $\beta$ -ЛПГ, метэнкефалина и  $\beta$ -эндорфина. По мере синтеза этого белка-предшественника он гликозилируется (показано черными кружками). Последовательность «сигнального пептида», необходимая для трансляции и проникновения белка-предшественника в эндоплазматический ретикулум, отщепляется. Таким образом, наиболее рано определяемая в клетке форма молекулы имеет молекулярную массу около 29000 и содержит углевод в указанных положениях. Эта молекула затем подвергается дополнительным процессам гликозилирования, которое может происходить либо на N-концевом фрагменте (левая часть рисунка), либо на ее участке, содержащем последовательность АКТГ (правая часть рисунка), образуя формы с молекулярной массой 34000 и 32000. Белые кружки обозначают последующую модификацию углеводной боковой цепи. Первый протеолитический этап включает отщепление  $\beta$ -ЛПГ от C-концевого участка предшественника;  $\beta$ -ЛПГ может затем превращаться в  $\beta$ -эндорфин. Хотя  $\beta$ -эндорфин содержит аминокислотную последовательность и мет-энкефалина, продукция этого пептида в гипофизе не показана. Протеолиз фрагментов, остающихся после отщепления  $\beta$ -ЛПГ, приводит к отщеплению N-концевого участка, молекулярная масса которого зависит от содержания в нем са-

хара, и к образованию АКТГ, который также присутствует в гликозилированной (13000 дальтон) и негликозилированной (4500 дальтон) формах [Herbert E. и соавт. — In. Martini L., Ganong F. (eds), *Frontiers in Neuroendocrinology*.—New York, Raven Press (в печати)].

## **АДРЕНКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН**

### **Действие**

Главное свое действие АКТГ оказывает на кору надпочечников, где он стимулирует секрецию глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенных стероидов. АКТГ связывается со специфическими, обладающими высоким сродством, рецепторами на мембранах клеток коры надпочечников и стимулирует стероидогенез, ускоряя превращение холестерина в прегненолон с помощью аденилатциклазного механизма. АКТГ стимулирует и синтез белка, что приводит к гипертрофии и гиперплазии клеток коры надпочечников.

### **Вненадпочечниковые эффекты**

Помимо своего влияния на надпочечники, АКТГ оказывает липолитическое действие на жировую ткань, а также гипогликемическое действие, относимое за счет прямого инсулин-высвобождающего эффекта АКТГ на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Большие дозы АКТГ стимулируют секрецию СТГ, ускоряют транспорт глюкозы и аминокислот в мышечные клетки и у гипопитуитаризированных животных препятствуют разрушению кортизола в печени, в силу чего период полужизни этого гормона в плазме увеличивается. Если не принимать во внимание больных с АКТГ-секретирующими опухолями гипофиза, очень мало вероятно, чтобы уровень АКТГ в плазме когда-либо мог оказаться достаточным для воспроизведения этих эффектов.

Давно известно влияние АКТГ на пигментацию. Поскольку АКТГ в качестве агента, вызывающего дисперсию меланина, менее эффективен, нежели  $\alpha$ -МСГ или  $\beta$ -МСГ, считалось, что он принимает относительно небольшое участие в патогенезе гиперпигментации, наблюдаемой в состояниях, характеризующихся значительной его гиперсекрецией, например при аддисоновой болезни и АКТГ-секретирующпх опухолях гипофиза (синдром Нельсона) (табл. 7—2). Однако в свете недавно

полученных данных об отсутствии у человека как  $\alpha$ -МСГ, так и  $\beta$ -МСГ роль АКТГ вполне может быть большей, чем предполагалось ранее. Действительно, даже  $\beta$ -ЛПГ может существенно усиливать пигментацию в условиях заметного повышения его уровня в крови, например при почечной недостаточности (см. далее) [15].

Таблица 7–2. Влияние АКТГ и близких пептидов на пигментацию

Гормон	Эффективность
$\alpha$ -МСГ	100
бета-МСГ	50
АКТГ	1
$\alpha$ -ЛПГ	0,5
бета-ЛПГг	0,2

## Определение

**Биологические методы.** Вначале для определения АКТГ применяли методы, предполагающие регистрацию изменений уровня кортикостерона в надпочечниках, плазме венозной крови, оттекающей от надпочечников, или плазме периферической крови у гипофизэктомированных крыс или животных с нейрофармакологической блокадой гипофиза. Чувствительность определений удалось повысить путем разработки методов *in vitro*, в которых вначале применялась инкубация V4 части надпочечников крыс, а позднее – изолированных адренкортикальных клеток в свежей культуре. Хотя последняя система в силу трудности получения все еще применяется главным образом в научно-исследовательских целях, но она достаточно чувствительна для определения тех уровней АКТГ, которые присутствуют в плазме здорового человека [16].

Поскольку в обычных условиях уровень кортизола в плазме прямо связан с уровнем АКТГ, определение кортизола служит очень удобным способом биологического тестирования АКТГ при нормальной функции коры надпочечников. С практической точки зрения, определение уровня кортизола в плаз-

ме, будь то флуорометрическим, белковосвязывающим или радиоиммунологическим методом, оказывается менее дорогим и, как правило, более легко доступным способом оценки АКТГ-функции гипофиза.

**Радиоиммунологические методы.** Метод радиоиммунологического определения АКТГ в плазме разрабатывался дольше, чем соответствующие методы для других гормонов передней доли гипофиза. Это было связано с некоторыми техническими трудностями, обусловленными низкой концентрацией АКТГ в плазме, относительно слабой антигенностью этого гормона и его подверженностью разрушению присутствующими в плазме пептидазами [17]. Кроме того, существование семейства пептидов, обладающих частичной структурной гомологией (т. е. гептапептидом), без тщательной характеристики антисыворотки и доказательства ее реакции с уникальными структурными детерминантами АКТГ оставляло открытым вопрос о специфичности метода его определения. Несмотря на все эти трудности, радиоиммунологическое определение АКТГ становится все более надежным и приносит все большую пользу в диагностике и контроле за лечением отдельных нарушений секреции этого гормона.

**Прочие методы.** Разработан радиолигандный, или радиорецепторный, метод определения АКТГ, в котором используются частично очищенные мембраны клеток коры надпочечников и чувствительность которого почти равна чувствительности радиоиммунологического метода [18]. Технические трудности этого метода препятствуют его применению для рутинных определений уровней АКТГ в плазме. Описан также изящный цитохимический метод определения АКТГ [19], основанный на регистрации денситометрических сдвигов, ферментативно сопряженных с вызываемым АКТГ снижением содержания аскорбата в срезах надпочечников морских свинок. Этот метод намного чувствительнее других, и с его помощью удается определять гормон в концентрации 5 фг/мл ( $5 \cdot 10^{-15}$  г/мл), причем он обладает и прекрасной специфичностью. Однако сложность этого метода ограничивает его применение рамками научно-исследовательских задач.

## **Уровень гормона в гипофизе и плазме**

В гипофизе человека присутствуют лишь небольшие количества АКТГ: примерно 50 ЕД, или 0,6 мг. Содержание АКТГ в плазме здорового взрослого человека колеблется от менее 10 пг/мл (нижняя граница чувствительности радиоиммунологического метода, по данным большинства лабораторий) до

50–80 пг/мл. АКТГ секретируется эпизодически и, кроме того, в соответствии с четким суточным ритмом. Наименьший уровень АКТГ в плазме регистрируется вечером (20–23 ч), а наибольший – ранним утром (5–8 ч). Динамика содержания кортизола в плазме совпадает с колебаниями уровня АКТГ, отставая от них на небольшой промежуток времени. В условиях стресса содержание АКТГ может в 10 раз превышать нормальные величины. Не вся иммунореактивность АКТГ, определяемая в плазме даже с помощью специфических антител, обусловлена мономером АКТГ. В частности, у больных со злокачественными новообразованиями выявляются формы этого гормона, имеющие большие молекулярные размеры («большой» АКТГ [20]); считают, что они являются молекулами-предшественниками.

## Метаболизм

Хотя АКТГ избирательно связывается корой надпочечников, но исчезновение основной массы гормона из циркуляции определяется другими механизмами, в том числе внутрисосудистым ферментативным разрушением. Скорость исчезновения из плазмы (период полужизни) варьирует в зависимости от того, определяют АКТГ биологическим или радиоиммунологическим методом, причем биологически активный гормон исчезает из плазмы быстрее (период полужизни 3–9 мин), чем иммунореактивный (период полужизни 7–12 мин) [21]. Учитывая скорость исчезновения, приравнявая распределение в тканях распределению во внеклеточном пространстве и принимая уровень в плазме за 25 пг/мл, можно рассчитать, что скорость секреции АКТГ составляет 25 мкг/сут, т. е. примерно 5% от его содержания в гипофизе.

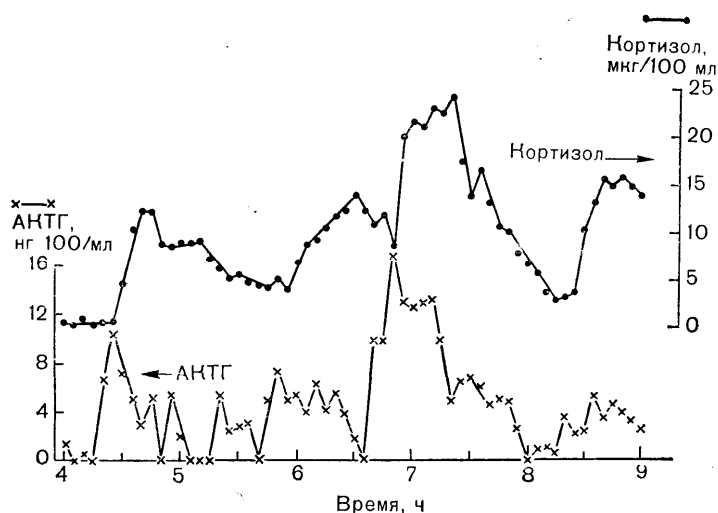


Рис. 7–5. Согласованная секреция АКТГ и кортизола в ранние утренние часы. Можно видеть, что изменения уровня кортизола в плазме следуют за изменениями уровня АКТГ с относительно коротким латентным периодом (Gallagher T. R. и соавт. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1973 **36**, 1058).

## Регуляция секреции

В регуляции секреции АКТГ существуют три основных компонента: собственная суточная ритмичность (рис. 7–5), замкнутый контур обратной связи, которая реагирует на изменение уровня кортизола в циркуляции, и «открытый контур» регуляции, связанный со множеством опосредуемых нервной системой стимулов, обычно называемых стрессорными.

АКТГ секретируется пульсирующими вспышками, что отражает характер регуляции его секреции со стороны нервной системы. Суточную ритмичность можно наблюдать в отношении секреции как АКТГ, так и кортизола, уровни которых достигают максимума примерно ко времени нормального пробуждения, а затем постепенно снижаются до минимума, регистрируемого ближе к полуночи. Извращение нормального цикла сон – бодрствование влечет за собой соответствующее изменение суточной динамики секреции АКТГ. В связи с этим чувствительность системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники к стимуляции наиболее высока поздно вечером и наиболее низка утром.

Закрытый контур обратной связи в регуляции секреции АКТГ опосредуется главным образом кортизолом, который оказывает тормозящее влияние как на ЦНС, так и на гипофиз. Стимуляция оси гипоталамус–гипофиз–надпочечник, которая возникает при снижении уровня кортизола в циркуляции, зависит как от абсолютного содержания гормона, так и от скорости его изменения. Электрофизиологические исследования, а также результаты изучения связывания кортизола свидетельствуют о вероятном существовании как гипоталамических, так и внегипоталамических мест замыкания обратной связи, в которых кортизол подавляет высвобождение кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ). Кроме того, кортизол оказывает тормозящее действие на гипофиз, подавляя реакцию кортикотрофов на КРФ. Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют сделать окончательного заключения в отношении сравнительной роли центрально-нервной и гипофи-



зарной точки приложения действия кортизола по механизму обратной связи в физиологической регуляции секреции АКТГ.

Открытый контур этой регуляции включает разнообразные стимулы, которые укладываются в понятие физического или эмоционального стресса, например, боль, лихорадку, тревогу, депрессию и гипогликемию. Входы всех этих стимулов, несомненно, различны, но все они приводят к высвобождению КРФ. Хотя ни один из подобных стимулов неспецифичен в отношении АКТГ (некоторые из них, например, приводят к секреции гормона роста и/или пролактина), но реакция АКТГ опосредуется отдельными нервными путями и часто возникают в отсутствие реакций других гипофизарных гормонов. Уровень кортизола в крови в очень слабой степени влияет на эти реакции, хотя при длительном введении больших доз глюкокортикоидов они могут оказаться подавленными. В периоды стресса часто исчезают и суточные колебания секреции АКТГ. Нейроэндокринная регуляция секреции АКТГ более подробно обсуждалась в главе 6.

## **β-ЛПГ, МСГ И РОДСТВЕННЫЕ ПЕПТИДЫ**

Накопление данных о том, что иммунореактивный β-МСГ в гипофизе и плазме человека на самом деле является не пептидом, состоящим из 22 аминокислот, как полагали ранее, а более крупной молекулой (бета-ЛПГ, гамма-ЛПГ или комбинацией того и другого), требует пересмотра представлений об уровне β-МСГ в плазме. Кроме того, применение антисывороток, реагирующих только с гамма-ЛПГ, но не с β-ЛПГ, внесло путаницу в представления о динамике секреции и этих пептидов. Современные данные [22, 23] свидетельствуют о том, что ЛПГ присутствуют в сыворотке здорового человека в концентрации от 10 до 40 пг/мл, что динамика их секреции может тестироваться с помощью тех же стимулов, которые применяются для оценки секреции АКТГ (инсулиновая гипогликемия, метопирон, вазопрессин), и что в ответ на каждый из этих стимулов АКТГ и липотропины секретуются, вероятно, в эквимольных соотношениях. Эти наблюдения могут объясняться существованием одной молекулы предшественника, содержащей в своем составе как АКТГ, так и ЛПГ, которая подвергается ферментативному расщеплению либо непосредственно перед секрецией, либо по ходу самого секреторного процесса.

При двух патологических состояниях наблюдалась диссоциация уровней АКТГ и ЛПГ. У больных, находящихся на поддерживающем гемодиализе, было обнаружено повышение уровня ЛПГ–МСГ, что коррелировало как со степенью пигментации, так и с продолжительностью диализа [15]. Эта диссоциация вполне могла бы объясняться стабильностью ЛПГ (в отличие от АКТГ) в плазме, т. е. отсутствием его внутрисосудистого ферментативного разрушения, и значительным замедлением его клиренса при хронической почечной недостаточности. Отсюда следует также, что ЛПГ оказывает, вероятно, относительно слабый тормозной (по механизму обратной связи) эффект как на собственную секрецию, так и на секрецию АКТГ. У больных с аддисоновой болезнью или синдромом Нельсона острое введение гидрокортизона снижает уровень ЛПГ в гораздо меньшей степени, чем уровень АКТГ, что опять-таки отражает различие в скоростях метаболического клиренса этих соединений [24].

## **ЭНДОРФИНЫ И ЭНКЕФАЛИНЫ**

Открытие в синапсомозге человека рецепторов, стереоспецифически связывающих опиаты, обусловило поиски «эндогенных опиатов» и привело к выделению [26] двух пептидов — лейэнкефалина и мет-энкефалина, причем структура первого из них оказалась идентичной  $\beta$ -ЛПГ<sub>61-65</sub>. Затем несколько большие по размерам пептиды, обладающие опиатной активностью, были обнаружены в гипофизе [27], в котором удалось идентифицировать три таких пептида [28, 29] —  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -эндорфины; каждый из них частично или полностью содержит С-концевую последовательность  $\beta$ -ЛПГ, начиная с 61-го остатка (см. рис. 6–8). Исходя из данных о расщеплении  $\beta$ -ЛПГ гипофизарными ферментами, этот гормон считают предшественником эндорфинов; в то же время отсутствие аналогичных ферментов в головном мозге, а также различия в анатомическом распределении эндорфинов и энкефалинов в пределах отдельных областей мозга и гипофиза не позволяют считать эндорфины предшественниками энкефалинов. В гипофизе  $\beta$ -эндорфин локализуется главным образом в клетках промежуточной доли и в меньшей степени в аденогипофизе, причем с помощью иммуногистохимических методик удалось показать его присутствие в тех же клетках, которые содержат АКТГ.

Разработаны методы радиоиммунологического определения  $\beta$ -эндорфина, в результате использования которых было

показано, что в некоторых условиях, например после введения метопирона [30], а также у больных аддисоновой болезнью и с синдромом Нельсона [31], этот пептид секретируется в кровь параллельно

## **АКТГ**

Физиологическая роль гипофизарных эндорфинов остается неясной. При системном введении в дозах, намного повышающих их эндогенный уровень, эти пептиды не оказывают анальгезирующего действия, а изменения болевой чувствительности (гипалгезия) не характерны для клинических состояний, сопровождающихся гиперсекрецией  $\beta$ -эндорфина. Не исключено, однако, что его влияние на функцию ЦНС обусловлено непосредственным попаданием в мозг по системе воротных сосудов гипофиза.

## **ПЛАЦЕНТАРНЫЙ АКТГ**

В течение многих лет считалось, что плацента секретирует гормон, обладающий АКТГ-подобной активностью. Такое допущение позволяло объяснить повышение содержания кортизола в плазме при беременности и особенно при приближении родов. Недавняя публикация [25] указывает на действительное присутствие хорионического кортикотропина в экстрактах плаценты, причем удалось показать, что он образуется в первичной культуре ткани плаценты. Такой внегипофизарный источник АКТГ, нечувствительный к нормальному механизму обратной связи, мог бы объяснять наблюдаемое при беременности повышение уровня кортизола (что в настоящее время относят за счет увеличения концентрации кортизол-связывающего глобулина), резистентное к подавляющему эффекту дексаметазона.

## **Гликопротеиновые гормоны**

### **Химия**

К гликопротеиновым гормонам гипофиза относятся тиротропный (тиротропин, ТТГ), лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны. В силу структурного и биологического сходства с ЛГ в эту группу включают и плацентарный хорионический гонадотропин (ХГ).

Гликопротеиновые гормоны состоят из двух субъединиц —  $\alpha$  и  $\beta$ , каждая из которых содержит пептидное ядро и разветвленные углеводные боковые цепи, определяющие 15–30% молекулярной массы гормона. Сахара включают фукозу, галактозу, галактоза $\alpha$ -мин, маннозу и сиаловую кислоту, присутствие которой необходимо для сохранения биологической активности гормона. Сиаловая кислота уменьшает скорость метаболизма гликопротеиновых гормонов, но, вероятно, не участвует в процессе их распознавания рецепторами клеток-мишеней.

В пределах одного вида, в том числе у человека, все Гликопротеиновые гормоны содержат одну и ту же или очень сходную  $\alpha$ -субъединицу, тогда как  $\beta$ -субъединицы этих гормонов различаются, придавая им биологическую специфичность. Однако в пределах вида существует значительная гомология и  $\beta$ -субъединиц; например, 50% аминокислот в составе бычьей  $\beta$ -субъединицы ТТГ и  $\beta$ -субъединицы ЛГ либо идентичны, либо отличаются лишь на столько, на сколько это может определяться изменением всего одной пары оснований в генетическом коде [32]; ХГ человека содержит ЛГ-бета и дополнительно 30 аминокислотных остатков на С-конце [33, 35]. Как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -субъединицы обладают и выраженной межвидовой гомологией:  $\alpha$ -субъединицы ТТГ человека и быка идентичны на 70%, а  $\beta$ -субъединицы соответствующего гормона — на 90% [36]. Не удивительно поэтому, что Гликопротеиновые гормоны не обладают видовой специфичностью и что гормоны крупного или мелкого рогатого скота проявляют биологическую активность у человека. Порознь субъединицы лишены биологической активности интактного гормона, хотя не исключено, что им присуща своя собственная активность. Биологическое действие гормона определяет именно  $\beta$ -субъединица, так как ее объединение почти с любой гомологичной или гетерологичной  $\alpha$ -субъединицей приводит к образованию гибридной молекулы, обладающей биологической активностью гормона.

Препараты ЛГ из отдельных гипофизов несколько различаются, что связано, по-видимому, с различиями углеводных компонентов (*микрөгетерогенность*). Некоторые исследователи предполагают, что характер секретлируемого гликопротеина (с различным углеводным компонентом, обуславливающим разную биологическую активность) может меняться в зависимости от эндокринной среды. Хотя и предполагалась возможность секреции измененных форм того или иного гликопротеинового гормона, но доказательства этого при любом спе-

цифическом нарушении секреции этих гормонов не получены (см. далее).

## **Биосинтез**

Считается, что линейные пептидные последовательности субъединиц гликопротеинов синтезируются отдельно, а углеводный компонент присоединяется после завершения синтеза пептидной цепи. Поскольку концентрация свободной  $\alpha$ -субъединицы в гипофизе намного превышает уровень  $\beta$ -субъединицы, полагают, что синтез гликопротеиновых гормонов регулируется главным образом на этапе синтеза  $\beta$ -субъединицы.

## **ТИРОТРОПНЫЙ ГОРМОН**

### **Действие**

Влияния ТТГ на щитовидную железу в значительной мере аналогичны таковым кортикотропина на кору надпочечников. После связывания тиротропина с рецепторами клеточной мембраны, обладающими высоким сродством, стимулируется аденилатциклаза, что приводит к повышению содержания цАМФ, ускорению транспорта йода и его связывания белком, увеличению синтеза тироглобулина и тиреоидных гормонов и усилению протеолиза тироглобулина с высвобождением тиреоидных гормонов. Кроме того, стимулируется синтез РНК и белка, что приводит к увеличению размеров и кровоснабжения щитовидной железы. Подробнее эффекты ТТГ обсуждаются в других публикациях.

### **Определение**

**Биологические методы.** Широко применяемый биологический метод Маккензи основан на регистрации высвобождения радиоактивно меченных тиреоидных гормонов щитовидной железой мыши в кровь. Хотя это весьма полезный метод и именно он позволил впервые обнаружить длительно действующий тиреоидный стимулятор (LATS или тиреоидстимулирующие иммуноглобулины), все же он относительно мало чувствителен и не дает возможности количественно оценить уровень ТТГ в плазме здорового человека. Радиолигандный метод и особенно цитохимический метод определения ТТГ обладают большей чувствительностью, позволяющей измерять количест-

во гормона в плазме, причем данные, получаемые с помощью этих методов, согласуются с результатами использования радиоиммунологического определения. Однако в силу технических трудностей цитохимическое определение в настоящее время все еще остается процедурой, применяемой только в научно-исследовательских целях.

**Радиоиммунологические методы.** Разработка специфических радиоиммунологических методов определения ТТГ позволила определять содержание гормона в плазме. Наиболее надежные антитела к ТТГ направлены к антигенным детерминантам его  $\beta$ -субъединицы и поэтому практически не дают перекрестной реакции с другими гликопротеиновыми гормонами. В настоящее время радиоиммунологический метод служит средством выбора для рутинных клинических анализов. Разработаны и радиоиммунологические методы определения свободной  $\alpha$ -субъединицы, а также ТТГ-бета, которые обнаруживают весьма незначительную перекрестную реактивность по отношению к интактному гормону, что позволяет получать данные о содержании свободных субъединиц в гипофизе и плазме.

## **Уровень гормона в гипофизе и плазме**

**Гипофиз.** Содержание ТТГ в гипофизе, судя по результатам биологических определений, составляет приблизительно 0,4 МЕ [37]. Хотя основная масса ТТГ накапливается в виде интактного гормона, в гипофизе присутствуют также свободные  $\alpha$ -субъединица и ТТГ-бета, причем концентрация первой превышает уровень второй. Обнаружение свободных субъединиц в крови больных гипотиреозом, а также их появление в ответ на введение ТРГ свидетельствует о присутствии в тиротрофах по крайней мере некоторого количества свободной  $\alpha$ -субъединицы; остальное ее количество локализуется в гонадотрофах [37, 38].

**Плазма.** По мере повышения сродства и специфичности антисывороток к гормону приходилось неоднократно пересматривать данные о содержании иммунореактивного ТТГ в плазме здорового человека, свидетельствующие о снижении его уровня. В результате границы нормальных колебаний уровня ТТГ, устанавливаемые в разных лабораториях, неодинаковы. По данным большинства лабораторий, верхняя граница нормы составляет 6 мкЕД/мл, хотя в одних из них нормой считают и 10 мкЕД/мл, а в других – не выше 3 мкЕД/мл. Средний уровень ТТГ в плазме, по данным цитохимического метода, менее 1 мкЕД/мл [39]. По данным большинства опре-

делений, у некоторых здоровых людей уровень ТТГ не достигает нижней границы чувствительности метода, что препятствует разграничению нормальных и субнормальных показателей в исходных условиях. При первичном гипотиреозе уровень ТТГ может превышать 100 мкЕД/мл. При гипертиреозе или гипопитуитаризме с помощью радиоиммунологических методов, как правило, не удается обнаружить отличий от нормы, хотя это и можно сделать с помощью цитохимических методов. Свободная  $\alpha$ -субъединица определяется в плазме примерно у 80% здоровых мужчин и у женщин в постменопаузе, причем ее концентрация составляет 0,5–2,0 нг/мл [38] и резко повышается в ответ на введение ТРГ [40]. В плазме здоровых людей ТТГ-бета не выявляется ни в исходных условиях, ни после введения ТРГ.

При первичном гипотиреозе уровень  $\alpha$ -субъединицы повышается в несколько раз ( $\approx 5$  нг/мл); удается определить и ТТГ-бета ( $\approx 1,5$  нг/мл), причем содержание обеих субъединиц повышается в ответ на стимуляцию ТРГ.

Предполагается, что ТТГ, определяемый в крови иммунологическими методами, представляет собой биологически активный гормон. В тех случаях, когда сравнивали иммунологическую и биологическую активность (например, с помощью цитохимических биологических методов), наблюдалось их совпадение [39]. У некоторых детей с гипотиреозом, обусловленным, по-видимому, первичным поражением гипоталамуса [41], находили незначительное повышение уровня иммунореактивного ТТГ в плазме. Введение ТРГ резко увеличивало содержание ТТГ в плазме с одновременным повышением и концентрации Т4; эти данные указывают на то, что в исходных условиях при отсутствии эндогенного ТРГ может секретироваться ТТГ со сниженной биологической активностью. Такое предположение требует подтверждения путем сравнения результатов определения ТТГ радиоиммунологическим и биологическим методами у детей этой группы.

## **Метаболизм**

Пространство распределения ТТГ лишь ненамного превышает объем плазмы. Период полужизни ТТГ в плазме составляет 75–80 мин, а скорость секреции гормона – около 100–200 мЕД/сут [42]. При гипотиреозе резкое повышение уровня ТТГ в плазме перекрывает небольшое снижение скорости его метаболического клиренса, что предполагает 10–15-кратное повышение скорости секреции гормона по сравнению с тако-

вой у здоровых лиц. В отличие от гонадотропинов, экскретируемых с мочой, в ней присутствуют лишь небольшие количества ТТГ. Причина этого различия неясна. Попытки показать внутрисосудистую диссоциацию ТТГ на субъединицы не увенчались успехом.

## **Регуляция секреции**

Секреция ТТГ контролируется двумя основными факторами: 1 – эффектами тиреоидных гормонов по механизму обратной связи и 2 – стимулами, опосредуемыми ЦНС и секрецией тиротропин-рилизинг гормона (ТРГ) и соматостатина. Между секрецией тиреоидных гормонов и тиротропина существует очень тонкая обратная связь, которая функционирует не только при резких изменениях уровней тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), наблюдаемых при гипо- или гипертиреозе, но и при небольших колебаниях содержания этих гормонов в нормальных границах. Эффекты обратной связи затрагивают как исходную, так и стимулируемую ТРГ секрецию ТТГ и опосредуются ингибиторным механизмом, включающим синтез белка в тиротрофах. Введение небольших количеств тироксина, которые даже не приводят к превышению верхней границы нормальных колебаний уровня Т4 в плазме, могут снижать реакцию ТТГ на ТРГ, а небольшое снижение уровня тиреоидных гормонов путем кратковременного приема йодида внутрь достаточно для повышения как исходной, так и стимулируемой ТРГ секреции ТТГ. В качестве носителей обратной связи, замыкающейся на тиротрофах, активны как Т4, так и Т3. Так, у больных с различными хроническими заболеваниями, у которых содержание Т4 в плазме нормально, а уровень Т3 снижен из-за торможения активности дейодиназы на периферии, концентрация ТТГ нормальна. С другой стороны, введение Т3 на фоне нормального содержания Т4 в плазме легко подавляет секрецию ТТГ.

Нормальное функционирование гипофизарно-тиреоидной оси зависит от состояния ЦНС. Нарушение нормальных гипоталамо-гипофизарных связей путем повреждения гипоталамуса или перерезки ножки гипофиза лишает тиротрофы способности секретировать ТТГ в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов. Помимо этой тонической роли гипоталамуса, существует и опосредованный центральными механизмами эффект температуры. При снижении температуры окружающей среды или тела возникает опосредованная нервными влияниями секреция ТТГ, которая приводит к увеличению секреции тиреоидных гормонов и повышению калоригенеза. Стимулирующее



влияние холода на секрецию ТТГ легко наблюдать у крыс, но у человека оно проявляется только в период родов при снижении окружающей температуры в момент выхода плода из матки, а также у детей, подвергающихся гипотермии в связи с операциями на сердце. С возрастом и созреванием симпатической нервной системы роль гипофизарно-тиреоидной оси в острой метаболической адаптации к холоду, по-видимому, уменьшается.

Участие ТРГ в вызываемой охлаждением секреции ТТГ было показано в исследованиях с пассивной иммунизацией, в которых введение антисыворотки к ТРГ блокировало повышение уровня ТТГ в плазме охлаждаемых крыс [43]. Опыты на крысах с гипотиреозом показали, что острое «выключение» ТРГ лишь частично тормозит секрецию ТТГ в ответ на острое снижение уровня тиреоидных гормонов [44]. В связи с этим роль ТРГ в регуляции гипофизарно-тиреоидной оси можно рассматривать как модулирующую в отношении порога и интенсивности секреторной реакции ТТГ на снижение уровня тиреоидных гормонов. В отличие от этого гипоталамическая секреция соматостатина под действием тиреоидных гормонов увеличивается, а при гипотиреозе уменьшается [45], что усиливает непосредственное действие тиреоидных гормонов на гипофиз.

На секрецию ТТГ влияют также глюкокортикоиды, эстрогены и гормон роста. Кортизол оказывает тормозящее действие на исходную и стимулируемую ТРГ секрецию ТТГ, причем после отмены глюкокортикоидов возникает феномен «отдачи», и секреция ТТГ усиливается. Имеются косвенные данные о возможности угнетающего действия глюкокортикоидов и на секрецию ТРГ.

Эстрогены не изменяют исходного уровня ТТГ, но повышают его реакцию на ТРГ. Это проявляется усиленной реакцией, наблюдаемой: 1 – у женщин по сравнению с мужчинами; 2 – в течение поздней фолликулярной фазы менструального цикла в период высокого уровня эстрадиола и 3 – при предварительном введении эстрогенов мужчинам. Не ясно, определяет ли этот эффект эстрогенов большую частоту тиреоидной патологии у женщин.

Соматостатин тормозит секрецию ТТГ, действуя на тиротрофы. Физиологическая роль этого пептида доказывается повышением уровня ТТГ после введения животным антисыворотки к соматостатину [46]. Соматостатин угнетает повышение уровня ТТГ ночью у здоровых людей и снижает его повышенный уровень у больных первичным гипотиреозом. Лече-

ние детей с соматотропной недостаточностью предположительно гипоталамического происхождения гормоном роста иногда осложняется развитием гипотиреоза, связанного со снижением секреции ТТГ в ответ на введение ТРГ. Предполагается, что в основе тормозящего эффекта гормона роста лежит стимуляция секреции соматостатина, который и угнетает реакцию ТТГ на ТРГ.

## ГОНАДОТРОПИНЫ: ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩИЙ И Фолликулостимулирующий Гормоны

### Действие

Двумя гипофизарными гормонами, регулирующими функцию половых желез, являются фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), который стимулирует рост фолликулов яичника, а также рост яичек и сперматогенез, и лютеинизирующий гормон (ЛГ), который вызывает овуляцию и лютеинизацию яичниковых фолликулов, стимулирует функцию интерстициальных (лейдиговских) клеток яичек и повышает продукцию стероидов как яичниками, так и яичками. Из-за своей функции у мужчин ЛГ раньше называли также гормоном, стимулирующим интерстициальные клетки (ГСИК). Третьим гипофизарным гормоном, который также влияет на яичники, является пролактин (раньше называвшийся лютеотропным гормоном или ЛТГ); у крыс он участвует в поддержании секреторной активности и жизнеспособности желтого тела после овуляции.

ФСГ и ЛГ связываются рецепторами яичников и семенников и их эффекты опосредуются механизмами с участием циклических нуклеотидов подобно эффектам других тропных гормонов гипофиза. Клетками-мишенями ФСГ в яичнике служат клетки примордиального фолликула, которые под действием этого гормона ускоряют свой рост и созревание. ЛГ стимулирует продукцию прогестерона желтым телом, увеличивает превращение холестерина в прегненолон; он необходим также для процесса овуляции. Подробнее эффекты гонадотропинов на яичник обсуждаются в другом разделе. Главными клетками-мишенями ФСГ в семенниках служат клетки Сертоли, в которых этот гормон вместе с тестостероном стимулирует продукцию андрогенсвязывающего белка, секретируемого в просвет канальцев. Клетками-мишенями ЛГ являются клетки Лейдига, в которых стимулируется продукция андрогенов, особенно тестостерона. Андрогенсвязывающий белок переносит

тестостерон в клетки канальцев, где вблизи развивающихся сперматогоний создается высокая концентрация гормона, что способствует их созреванию. Подробнее эффекты гонадотропинов в семенниках рассматриваются в другом разделе.

## Определение

**Биологические методы.** Описано много биологических методов определения ЛГ, в том числе индукция овуляции, снижение содержания в яичниках аскорбиновой кислоты и секреции прогестерона, а также рост предстательной железы. Содержание ФСГ определяли раньше по его способности увеличивать размеры женских репродуктивных органов и потенцировать действие ЛГ. Ограниченная чувствительность и точность этих методов позволяет применять их только для определения содержания гонадотропинов в моче (и гипофизе). Кроме того, изменение химической структуры гонадотропинов, например десиакилиация в процессе экскреции, могло бы обуславливать получение заниженных результатов определения-секретируемых количеств. Разработаны и более чувствительные методы биологического определения гонадотропинов, находящие применение в научно-исследовательской практике. Однако для рутинных клинических анализов методом выбора стал радиоиммунологический способ.

Как и для других гипофизарных гормонов, предложены радиолигандные методы определения как ЛГ, так и ФСГ. Радиорецепторные методы очень специфичны [47, 48] и обладают достаточной чувствительностью, чтобы позволить определять уровень гонадотропинов в крови. Целесообразность использования этих методов наряду с радиоиммунологическими была доказана при изучении секреции гонадотропинов с измененными биологическими свойствами.

**Радиоиммунологические методы.** Для определения ЛГ и ФСГ предложены чувствительные радиоиммунологические методы. Их специфичность зависит от конкретных антигенных детерминант, распознаваемых применяемыми антисыворотками. Хотя большинство таких методов позволяет разграничивать оба гонадотропина, но часто наблюдается перекрестная реакция между интактным гормоном и отдельными его субъединицами. Обычно это не составляет проблемы для практики. В силу значительного сходства строения ЛГ и хорионического гонадотропина использование антител к интактному гормону обнаруживает выраженную перекрестную реакцию между этими гормонами. Для измерения низких концентраций ХГ с целью ранней диагностики беременности предложен метод определе-

ния  $\beta$ -субъединицы ХГ, который характеризуется лишь незначительной перекрестной реакцией с ЛГ.

Радиоиммунологическое определение ЛГ и ФСГ в моче, хотя и практикуется реже в силу преимуществ определений в плазме для оценки динамики секреции, но в некоторых условиях остается весьма полезной процедурой. Для определения гонадотропинов в моче можно использовать те же радиоиммунологические методы, что и для определения этих гормонов в плазме, хотя имеются данные о некотором иммунологическом различии ЛГ и ФСГ в плазме и моче, обусловленном, по-видимому, химическим изменением гормонов в процессе экскреции.

Некоторая проблема при радиоиммунологическом определении гонадотропинов в плазме связана с выбором стандартов. Препарат сравнения для биологических методов, получаемый из менопаузного гонадотропина мочи женщин в менопаузе (МГЧ), распределяется Медицинским Научным Советом Великобритании и известен под названием второго международного препарата сравнения (второй МПС/МГЧ). Поскольку по своим иммунологическим свойствам гонадотропины плазмы ближе к гонадотропинам гипофиза, чем мочи, в настоящее время Национальное Агентство гипофизарных препаратов выпускает другой стандарт (LER907), который представляет собой частично очищенный экстракт гипофиза, биологическая активность которого калибруется по второму МПС/МГЧ : 20 мЕД ФСГ и 60 мЕД в 1 мг. Поскольку отношение иммунологической активности к биологической для препаратов гонадотропинов из мочи выше, чем для гипофизарных препаратов, иногда очень трудно сравнивать данные, получаемые в разных лабораториях. Для облегчения сравнения таких данных рекомендуется выразать результаты в эквивалентах миллиединиц второго МПС/МГЧ, а не в единицах реальной массы частично очищенного препарата сравнения.

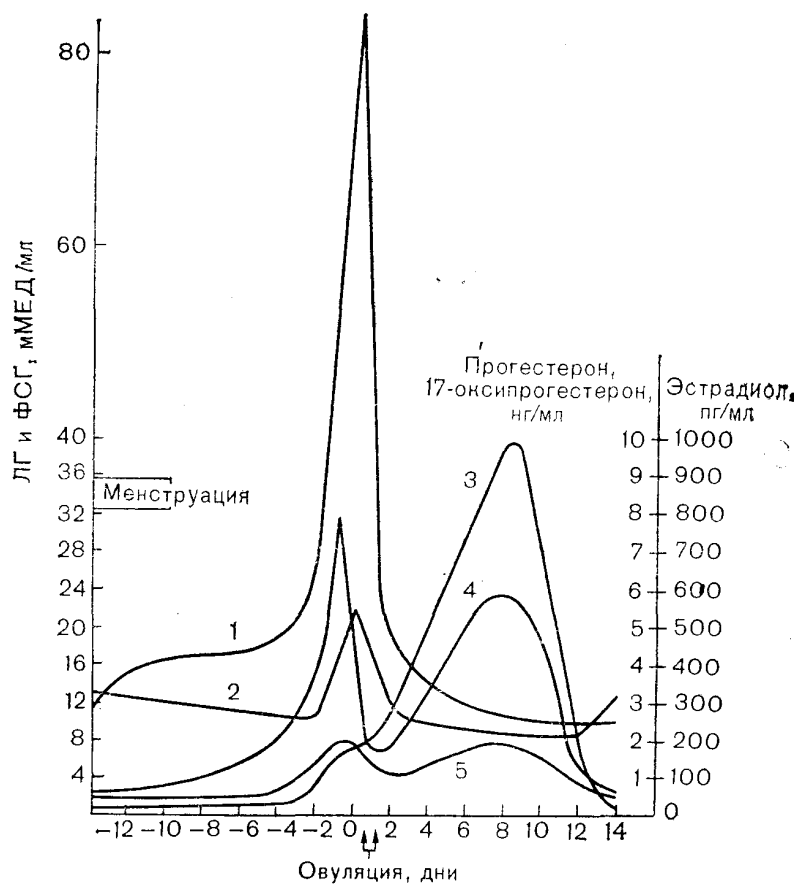


Рис. 7—6. Изменение уровня гипофизарных и яичниковых гормонов в динамике нормального менструального цикла у женщин. Можно видеть, что повышение уровня эстрадиола в позднюю фолликулярную фазу, сменяемое его снижением, предшествует «запускающему» овуляцию выбросу ЛГ и ФСГ в середине цикла (Speroff L. и соавт. Am. J. Obstet. Gynecol., 1971, 109, 234).

1 — ЛГ; 2 — ФСГ; 3 — прогестерон; 4 — эстрадиол; 5 — 17-оксипрогестерон..

### Уровень гормона в гипофизе и плазме

**Гипофиз.** Содержание гонадотропинов в гипофизе у мужчин и женщин в пременопаузе составляет около 700 мЕД для ЛГ и 200 мЕД для ФСГ. После наступления менопаузы содержание гонадотропинов увеличивается более чем вдвое.

**Плазма.** Уровни ЛГ и ФСГ в плазме вскоре после рождения начинают повышаться и достигают пика к 1–4-му месяцу, когда содержание ФСГ у девочек превышает таковое у мальчиков, а ЛГ, напротив, выше у мальчиков [49]. Затем уровни обоих гормонов снижаются вплоть до наступления пубер-

татного возраста. В пубертатном периоде у мальчиков происходят ночные повышения содержания ЛГ и тестостерона в плазме, связанные с теми фазами сна, когда не отмечается быстрого движения глаз [50], что приводит к заметному увеличению уровня ЛГ в моче. У девочек циклическую секрецию ФСГ и в меньшей степени ЛГ удастся наблюдать еще до начала менструаций.

Характер секреции ЛГ и ФСГ у взрослых овулирующих женщин представлен на рис. 7–6. В течение ранней фолликулярной фазы цикла уровень ФСГ слегка повышается, а затем обнаруживает прогрессирующее снижение. В то же время уровень ЛГ обычно остается постоянным или несколько повышается. В середине цикла увеличение секреции эстрогенов развивающимся фолликулом приводит к резкому увеличению содержания ЛГ и в меньшей степени ФСГ, что «запускает» овуляцию. В течение лютеальной фазы уровни ЛГ и ФСГ снижаются.

Содержание ЛГ и ФСГ у мужчин сходно с таковым у женщин в течение фолликулярной фазы цикла, если не считать овуляторного выброса этих гормонов. У представителей обоего пола снижение функции половых желез сопровождается повышением уровней ФСГ и ЛГ. У женщин такое повышение происходит в менопаузе, а у мужчин постепенное повышение уровня этих гормонов регистрируется в течение 6–8-го десятилетия жизни. В постпубертатном периоде у мужчин и женщин наблюдается эпизодическая секреция ЛГ с пиками каждые 2–3 ч. Вспышки секреции ФСГ менее выражены и труднее поддаются выявлению. Они могут совпадать или не совпадать со вспышками секреции ЛГ.

С помощью специфического радиоиммунологического метода в крови обнаружена свободная  $\alpha$ -субъединица гликопротеиновых гормонов, причем у женщин после наступления менопаузы ее уровень значительно повышается. В ответ на ГнРГ увеличивается содержание как  $\alpha$ -субъединицы, так и ЛГ-бета [51]. Как и в отношении ТТГ, внутривенная инфузия ЛГ не приводит к появлению в крови свободных субъединиц, что служит дополнительным доказательством их непосредственной секреции гипофизом.

**Моча.** Содержание гонадотропинов в моче обычно отражает их уровень в плазме за одним лишь важным исключением, которым является препубертатный период, когда уровень ЛГ и ФСГ в моче оказывается непропорционально низким по отношению к соответствующим уровням в плазме. Количество ЛГ и ФСГ в 3-часовых порциях мочи тесно коррелирует с инте-

гральной концентрацией гонадотропинов в плазме за тот же период [52] и может служить поэтому полезным показателем секреции гонадотропинов.

## **Метаболизм и скорость секреции**

Несмотря на сходство структуры, скорости метаболического клиренса отдельных гонадотропинов в плазме обнаруживают заметные различия. Период полужизни ЛГ составляет около 30 мин, тогда как ФСГ – примерно вдвое больше, а хорионического гонадотропина – много часов. Эти различия относят за счет разного содержания сиаловых кислот в трех гормонах, поскольку десиализация значительно укорачивает период их полужизни в плазме. Скорость секреции ЛГ у взрослых лиц с нормальной функцией половых желез составляет 500–1000 мЕД/сут, а ФСГ – 50–100 мЕД/сут. Поскольку скорости метаболического клиренса этих гормонов не изменяются в постменопаузе, изменение скоростей секреции отражается на уровне гонадотропинов в плазме.

## **Регуляция секреции**

Секреция гонадотропинов у овулирующих особей женского пола контролируется сложным и многокомпонентным механизмом, в котором принимают участие гипоталамус и половые железы. Содержание гонадотропинов и их реакция на ГнРГ при различных клинических состояниях приведены в табл. 7–3. Прогрессирующее повышение секреции эстрогенов развивающимся фолликулом, который находится под влиянием ФСГ и ЛГ, оказывает стимулирующее действие на гипоталамус, что приводит к усилению секреции ГнРГ. Имеется много данных, указывающих на то, что секреция эстрогенов в определенной степени определяется собственным яичниковым циклом. Эстрогены повышают также чувствительность гонадотрофов к эффекту ГнРГ; кульминацией всех этих влияний является овуляторный выброс ЛГ и ФСГ. Прогестерон, секретлируемый желтым телом, в присутствии эстрогенов также усиливает реакцию гонадотропинов на ГнРГ, но, по-видимому, оказывает тормозное влияние на гипоталамус по механизму отрицательной обратной связи. Эффект эстрогенов в системе обратной связи на самом деле гораздо сложнее, поскольку в зависимости от дозы и длительности воздействия эстрогенов можно наблюдать как стимулирующие, так и тормозные влияния на гипофиз. Кратковременное воздействие эстрогенов снижает как исходную секрецию ЛГ, так и реакцию ЛГ на ГнРГ [53]. При более длительном воздействии эстрогенов,

особенно в относительно малых дозах, реакция гонадотропинов усиливается [54]. Дальнейшее увеличение продолжительности введения эстрогенов вновь снижает эту реакцию. Реакцию гонадотропинов на ГнРГ усиливает также предварительное воздействие самого рилизинг-гормона, и этот «самозапускающий» эффект ГнРГ является эстрогензависимым. Так, реакция ФСГ и особенно ЛГ на ГнРГ усиливается при последовательных инъекциях пептида, причем эстрогены увеличивают степень этого усиления. В отсутствие предыдущего воздействия ГнРГ, что наблюдается после перерезки ножки гипофиза или при некоторых повреждениях гипоталамуса, реакция ЛГ и ФСГ на острое введение ГнРГ может вообще не проявляться.

Таблица 7-3. Реакции гонадотропинов при нарушениях в системе гипоталамус — гипофиз — половые железы

	Исходная секреция		Реакция на ГнРГ	
	ЛГ	ФСГ	ЛГ	ФСГ
Представители обоего пола:				
разрушение гипофиза	н или ↓	н или ↓	н → 0	н → 0
первичное поражение гипоталамуса	н или ↓	н или ↓	н или ↓	н или ↓
изолированная недостаточность ФСГ	н	↓	н	↓ → 0
преждевременное половое созревание	н	н	н	н
Мужчины:				
первичное поражение яичек, полное азоспермия при нормальной секреции тестостерона	↑	↑	↑	↑
тестикулярная феминизация	↑	↑	↑	↑
синдром Клайнфелтера	↑	↑	↑	↑
введение эстрогенов	↓	↓	↓	↓
Женщины:				
состояние постменопаузы	↑	↑	↑	↑
первичная яичниковая недостаточность	↑	↑	↑	↑
неврогенная анорексия	н	н	н → ↓	н → ↑
синдром аменореи — галактореи	н	н	н	н → ↑
синдром поликистозных яичников	н → ↑	н	н → ↑	н
введение эстрогенов	н	н	↑ (ранние сроки) ↓ (поздние сроки)	↑ (ранние сроки) ↓ (поздние сроки)

Примечание. 0 — отсутствие реакции, н — нормальная реакция.



По поводу точек приложения действия эстрогенов в гипоталамусе все еще имеются разногласия, но по крайней мере с функциональной точки зрения существуют два различных локуса их действия. Положительный эффект обратной связи, который заключается в повышении секреции ГнРГ, наблюдается только у особей женского пола и, — как считают, замыкается в той части гипоталамуса, которая определяет цикличность репродуктивной функции. Отрицательный эффект эстрогенов по механизму обратной связи в головном мозге легче всего показать после наступления менопаузы или хирургической кастрации, когда введение эстрогенов приводит к снижению содержания ЛГ и ФСГ до уровня, наблюдаемого в пременопаузе.

У особей мужского пола на регуляцию секреции гонадотропинов, по-видимому, не влияет циклическая функция ни гипоталамуса, ни семенников. Тестостерон оказывает главным образом отрицательное действие в системе обратной связи, причем можно показать замыкание этой системы на уровне как гипоталамуса, так и гипофиза. Повышенные уровни ЛГ и ФСГ, часто регистрируемые у лиц в возрасте старше 60 лет, а также после кастрации, снижаются при введении тестостерона. У мужчин в отличие от женщин эстрогены оказывают только тормозное влияние на секрецию гонадотропинов.

Хотя известно, что именно тестостерон является основным гормоном, участвующим в регуляции секреции ЛГ в системе обратной связи, его роль в регуляции секреции ФСГ трудно документировать. Несмотря на то что секрецию ФСГ несомненно модулируют не только эстрогены, но и андрогены, существуют веские прямые доказательства продукции семенниками другого полипептидного гормона, называемого «ингибином», который оказывает главный тормозной эффект по механизму обратной связи. Ингибин идентифицирован в жидкости сети семенников животных и в семенной жидкости здоровых мужчин; по всей вероятности, он присутствует и в яичниках, но его полная характеристика — дело будущего. На животных нескольких видов показано, что он угнетает секрецию ФСГ (но не ЛГ) как в исходных условиях, так и в ответ на ГнРГ [55], что свидетельствует о его действии на уровне гипофиза. Ингибин, по-видимому, угнетает секрецию ФСГ и после инъекции непосредственно в ЦНС; это ставит вопрос о возможности существования многих точек приложения его действия. Разработка методов определения ингибина могла бы прояснить многие аспекты в отношении физиологии регуляции секреции ФСГ.

Помимо половых гормонов, действующих по механизму обратной связи, на секрецию ЛГ и ФСГ влияет и пролактин. Предполагается его ингибиторный эффект как на гипофизарном, так и на гипоталамическом уровне, который может определяться либо самим гормоном, либо каким-то посредником его действия. Примером эффектов пролактина служит отсутствие овуляции в период послеродовой физиологической лактации, а также у больных с пролактинсекретирующими опухолями гипофиза. Реакция ЛГ на ГнРГ ослабляется при введении глюкокортикоидов, а также у больных с синдромом Кушинга, что свидетельствует о тормозном влиянии глюкокортикоидов на секрецию ЛГ.

## СОМАТОМАММОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ

### Химия

Этот класс соединений включает в себя два гипофизарных гормона – СТГ и пролактин и один гормон плацентарного происхождения – плацентарный лактоген, или хорионический соматомаммотропин. Все эти гормоны состоят из одной пептидной цепи с внутренними дисульфидными связями. Структуры как СТГ, так и пролактин обнаруживают значительное межвидовое сходство. Например, 73% аминокислотных остатков идентичны в пролактинах человека и овцы [56] и 64% остатков идентичны в СТГ человека и овцы [57]. Это указывает на относительно небольшие изменения генома в процессе эволюции позвоночных [58]. Несмотря на такое сходство, гормоны роста животных, стоящих на эволюционной лестнице ниже приматов, не проявляют биологической активности у человека. Значительная гомология существует и между первичными структурами СТГ и плацентарного лактогена; в них идентичны 159 (83%) из 191 аминокислотного остатка (рис. 7–7). В отличие от этого в пролактине и СТГ идентичны только 16% остатков, а в пролактине и плацентарном лактогене – 13%. СТГ и плацентарный лактоген содержат по две дисульфидных связи, тогда как пролактин, цепь которого на 7 аминокислот длиннее, чем в двух других гормонах, содержит три такие связи. Несмотря на различия в структуре, каждому из трех гормонов присуща как лактогенная, так и стимулирующая рост активность.

Предпринималось множество попыток установить биологически активное ядро гормона роста, для чего изучались

взаимоотношения между его структурой и функцией [59]. Было обнаружено, что ростовая активность принадлежит фрагментам из нескольких разных участков молекулы, хотя чаще всего эту активность находили в области, содержащей часть или всю последовательность с 80-го по 140-й аминокислотный остаток. Синтетические фрагменты, включающие эту область, также обладают ростовой активностью.

## **Биосинтез**

Недавно проведенные исследования по идентификации информационных РНК для СТГ и пролактина и их трансляции в бесклеточных системах показали, что оба гормона синтезируются в виде молекул с большей молекулярной массой, чем та, которую имеют секретлируемые в норме гормоны. Молекулярная масса предшественников гормонов — препролактина и пре-СТГ, составляет примерно 28000; избыток ее определяется главным образом присутствием в их составе дополнительного N-концевого пептида, состоящего примерно из 30 аминокислот [60]. Этот высокогидрофобный фрагмент одинаков во всех предшественниках и считается необходимым для транспорта вновь синтезированного белка в цистерны эндоплазматического ретикулума, где происходит последующая «упаковка» гормонов. Эндоплазматические мембраны содержат ферменты, способные отщеплять сегмент предшественника от гормона.

Помимо мономерных форм этих гормонов, в экстрактах гипофиза и плазме обнаружены иммунореактивные вещества с размерами, примерно вдвое превосходящими размеры мономера («большой» СТГ, «большой» пролактин и «большой» плацентарный лактоген). Во всех трех случаях «большой» гормон представляет собой, по-видимому, димер, объединенный межцепочечными дисульфидными, а не пептидными связями [61, 62]. Установлено, что «большой» СТГ непосредственно секретруется гипофизом [63], причем высказано предположение, что его аминокислотный состав отличается от состава мономерного СТГ. «Большой» СТГ связывается с мембранными рецепторами печени и может вытеснять мономер СТГ из связи с ними [64], хотя биологическая активность «большого» гормона меньше, чем у мономера, а его физиологическая роль пока неизвестна.

В гипофизе и крови находили также формы СТГ и пролактина с еще большей молекулярной массой. Присутствие основного их количества можно объяснить агрегацией гормонов в процессе экстракции, очистки и анализа. Небольшая же их

часть в гипофизе представляет собой образующийся гормон, еще не потерявший связи с рибосомами.

## **ГОРМОН РОСТА**

### **Действие**

Гормон роста получил свое название потому, что он увеличивает линейный рост тела, что можно наблюдать при введении его в течение нескольких дней гипофизэктомированным животным. Этому гормону принадлежит также важная роль в регуляции метаболических процессов. Взаимосвязь между метаболическими эффектами СТГ и увеличением массы тела выяснена лишь в ограниченной степени. Эффекты СТГ можно группировать по тканям, в которых они проявляются, по времени начала (острые или запаздывающие) и по типу возникающих изменений метаболизма (например, анаболические или диабетогенные).

Введение СТГ гипофизэктомированным животным или людям с недостаточностью гормона роста приводит через несколько дней к положительному азотистому балансу, снижению продукции мочевины, уменьшению содержания жира в организме и снижению скорости утилизации углеводов, что проявляется снижением дыхательного коэффициента. После однократной инъекции СТГ наблюдаются двухфазные эффекты. Вначале происходит снижение концентрации глюкозы, свободных жирных кислот и аминокислот в крови. Через несколько часов уровни глюкозы и аминокислот нормализуются, а содержание свободных жирных кислот приближается к норме. Большинство этих эффектов, хотя и менее выраженные, можно наблюдать и у здоровых лиц.

Механизм указанных изменений широко изучали путем воздействия СТГ на изолированные ткани *in vitro* или путем извлечения и исследования тканей через различное время после введения гормона *in vivo*. Многие острые эффекты СТГ в изолированных тканях напоминают эффекты инсулина. В мышцах и печени СТГ повышает поглощение аминокислот и включение их в белок. Этот процесс обуславливается острым ускорением трансляции предсуществующих РНК, а не синтезом новых молекул РНК, хотя последний также активизируется. В мышцах и жировой ткани СТГ стимулирует поглощение глюкозы, активируя процесс облегченной диффузии, и усиливает ее утилизацию. В жировой ткани СТГ препятствует липолити-

ческому действию катехоламинов и стимулирует синтез РНК и митохондриального белка.

За исключением синтеза белка в мышцах, все эти инсулиноподобные эффекты СТГ удается показать при использовании концентраций гормона, близких к физиологическим; такие эффекты развиваются через 10–30 мин после добавления гормона и характеризуются феноменом рефрактерности: через 3–4 ч после своего возникновения эффект затухает и его не удается воспроизвести вновь путем внесения в систему дополнительных количеств гормона. Специфическую для СТГ рефрактерность можно снять с помощью средств, влияющих на синтез РНК или белка.

Одновременно с исчезновением острых эффектов СТГ начинают проявляться его запаздывающие эффекты. К ним относятся 1 – ускорение мобилизации жирных кислот из жировой ткани вследствие усиления липолиза триглицеридов; 2 – повышение чувствительности к липолитическому действию катехоламинов и 3 – торможение как поглощения, так и утилизации глюкозы вследствие замедления декарбоксилирования пировата. Все эти поздние эффекты сохраняются в течение многих часов, обнаруживают аддитивность при дополнительных воздействиях СТГ и формируют основу «диабетогенного» действия гормона роста на углеводный и липидный обмен.

Введение СТГ оказывает на секрецию инсулина сложное и, по-видимому, трехфазное влияние. Вначале происходит усиление секреции инсулина, которое является, вероятно, прямым эффектом СТГ на  $\beta$ -клетки и может наблюдаться уже в пределах 5 мин после инъекции как у здоровых лиц, так и у больных с недостаточностью гормона роста [65]. В течение последующих 1–5 ч обнаруживается незначительное торможение секреции инсулина, механизм которого до конца не ясен [66]. Спустя еще более длительное время наблюдается более выраженное и продолжительное повышение секреции, которое служит проявлением не прямого влияния СТГ, а вторичной реакции на нарушение утилизации глюкозы. При достаточно длительном введении СТГ, особенно в присутствии других факторов, таких, как глюкокортикоиды или соответствующая генетическая предрасположенность, может развиваться выраженный диабет. После отмены СТГ описанные изменения исчезают, что указывает на отсутствие чрезмерного повреждения секреторной способности  $\beta$ -клеток.

Далеко не все эффекты СТГ, наблюдаемые после его инъекций интактным животным, можно воспроизвести при воздействии гормона на ткани *in vitro*. Кроме того, хотя связы-

вание СТГ с мембранными рецепторами различных тканей, включая печень, молочную железу и моноциты крови, и легко показать, но корреляция его биологических эффектов с рецепторным связыванием менее очевидна, чем в отношении других гормонов. Тот факт, что СТГ стимулирует включение радиоактивного сульфата в протеогликаны хряща посредством индукции вторичного «сульфирующего фактора» [67], породил представление о присутствии в нормальной плазме ряда СТГ-зависимых ростовых факторов, стимулирующих клеточные процессы роста не только скелета, но и мягких тканей. Впоследствии был предложен термин «соматомедин» для обозначения посредника более широкого спектра биологической активности СТГ [68]. Этот посредник весьма подобен и, вероятно, идентичен фактору, называемому НИПАР [неподавляемая (антителами к инсулину) инсулиноподобная активность, растворимая (в этаноле)], который представляет собой пептид с молекулярной массой около 7500, обладающий многими свойствами инсулина, в том числе способностью связываться с инсулиновыми рецепторами фибробластов цыпленка, а также проявляющий зависимость от СТГ и сульфироующую активность в отношении хряща. Соматомедин, наиболее схожий с НИПАР, получил название соматомедина-А. Идентифицированы также имеющий более кислую реакцию белок примерно того же размера – соматомедин-С и меньший по размерам пептид (5400 дальтон) – соматомедин-В. Позднее эти пептиды стали называть ИФР (инсулиноподобные факторы роста), что отражает их общие биологические свойства. В настоящее время начинает проясняться роль этих пептидов в опосредовании эффектов на секрецию СТГ по механизму обратной связи, а также в опосредовании эффектов самого

## СТГ

СТГ обладает многими влияниями на рост органов (вызывая, например, гипертрофию сердца и почек), а также на продукцию и метаболизм отдельных гормонов (например, продукцию альдостерона и ренина и превращение тироксина в трийодтиронин). Подробнее все эти эффекты рассматриваются в другом разделе.

## Определение

Биологические методы. Вначале методы определения СТГ основывались на его способности увеличивать линейный рост гипофизэктомированных крыс. Затем была разработана более

чувствительная методика, основанная на измерении ширины эпифизарного хряща большеберцовой кости у гипофизэктомизированных крыс. Хотя этот метод (тибиа-тест) остается наиболее надежным способом определения биологической активности СТГ, экстрагируемого из гипофиза, его чувствительность невелика (около 10 мкг), что не позволяет применять его для определений уровня СТГ в плазме. Кроме того, на результаты соответствующих определений влияют многие другие факторы, что делает данный способ относительно неспецифичным в отношении грубых экстрактов гипофиза. До настоящего времени отсутствует цитохимическая методика определения СТГ.

Радиоиммунологические методы. Эти методы являются стандартными для определения СТГ в жидкостях организма. Антитела к СТГ человека легко получить у кролика, и результаты применения этих методов в разных лабораториях согласуются между собой. Чувствительность метода позволяет определять обычно менее 10 пг, что более чем достаточно для определения исходных уровней гормона в циркуляции. Перекрестные реакции с любым другим гипотазарным гормоном отсутствуют, но практически все антитела к СТГ обнаруживают перекрестную реакцию с плацентарным лактогеном, который имеет очень сходную структуру (см. рис. 7-7). В силу весьма высокого уровня плацентарного лактогена при беременности обычные радиоиммунологические определения СТГ в этот период оказываются ненадежными.

Радиорецепторные методы. Предложен радиорецепторный метод определения СТГ человека с помощью плазматических мембран печени крольчих, находящихся в периоде середины беременности. Хотя этот метод и менее чувствителен, чем радиоиммунологический, но он позволяет определять содержание СТГ в плазме. Однако он недостаточно специфичен, поскольку дает значительную перекрестную реакцию с пролактином. Радиорецепторный метод применяется для выявления молекул СТГ с измененными биологическими свойствами, которые присутствуют, например, при акромегалии [69].

## **Уровень гормона в гипофизе и плазме**

Гипофиз. На долю СТГ в гипофизе человека приходится приблизительно 2% влажной массы, что составляет 8-10 мг, хотя современные методы и не позволяют экстрагировать весь присутствующий в железе гормон. Его содержание у мужчин и женщин почти одинаково и существенно не зависит от возраста. Каждые сутки высвобождается менее 5% СТГ,

содержащегося в гипофизе, причем считается, что значительная часть гормона подвергается разрушению в гипофизе, даже не будучи секретированной.

Плазма. Уровень СТГ в плазме взрослого человека в покое натошак обычно не достигает 2 нг/мл, а иногда оказывается ниже границы чувствительности метода. У женщин содержание СТГ несколько выше, чем у мужчин, причем при физической работе, когда оно повышается у лиц обоего пола, эта разница становится более отчетливой. В конце внутриутробной жизни и в течение нескольких первых дней после родов уровень СТГ очень высок (часто выше 50 нг/мл). В течение нескольких последующих недель он резко снижается, оставаясь чуть выше, чем у взрослых.

Только очень небольшая часть присутствующего в плазме СТГ экскретируется почками в иммунологически выявляемой форме. Концентрация СТГ в моче отражает его уровень в сыворотке, повышается в условиях гиперсекреции СТГ и снижается при гипопитуитаризме, но диагностическая ценность этого показателя при нарушениях секреции СТГ невелика.

## **Метаболический клиренс и секреция**

Из плазмы СТГ элиминируется главным образом печенью и в меньшей степени почками. Период полужизни СТГ в сыворотке составляет, 20–25 мин [70], а скорость метаболического клиренса – примерно  $110 \text{ мл/м}^2$  в 1 мин с небольшими колебаниями при состояниях, характеризующихся его избыточной или недостаточной продукцией [71]. При гипотиреозе и диабете находили снижение скорости метаболического клиренса СТГ. В связи с этим, за исключением указанных состояний, изменение уровня СТГ в плазме точно отражает изменение скорости секреции гормона. У здоровых мужчин скорость секреции СТГ составляет примерно  $350 \text{ мкг/м}^2$  в сутки, тогда как у женщин в пременопаузе эта величина достигает  $500 \text{ мкг/м}^2$  в сутки.

## **Регуляция секреции**

Секреция СТГ регулируется как рилизинг- (СТГ-РФ), так и ингибирующим (соматостатин) факторами гипоталамического происхождения. В нормальных физиологических условиях как нервные, так и иные механизмы регуляции секреции СТГ замыкаются, по-видимому, на уровне высвобождения одного или обоих факторов, а не прямо влияют на секрецию СТГ на уровне гипофиза. Поскольку в настоящее время высвобожде-



ние этих факторов из гипоталамуса *in vivo* в физиологических условиях не поддается определению, то о таком высвобождении судят по их конечному эффекту — изменению секреции СТГ.

Факторы, влияющие на секрецию СТГ, суммированы в табл. 7—4. Поскольку исходные концентрации СТГ столь часто находятся вблизи нижней границы возможностей определения, для демонстрации тормозных эффектов нередко требуется одновременное использование стимулирующего агента.

Нервная. К нервным стимулам, влияющим на секрецию СТГ, относятся как физические и психические стрессы, так и факторы, определяющие его эпизодическую секрецию и не связанные ни со стрессом, ни с видимыми метаболическими изменениями, что чаще регистрируется у детей и молодых лиц, чем у взрослых. Связанные с состоянием сна (суточные) вспышки секреции СТГ наиболее выражены в детстве, когда они наблюдаются и во время дневного сна, а с возрастом постепенно затухают (рис. 7—8). Установлено, что ночью секретруется 70% от общего суточного количества СТГ. Эти «вспышки» секреции гормона появляются, по видимому, в начале глубокого сна, поскольку они отсутствуют, если человека будят перед наступлением III и IV стадий сна. Внимательный анализ такой связи у некоторых здоровых лиц при патологических состояниях, сопровождающихся изменениями медленноволнового сна и секреции СТГ, а также при воздействии фармакологических средств (например, имипрамина, флуразепама, метилскополамина и медроксипрогестерона), которые способны блокировать реакцию СТГ, позволил заключить, что ночная секреция СТГ — это процесс, часто начинающийся одновременно с наступлением сна, но не прочно связанный с нервными механизмами, определяющими развитие медленноволнового сна.

Метаболическая. Изменение концентраций энергетических веществ в крови и, что более важно, внутри клеток играет существенную роль в регуляции секреции СТГ. Увеличение содержания сахара в крови, будь то вследствие перорального или внутривенного введения глюкозы, подавляет секрецию СТГ. Этот феномен широко используется в диагностике акромегалии. Напротив, снижение уровня глюкозы в крови (а точнее — внутриклеточного метаболизма глюкозы), будь то вследствие действия инсулина или глюкозотолерантного теста в нисходящую фазу, стимулирует секрецию СТГ. Значение внутриклеточного метаболизма сахара иллюстрируется стимулирующим эффектом введения 2-дезоксиглюкозы, вызывающей гипергликемию с одновременной внутриклеточной глюкопенией

за счет блокады фосфорилирования глюкозы. На сегодняшний день инсулиновая гипогликемия служит наиболее надежным стимулом, позволяющим оценить секреторную способность соматотрофов. Важными детерминантами реакции СТГ является как абсолютный уровень глюкозы, так и скорость снижения ее концентрации, поскольку быстрое уменьшение содержания глюкозы с гипергликемического уровня до нормы также может вызывать секрецию СТГ. В вентральном гипоталамусе обнаружены чувствительные к глюкозе нейроны, которые, как считают, «запускают» секрецию СТГ-РФ.

### Таблица 7—4. Факторы, влияющие на секрецию гормона роста

Стимулирующие	Угнетающие <sup>1</sup>
<b>Физиологические</b>	
Сон Физическая работа Стресс (физический или психологический) Состояние после еды: гипераминацидемия гипогликемия (относительная)	Гиперглицкемия после еды Повышение содержания свободных жирных кислот
<b>Фармакологические</b>	
Гипогликемия: абсолютная: инсулин или 2-дезо-ксиглюкоза относительная: после введения глюкагона Гормоны: пептиды (АКТГ, $\alpha$ -МСГ, вазопрессин) эстрогены Нейротрансмиттеры и др. $\alpha$ -адренергические агонисты (клонидин) бета-адренергические антагонисты (про-пранолол) предшественники серотонина (5-ОТ) дофаминергические агонисты (L-ДОФА, апоморфин, бром-криптин) агонисты ГАМК (мусцимол) аналоги анкефалина Пирогены (эндотоксин pseudomonas)	Гормоны: соматостатин гормон роста прогестерон глюкокортикоиды Нейротрансмиттеры и др. $\alpha$ -адренергические антагонисты (фентоламин) -адренергические агонисты (изопротеренол) серотонинергические антагонисты (метизергид) дофаминергические антагонисты (фенотиазины)
<b>Патологические</b>	
Снижение содержания белка и голодание Неврогенная анорексия Хроническая почечная недоста-	Ожирение При акромегалии: дофаминергические аго-

## точность При акромегалии: ТРГ, ГнРГ нисты Гипо- и гипер- тиреоз

Угнетающие эффекты некоторых факторов можно наблюдать только в присутствии стимуляторов.

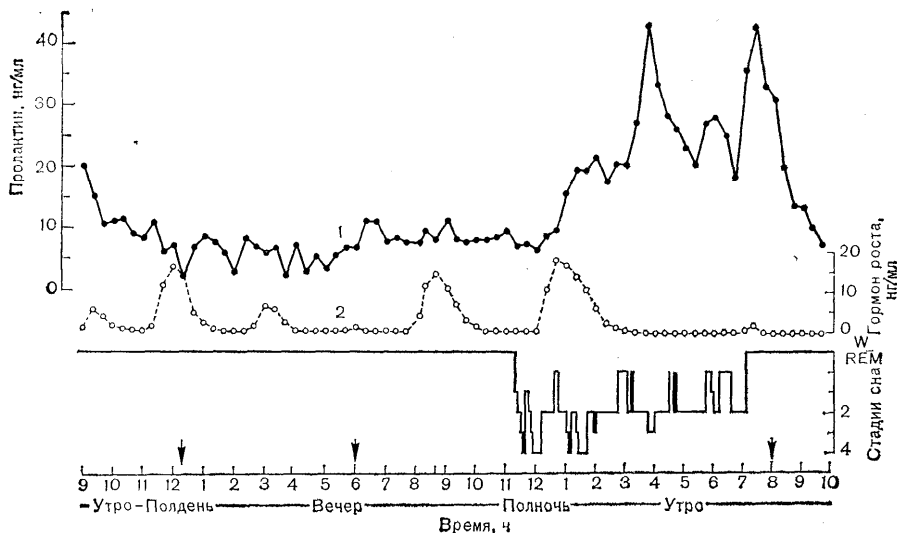


Рис. 7–8. Изменения во время сна секреции пролактина (1) и СТГ (2). Повышение уровня СТГ сопровождается началом медленноволнового сна (ЭЭГ–стадии III и IV), который обычно наступает через 90–120 мин после засыпания. В отличие от этого, кривая секреции пролактина имеет пилообразную форму, причем максимальный уровень регистрируется в конце периода сна или вскоре после пробуждения (Sassin J. и соавт., Science, 1973, 177, 1205). REM – фаза быстрого движения глаз; стрелки указывают на время приема пищи.

Пероральное введение отдельных аминокислот (аргинина, лизина, лейцина и др.), смеси аминокислот или белков стимулирует выброс СТГ. Повышение уровня свободных жирных кислот в плазме, вызываемое путем инфузии жировой эмульсии с гепарином (для активации липопротеиновой липазы), остро подавляет секрецию СТГ. Напротив, быстрое уменьшение содержания свободных жирных кислот стимулирует секрецию СТГ. Механизм действия аминокислот и свободных жирных кислот, равно как и конкретные точки приложения их действия в ЦНС, еще предстоит выяснить.

Гормональная. На секрецию СТГ различными путями влияют многие гормоны. Эстрогены усиливают секреторную реакцию гормона роста на действие многих стимулов, что наблю-

дается и в отношении пролактина, гонадотропина и ТТГ. Считается, что прогестерон подавляет секрецию СТГ, но доказательств тому весьма ограничены. Реакции СТГ на стимуляцию тормозятся экзогенными глюкокортикоидами, эндогенным гиперкортизолизмом, гипер- и гипотиреозом. Хотя показано, что как стероиды, так и тироксин оказывают свое действие непосредственно на соматотрофы, действие это, по всей вероятности, более сложно и может включать влияния и на гипоталамус, и на образование соматомединов (которое угнетается эстрогенами и глюкокортикоидами) и на другие эффекты СТГ. Сам СТГ по механизму обратной связи оказывает тормозное действие на собственную секрецию, хотя пока не известно, является ли это действие непосредственным или оно опосредовано каким-либо промежуточным веществом (например, соматомедином или одним из субстратов метаболизма). В пользу последней точки зрения свидетельствует существование карликовости Ларона [73], при которой резистентность к действию СТГ (дефект на рецепторном или пострецепторном уровне) сопровождается повышением уровня СТГ в крови.

Некоторые пептидные гормоны (вазопрессин, АКТГ и отдельные его фрагменты, а также  $\alpha$ -МСГ) остро повышают секрецию СТГ. В настоящее время их эффект следует считать фармакологическим, который обусловлен, вероятно, взаимодействием этих пептидов с рецепторами СТГ-РФ на соматотрофах. В отличие от этого глюкагон влияет на секрецию СТГ не сразу и его действие, по всей вероятности, опосредуется изменениями углеводного обмена.

Нейротрансмиттеры и нейрофармакологические препараты. Многочисленные данные о нейрохимической медиации секреции СТГ и об эффектах веществ, обладающих нейрофармакологической активностью, подробно рассматриваются в других публикациях [74, 75]. Многочисленные сведения, касающиеся секреции СТГ у человека, можно суммировать следующим образом: независимо от характера действующих факторов их эффекты опосредуются в ЦНС, а конкретнее — в гипоталамусе одним или несколькими нейротрансмиттерами, которые в конце концов обуславливают высвобождение СТГ-РФ или соматостатина. Некоторые существующие в литературе противоречия могут, вероятно, объясняться тем фактом, что эти нейротрансмиттеры высвобождаются локально и что для воспроизведения реакции необходимо возбуждение не одного, а двух или более нейронов с участием не одного, а нескольких нейротрансмиттеров (см. главу 6). Возможно также, что нейротрансмиттер, опосредующий стимулирующую реакцию в

одной цепи нейронов, в другой опосредует тормозную реакцию. Имеются указания на роль почти всех классических нейротрансмиттеров (норадреналин, адреналин, дофамин, серотонин и ацетилхолин) в регуляции секреции СТГ.  $\beta$ -Адренергические рецепторы опосредуют, по-видимому, ингибиторные, а  $\alpha$ -рецепторы – стимулирующие влияния. Так,  $\beta$ -рецепторные антагонисты (например, пропранолол) усиливают, а  $\alpha$ -рецепторные антагонисты (например, фентоламин) подавляют действие различных стимулов. Однако неспецифичность большинства применяемых в клинике антагонистов рецепторов заставляет с осторожностью относиться к интерпретации отдельных результатов. Дофаминергические рецепторы опосредуют стимулирующие влияния, и такие агенты, как L-дофа (ближайший предшественник дофамина), апоморфин и бромкриптин (агонист дофаминовых рецепторов), стимулируют, тогда как хлорпромазин (аминазин) и пимозид (антагонисты дофаминовых рецепторов) препятствуют реакциям СТГ на многочисленные стимулы. Серотонинергические рецепторы также опосредуют стимулирующие метаболические сигналы, а возможно, и сигналы, обуславливающие секрецию СТГ, связанную со сном, хотя по этому вопросу еще имеются разногласия. В регуляции связанной со сном секреции СТГ участвуют, по-видимому, и холинергические механизмы. Аналоги энкефалина стимулируют секрецию СТГ [76], но роль эндогенных энкефалинов в регуляции секреции этого гормона пока не ясна. Кроме того, имеются данные о стимулирующем влиянии на его секрецию ГАМК-ергических нейронов [77].

## ПРОЛАКТИН

### Действие

Основной мишенью действия пролактина служит молочная железа, где он в сочетании с другими гормонами стимулирует развитие специфической ткани и лактацию. Прولاктин необходим для нормального развития молочных желез у животных многих видов, но у человека его важность в этом отношении пока не установлена. Патологическое увеличение секреции пролактина обычно не сопровождается увеличением размеров молочных желез, а у мужчин гинекомастия развивается на фоне нормального уровня пролактина. Во время беременности пролактин в сочетании с эстрогенами, прогестероном и плацентарным лактогеном и в присутствии инсулина

и кортизола обеспечивает дальнейшее развитие молочных желез, что приводит в конце концов к выработке молока. Пролактин специфически стимулирует синтез белков, в том числе лактальбумина, а также жиров и углеводов молока. В интактной ткани молочной железы были найдены и частично охарактеризованы рецепторы пролактина, которые локализируются на альвеолярных поверхностях клеток. Рецепторы пролактина выявлены также в ткани печени и почек, причем пролактин, по-видимому, может увеличивать число своих собственных рецепторов.

Начало лактации после родов обусловлено резким снижением уровня эстрогенов и прогестерона плацентарного происхождения. Действительно, эстрогены, будучи синергистами пролактина в отношении стимуляции развития молочных желез, одновременно являются его антагонистами в отношении влияния на лактацию. Этот феномен служит основой применения эстрогенов для угнетения лактации в послеродовом периоде, а также объясняет частое появление галактореи у женщин с гиперпролактинемией после прекращения приема оральных контрацептивов.

Для поддержания начавшейся лактации требуется непрерывная секреция пролактина. Ее торможение с помощью фармакологических или хирургических средств приводит к прекращению лактации. Секреция пролактина, стимулируемая актом сосания, в течение послеродового периода постепенно снижается до нормального уровня. Однако истинный рефлекс «выброса» молока опосредуется не пролактином, а секрецией окситоцина задней долей гипофиза. Окситоцин вызывает сокращение миоэпителлиальных клеток вокруг терминальных ацинарных долек, которые выталкивают содержащееся в них молоко в протоки между дольками.

У крыс пролактин необходим для поддержания секреторной активности желтого тела и поэтому играет роль в сохранении беременности на ее ранних стадиях. У человека этот эффект, по-видимому, не является обязательным, хотя для продукции прогестерона клетками гранулезы человека все же нужны небольшие количества пролактина [78]. Высокий его уровень, напротив, обуславливает прогрессирующее торможение секреции прогестерона. Пролактин вместе с ФСГ и ЛГ присутствует в фолликулярной жидкости, причем есть данные, согласно которым он может блокировать стимулирующее влияние ФСГ на секрецию эстрогенов развивающимся граафовым пузырьком.

Помимо своего влияния на физиологию репродуктивной системы, пролактин у животных некоторых видов оказывает действие на поведение, а также на водно-электролитный обмен, хотя в отношении человека данные о подобных эффектах пока не слишком убедительны. У птиц и мышей пролактин усиливает проявления материнского инстинкта, что играет существенную роль в жизненном цикле этих видов. Хотя у человека повышенный уровень пролактина сопутствует многим психическим ощущениям (см. далее), усиление секреции гормона является, по-видимому, следствием, а не причиной таких ощущений. У млекопитающих некоторых видов пролактин снижает также экскрецию натрия, калия и воды почками и потенцирует эффекты альдостерона и вазопрессина. Попытки обнаружить эти эффекты у человека пока не увенчались успехом.

Метаболические эффекты пролактина у гипофизэктомированных животных напоминают таковые гормона роста и включают стимуляцию синтеза белка, калоригенеза и образования в хряще хондроитинсульфата. Введение овечьего пролактина людям с дефицитом гормона роста вызывает задержку азота, гиперкальцемию, мобилизацию липидов, нарушение толерантности к углеводам и некоторый рост скелета. У больных с гиперпролактинемией можно наблюдать и гиперинсулинемию, свидетельствующую об инсулинорезистентности, которая исчезает после подавления секреции пролактина [79].

## **Методы определения**

**Биологические методы.** Стимулирующее влияние пролактина на зубный мешок голубей легло в основу биологического определения этого гормона, применявшегося в течение многих лет. Чувствительность биологического определения удалось повысить путем регистрации синтеза лактозы или казеина в молочных железах мышей в середине беременности. Эти методы обеспечили получение многих данных о содержании пролактина в плазме, но впоследствии все же были вытеснены радиоиммунологическими методами.

**Радиоиммунологические методы.** Уже вскоре после идентификации пролактина человека в качестве отдельного гормона был разработан метод его радиоиммунологического определения с использованием антител к овечьему пролактину, которые дают перекрестную реакцию с гормоном человека [80]. В настоящее время вместо гетерологичных антител в соответствующих методах используют гомологичные антитела к пролактину человека. Специфичность этих методов относи-

тельно высока, и сколько-нибудь значительная перекрестная реакция с СТГ или плацентарным лактогеном человека отсутствует.

**Радиорецепторные методы.** Разработаны также радиолигандные методы определения пролактина, в которых чаще всего используют мембраны молочных желез беременных крольчих [81]. Хотя эти методы достаточно чувствительны для определения уровней пролактина в плазме, надежность их ограничивается тем, что мембраны связывают и СТГ, который вытесняет радиоактивный пролактин. Как и в отношении СТГ, сравнение результатов радиоиммунологического и радиорецепторного определений может помочь различить биологически активный и биологически неактивный пролактин, что имеет существенное значение при некоторых клинических состояниях.

## **Уровень гормона в гипофизе и плазме**

**Гипофиз.** По данным радиоиммунологических определений в гипофизе человека содержится приблизительно 100 мкг пролактина. Это количество значительно меньше, чем количество СТГ (примерно 10% от содержания СТГ) и, кроме того, по отношению к СТГ меньше, чем у большинства видов млекопитающих. Приведенная цифра вызывает некоторые сомнения в отношении полноты экстракции, поскольку в сутки секретировается в несколько раз больше пролактина, чем содержится в гипофизе (см. далее), что отличается от ситуации в отношении других гормонов передней доли гипофиза.

**Плазма.** Уровень пролактина в плазме, определяемый в разных лабораториях, варьирует, причем в последние годы с применением более специфических антисывороток к пролактину наметилась тенденция к снижению находимых его концентрацией. Средний уровень пролактина составляет примерно 5 нг/мл у мужчин и 8 нг/мл у женщин, и, по данным большинства лабораторий, верхняя граница его содержания достигает 15–20 нг/мл. Пролактин в плазме удается определить у всех здоровых людей.

У плода уровень пролактина в плазме очень высок и после 20-й недели беременности может превышать 300 нг/мл. В момент родов в крови пупочной вены содержится больше пролактина, чем в материнской крови, что убедительно свидетельствует о секреции пролактина именно плодом. У анэнцефалов определяют аналогичные концентрации гормона, что указывает на необязательность сохранности гипоталамуса для развития пролактинсекретирующей функции плода. Про-



лактин секретируется также хориондецидуальной тканью плаценты, и в амниотической жидкости он содержится в высокой концентрации [82].

За несколько первых месяцев жизни содержание пролактина у новорожденных снижается до уровня, наблюдаемого у взрослых. Половые различия в содержании пролактина возникают в пубертатном периоде и обуславливаются главным образом эффектами эстрогенов. У женщин в менопаузе уровень пролактина снижается. Его реакции почти на все стимулы секреции пролактина у женщин выше, чем у мужчин, а введение эстрогенов мужчинам усиливает эти реакции. На протяжении беременности содержание пролактина непрерывно увеличивается вплоть до родов, после которых оно начинает снижаться, и даже при продолжающемся кормлении грудью через несколько месяцев возвращается к уровню, характерному для небеременных.

## **Метаболический клиренс и секреция**

Ограниченная доступность пролактина человека препятствует широким исследованиям скорости метаболического клиренса этого гормона. Данные, полученные с помощью меченого пролактина, свидетельствуют о том, что скорость его метаболического клиренса составляет примерно  $40 \text{ мл/м}^2$  в 1 мин или около Уз таковой СТГ [83]. Почки определяют приблизительно 25% клиренса пролактина, а остальная его часть, как считают, осуществляется печенью. Период полужизни пролактина в плазме равен примерно 50 мин, т. е. почти в 3 раза превышает таковой СТГ. Скорость секреции пролактина, вычисляемая на основании результатов изучения метаболического клиренса, составляет примерно 400 мкг в сутки, Регуляция секреции

В отличие от того что наблюдают в отношении других гормонов передней доли гипофиза, нейроэндокринная регуляция продукции пролактина имеет в основном ингибиторный характер. Нарушение целостности гипоталамо-гипофизарной оси, будь то вследствие перерезки ножки гипофиза, разрушения гипоталамуса или пересадки гипофиза (у экспериментальных животных) в другую область организма, приводит к повышению секреции пролактина. Выделение гипоталамического ингибитора (пролактинингибирующий фактор, или ПИФ) находится под дофаминергическим контролем и, по мнению некоторых исследователей, им может быть сам дофамин. Дофамин обнаруживается в крови воротных сосудов гипофиза крыс и связывается со специфическими рецепторами на лактотро-

фах, что приводит к непосредственному торможению секреции пролактина. Однако дофамин, образующийся вне мозга, по-видимому, играет минимальную роль в регуляции секреции пролактина.

Как и в отношении гормона роста, существует двойная регуляция секреции пролактина: стимулирующий и тормозной компоненты. Вначале стимулирующим фактором, выделение которого контролируется серотонинергическими механизмами, принято было считать TRГ, столь же сильно стимулирующий секрецию пролактина, что и ТТГ. Рецепторы лактотрофов связывают TRГ, который активирует аденилатциклазу и увеличивает как синтез, так и секрецию пролактина. Однако опосредуемая нейроэндокринными механизмами секреция пролактина и ТТГ чаще не совпадает, чем оказывается согласованной; например, при охлаждении повышается секреция ТТГ, но не пролактина, а у кормящей женщины, а также при стрессе повышается секреция пролактина, но не ТТГ. Эти данные свидетельствуют о том, что пролактинстимулирующим фактором является не TRГ. Отличный от TRГ гипоталамический фактор, стимулирующий секрецию пролактина, уже описан, но его структура и физиологическая роль еще ждут своей оценки [84].

Факторы, влияющие на секрецию пролактина, перечислены в табл. 7–5. К физиологическим стимулам, кроме упомянутых беременности и кормления грудью, относятся раздражение соска молочной железы как у мужчин, так и у женщин и половые сношения (что отчасти также связано с раздражением соска молочной железы). Легко можно наблюдать повышение секреции пролактина во время сна, начинающееся через 60–90 мин после засыпания. Вспышки секреции пролактина продолжаются в течение всего периода сна, что обуславливает максимальное содержание гормона в плазме через 5–8 ч после засыпания. В отличие от того что наблюдают в отношении СТГ, секреция пролактина происходит не во время глубокого сна (стадии III и IV) (см. рис. 7–8). Напряженная физическая работа также стимулирует секрецию пролактина, возможно, с помощью тех же механизмов, которые участвуют в стимуляции секреции СТГ, поскольку, подобно секреции последнего, выделение пролактина стимулируется в условиях гипогликемии и часто тормозится в условиях гипергликемии.

Таблица 7–5. Факторы, влияющие на секрецию пролактина

---

Стимулирующие	Угнетающие
---------------	------------

---

---

Стимулирующие	Угнетающие
---------------	------------

---

### Физиологические

Беременность Кормление грудью Раздражение соска молочной железы Половое сношение (только у женщин) Физическая работа Сон Стресс

### Фармакологические

Гипогликемия Нейротрансмиттеры и др.: дофаминергические антагонисты (фенотиазины, бутирофеноны) средства, снижающие содержание катехоламинов и ингибиторы их синтеза (резерпин, $\alpha$ -метилдофа) предшественники серотонина (5-ОТ) агонисты ГАМК (муспимол) антагонисты Нз-репепторов гистамина (пиметидин) опиаты и др. (морфин, аналоги энкефалина)	Гипергликемия <sup>1</sup> Гормоны: глюкокортикоиды тироксин Нейротрансмиттеры и др.: дофаминергические агонисты (L-дофа, апоморфин, дофамин, бромкриптин) антагонисты серотонина (метизергид)
---	--

### Патологические

Хроническая почечная недостаточность  
Цирроз печени Гипотиреоз

<sup>1</sup> Эффект наблюдается не всегда

На секрецию пролактина влияют многие гормоны. Эффекты эстрогенов замыкаются непосредственно на лактотрофах, замыкаются в повышении как исходной, так и стимулируемой секреции и могут наблюдаться в течение 2–3 дней. Глюкокортикоиды снижают реакцию пролактина на ТРГ, причем их действие также локализуется на уровне гипофиза. При введении тиреоидных гормонов не изменяется исходный уровень пролактина, но подавляется его реакция на ТРГ. Эта реак-

ция усиливается при гипотиреозе, снижается при гипертиреозе и нормализуется при адекватном лечении этих состояний. У небольшого числа больных с первичным гипотиреозом отмечается гиперпролактинемия, а у некоторых — и галакторея.

Уровень пролактина изменяется под влиянием разнообразных средств, обладающих нейрофармакологической активностью [74]. Все вещества, повышающие дофаминергическую активность, например L-дофа (предшественник), бромокриптин и апоморфин (дофаминергические агонисты), а также сам дофамин, подавляют секрецию пролактина. Дофамин влияет непосредственно на гипофиз, тогда как другие агенты действуют как на гипофизарном, так и на центральном уровнях. Антагонисты рецепторов дофамина, к которым относятся прежде всего нейролептики, фенотиазины [хлорпромазин (аминазин), прохлорперазин] и бутирофенолы (галоперидол), повышают уровень пролактина и иногда вызывают галакторею. Пролактинповышающие эффекты этих соединений тесно коррелируют с их антипсихотической активностью [85], хотя максимальная стимуляция секреции пролактина наблюдается под влиянием более низких доз, чем те, которые необходимы для воспроизведения психотропных эффектов, несмотря на данные, указывающие на различия дофаминовых рецепторов в гипофизе и ЦНС [86]. Сходным стимулирующим действием обладает и резерпин, снижающий запасы катехоламинов в ЦНС.

Г-аминомасляная кислота (ГАМК) непосредственно не влияет на секрецию пролактина, но недавно полученный аналог ГАМК мусцимол, проникающий через гематоэнцефалический барьер после системного введения, стимулирует выделение пролактина [77]. Влияние гистамина на секрецию пролактина изучено недостаточно. Циметидин, блокатор гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, равно как и сам гистамин, стимулируют выделение пролактина, действуя опосредованно через центральные механизмы, что указывает на сложную роль этого нейротрансмиттера [87, 88a]. Поскольку блокаторы серотониновых рецепторов угнетают реакции пролактина на стресс и кормление грудью, считается, что в этих реакциях принимают участие и серотонинергические механизмы. Опиаты и эндорфины повышают секрецию пролактина [76].

Усиление секреции пролактина при хирургическом стрессе наиболее отчетливо проявляется в условиях операций, производимых под общей анестезией, и эта реакция частично (хотя и не полностью) может быть результатом применения определенного анестезирующего средства. Повышение секреции пролактина, наблюдаемое после травм грудной клетки и

операций на органах грудной полости, также может обуславливаться не только стрессорными механизмами, но и стимуляцией афферентных нервов, отходящих от области соска молочной железы.

У 65% больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, встречается гиперпролактинемия, причем у женщин при этом часто развивается галакторея [88Ь].

У таких больных обнаруживают нарушение реакций пролактина на кратковременное дофаминергическое угнетение, а также на стимуляцию ТРГ и хлорпромазином (аминазин). Хотя при уремии тормозится метаболический клиренс пролактина, но повышается скорость его секреции, что свидетельствует о нарушении в системе обратной связи [83]. Пересадка почки обычно сопровождается нормализацией уровня пролактина.

## ГИПОПИТУИТАРИЗМ

В основе гипопитуитаризма могут лежать различные причины,, приводящие к частичной или полной утрате функций передней а задней долей гипофиза. Клинические проявления гипопитуитаризма широко варьируют в зависимости от возраста в момент заболевания, скорости его развития, вовлечения в процесс того или иного гормона и степени нарушения его секреции, равно как и от характера первичного патологического процесса. В своей наиболее легкой форме гипопитуитаризм может в течение многих лет оставаться нераспознанным, тогда как при полном выпадении гормональной секреции может возникнуть угроза для жизни больного-и потребоваться неотложная помощь.

## ЭТИОЛОГИЯ

Гипопитуитаризм можно разделить на первичный и вторичный» Первичный гипопитуитаризм является следствием отсутствия или разрушения секретирующих гормон клеток гипофиза. тогда как вторичный обусловлен дефицитом стимулирующих влияний на секрецию гипофизарных гормонов, вызванных нарушением сосудистых и/или нервных связей с мозгом на уровне ножки гипофиза, гипоталамуса.или внегипоталамических областей ЦНС. Недостаточность секреции гормонов передней доли гипофиза в таких случаях является результатом отсутствия соответствующих рилизинг-факторов, тогда как снижение секреции гормонов задней доли – результатом отсутствия синтеза и аксонального транспорта гормонов из

места их образования в переднем гипоталамусе; последняя проблема подробнее рассматривается в главе 9.

В табл. 7–6 перечислены различные заболевания, сопровождающиеся гипопитуитаризмом. В силу того что больной с гипопитуитаризмом может предстать во многих обликах невозможно надежно оценить вероятность развития гипопитуитаризма при том или ином патологическом процессе.

## **ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ**

Впервые связь между клиническими проявлениями гипопитуитаризма и ишемическим некрозом гипофиза установил Simonson [89] в своем классическом описании случая тяжелого послеродового сепсиса, хотя первое описание острого некроза гипофиза появилось годом раньше [90]. Sinunonds подчеркнул термин «кахексия» и в течение многих десятилетий этот симптом ошибочно считали важным признаком заболевания. В действительности же как было установлено впоследствии, у единственного истощенного больного, фотография которого переходила из руководства в руководство, гипофиз не был изменен, и, по всей вероятности, он страдал нервной анорексией. Широкие исследования Sheehan [91] впервые позволили четко разграничить некроз гипофиза и гипопитуитаризм. Было показано, что следствием ишемического некроза и инфаркта гипофиза, часто развивающегося в результате послеродового кровотечения и сосудистого коллапса, является фиброз этой железы. Были представлены также доказательства того, что кахексия не обязательно или не часто встречающееся проявление этого заболевания. Механизм развития острого ишемического некроза не совсем ясен, но большинство исследователей считают, что он развивается вследствие спазма сосудов гипофиза. То ли изменения в гипофизе во время беременности, сопровождающиеся заметным увеличением его размера под действием эстрогенов, увеличивают чувствительность его сосудов к сосудосуживающим влияниям, то ли сама железа становится чувствительнее к гипоксии — неизвестно. Однако некроз гипофиза чаще всего развивается сразу после родов и связан с тяжелым кровотечением и снижением артериального давления. Гипопитуитаризм той или иной степени развивается почти у 32% женщин, в родах перенесших кровотечение и сосудистый коллапс [92]. Степень некроза гипофиза и последующего гипопитуитаризма зависит от тяжести кровопотери. Наиболее важным указанием на развитие некроза гипофиза служит отсутствие способности к лактации в послеродовом периоде и

восстановления менструального цикла. Однако в силу медленного развития картины гипопитуитаризма и часто неполного его клинического проявления сохранение способности к послеродовой лактации не исключает, по крайней мере частичной, гипофизарной недостаточности. Расхождение частоты встречаемости ишемического некроза гипофиза и гипопитуитаризма делает очевидным существование больших резервных возможностей передней доли железы. Клинические проявления гипопитуитаризма не возникают до тех пор, пока не будет разрушено 70–75% ткани аденогипофиза, хотя при современных методах тестирования гормональной функции снижение гипофизарных резервов, вероятно, можно обнаружить при менее выраженной деструкции железы. Для развития полного гипопитуитаризма необходимо, чтобы было разрушено не менее 90% всего гипофиза. В связи с этим у многих больных с некрозом гипофиза минимальные признаки гипопитуитаризма могут быть не выявлены в течение длительного времени или вообще не обнаружены.

Таблица 7–6. Патологические состояния, приводящие к гипопитуитаризму

I. Первичный	II. Вторичный
<p><b>А. Ишемический некроз гипофиза</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Послеродовой (синдром Шиена)</li> <li>2. Сахарный диабет</li> <li>3. Прочие системные заболевания (воспаление височных артерий, серповидноклеточная анемия и ее признаки, артериосклероз, эклампсия)</li> </ol>	<p><b>А. Разрушение ножки гипофиза</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Травма</li> <li>2. Сдавление опухолью или аневризмой</li> <li>3. Ятрогенное (хирургическое)</li> </ol>
<p><b>Б. Опухоли гипофиза</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Первичные локализующиеся в турецком седле (хромофобная аденома, краниофарингиома)</li> <li>2. Параселлярные (менингиома, глиома зрительного нерва)</li> </ol>	<p><b>Б. Поражения гипоталамуса или других отделов нервной системы (саркоидоз)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Воспалительные</li> <li>2. Инфильтративные (болезни отло-</li> </ol>
<p><b>В. Внутричерепная аневризма внутренней сонной артерии</b></p>	<p><b>2. Инфильтративные (болезни отло-</b></p>

I. Первичный	П. Вторичный
Г. Кровоизлияние в гипофиз (почти всегда связанное с первичной опухолью гипофиза)	жения липидов)
Д. Тромбоз кавернозного синуса	3. Травматические
Е. Инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, малярия, менингит, грибковые поражения)	4. Токсические (винкристин)
Ж. Инфильтративные поражения (гемохроматоз)	5. Вызванные гормонами (глюкокортикоиды, половые стероиды)
З. Иммунологические нарушения (при злокачественной анемии или после повторных инъекций гетерологичных гипофизарных гормонов)	6. Опухолевые (первичные, метастатические, лимфомы, лейкемия)
И. Ятрогенный	7. Идиопатические (часто врожденные или семейные, нередко затрагивающие секрецию одного или двух гормонов и могут быть преходящими)
1. Облучение носоглотки	8. Алиментарные (голодание, ожирение)
2. Облучение турецкого седла	9. Нервная анорексия
3. Хирургическое разрушение	10. Психосоматическая карликовость
И. Синдром первично «пустого» турецкого седла	11. Пинеалома
К. Метаболические расстройства (хроническая почечная недостаточность)	
Л. Идиопатический (часто моногормональный и иногда семейный)	

В последние 40 лет в связи с улучшением акушерской помощи синдром гипофизарного некроза стал встречаться гораздо реже. Следует подчеркнуть, однако, что значительная кровопотеря и шок, будучи важными предрасполагающими факторами, все же не являются абсолютно необходимым условием развития этого синдрома. Ишемический некроз гипофиза может развиваться при многих других патологических состояниях, хотя и с весьма низкой частотой. Его находили при ау-



топсии у 2% умерших больных сахарным диабетом [93], хотя у большинства из них клинические признаки гипопитуитаризма отсутствовали. Развитие гипопитуитаризма у больных диабетом может существенно снижать потребность в инсулине главным образом вследствие дефицита глюкокортикоидов. Некроз гипофиза описан при эпидемической геморрагической лихорадке, но быстро наступающая смерть больных препятствовала оценке функции гипофиза у них. Его наблюдали также при других заболеваниях, в том числе при малярии, воспалении височной артерии, гемохроматозе, серповидноклеточной анемии, менингите, эклампсии, тяжелых авитаминозах, а иногда и в отсутствии какой-либо предрасполагающей болезни [94]. У некоторых больных гипофиз был достаточно разрушен, чтобы обусловить клинические проявления гипопитуитаризма, тогда как у других больных для выявления нарушенной гормональной секреции требовалось провести подробное обследование.

В настоящее время наиболее частой причиной гипопитуитаризма с множественной гормональной недостаточностью среди взрослого населения является опухоль гипофиза (что подробнее рассматривается далее). Параселлярные опухоли также могут инвазировать турецкое седло и вызывать такие разрушения гипофиза, которые обусловят гипопитуитаризм. К аналогичному разрушению могут приводить и аневризмы внутричерепных ветвей внутренней сонной артерии, причем, чтобы отличить аневризму от интраселлярной опухоли гипофиза, часто требуется провести ангиографию сонных артерий.

Гипопитуитаризм в той или иной степени может явиться результатом кровоизлияния в гипофиз (апоплексия гипофиза), связанного с функционирующими или нефункционирующими опухолями этой железы. Клинические проявления кровоизлияния широко варьируют. Если кровоизлияние происходит постепенно, приводя к сдавлению гипофиза, то преобладают симптомы гипопитуитаризма, если же остро, то оно проявляется головной болью, офтальмоплегией и явлениями субарахноидального раздражения. В типичных случаях у больных появляются признаки внезапного роста предсуществующей аденомы гипофиза. Состояние большинства больных улучшается без немедленного хирургического вмешательства, хотя в некоторых случаях появляется необходимость коррекции зрительных нарушений. У большинства больных происходит определенное снижение функции передней доли гипофиза [95], но функция задней доли почти всегда сохраняется. В течение острого периода следует проводить лечение глюкокортикоидами.

С изменением структуры заболеваемости и прогрессом в лечении инфекционных болезней за несколько последних десятилетий классические причины гипопитуитаризма, такие, как туберкулез и сифилис, стали встречаться крайне редко. С другой стороны, признаки гипофункции гипофиза начали выявляться при более подробном обследовании больных с другими заболеваниями. Почти у 50% больных с гемохроматозом, у которых частым и ранним симптомом является снижение половой функции, обнаруживаются признаки нарушения секреции гонадотропинов [96]. У некоторых больных отмечается также недостаточность коры надпочечников вследствие нарушения секреции АКТГ. Причина этих нарушений заключается в отложении железа в гипофизе, что часто наблюдается при гемохроматозе. Иногда причиной гипопитуитаризма могут быть также иммунологические повреждения гипофиза [97].

Все чаще причиной гипопитуитаризма (как первичного, так и вторичного) становится применение ионизирующего излучения при лечении злокачественных новообразований органов головы и шеи (рак носоглотки, опухоли мозга, профилактическое облучение черепа при лейкозе) [98, 99]. Наиболее частым проявлением гипопитуитаризма у детей в этих случаях бывает задержка роста или отсутствие полового созревания, тогда как у взрослых на первый план выступают симптомы гонадотропной недостаточности. Гипопитуитаризм можно обнаружить через 6–12 мес после облучения в дозе 3000 рад (30 Дж/кг). Интактный гипофиз у детей, по видимому, более чувствителен к облучению, чем у взрослых, у которых для разрушения гипофиза при раке молочной железы или диабетической ретинопатии приходится применять значительно большие дозы облучения – 10 000–18 000 рад (100–180 Дж/кг). Для лечения опухолей гипофиза применяют облучение в дозе 4500–5000 рад (45–50 Дж/кг), причем в ближайшие сроки после него гипопитуитаризм встречается относительно редко (см. далее). Однако для определения истинной частоты ятрогенного гипопитуитаризма в этих случаях требуется обследование облученных больных в отдаленные сроки.

В ходе хирургического лечения опухолей гипофиза или в случае воздействия на него при раке молочной железы или диабетической ретинопатии иногда приходится удалять всю железу, что вызывает пангипопитуитаризм, требующий неотложного лечения.

Гипопитуитаризм нередко сопровождается синдромом первичного «пустого» турецкого седла, который подробнее рассматривается в разделе об опухолях гипофиза. Хотя среди

больных с этим синдромом встречались лица, у которых при исследовании эндокринных функций была обнаружена недостаточность одного или нескольких гипофизарных гормонов, но частота клинического (предъявление жалоб) гипопитуитаризма в этих случаях обычно не превышает 10% [100, 101].

Гипопитуитаризм может встречаться и вне всякой видимой первичной патологии, причем чаще всего при этом наблюдается недостаточность одного или нескольких, но не всех, гипофизарных гормонов. Хотя такие случаи обычно встречаются спорадически, но имеются сообщения об аутосомных или X-сцепленных рецессивных вариантах гипопитуитаризма с уменьшенным, нормальным или даже слегка увеличенным турецким седлом [102–104]. Проявления и подробная характеристика различных видов идиопатического гипопитуитаризма изложены далее при описании недостаточности отдельных гормонов гипофиза.

При хронической почечной недостаточности установлено нарушение секреции ТТГ и гонадотропинов, обусловленное сочетанными дефектами на гипофизарном и гипоталамическом уровнях [105, 106]. Конкретный фактор (факторы), вызывающий эти дефекты, пока не известен, но пересадка почки, по-видимому, ликвидирует такие нарушения.

## **ВТОРИЧНЫЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМ**

Вторичный гипопитуитаризм может явиться следствием многочисленных нарушений ЦНС, общим результатом которых является прекращение нормального поступления в гипофиз факторов, регулирующих его активность. Отдифференцировать первичный гипопитуитаризм от вторичного при отсутствии четких заболеваний гипофиза или ЦНС часто, но не всегда удается путем применения доступных в настоящее время рилизинг-факторов – ТРГ и ГнРГ. Критерии, на основании которых нарушения секреции СТГ, пролактина и АКТГ считают следствием патологии ЦНС, а не самого гипофиза, описаны в разделе, посвященном лабораторным анализам у больных с гипопитуитаризмом.

Ножка гипофиза чаще всего вовлекается в патологический процесс вследствие травмы. При переломах основания черепа ножка иногда разрывается, что приводит к перерыву как нервных, так и сосудистых связей гипофиза. Сильное сдавление ножки с нарушением кровотока в воротных сосудах и развитием гипопитуитаризма могут вызывать параселлярные опухоли и аневризмы. Иногда вместо гипофизэктомии производят перерезку ножки гипофиза с целью вызвать гипопитуи-

таризм. Результаты этой операции отличаются от результатов гипофизэктомии тем, что: 1 – уровень пролактина благодаря выпадению действия гипоталамического пролактинингибирующего фактора часто повышается и остается повышенным, если только сохраняется кровоснабжение, достаточное для обеспечения жизнедеятельности лактотрофов; 2 – если на месте пересечения ножки не оставить какой-либо преграды, то развивающаяся неоваскуляризация иногда приводит к восстановлению воротного кровообращения и функции гипофиза.

Гипопитуитаризм обуславливается и такими поражениями ЦНС, особенно гипоталамуса, которые сопровождаются нарушением секреции релизинг-факторов. Воспалительные заболевания, такие, как саркоидоз и инфильтративные процессы, в том числе болезни отложения липидов и эозинофильная гранулема, часто приводят к нарушению секреции ТТГ, гонадотропинов, СТГ и реже – АКТГ и вазопрессина. Уровень пролактина нередко повышается, что подтверждает супраселлярную локализацию процесса. Частота множественной гормональной недостаточности как при этих, так и при других повреждениях гипоталамуса зависит от их размеров и локализации. Чем ближе к границе срединного возвышения, где проявляется туннельный эффект гипоталамуса, тем больше вероятность развития множественной гормональной недостаточности.

При тяжелых повреждениях черепа часто травмируется и гипоталамус. Признаки гипопитуитаризма нередко наблюдаются у больных с длительной комой [ 107], причем улучшение неврологического статуса обычно (но не всегда) сопровождается восстановлением функции гипофиза, хотя часто сохраняются остаточные явления его гипофункции.

Вещества, применяемые для лечения злокачественных новообразований (например, винкристин), могут оказывать токсическое влияние и на гипоталамус, приводя к нарушению секреции гипофизарных гормонов. Функциональные нарушения секреции АКТГ и гонадотропинов могут встретиться также при длительном лечении глюкокортикоидами и применении оральных контрацептивов вследствие постоянного торможения выделения специфических релизинг-факторов по механизму усиленной отрицательной обратной связи. Эти нарушения обычно обратимы, хотя для восстановления функции гипофиза может потребоваться довольно длительное время. Восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы после удаления аденомы коры надпочечников может происходить в течение 18–24 мес; такого же срока может тре-

бовать восстановление циклической овуляции после отмены оральных контрацептивов. Хотя при длительном приеме экзогенных тиреоидных гормонов у эутиреоидных лиц удается наблюдать временное снижение гипофизарного резерва ТТГ, клинические признаки гипотиреоза в таких случаях наблюдаются редко.

К нарушению функции гипофиза могут приводить опухоли гипоталамуса и III желудочка или поражение гипоталамуса лимфоматозными и лейкозными инфильтратами. При успешном лечении основного заболевания можно добиться некоторого восстановления функций гипофиза.

Как и при первичном гипопитуитаризме, снижение секреции гормонов гипофиза может возникать и при таких нарушениях в ЦНС, которые не сопровождаются какими-либо субъективными или объективными признаками. В этих случаях гормональная недостаточность может быть изолированной или множественной, и заболевание может проявляться в любом возрасте. Наиболее частой причиной недостаточности гормона роста в детстве, будь то изолированная его недостаточность или сочетающаяся с недостаточностью ТТГ, гонадотропинов или АКТГ, является пока еще не идентифицированное нарушение секреции соответствующих гипоталамических рилизинг-факторов. У взрослых чаще всего наблюдается нарушение секреции гонадотропинов (гипоталамический гипогонадизм или гипоталамическая аменорея). Как у детей, так и у взрослых гипоталамический гипопитуитаризм может являться следствием эмоциональных сдвигов и быть поэтому обратимым.

Дисфункция гипоталамуса, приводящая к нарушению секреции гонадотропинов, может возникать при резких изменениях массы тела. Как недоедание, так и выраженное ожирение часто сопровождаются аменореей, сохраняющейся до восстановления нормальной массы тела. У больных с нервной анорексией наблюдается снижение секреции гонадотропинов и иногда ТТГ. Хотя уменьшение массы тела играет самостоятельную роль в патогенезе эндокринных расстройств, в нем принимают участие и другие пока еще не известные факторы, поскольку аменорея часто предшествует уменьшению массы тела и может сохраняться после ее восстановления.

При пинеаломах описано как преждевременное половое созревание, так и гипогонадизм. Предполагается, что опухоль секретирует ингибитор гонадотропинов, химическая природа которого пока не известна. Подробнее эти расстройства рассматриваются в следующей главе.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Признаки и симптомы гипопитуитаризма варьируют в зависимости от степени снижения секреции отдельного гипофизарного гормона и скорости развития заболевания. На оба этих фактора влияет причина заболевания. При полном или тотальном пангипопитуитаризме, который наблюдается, например, после хирургической гипофизэктомии, тяжелого кровоизлияния в гипофиз или отмены гормонотерапии у гипофизэктомированных лиц, клинические проявления могут возникать уже через несколько часов (несахарный диабет) или дней (недостаточность функции надпочечников). При частичном гипопитуитаризме, чаще наблюдающемся при опухолях или инфильтративных процессах, признаки и симптомы прогрессируют медленно и могут быть неопределенными и неспецифическими, что в течение длительного времени не позволяет поставить диагноз. Разнообразные клинические проявления гипопитуитаризма целесообразнее описать, рассмотрев вначале эффекты недостаточности отдельных гипофизарных гормонов, а затем — взаимодействие этих эффектов.

### **Адренокортикотропный гормон**

Недостаточность АКТГ проявляется снижением функции коры надпочечников и многие признаки и симптомы недостаточности функции надпочечников одинаковы независимо от того, связана она с поражением гипофиза или самих надпочечников. Обычно при этом наблюдают слабость, постуральную гипотензию и обезвоживание, хотя истинный аддисонический криз возникает редко в силу частичной независимости ренин-ангиотензин-альдостероновой системы от секреции АКТГ. Так, при гипопитуитаризме секреция альдостерона, хотя и снижается, но в меньшей степени, чем при первичной надпочечниковой недостаточности. Могут возникать также тошнота, рвота и резкая гипертермия. Иногда вследствие нарушения глюконеогенеза наблюдается гипогликемия, особенно после длительного голодания и/или приема умеренного количества алкоголя. У больных с изолированным дефицитом АКТГ гипогликемия может быть единственным симптомом заболевания. В отличие от больных с первичной недостаточностью функции надпочечников, при которой секреция АКТГ повышена, при дефиците АКТГ редко встречается гиперпигментация. В действительности могут наблюдаться даже депигментация и снижение степени загара при солнечном облучении. Поскольку секреция АКТГ часто выпадает не полностью, соответствующие симптомы у больных могут появляться толь-

ко в периоды стресса (например, при хирургических вмешательствах, травмах, тяжелых инфекционных заболеваниях), что в течение длительного времени затрудняет постановку диагноза. Нарушение экскреции воды при водной нагрузке, наблюдаемое при аддисоновой болезни, встречается и при недостаточности АКТГ, но выражено слабее и часто маскируется одновременной недостаточностью вазопрессина (см. далее). Прекращение секреции надпочечниковых андрогенов у мужчин мало влияет на общее состояние, если сохранена функция семенников. Однако у женщин это может определять снижение либидо и играет главную роль в патогенезе выпадения волос под мышками и на лобке.

## **Тиротропный гормон**

Состояния тиреоидной недостаточности, вызываемые снижением секреции ТТГ, называют вторичным или гипофизарным гипотиреозом. Клинические проявления первичного и вторичного гипотиреоза, как правило, не отличаются друг от друга, за исключением тяжести течения. У больных с дефицитом ТТГ нарушается толерантность к холоду, появляются запоры, сухость и бледность кожных покровов, замедление психических процессов, брадикардия и хриплый голос. Истинная микседема отмечается очень редко; нечасто встречается также гиперхолестеринемия и каротинемия. Может отмечаться как усиление, так и уменьшение менструальных кровотечений. Недостаточность ТТГ, возникающая в детстве, приводит к резкой задержке роста, резистентной к лечению СТГ. У некоторых больных с изолированной недостаточностью ТТГ наблюдали псевдогипопаратиреоз [ 108].

## **Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны**

Дефицит гонадотропинов у женщин проявляется аменореей и клиническими признаками эстрогенной недостаточности, в том числе атрофией молочных желез, сухостью кожи и снижением секреции влагалища, что часто становится причиной нарушения супружеских отношений. Может наступить и снижение либидо. У мужчин выпадение гонадотропной функции гипофиза сопровождается уменьшением размера яичек, которые становятся мягкими и относительно нечувствительными к давлению, а также симптомами снижения продукции андрогенов, к которым относится снижение либидо и потенции, замедление вторичного роста волос на соответствующих участках тела и уменьшение мышечной силы. Недостаточность гонадотропинов, развивающаяся до периода полового созревания

ния или во время этого периода, приводит к полному или частичному отсутствию вторичных половых признаков. При изолированной недостаточности гонадотропинов или при сохранении секреции СТГ отсутствие вызываемого половыми стероидами закрытия эпифизарных зон в длинных костях обуславливает чрезмерный рост конечностей, что придает больному евнухоидный вид.

## **Гормон роста**

Нарушение секреции СТГ у взрослых не сопровождается сколько-нибудь значительной клинической симптоматикой. Хотя СТГ обладает отчетливой метаболической активностью, но включение ряда компенсаторных механизмов при выпадении его эффектов маскирует клинические проявления дефицита этого гормона. У больных с дефицитом СТГ нарушается толерантность к углеводам, что связано с гипоинсулинемией. Однако это состояние резко отличается от сахарного диабета, прежде всего отсутствием микроангиопатии. СТГ принимает участие в заживлении ран, в силу чего можно ожидать (хотя это и не доказано), что при недостаточности СТГ сращение костей при переломах потребует большего времени. Недостаточность СТГ у детей сопровождается задержкой роста. У них часто наблюдается и гипогликемия натощак, которая становится постоянным симптомом при сочетании с недостаточностью АКТГ [109].

## **Пролактин**

Единственным клиническим проявлением недостаточности пролактина служит отсутствие послеродовой лактации.

## **Вазопрессин**

Отсутствие секреции антидиуретического гормона обуславливает синдром несахарного диабета, подробно рассматриваемый в главе 9. Почки теряют способность реабсорбировать воду, что приводит к полиурии и полидипсии, и без увеличения потребления жидкости (что часто встречается у больных со спутанным сознанием) может развиваться тяжелая дегидратация. Больные страдают от сильной жажды, которая удовлетворяется предпочтительно ледяной водой. При дефиците АКТГ полиурия может и не проявляться, так как для экскреции свободной воды необходимы глюкокортикоиды. Развитие полиурии в процессе проведения пробы с АКТГ или по-



сле начала лечения глюкокортикоидами служит веским указанием на сочетанную недостаточность вазопрессина и АКТГ.

## **Окситоцин**

Отсутствие окситоцина у человека не сопровождается клинической симптоматикой. У беременных с пангипопитуитаризмом начинается родовая деятельность, и роды протекают нормально, несмотря на отсутствие этого гормона.

## **Общая симптоматика**

У больных с гипопитуитаризмом кожа часто теряет нормальный тургор и становится восковидной. Нередко наблюдается морщинистость ее, особенно вокруг рта и глаз, что преждевременно старит больного. Упитанность обычно сохраняется, а кахексия, которую Simmonds первоначально считал проявлением этого заболевания, была, вероятно, следствием нервной анорексии. Часто развивается умеренная анемия, обычно нормоцитарная, но иногда гипохромная или макроцитарная. Наиболее важным фактором патогенеза анемии является недостаточность тиреоидных гормонов, хотя определенная роль принадлежит, по-видимому, и снижению секреции тестостерона, а также нарушению продукции эритропоэтина. Гипопитуитаризм сопровождается изменениями психики, причем умственная отсталость или апатия наблюдались почти у половины больных, описанных Sheehan и Summers [ 110]. К другим симптомам нарушения психики относятся маниакальность и иногда параноидные психозы.

У больных гипопитуитаризмом без сахарного диабета в анамнезе углеводный обмен, как правило, почти не нарушается. Напротив, развитие гипопитуитаризма у больных диабетом, нуждающихся в лечении инсулином, приводит к выраженному снижению потребности в этом гормоне (часто на 20—50% от исходной дозы) и повышает склонность к гипогликемическим реакциям. Эти изменения сохраняются даже на фоне полной заместительной терапии глюкокортикоидами, что указывает на важную роль СТГ, а также адреналина.

Относительная частота различных проявлений гипопитуитаризма зависит от причины этого расстройства. В публикациях последних лет описывают больных с опухолями гипофиза, которые на сегодня считают наиболее частой причиной гипопитуитаризма. Хотя результаты различных наблюдений и не полностью совпадают, но, по-видимому, раньше всего и поэтому чаще прекращается секреция СТГ, а затем гонадо-

тропинов. Дефицит АКТГ и ТТГ встречается реже и развивается на более поздних стадиях заболевания. Однако возможность существования моногормональной или избирательной гипофизарной недостаточности резко ограничивает информативность оценки функции этой железы по результатам исследования одного-двух гормонов.

## **Изолированная гормональная недостаточность**

Нередко дефицит отдельных гормонов гипофиза может встречаться даже без видимых анатомических изменений железы. Признаки и симптомы таких состояний описаны ранее. Недостаточность ТТГ и гонадотропинов часто невозможно клинически отличить от первичного снижения секреции гормонов желез-мишеней, тогда как дифференцировать недостаточность АКТГ от первичной надпочечниковой недостаточности помогает отсутствие гиперпигментации и пристрастия к соленому. Чаще всего встречается изолированный дефицит СТГ, являющийся болезнью детства и юношества. Локализацию первичного нарушения при изолированной гормональной недостаточности гипофиза обычно удается определить лишь при тщательном обследовании больного.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

Гипопитуитаризм можно спутать с болезнями двух категорий. К первой относится гормональная недостаточность, обусловленная первичной гипофункцией периферических желез или нарушениями в той области ЦНС, которая принимает участие в нейроэндокринной регуляции (гипоталамус). Вторая же охватывает заболевания, имеющие ряд общих с гипопитуитаризмом признаков и симптомов, но не связанных с гипофункцией эндокринных желез.

## **Гипофункция периферических желез внутренней секреции и гипоталамуса**

Изолированную недостаточность гипофизарных гормонов следует отличать от первичной недостаточности функции щитовидной, надпочечных или половых желез. Как уже отмечалось, симптоматика в этих случаях может полностью совпадать с симптоматикой гипопитуитаризма. Последний особенно трудно дифференцировать от множественной недостаточности периферических желез (например, синдром Шмидта, при котором сочетается недостаточность функции щитовидной и надпочечных желез). Последний диагноз можно предположить на

основании признаков «аутоиммунности» заболевания, наличия сахарного диабета, монилиаза или гипопаратиреоза и семейного характера этой патологии. Хотя степень гормональной недостаточности при первичном поражении периферических желез зачастую больше, чем при гипопитуитаризме, это не может служить дифференциально-диагностическим критерием, поскольку не исключена возможность неполной недостаточности функции периферической железы.

Характерным для первичной надпочечниковой недостаточности признаком служит гиперкалиемия, обусловленная снижением секреции альдостерона. При гипопитуитаризме же секреция альдостерона сохраняется в достаточной степени, чтобы предотвратить повышение уровня калия в сыворотке. В этих случаях отсутствуют также характерные для аддисоновой болезни гиперпигментация и потребность в соли. У некоторых больных с первичной недостаточностью функции половых желез может отмечаться расхождение между степенью нарушения секреции гормонов (андрогенов или эстрогенов), с одной стороны, и сперматогенеза или овуляции – с другой. При гипопитуитаризме обе функции половых желез обычно снижаются в равной степени. Первичная яичниковая недостаточность, будь то физиологическая (менопауза) или патологическая, часто, но не всегда, обуславливает некоторые характерные симптомы (горячие приливы), которые отсутствуют при вторичном по отношению к недостаточности гонадотропинов выпадении функции яичников.

Гипопитуитаризм следует отличать также от поражений ЦНС, сопровождающихся нарушением секреции релизинг-факторов. На основании неэндокринной симптоматики, например аноسمии при синдроме Каллманна или прогрессирующего ожирения, можно предположить внегипофизарное происхождение заболеваний. В дифференциальной диагностике этих нарушений решающая роль принадлежит, однако, лабораторным методам исследования, что подробнее рассматривается в следующей главе.

## **Неэндокринные расстройства**

Гипопитуитаризм часто подозревают у больных с хроническим недоеданием или заболеванием печени, у которых отмечают слабость, сонливость, непереносимость холода и снижение либидо. Как уже подчеркивалось, кахексия не является характерным признаком гипопитуитаризма, и она должна указывать на другое заболевание. С гипопитуитаризмом часто путают нервную анорексию, которая встречается

главным образом у молодых женщин. Полезными дифференциально-диагностическими признаками служат резкое уменьшение массы тела, характерные расстройства психики и сохранение волос в подмышечной и лобковой областях. При хронической недостаточности питания и нервной анорексии секреция СТГ и АКТГ не только не снижается, но иногда даже повышается. Подробнее это состояние рассматривается в следующей главе.

## **Диагностические методы**

Диагноз гипопитуитаризма должен устанавливаться с помощью адекватно и тщательно проводимого исследования секреции гормонов гипофиза, так как именно на этом основании принимают решение о пожизненной заместительной гормонотерапии. Исследования должны быть направлены на решение двух вопросов: 1 – снижена ли секреция гипофизарных гормонов; 2 – каков генез заболевания – гипофизарный или внегипофизарный. Кроме того, для выяснения причины гипопитуитаризма необходимы и неэндокринологические (нейроанатомические) исследования. Последние обсуждаются в разделе, посвященном опухолям гипофиза.

Диагностические методы исследования, направленные на оценку гормональной функции передней доли гипофиза, за последние годы претерпели существенные изменения и продолжают пересматриваться. Косвенные тесты, с помощью которых определяют функцию гипофиза, такие, как показатели углеводного обмена или оценка состояния желез-мишеней путем инъекции гипофизарных гормонов, уступают место непосредственному определению уровня (в крови) гормонов гипофиза. Разные лаборатории располагают разными возможностями, но в большинстве случаев исследования могут выполняться если не в отдельных лечебных учреждениях, то в центральных лабораториях.

В настоящем разделе рассматриваются способы определения 6 основных гормонов передней доли гипофиза, а также пути дифференциации области первичного поражения (гипофиз или вне-гипофизарные ткани). Обсуждаются показания к применению различных тестов, их преимущества и недостатки. В конце главы описаны специфические детали каждого метода и теста.

Гормоны передней доли гипофиза удобно разделить на две категории: 1 – для которых можно установить локализацию нарушения секреции – гипофиз или ЦНС (гипоталамус); к ним относятся ТТГ, пролактин и часто ЛГ и ФСГ; 2 – в от-

ношении которых можно оценить состояние только всей нейроэндокринной гипоталамо-гипофизарной оси (АКТГ и СТГ).

## **Адренокортикотропный гормон**

Для оценки секреции АКТГ давно используют определение уровня кортизола в плазме и 17-ОН-кортикостероидов (17-ОН-КС) в моче. Хотя интерпретация результатов соответствующих определений требует уточнения состояния самой коры надпочечников, эти методы сохраняют свое значение в силу малой доступности надежных способов определения АКТГ в плазме. Для определения уровня 17-ОН-КС и 17-кетостероидов (17-КС) необходимо аккуратно собрать суточную мочу. Этот метод постепенно вытесняется методами определения гормонов в плазме, в которой вначале измеряли общее содержание кортикоидов, а позднее начали определять непосредственно кортизол. Поскольку дефицит АКТГ клинически проявляется недостаточностью коры надпочечников, определение кортизола в плазме является полезным диагностическим приемом. Гипопитуитаризм можно подозревать в том случае, если утром в плазме содержится менее 100 мкг/л кортизола или в условиях стресса менее 200 мкг/мл. В отличие от больных с первичной недостаточностью функции надпочечников больные с гипопитуитаризмом могут не предъявлять никаких жалоб даже при уровне кортизола в плазме, близком к нижней границе чувствительности метода.

Для того чтобы расценить снижение уровня кортизола как следствие низкой (абсолютная недостаточность) или нормальной (относительная недостаточность) секреции АКТГ, нужно показать, что введение АКТГ (250 мкг синтетического АКТГ 1-24) способно повысить содержание кортизола в плазме, тогда как стимулы, требующие участия всей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, неэффективны. Необходимо помнить, что у больных с длительной недостаточностью АКТГ обычно развивается атрофия надпочечников, и поэтому реакция на острую стимуляцию АКТГ у них может и отсутствовать. Это иногда используется для косвенной оценки секреции АКТГ и, по-видимому, тесно коррелирует с реакцией надпочечников на инсулиновую гипогликемию (см. далее). Введение длительно действующего кортикотропина (цинк-кортicotропина или АКТГ-гель) или непрерывная внутривенная инфузия АКТГ в течение 3 дней почти всегда восстанавливает острую реакцию на АКТГ до нормы.

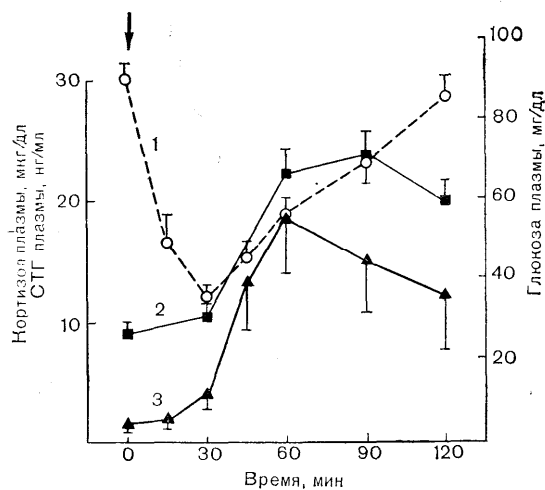


Рис. 7—9. Реакция СТГ и кортизола плазмы у здоровых лиц на гипогликемию, вызванную введением инсулина в дозе 0,1 ЕД/кг внутривенно (стрелка). Для адекватной стимуляции уровень глюкозы в крови должен снизиться на 50% (или до 400 мг/л).

Если уровень кортизола находится в пределах нормы и сохраняется реакция на АКТГ, то состояние гипоталамо-гипофизарного звена можно оценить путем: 1 — проведения инсулинотолерантного теста с регистрацией реакции на гипогликемический стресс; 2 — стимуляции бактериальным пирогеном (другой вид центрально опосредуемого стресса); 3 — введение метирапона (метопирона), что позволяет выяснить реакцию на «выпадение» эффектов кортизола по механизму отрицательной обратной связи; 4 — введения вазопрессина, который, как полагают, высвобождает кортикотропин-рилизинг фактор из срединного возвышения и, возможно, сам АКТГ из гипофиза (последний эффект легко показать *in vitro*, но все еще неизвестно, существует ли он у человека *in vivo*). Эффект инсулиновой гипогликемии определяется нормальной активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в ответ на глюкопению в ЦНС (рис. 7—9). Адекватная стимуляция предполагает необходимость снижения уровня сахара в крови на 50% (или до 400 мг/л). У здоровых лиц при этом появляются адренергические симптомы гипогликемии (потоотделение, тахикардия, легкое беспокойство, головная боль), что указывает на достаточную степень снижения уровня глюкозы в крови. У больных с ожирением, диабетом взрослых, акромегалией или другими состояниями, характеризующимися инсулинорезистентностью, может потребоваться увеличение стандартной дозы инсулина

(0,1 ЕД/кг внутривенно) до 0,15–0,2 ЕД/кг, тогда как у больных с подозрением на панпитуитаризм рекомендуется уменьшить дозу инсулина до 0,05 ЕД/кг. Инсулиновую пробу не следует проводить у больных с подозрением на аддисонову болезнь или у лиц, у которых налицо четкие признаки и симптомы недостаточности функции надпочечников.

Давно известно, что пирогены клеточной оболочки бактерий активируют гипоталамо-гипофизарную ось, и после введения эндотоксина *E. coli*, *Salmonella* или *Pseudomonas* (пиромен) через 2–4 ч повышается уровень кортизола в плазме на 50–100%. У некоторых больных с клиническими проявлениями недостаточности коры надпочечников сохраняется реакция на пироген, что указывает на нарушение механизма высвобождения АКТГ, а не на уменьшение количества самого АКТГ. Основным недостатком пирогенной стимуляции является развитие у большинства больных умеренно выраженных лихорадки, озноба, миалгии и головной боли, что снизило популярность этого теста.

Метопирон нарушает биосинтез кортизола в коре надпочечников, блокируя гидроксигирование 11-дезоксикортизола и препятствуя действию кортизола по механизму обратной связи на ЦНС и гипофиз. Введение метопирона приводит к активации гипоталамо-гипофизарной оси и накоплению 11-дезоксикортизола в крови и тетрагидро-11-дезоксикортизола в моче. Последний представляет собой 17-ОН-КС и его можно определить, используя стандартные методы. Для определения исходных показателей дважды последовательно собирают суточную мочу, на 3-й день внутрь вводят метопирон, а на следующий день вновь собирают мочу. У здоровых лиц содержание 17-ОН-КС в моче на 3-й и 4-й день вдвое превышает исходный уровень, тогда как у больных с поражением гипоталамуса или гипофиза могут наблюдаться различные изменения этой реакции. Изменения всасывания метопирона в желудочно-кишечном тракте, ускоренное разрушение его в организме больных, получающих дифенилгидантоин (дилантин), и затруднения, часто встречаемые при попытках аккуратного и полного сбора мочи, снизили энтузиазм, с которым вначале относились к этой пробе. Кроме того, в процессе ее проведения у больных с резким снижением секреции кортизола иногда наблюдаются признаки недостаточности коркового слоя надпочечников (в первую очередь снижение артериального давления). Как и инсулиновую гипогликемию, этот тест не следует проводить у больных с подозрением на первичную недостаточность функции надпочечников.

Появление радиоиммунологических методов определения 11-дезоксикортизола в плазме позволило сократить время проведения метопиринового теста: метопирон вводят в течение 4 ч (35 мг/кг внутривенно) и регистрируют повышение уровня 11-дезоксикортизола в плазме на 4-м и 5-м часу. Эффективность метопириновой блокады биосинтеза кортизола легко проверить по снижению уровня кортизола в плазме в период инфузии. Кратковременность процедуры и одновременное введение солевого раствора позволяют предотвратить развитие гипотонии. Важно подчеркнуть, что больные не должны при этом подвергаться лечению глюкокортикоидами, так как тест основан на воспроизведении кратковременной недостаточности коры надпочечников.

Вазопрессин стимулирует секрецию АКТГ прежде всего за счет высвобождения гипоталамического кортикотропин-рилизинг фактора. У некоторых больных с повреждением ЦНС на фоне нарушения реакций на метопирон или инсулин реакция на вазопрессин может сохраняться. Побочные эффекты вазопрессина (главным образом гипертензия) делают эту процедуру потенциально опасной у больных с поражением коронарных артерий.

При выборе того или иного теста (тестов) нужно руководствоваться практическими соображениями. Тест проводят для уточнения диагноза у больных с подозрением на относительную недостаточность функции надпочечников, т. е. у лиц, у которых может развиться неадекватная реакция на стресс. Реакция кортизола на инсулиновую гипогликемию соответствует его реакции на хирургический стресс и, по мнению автора, именно этот тест является средством выбора. Он позволяет одновременно оценивать секрецию и другого гипофизарного гормона (СТГ). Реакция на внутривенное введение метопирона коррелирует с реакцией на инсулиновую гипогликемию и составляет поэтому разумную альтернативу ей. Положительная реакция на вазопрессин отмечалась и у больных, не реагирующих на хирургический стресс, что делает эту пробу наиболее полезной при попытках охарактеризовать природу недостаточности АКТГ, развивающейся вследствие нарушений в ЦНС.

Повышение доступности надежных способов определения АКТГ должно в будущем повысить также точность и надежность описанных диагностических тестов. В настоящее время расхождения данных, получаемых в разных лабораториях, требуют тщательной проверки границ колебаний реакции АКТГ в норме.



В отличие от диагноза первичной недостаточности функции надпочечников, который относительно легко установить независимо от того, получал ли больной при первичном обследовании заместительную терапию, предшествующее лечение глюкокортикоидами, подавляющими функцию гипоталамуса и гипофиза, может сильно затруднять обследование больного с подозрением на гипопитуитаризм. Подавляющее действие их особенно сказывается на результатах метопириновой стимуляции, но может также исказить данные других тестов. Снижение или отсутствие реакции на любой стимул у больного, длительно лечившегося глюкокортикоидами, требует очень осторожной интерпретации. Глюкокортикоиды, если это возможно, следует отменять по крайней мере за 1 мес до проведения соответствующих проб.

## **Тиреотропный гормон**

Исходный уровень ТТГ в плазме у здоровых людей часто находится в области нижней границы чувствительности методов определения и поэтому не может служить критерием различий между нормой и сниженной секрецией этого гормона. В качестве косвенного показателя секреции ТТГ используют уровень Т4 в плазме. Нормальное содержание Т4 исключает полное (хотя не обязательно частичное) нарушение секреции ТТГ. Повышение уровня ТТГ (по крайней мере в 2–3 раза выше верхней границы нормы) при снижении содержания Т4 и Т3 в плазме указывает на сохранность тиротропной функции гипофиза. Патологические изменения в гипофизе дифференцируют от таковых в гипоталамусе, оценивая реакцию ТТГ на введение максимальной стимулирующей дозы ТРГ (500 мкг; рис. 7–10). У здоровых лиц максимальный уровень ТТГ регистрируется на 15–30-й минуте после введения ТРГ, причем он обычно не менее чем вдвое превышает верхнюю границу исходных значений. Снижение или отсутствие реакции указывает на уменьшение гипофизарного резерва. У больных, у которых снижение секреции ТТГ определяется гипоталамической патологией, реакция на ТРГ часто повышена. Еще более характерным для этого состояния является запаздывание пика реакции, который регистрируется на 60–120-й минуте [112]. Важно предусмотреть отмену лечения тиреоидными препаратами не менее чем за 1 мес до проведения пробы с ТРГ, чтобы исключить возможность подавляющего действия тиреоидных гормонов на реактивность тиротрофов по отношению к ТРГ.

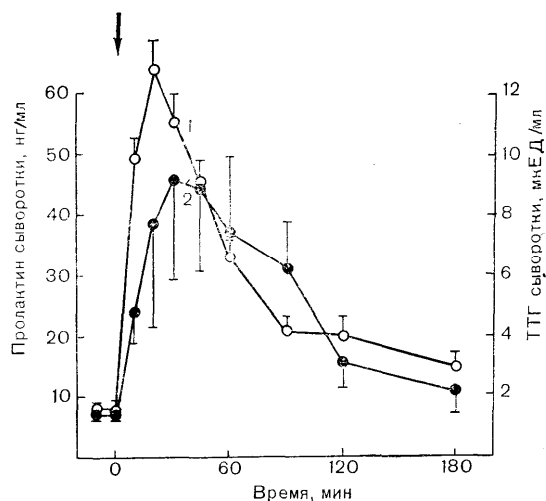
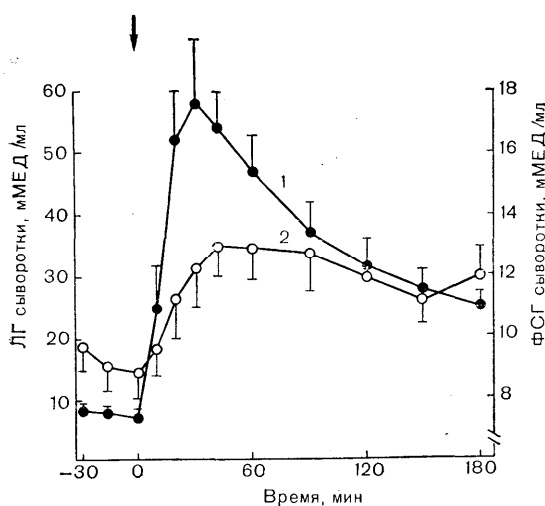


Рис. 7—10. Реакции ТТГ и пролактина плазмы на введение ТРГ в дозе 500 мкг внутривенно (показано стрелкой) здоровым мужчинам и женщинам. Используемая доза обеспечивает максимальную реакцию. У больных с гипоталамическими нарушениями наблюдается задержка реакции ТТГ (Hershman J. M., Pitman J. A., Jr. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1970, 31, 457; Jacobs L. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 36, 1068 в модификации) .

1 — пролактин; 2 — ТТГ.

Резервы ТТГ можно оценивать путем определения его реакции на отмену кратковременно проведенного лечения глюкокортикоидами (дексаметазон). Однако эта методика не имеет преимуществ перед более легко выполнимой пробой с ТРГ. Проба со стимуляцией холодом не нашла применения для оценки резервов ТТГ у человека; не была доказана и целесообразность попыток блокады действия Т4 (путем введения пролитиоурацила) на гипофиз по механизму отрицательной обратной связи.



**Рис. 7—11.** Реакции ЛГ и ФСГ плазмы у здорового человека на введение гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в дозе 250 мкг внутривенно (показано стрелкой). Реакция ЛГ (1) выше и достигает пика раньше, чем реакция ФСГ (2). Реакция ЛГ (но не ФСГ) у здоровых женщин зависит от стадии менструального цикла, причем наибольшая реакция регистрируется в период овуляции (по данным Snyder P. и соавт., J. clin. Endocrinol. Metab., 1975, 41, 938 в модификации).

## **Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны**

Исходный уровень ЛГ и ФСГ у больных с гипопитуитаризмом часто неотличим от нижней границы нормального их содержания у мужчин и женщин в фолликулиновой фазе цикла. У женщин с клиническими проявлениями гипогонадизма при низком или неопределимом уровне эстрадиола в плазме (менее 30 пг/мл) или у мужчин с гипогонадизмом при низком уровне тестостерона в плазме (менее 3 нг/мл), если гипогонадизм обусловлен первичным поражением яичек, содержание ЛГ и ФСГ повышено. В связи с этим гипопитуитаризм можно подозревать у больных с гипогонадизмом только при нормальном содержании ЛГ и ФСГ. Однако различить гипофизарную и супрагипофизарную (гипоталамическую) локализацию первичного процесса, обусловившего снижение секреции гонадотропинов, сложнее, и это никогда не удастся сделать с достаточной определенностью. Можно проводить следующие три вида обследования: 1 — прямую стимуляцию гипофиза ГнРГ (который в момент написания этой книги был доступен в США только в качестве средства для научных исследований); 2 — нарушение действия эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи с помощью кломифена; 3 — воспроизведение у

женщин действия эстрогенов по механизму положительной обратной связи на секрецию ГнРГ с помощью экзогенных гормонов.

Инъекция ГнРГ в наиболее часто применяемой дозе (100 мкг внутривенно) приводит к повышению уровня ЛГ в плазме, который по меньшей мере в 3 раза, а часто и в 10 раз, превышает исходный, причем пик реакции регистрируется через 15–30 мин после введения (рис. 7–11). Реакция ФСГ, менее выраженная, обнаруживает сходную временную динамику, хотя иногда и запаздывает [113]. У больных с гипопитуитаризмом, несмотря на клинические проявления гипогонадизма, можно наблюдать любые изменения реакций гонадотропинов: они могут быть в пределах нормы, сниженными или даже отсутствовать в зависимости от степени деструкции гонадотрофов. В отличие от этого у больных с первичным гипогонадизмом повышен не только исходный уровень гонадотропинов, но и их реакция на ГнРГ. У больных с нефункционирующими опухолями гипофиза несколько чаще отсутствует реакция ЛГ, нежели ФСГ [114]. Повторное введение ГнРГ таким больным не увеличивает степени реакции ЛГ и ФСГ, что указывает на нарушение остаточной секреторной способности гонадотрофов. При дефиците лишь ФСГ реакция ЛГ на ГнРГ остается в пределах нормы, тогда как реакция ФСГ снижается или полностью отсутствует.

У больных с недостаточностью гонадотропинов гипоталамического происхождения реакции ЛГ и ФСГ на ГнРГ также могут быть в пределах нормы, сниженными, полностью отсутствовать или даже усиливаться. Характер реакции ЛГ, по видимому, особенно зависит от эндогенной секреции ГнРГ, повторные инъекции которого часто восстанавливают сниженную или отсутствующую реакцию ЛГ до нормы. Таким образом, хотя снижение или отсутствие реакции ЛГ и ФСГ на ГнРГ и не позволяет разграничить повреждения гипоталамуса от повреждений гипофиза, но появление реакции после повторных инъекций ГнРГ указывает на сохранность функционального резерва гипофиза и на повреждение гипоталамуса в качестве причины заболевания [115].

Оценка гипоталамического звена нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропинов предполагает проверку отрицательных и положительных влияний эстрогенов по механизму обратной связи у женщин и отрицательного влияния эстрогенов и тестостерона по механизму обратной связи у мужчин. Кломифенцитрат – слабый эстроген, химически близкий трианизилхлорэтану (ТАХЭ), способен конкурировать с эстрадиолом за связь с рецепторами в матке, гипофизе и гипотала-

мусе. При введении взрослым женщинам, у которых уровень эстрогенов находится почти в пределах нормы, кломифен действует как антагонист эстрогенов и стимулирует высвобождение эндогенного ГнРГ, что приводит к секреции гонадотропинов. Если установлено, что последняя не нарушена (нормальная реакция на ГнРГ), то отсутствие реакции гонадотропинов на кломифен (100 мг в день в течение 5 дней) свидетельствует о нарушении гипоталамической реакции на блокаду отрицательного действия эстрогенов по механизму обратной связи.

Положительное действие эстрогенов по механизму обратной связи, обнаруживаемое при повышении уровня эстрадиола в течение по меньшей мере 24 ч (путем инъекции длительно действующего эстрогенного препарата, например эстрадиола бензоата или эстрадиола валерата, или путем непрерывной инфузии эстрадиола), приводит к повышению содержания ЛГ (но обычно не ФСГ) предположительно за счет влияния на высвобождение ГнРГ, которое достигает максимума на 4–5-й день. У ановуляторных женщин при нормальном уровне гонадотропинов нарушение реакции на экзогенное введение эстрадиола указывает на гипоталамический дефект восприятия действия эстрогенов по механизму положительной обратной связи. Такой дефект обычно наблюдается у больных с гиперпролактинемией.

У мужчин эстрогены оказывают только тормозное влияние на секрецию ЛГ и их применение не имеет диагностической ценности. Однако кломифен оказывается полезным в качестве пробы на сохранность действия тестостерона по механизму отрицательной обратной связи. После введения кломифена в дозе 100 или 200 мг в день на протяжении 6–7 дней уровень ЛГ у здоровых мужчин по крайней мере вдвое превышает исходный. В связи с этим кломифен находит применение как тест на состояние гипоталамо-гипофизарной оси, если только уровень эндогенного тестостерона оказывается не ниже 1 нг/мл.

## **Гормон роста**

Дефицит СТГ важно установить у низкорослых детей, когда рассматривается вопрос о назначении им эндогенного гормона, У взрослых это имеет большое значение в качестве доказательства приобретенности гипопитуитаризма, что обычно наблюдают при опухолях гипофиза. Исходный уровень СТГ и особенно его содержание в плазме через 60–90 мин после наступления сна нередко позволяет отдифференциро-

вать детей с дефицитом СТГ от здоровых детей по частоте «вспышек» секреции этого гормона. Концентрация в плазме 6 нг/мл или выше служит признаком нормальной секреции СТГ. У взрослых, у которых исходный уровень гормона ниже, а «секреторные вспышки» реже, обычно не удается отличить больных с дефицитом СТГ от здоровых лиц без помощи стимуляционных тестов.

Наиболее надежным стимулом секреции СТГ является инсулиновая гипогликемия (см. рис. 7–9). Уровень СТГ через 60–90-мин достигает пика, который составляет 10 нг/мл или выше. Примерно у 20% здоровых лиц обнаруживают субнормальную реакцию, и для установления диагноза необходимо применять второй стимул. При введении аргинина (0,5 г/кг при максимальной дозе 30 г) в той же степени повышается содержание СТГ у 70% здоровых людей, причем лица мужского пола чаще не реагируют на него. Хотя предварительное введение эстрогенов и усиливает реакцию СТГ, по практическим соображениям этим методом пользуются редко. L-Дофа (0,5 г внутрь) стимулирует секрецию СТГ у 60–70% здоровых лиц до уровня не менее 6 нг/мл, причем максимальная реакция наблюдается через 60–150 мин. Примерно у 15–20% обследуемых появляются легкая или умеренная тошнота и рвота в силу фармакологической стимуляции рвотного центра. Эндотоксин *Pseudomonas* (пироген), но не другие бактериальные пирогены, стимулирует секрецию СТГ в той же степени, что и другие агенты, но из-за побочных эффектов, описанных в литературе, он в настоящее время не применяется. Другие стимулы, в том числе пропранолол с глюкагоном и синтетический .АКТГ<sub>1--24</sub>, не обладают какими-либо преимуществами перед описанными выше. В связи с этим при отсутствии реакции на инсулин в качестве второго стимула следует применять L-дофа или .аргинин. При дефиците и других гормонов передней доли гипофиза и особенно в случае приобретенного заболевания гипофиза достаточным доказательством дефицита СТГ служит отсутствие реакции на единственный стимул. Следует подчеркнуть, что при ожирении реакция этого гормона обычно отсутствует независимо от используемого стимула, причем это наблюдается у тучных детей даже при нормальном линейном росте. Реакции СТГ нарушаются также при гипотиреозе, причем после лечения тироксином они часто восстанавливаются до нормы.

## **Пролактин**

Нижняя граница содержания пролактина в плазме здоро-

вых лиц совпадает с границей чувствительности большинства методов определения этого гормона. Наиболее простым и полезным способом доказательства сохранности функции лактотрофов служит проверка реакции пролактина на стимуляцию ТРГ, которая достигает пика одновременно с реакцией ТТГ (через 15–30 мин). При этом можно определить обе гормональные функции гипофиза с помощью одного и того же стимула. У больных с подозрением на недостаточность пролактина и нормальной реакцией этого гормона на ТРГ состояние гипоталамо-гипофизарной оси в целом можно оценить с помощью антагонистов дофаминовых рецепторов, из которых чаще всего применяется хлорпромазин (аминазин) в дозе 25 мг внутримышечно. Повышение уровня пролактина в 2–3 раза через 30–60 мин указывает на сохранность гипоталамо-гипофизарной регуляции, тогда как нарушение этой реакции свидетельствует об изменении нейроэндокринного контроля секреции пролактина. Чаще всего этот тест применяют у больных с гиперпролактинемией, что изложено в разделе, посвященном опухолям гипофиза. Реакция пролактина на инсулиновую гипогликемию также является показателем состояния гипоталамо-гипофизарной оси [116]. Интерпретация сниженной реакции (повышение уровня гормона менее чем в 2 раза) требует выяснения реакции пролактина на ТРГ.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Заместительную терапию при гипопитуитаризме следует планировать отдельно для каждого гормона, четко очерчивая задачи лечения. Применение гормонов передней доли гипофиза в терапевтических целях ограничивается СТГ при задержке роста и гонадотропинами для индукции овуляции или сперматогенеза, что обсуждается ниже. Использование гипоталамических рилизинг-гормонов и/или их синтетических аналогов в настоящее время все еще не вышло из стадии изучения, хотя будущий прогресс в этой области обещает большие перемены в современных терапевтических подходах к больным со вторичным гипопитуитаризмом. Однако чаще всего лечение заключается в замещении секреции периферических желез с помощью природных гормонов или их синтетических аналогов.

## **Адренокортикотропный гормон**

Больных с дефицитом АКТГ лечат глюкокортикоидами коры

надпочечников. Для большинства больных в нормальных условиях достаточным оказывается лечение кортизоном (25 мг внутрь) или гидрокортизоном (20 мг внутрь), которые назначают в дробных дозах. Поскольку секреция альдостерона происходит относительно независимо от гипофиза, заместительная терапия минералокортикоидами не является необходимой. Почти всегда можно применять более дешевый преднизон (5 мг внутрь). Некоторые больные нуждаются в полной заместительной терапии глюкокортикоидами (37,5 мг кортизона или 7,5 мг преднизона), хотя у других при этом могут возникать признаки передозировки стероидов (синдром Кушинга). В условиях стресса (острые заболевания с высокой температурой, умеренные или тяжелые травмы и др.) дозу их следует увеличивать в 2–3 раза и по мере выхода больного из состояния стресса постепенно снижать ее. Если больной не может принимать лекарственные препараты через рот, следует вводить стероиды парентерально [гидрокортизона гемисукцинат (солжкортеф) в дозе 100 мг одновременно внутримышечно или внутривенно или кортизона ацетат длительно в дозах 50–100 мг внутримышечно каждые 12 ч]. При остром лечении всех больных с тяжело протекающим гипопитуитаризмом требуется та же доза гидрокортизона (100–300 мг/сут), что и при первичной недостаточности функции надпочечников. Поскольку у некоторых больных с длительно текущим гипопитуитаризмом на фоне полных заместительных или более высоких доз глюкокортикоидов развивается эйфория или даже психотические реакции, следует применять лишь минимальные поддерживающие дозы. При выезде в районы, где трудно рассчитывать на неотложную медицинскую помощь, больные должны брать с собой стероиды для инъекций на случай острой необходимости. Если больным предстоит операция, то они должны получать то же лечение, что и больные с первичной надпочечниковой недостаточностью, т. е. гидрокортизона гемисукцинат 50 мг внутримышечно каждые 6 ч или кортизона ацетат 100 мг внутримышечно каждые 12 ч, начиная с вечера накануне операции, причем это лечение следует продолжить и в ближайшем послеоперационном периоде, постепенно снижая дозы до поддерживающих.

Решение о назначении больному глюкокортикоидов следует принимать на основании низкого исходного уровня кортизола или симптоматики надпочечниковой недостаточности при нормальном уровне кортизола, но нарушении реакции на стимуляцию. Труднее принять решение в отношении больных с частичным дефицитом АКТГ без клинической симптоматики вне стресса. При правильном обучении многие больные этой



группы могут обходиться без поддерживающей заместительной терапии глюкокортикоидами и нуждаться в ней только в периоды стресса. Исходя из практического медицинского опыта, этим больным в особенности, да и всем больным, получающим поддерживающую глюкокортикоидную терапию, рекомендуется носить специально идентификационные браслеты.

Реакция на лечение достаточно быстрая и зачастую очень выражена, и многие больные только ретроспективно осознают недомогание и слабость, которые были у них до начала лечения. Применение глюкокортикоидов может способствовать также клиническому выявлению несахарного диабета, проявляющегося полиурией и полидипсией. Лечение несахарного диабета см. в главе 9.

## **Тиреотропный гормон**

Больных с дефицитом ТТГ лечат так же, как и больных с первичным гипотиреозом. Показания к лечению основываются не на оценке резерва ТТГ, поскольку у больных с нарушением реакции ТТГ на ТРГ или отсутствием этой реакции уровень тироксина в сыворотке может быть в пределах нормы, а именно на снижении уровня тироксина в сыворотке. Предпочтительное лечение заключается в применении L-тироксина в дозе 0,15–0,2 мг/сут, хотя у некоторых больных достаточными оказываются и меньшие дозы. При подборе необходимой дозы ориентируются на клиническое состояние больных с периодическим (через определенные интервалы) определением содержания тироксина в сыворотке. В отличие от первичного гипотиреоза определение уровня ТТГ в плазме не имеет существенного значения.

Перед началом лечения тиреоидными гормонами крайне важно скорректировать выраженную недостаточность функции надпочечников; потребность в заместительной глюкокортикоидной терапии у больных с частичной надпочечниковой недостаточностью может появиться только после начала заместительной терапии тиреоидными гормонами. При тяжелом или длительно текущем гипотиреозе лечение следует начинать с малой дозы тироксина (0,025 мг/сут), постепенно повышая ее до поддерживающей. Таких больных предпочтительней лечить трийодтиронином, начиная с дозы 5 мкг/сут и увеличивая ее постепенно каждые 4–7 дней до 50 мкг/сут, после чего можно переходить на поддерживающую дозу тироксина. Длительное введение больному трийодтиронина не рекомендуется, поскольку короткий период полужизни его обуславливает более быстрое появление симптомов тиреоидной

недостаточности, если больной по той или иной причине не примет препарат.

У больных с гипоталамическим гипотиреозом после введения ТРГ через рот нормализуется уровень тироксина в плазме. Однако это лечение не имеет преимуществ перед лечением самим тироксином и не рекомендуется в качестве поддерживающей терапии.

## **Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны**

Восстановление функции половых желез означает как замещение» секреции половых стероидов, так и лечение бесплодия.

**У женщин** в пременопаузе заместительная терапия эстрогенами показана по многим причинам, в том числе для сохранения; вторичных половых признаков, т. е. размеров молочных желез, а также тургора и функционирования желез влагалища и вульвы, профилактики остеопороза и, возможно, поражения коронарных артерий, а также сохранения общего самочувствия. Можно применять различные препараты эстрогенов, включая этинилэстрадиол в дозе 5–20 мг/сут и конъюгированные эстрогены (премарин) в дозах 0,6–1,25 мг/сут. Следует назначать наименьшую дозу, способную вызвать желаемые клинические эффекты. Учитывая возможность развития кистозных изменений в молочных железах и, что более важно, недавно полученные (хотя пока и противоречивые) данные о том, что у женщин, длительно получающих эстрогены, частота развития рака эндометрия увеличивается в 5–10 раз, гормон следует принимать только 25 дней в течение месяца на фоне приема в течение не менее 5 дней прогестинового агента, например медроксипрогестерона в дозе 5–10 мг/сут, который вызывает менструальные кровотечения и предотвращает гиперплазию эндометрия. Альтернативно можно применять один из пероральных контрацептивных препаратов, содержащих количество эстрогенов, эквивалентное не более 25 мкг эстрадиола в сутки. Неизвестно, имеется ли у больных с гипопитуитаризмом повышенный? риск развития тромбозов, гиперлипидемии и нарушения толерантности к углеводам, который наблюдают при использовании пероральных контрацептивов здоровыми женщинами. Однако преимущества восстановления нормальной физиологической функции оправдывают применение заместительной эстрогенной терапии у этих женщин. Все еще существуют противоречия по вопросу о том, сохраняются ли преимущества заместительной терапии после срока ожидаемой менопаузы, т. е. после 45–

50 лет. Правильное решение требует откровенной беседы с больной в отношении всех> опасностей и .преимуществ соответствующего лечения.

Хотя лечение эстрогенами обычно приводит к восстановлению у женщин с гипопитуитаризмом возможности половой жизни и чувства удовлетворения половым актом, что считается результатом местных тканевых изменений, но либидо, сниженное в силу отсутствия надпочечниковых андрогенов, часто не восстанавливается. Его восстановления можно добиться путем инъекций небольших доз длительно действующего андрогена, например тестостерона энантата (тестэнат) в дозе 50 мг каждые 1–2 мес, или приема активного при пероральном применении флуоксиместрона в дозах 5–10 мг 1–2 раза в неделю. Следует применять наименьшую эффективную дозу, чтобы избежать развития гирсутизма. Важно специально интересоваться либидо, так как больные не всегда добровольно говорят об этом и могут считать, что сниженное либидо не поддается лечению.

Восстановления способности к деторождению можно добиться у большого процента женщин с дефицитом гонадотропинов. У многих больных с недостаточностью гонадотропинов гипоталамического происхождения лечение цитратом кломифена приводит к овуляции. Если этого не происходит, а также если отмечается первичная гипофизарная патология, почти у 75% больных эффект вызывается сочетанным применением препаратов ФСГ и ЛГ. Лечение начинают с ежедневных инъекций менотропинов (пергонал), содержащих большие количества ФСГ, препаратов мочи, полученной от женщин в постменопаузе, для того чтобы вызвать рост и созревание фолликулов, о чем судят по содержанию эстрадиола в плазме. Когда уровень эстрадиола превысит 1200 нг/мл (обычно через 2 нед), инъецируют хорионический гонадотропин человека, чтобы вызвать овуляцию. Этот вид лечения дорогостоящий и, кроме того, может вызвать многоплодие. Его следует проводить только под наблюдением врача, обладающего опытом в этом отношении.

**У взрослых мужчин** заместительную терапию тестостероном можно проводить либо путем внутримышечного введения длительно действующего препарата тестостерона, например тестостерона энантата (тестэнат) или тестостерона ципионата в дозе 200 мг каждые 3–4 нед, либо с помощью флуоксиместрона – единственного имеющегося перорально используемого препарата, легко всасывающегося в желудочно-кишечном тракте. Однако в силу изменений его всасывания он зачастую оказывается менее эффективным, чем тестосте-

рон, введенный парентерально. Перорально применяемые препараты у небольшого процента больных вызывают развитие холангита и гепатита, тогда как парентерально введенный тестостерон не вызывает этих осложнений. Все это свидетельствует в пользу предпочтительного лечения парентерально вводимыми препаратами, которые к тому же более дешевы. Целью лечения тестостероном является полное восстановление андрогенизации, которая включает рост волос на лице, общее повышение силы мышц, либидо и потенции. Передозировка препаратов сопровождается задержкой соли и воды, что приводит к отеку, а также чрезмерным сексуальным возбуждениям, приапизмом, ночными кошмарами и иногда гинекомастией и появлением угрей; поведение становится агрессивным. У лиц с генетическим предрасположением к облысению оно может появиться у мужчин с гипопитуитаризмом, леченных тестостероном. Лечение андрогенами детей с задержкой роста следует по возможности откладывать, чтобы не вызвать преждевременного закрытия эпифизарных щелей и не ограничить возможности линейного роста в будущем.

Восстановление либидо и потенции может потребовать лечения тестостероном в течение многих месяцев; этот срок зависит от длительности существования гипогонадизма. У некоторых больных с дефицитом гонадотропинов, развившимся до полового созревания, вообще не удастся добиться полной андрогенизации. У других больных может возникнуть проблема изменения пола. При длительном существовании гипогонадизма появляются нарушения психосоциального поведения, которые могут влиять на весь образ жизни больного, в том числе на род занятий и выбор партнера для половой жизни. Изменения либидо и общие поведенческие сдвиги в результате заместительной терапии могут привести к появлению серьезных проблем адаптации как в сексуальном, так и в иных отношениях. До начала заместительной терапии необходимо тщательно взвесить возможность развития соответствующих осложнений.

Бесплодие у мужчин с гипопитуитаризмом, как и у женщин, поддается сочетанному лечению менотропинами и ХГЧ, но его следует проводить в течение не менее 2–3 мес, и эффект достигается менее чем у 50% больных. В последнее время проведен ряд клинических испытаний с ГнРГ, который следует назначать в виде повторных инъекций в течение 3 мес, а также с его новыми аналогами, эффективными при интраназальном введении. Таким образом открывается прекрасная перспектива более удобного и менее дорогостоящего лечения больных гипоталамическим гипопитуитаризмом. Предла-

гаются также хранить сперму, полученную от способных к оплодотворению мужчин, которым предстоит потенциально опасная операция на гипоталамо-гипофизарной области, в специальном банке. В соответствующих условиях такая сперма сохраняет жизнеспособность в течение нескольких лет.

## **Гормон роста**

В настоящее время дефицит СТГ лечат только при выраженной задержке роста, у детей в пубертатном периоде, когда у них еще не закрылись эпифизарные щели длинных костей. Единственным доступным препаратом является получаемый из гипофизов человека, взятых при аутопсии. СТГ распределяется Национальным агентством гипофизарных препаратов, а также начинает поступать в продажу. Обсуждение подробностей лечебного применения СТГ в настоящем разделе опускается. С учетом высокого сходства двух гормонов в структурном и функциональном отношении предпринимались многочисленные попытки применения плацентарного лактогена вместо СТГ. Хотя первые результаты были обнадеживающими, в настоящее время очевидно, что плацентарный лактоген не имеет терапевтической ценности.

Проводятся исследования, направленные на поиски биологически активного ядра плацентарного лактогена и, если они увенчаются успехом, то в будущем может быть получен более богатый источник лечебного средства. Поскольку считается, что у большинства детей с дефицитом гормона роста имеются достаточные запасы гормона в гипофизе, но отсутствует соответствующий механизм его высвобождения, выделение, расшифровка структуры и в конце концов, синтез СТГ-рилизинг фактора также могут привести к получению эффективного средства терапии. У взрослых людей с гипопитуитаризмом, получающих заместительную терапию тиреоидными, надпочечниковыми и половыми гормонами, отсутствуют какие бы то ни были клинические или биохимические признаки нарушений, которые можно было бы отнести за счет недостаточности СТГ, и поэтому нет убедительных показаний для применения данного гормона в качестве заместительной терапии.

## **Пролактин**

Крайне малая в настоящее время доступность пролактина препятствует его использованию даже в целях научных исследований. За исключением отсутствия послеродовой лактации, проявления дефицита пролактина если и существуют, то

в настоящее время неизвестны. Сообщалось, что у женщин с нарушением послеродовой лактации повторное введение ТРГ увеличивает продукцию молока [177]. Хотя этот вид терапии и может найти применение в некоторых странах, но в США он имеет ограниченное значение.

## **ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА**

### **ВВЕДЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ**

Опухоли гипофиза можно классифицировать, исходя из их гистологических особенностей и функциональной активности. Оба эти параметра представляются весьма важными и отражают круг проблем, которые необходимо рассматривать при обследовании больного с подозрением на опухоль гипофиза. Гипофизарные опухоли подразделяются на два основных гистологических типа: аденомы и краниофарингиомы. Кроме того, в турецком седле могут находиться опухоли, имеющие параселлярное происхождение, например менингиомы, глиомы зрительного нерва и саркомы крыльев основной кости, а также метастазы других опухолей; все их необходимо дифференцировать от первичных опухолей гипофиза. Хотя опухоли самого гипофиза могут локально инвазировать соседние участки, истинно злокачественные опухоли встречаются крайне редко, а возможная их злокачественность не должна влиять на решение относительно диагноза и лечения. Опухоли гипофиза можно также разделить на сопровождающиеся гиперсекрецией гормонов (функционалирующие) и не сопровождающиеся ею (не функционирующие). Относительная частота развития опухолей каждого типа в последнее десятилетие значительно изменилась, причем вывод о том, что участились случаи развития функционирующих опухолей, основан не столько на более частом обнаружении их клинической симптоматики, сколько на усовершенствовании методов определения уровня гормонов в крови. В некоторых опухолях может сохраняться синтез гормонов, но из-за нарушения внутриклеточных механизмов секреции или процессов распада эти гормоны в кровь не поступают [118].

### **Аденомы гипофиза**

Эти опухоли развиваются из аденогипофизарных клеток того или иного типа, и на их долю приходится более 90% всех новообразований гипофиза. Их уже очень давно подразделяют на хромофобные (которые вначале отождествляли с

нефункционирующими) и хромофильные, включающие эозинофильные (сопровождаются акромегалией) и базофильные (сопровождаются синдромом Кушинга). После того как выяснилось, что гистологическая картина разных участков одной и той же опухоли часто неодинакова, что опухоли у больных с акромегалией и синдромом Кушинга часто оказываются хромофобными и что у больных с хромофобными опухолями часто имеет место гиперсекреция пролактина, целесообразность такого цитохимического деления стала менее очевидной. В настоящее время понятие «хромофобная аденома» означает только то, что она не содержит видимых гранул секрета (запаса гормона). Такая аденома либо не продуцирует гормон, либо запасает его в измененной химической форме, не окрашиваемой при данной методике, либо, что наиболее вероятно, секретировать гормон сразу же по мере синтеза, не запасая его внутри клеток. Новейшие методики с применением электронной микроскопии и иммуногистохимического окрашивания позволили получить данные в пользу последней точки зрения.

По результатам нейрохирургического обследования нескольких больших групп больных, на долю опухолей гипофиза приходится от 6 до 18% всех опухолей головного мозга [119, 120], а по данным наиболее обширных патологоанатомических исследований, частота клинически невыявленных аденом гипофиза составляет 22% [121], причем максимум приходится на возраст между 40 и 50 годами. Функциональная активность этих опухолей неизвестна, но если предположить, что большинство из них является функционирующими, то изменения, которым раньше придавали малое клиническое значение, предстанут в новом свете.

Данные, указывающие на различия в характере роста или биологии между функционирующими и нефункционирующими опухолями, отсутствуют. И те и другие могут расти как очень медленно, так и очень быстро. Медленно растущие нефункционирующие опухоли могут вообще не сопровождаться клинической симптоматикой и обнаруживаются при аутопсии в качестве случайной находки. Недавно проведенный анализ 941 случая аденом [122] показал, что более 50% из них впервые были обнаружены только при аутопсии. Быстро растущие опухоли гипофиза обычно проявляются признаками, связанными с увеличением массы ткани в турецком седле, а гиперсекреция гормона либо распознается случайно, либо мало что вносит в общую клиническую ситуацию. В отличие от этого медленно растущие функционирующие опухоли создают возможность полного развития заболевания, обусловленного гиперсекрецией

гормона. По данным использования современных методов радиоиммунологического определения гормонов передней доли гипофиза, к функционирующим опухолям относят 70–80% аденом гипофиза, причем большинство из них секреторирует пролактин [123]. Согласно большинству наблюдений, максимальная частота опухолей гипофиза приходится на возраст между 40 и 50 годами [122, 124], хотя при современных возможностях раннего распознавания возраст, в котором они встречаются чаще всего, наверняка будет более молодым. По данным большинства наблюдений, аденомы гипофиза с равной частотой встречаются у мужчин и женщин, хотя и здесь намечаются изменения в связи с возрастающим выявлением пролактинсекретирующих аденом у женщин с аменореей.

Аденомы гипофиза обычно представляют собой солидные опухоли с хорошо выраженной капсулой. Иногда они могут быть кистозными с признаками кровоизлияния в опухолевой ткани. В отдельных случаях центр кисты может сообщаться с субарахноидальным пространством и содержать спинномозговую жидкость, — что определяет синдром «пустого» турецкого седла. Кальцификация, если она появляется, представляет собой конечную стадию организации бывшего кровоизлияния.

## **Краниофарингиомы**

Это врожденные доброкачественные опухоли, которые могут частично или полностью иметь кистозное строение. Гистологически! они состоят из переплетенных эпителиальных тяжей, часто напоминая опухоли эмалевого органа зубов. Наиболее поверхностные клетки опухоли нередко образуют микро- или макрокисты, содержащие коричневую жидкость с высокой концентрацией холестерина, которые у 50% больных подвергаются кальцификации. Вид этих опухолей может варьировать и часто их трудно отличить от эпендимом или эпидермоидных кист. Они растут с различной скоростью и могут полностью прекращать рост. У половины больных клинические симптомы появляются в детстве, у V4 — между 20 и 40 годами, а у остальных — в более позднем возрасте [125]. По-видимому, большинство опухолей растет по средней линии верхнего края ножки гипофиза, хотя некоторые берут начало в более-низких отделах ножки, а около 15% захватывают верхнюю часть/ передней доли гипофиза и поэтому располагаются в границах турецкого седла. Крупные опухоли сдвигают вверх перекрест зрительных нервов, а также смещают гипоталамус и III желудочек. Снизу опухоль может сдавливать переднюю долю гипофиза, но чаще приводит к атрофии



задней доли в силу повреждения ножки. Обычно считают, что опухоль происходит из остатков кармана

Ратке, однако это сомнительно, поскольку она нечасто локализуется внутри седла и редко располагается вдоль эмбрионального тракта, проходящего через кость.

## **ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ**

Начальные проявления опухолей гипофиза, равно как и их последующие симптомы, можно разделить на три основные группы нейроанатомические, рентгенологические и эндокринные. Ниже рассматривается главным образом неэндокринная симптоматика, свойственная всем опухолям гипофиза; особенности отдельных гормонсекретирующих опухолей будут рассмотрены порознь.

За последние два десятилетия, по мере того как совершенствование методов нейрорентгенологических исследований и оценки гормональной функции гипофиза обуславливало возможность все более ранней постановки диагноза и начала лечения, частотное распределение симптомов опухолей гипофиза значительно изменилось. Например, если из большого числа больных с опухолями гипофиза, диагностированными в 1940–1950 г., почти у 90% имелись нарушения зрения [124], то среди недавно обследованных больных такие нарушения встречались только в 25% случаев [126, 127]. Можно ожидать, что этот процент будет снижаться и в дальнейшем. И наоборот, в настоящее время наиболее распространенными симптомами являются нарушения эндокринной функции, чаще всего аменорея, снижение либидо или бесплодие, связанные с пролактинсекретирующими опухолями, тогда как, согласно прежним наблюдениям, такая симптоматика имела всего у 25–35% больных. Как ранее, так и в настоящее время на долю случайно обнаруженных при рентгенографии черепа опухолей гипофиза приходился и приходится небольшой процент случаев.

## **Нейроанатомические проявления**

Увеличение размеров внутриселлярной опухоли приводит к компрессии окружающей гипофизарной ткани и давлению на лежащую сверху твердую мозговую оболочку, которая образует диафрагму турецкого седла. Это в свою очередь обуславливает головную боль различного характера, локализирующуюся в лобной, височной или позадиглазничной области, обычно тупую, не сопровождающуюся тошнотой или симптомами нару-

шения зрения, не зависящую от положения тела и не всегда снимающуюся анальгетиками. При разрыве твердой мозговой оболочки головная боль часто прекращается.

Начав расти вверх, опухоль встречает на своем пути зрительные нервы, зрительный перекрест или зрительные тракты. Чаще всего опухоль оказывает давление именно на зрительный перекрест, приводя к появлению классических признаков битемпоральной гемианопсии. При обследовании больного в самые ранние сроки сдавления перекреста зрительных нервов можно обнаружить дефект только верхнебокового поля зрения, причем часто наблюдаются асимметричные изменения. С продолжением роста опухоли потеря зрения может прогрессировать до полной слепоты и в конце концов разовьется атрофия зрительных нервов. Иногда опухоль растет преимущественно кпереди от зрительного перекреста, приводя к нарушению зрения лишь в одном глазу. Отек соска зрительного нерва при аденомах гипофиза встречается редко, но при краниофарингиомах его можно обнаружить у 27% больных [125]. По мере дальнейшего роста опухоли вверх могут появляться симптомы сдавления вентрального гипоталамуса, что проявляется в колебаниях температуры тела, гиперфагии, изменении характера сна и эмоциональных сдвигах. При давлении на III желудочек может возникнуть внутренняя гидроцефалия. В редких случаях происходит сдавление лобных или височных долей мозга, что сопровождается поведенческими нарушениями и припадками; можно наблюдать также признаки поражения пирамидных путей, свидетельствующие о сдавлении среднего мозга. Сдавление внегипоталамических структур чаще происходит при краниофарингиомах, которые могут локализоваться вне турецкого седла, чем при аденомах гипофиза. Рост опухоли в латеральном направлении может привести к сдавлению III, IV и VI пар черепных нервов в месте, где они проходят через кавернозный синус, что обуславливает офтальмоплегию и диплопию. Рост опухоли вниз приводит к разрыву дна турецкого седла и распространению процесса на скат или пазухи основной кости, что может вызвать истечение из носа спинномозговой жидкости (СМЖ).

Хотя обычно опухоль растет медленно и симптомы прогрессируют постепенно, у больных с гипофизарными опухолями симптоматика может появиться внезапно, что связано с кровоизлиянием в опухоль, или апоплексией гипофиза [95]. Это осложнение опухолей гипофиза вначале распознавали лишь при его наибольшей выраженности и считали весьма неблагоприятным прогностическим признаком. Однако в настоя-

щее время выяснилось, что кровоизлияние в опухолевую массу встречается очень часто. В своей наиболее мягкой форме оно может протекать бессимптомно или сопровождаться внезапной головной болью разной интенсивности, проходящей через несколько дней. Кровоизлияние часто ускоряет рост опухоли, что при ее интраселлярном расположении приводит к развитию гипопитуитаризма, а при экстраселлярном — к острому нарушению зрения или полной слепоте. Результатом может явиться также «спонтанное излечение» от гормонпродуцирующей опухоли.

Факторы, определяющие рост опухоли, выяснены недостаточно. У крыс развитию опухоли способствуют большие дозы эстрогенов, но до сих пор отсутствуют данные о роли эстрогенов в этом процессе у человека. Важно учитывать, однако, что иногда рост опухоли ускоряется при беременности. Беременные с признаками опухоли гипофиза во II и III триместре подвергаются повышенному риску развития симптомов сдавления зрительного перекреста.

Связано ли это с ростом опухоли или с нормальным увеличением размеров гипофиза — неясно, поскольку такие симптомы обычно спонтанно исчезают после родов.

## **Нейрорентгенологические данные**

Небольшой процент (5–15) опухолей гипофиза впервые обнаруживают при рентгенографии черепа, проводимой с другими целями. На рентгенограммах видно увеличенное или деформированное турецкое седло. У больных с этими рентгенологическими признаками, у которых, кроме того, проявляется эндокринная симптоматика, опухоль гипофиза встречается чаще, чем в 70% случаев. Однако при отсутствии симптомов наиболее вероятным диагнозом является синдром «пустого» турецкого седла (см. ниже, а также табл. 7–7).

Таблица 7–7. Клинические симптомы у больных с увеличением турецкого седла

Клинические симптомы	Первичная интраселлярная опухоль, % (27 больных в группе)	Экстраселлярный генез, % (13 больных в группе)	Синдром «пустого» турецкого седла, % (25 больных в группе)	Диагноз отсутствует, % (10 больных в группе)
Головная боль	85(18)	100(69)	48(24)	80(80)
Истечение СМЖ из носа	0	0	8(8)	0
Эндокринные	67(67)	54(31)	0	0
Зрительные	0	31(0)	0	0
Отсутствие симптомов	15(15)	0	44(44)	20(20)

Примечание. Цифры в скобках — процент больных только с указанным симптомом (по Weisberg и соавт. [137] в модификации). Из группы исключены 22 человека с симптомами нарушения зрения.

### **Эндокринологические проявления**

У больных с опухолями гипофиза эндокринные симптомы бывают двух типов: 1 — гипофункция в результате разрушения здоровой ткани аденогипофиза, вызванного давлением опухоли или нарушением воротного кровоснабжения и 2 — гиперфункция вследствие опухолевого перерождения и/или гиперплазии. Гиперфункция обуславливается прежде всего опу-

холями, продуцирующими гормон роста, пролактин и АКТГ, но может характеризовать также ТТГ- и ФСГ-секретирующие опухоли (см. ниже). Кроме того, могут сосуществовать гипер- и гипофункция, что встречается при гипогонадизме, вторичном по отношению к гиперпролактинемии.

Признаки и симптомы эндокринной гипофункции были описаны в предыдущем разделе. Чаще всего появляются симптомы, связанные со снижением функции половых желез, а затем — симптомы недостаточности функции надпочечников и щитовидной железы. Дефицит гормона роста по частоте занимает промежуточное положение, но приобретает клиническое значение только если развивается до завершения процесса роста. Дисфункция задней доли гипофиза (несахарный диабет) при аденомах гипофиза встречается весьма редко (пока опухоль не достигает очень больших размеров), но при краниофарингиомах наблюдается часто.

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**

Целью обычно применяемых диагностических методов являются 1 — дифференцирование опухолей гипофиза от других параселлярных расстройств; 2 — определение размеров опухоли и степени разрушения турецкого седла и внеселлярных образований; 3 — выяснение степени дефицита гормонов. Кроме того, применяются некоторые исследования для точного определения анатомических границ опухоли и степени смещения окружающих структур, что необходимо для выработки плана лечения.

Эндокринологическая оценка гипофункции гипофиза рассматривается далее в настоящей главе, а также в главе 9, а гиперфункции — в следующем разделе. По возможности полную эндокринологическую оценку следует проводить до начала лечения, поскольку характер и объем лечебных мероприятий зависит от степени гипопитуитаризма. Однако в некоторых обстоятельствах это сделать невозможно, например у больного с быстро прогрессирующим снижением зрения или на фоне других прогрессирующих неврологических симптомов, которые требуют неотложного хирургического вмешательства. В таких случаях больного следует рассматривать как страдающего пангипопитуитаризмом и перед стрессорной диагностической или лечебной процедурой (например, пневмоэнцефалография и операция) ему необходимо вводить стероиды.

## **Нейрорентгенологические исследования**

Примеры обычно применяемых нейрорентгенологических исследований, а также характер получаемой с их помощью информации показаны на рис. 7–12.

**Рентгенография черепа.** Вначале больному с подозрением на опухоль гипофиза следует произвести боковую и передне-заднюю рентгенографию черепа. Специалисты значительно расходятся во мнении относительно нормальных размеров, формы и тонких особенностей костной структуры турецкого седла на рентгенограммах. На обычном боковом снимке максимальные размеры передне-заднего диаметра, т. е. наибольшего расстояния от передней вогнутости турецкого седла до переднего края его спинки, не превышают 17 мм, а максимальная глубина гипофизарной ямки, т. е. наибольшее расстояние между дном и перпендикуляром, опущенным от вершины спинки седла на его бугорок, составляет 13 мм [128]. Однако определение размеров турецкого седла мало

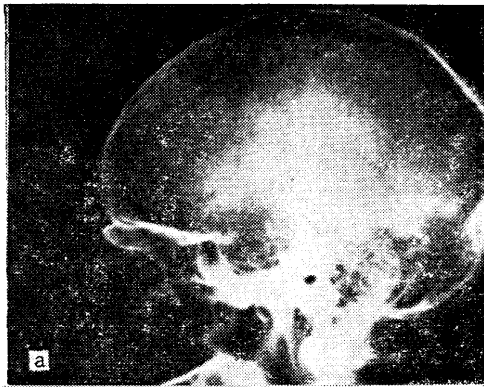
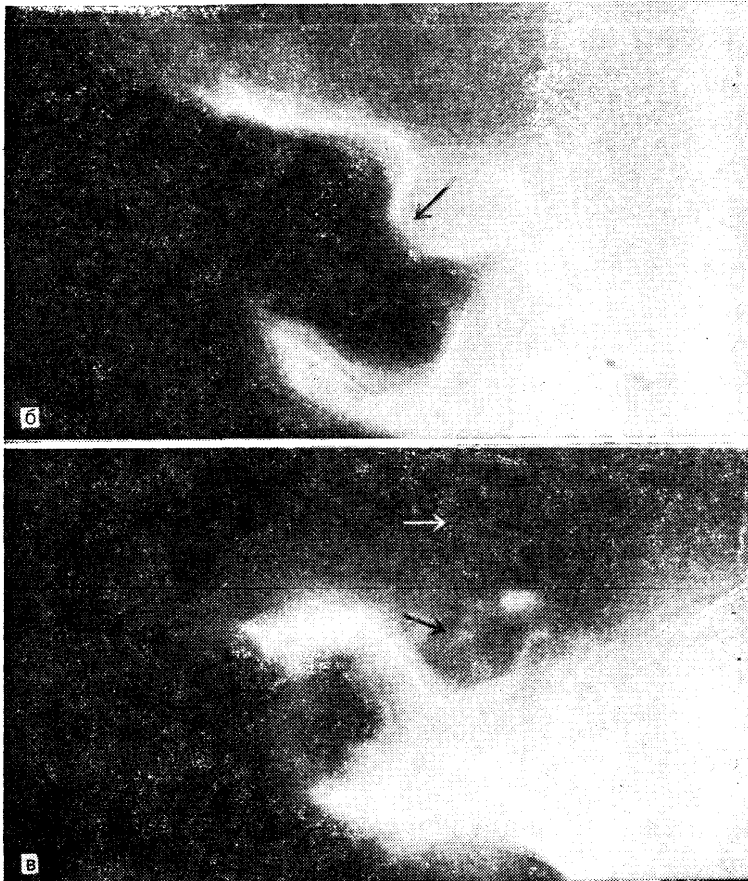
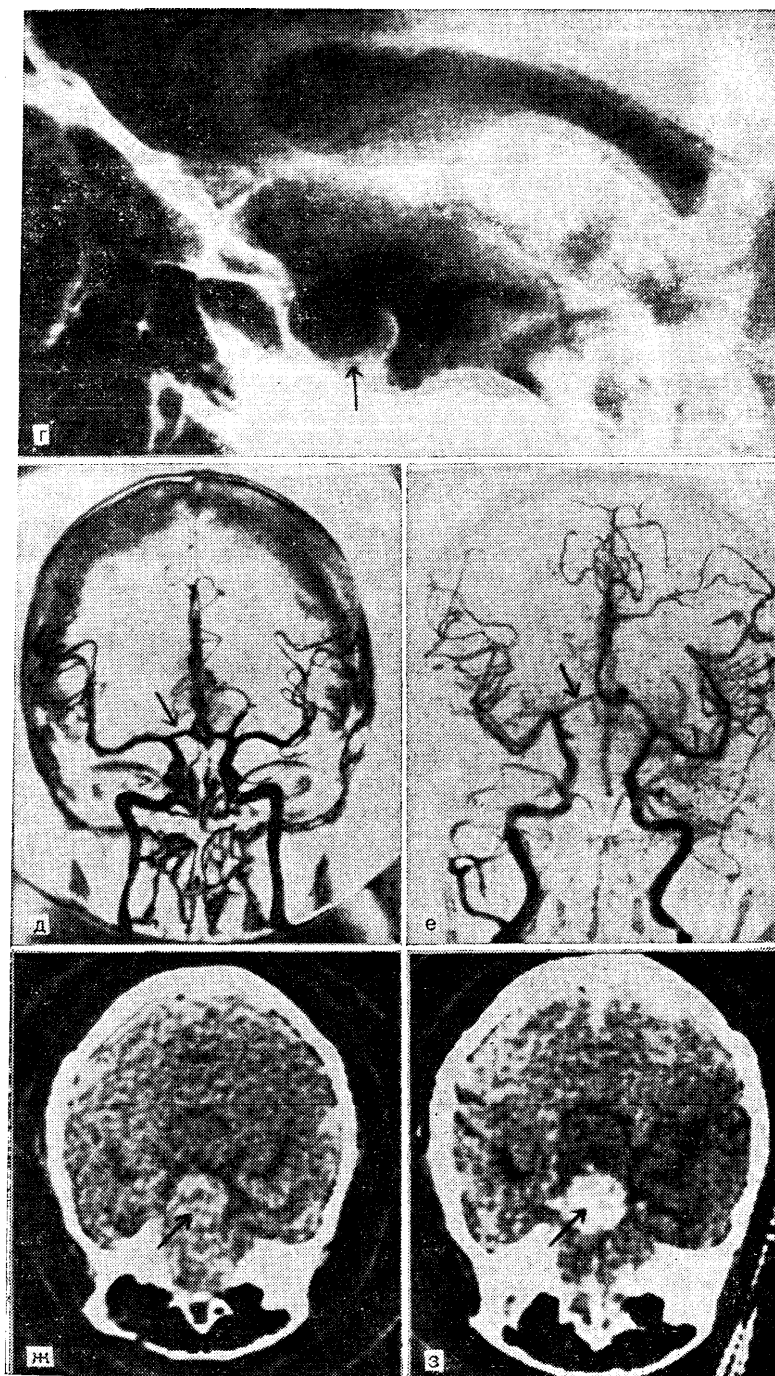


Рис. 7–12. Методики нейрорентгенологического исследования, применяемые для оценки патологии гипофиза. а — (расширенное турецкое седло с разрушенным дном и спинкой у больного с СТГ-секретирующей опухолью. Видны также увеличенные размеры синусов; б — латеральная томограмма турецкого седла, на которой видна локальная эрозия передней части дна (стрелка) у



больного с небольшой пролактинсекретирующей опухолью: в — латеральная томограмма турецкого седла, на которой видна интра- и экстраселлярная кальцификация (стрелки) у больного с краниофарингиомой; г — пневмоэнцефалограмма, на которой можно видеть воздух в турецком седле у больного с синдромом «пустого» турецкого седла. Виден ободок остаточной гипофизарной ткани вдоль нижней и задней части турецкого седла. д е — нормальная и патологическая картина при двусто-



ронней ангиографии сонных артерий (стрелка), обнаруживающая верхнее и боковое смещение обеих передних мозговых артерий вследствие интенсивного супраселлярного роста опухоли гипофиза: ж — компьютерная томографическая сканограмма и з — усиленная (путем инфузии контрастного вещества) сканограмма, обнаруживающая супраселлярное распространение опухоли гипофиза (стрелки) (любезно предоставлено D. Fatal, госпиталь Michael Reese).

Что дает для диагностики опухоли гипофиза [129], поскольку при превышении нормальных размеров обычно имеются другие признаки его патологии, а при явных изменениях по другим критериям размеры седла часто остаются в пределах



нормы. Пытаясь точнее определить размеры турецкого седла, DuChiro и Nelson [1] для вычисления его объема предложили использовать ширину, измеряемую на переднезаднем снимке черепа. По данным этих авторов, максимальный объем седла в норме составляет 1100 мм<sup>3</sup>, хотя при другом способе расчета была получена цифра, почти вдвое превышающая эту [130]. Более субъективной является оценка формы турецкого седла, и для передачи впечатления о минимальном его увеличении применяют такие термины, как «набухание» или «баллоновидное» расширение. Имеются также разногласия в отношении того, являются ли вариантами нормы или ранними признаками опухолей небольшое истончение или эрозия кортикального слоя кости, формирующей твердую пластинку седла, а также двойной контур его нижней поверхности («двойное дно»), что встречается у 30% лиц без подозрения на опухоль гипофиза [131].

Ни одно из этих изменений не является, однако, патогномоничным для опухоли гипофиза. Они могут наблюдаться при синдроме «пустого» турецкого седла, параселлярных новообразованиях, прорастающих в гипофизарную ямку, повышении внутричерепного давления и в наименее выраженном виде даже у лиц без эндокринологических или неврологических признаков патологии гипофиза. Эти изменения приобретают значение только в сочетании с другими клиническими и лабораторными данными.

На боковых и переднезадних снимках турецкого седла могут быть обнаружены также интраселлярные и экстраселлярные очаги кальцификации. Их присутствие особенно в супраселлярной области служит веским указанием на краниофарингиому, при которой они встречаются в 50% случаев. С другой стороны, при аденомах гипофиза кальцификаты встречаются не чаще, чем в 5% случаев.

Такие изменения обычно располагаются в пределах турецкого седла, почти всегда имеют округлую форму и находятся в капсуле опухоли или стенке кисты.

**Томография турецкого седла.** Томография турецкого седла быстро приобрела чрезвычайно важное значение в качестве метода уточнения сомнительных признаков, выявляющихся на плоскостных рентгенограммах. Применяемая вначале линейная томография уступила свое место бипланарной гипциклоидальной томографии, которая дает лучшее разрешение и позволяет избежать некоторых артефактов, свойственных первоначальному методу. Применяя срезы толщиной в 1–2 мм, можно обнаружить локальные участки эрозии или истончения,

которые совершенно не видны на плоскостных снимках, выявить распространение опухоли на основную кость или синус и получить представления об анатомии пазухи основной кости. Томографию следует производить тогда, когда на обычных рентгенограммах обнаруживают подозрительные изменения, а при гиперсекретирующей опухоли гипофиза даже в отсутствии каких-либо изменений — на обычных рентгенограммах. При интерпретации небольших изменений на томограмме необходима осторожность, поскольку провести четкую грань между ранними изменениями и вариантами нормы довольно сложно [131]. Если при обычной рентгенографии турецкого седла обнаруживают отчетливые признаки опухоли, то необходимость в томографии часто отпадает.

**Пневмоэнцефалография.** В настоящее время пересматривается диагностическое значение пневмоэнцефалографии при опухолях гипофиза и существуют разногласия по поводу важности сведений, получаемых с помощью этого метода, по сравнению с информацией, которую можно получить с помощью других, неинвазивных методов исследования (см. ниже), причиняющих больному меньшие неудобства [126, 127]. Пневмоэнцефалография несомненно служит прекрасным методом определения наличия и степени супраселлярного распространения опухоли; она способствует также разграничению интраселлярного и параселлярного процессов. Этот метод является наиболее надежным и доступным в настоящее время и в отношении диагностики синдрома «пустого» турецкого седла. Некоторые нейрохирурги пользуются пневмоэнцефалографией для выбора хирургического подхода, поскольку при значительном супраселлярном распространении опухоли может оказаться необходимым фронтальный, а не трансфеноидальный доступ. Другие исследователи, однако, считают, что этот метод следует применять только у больных, у которых клиническая симптоматика и/или другие диагностические методы доказывают или делают высоко вероятным существование супраселлярного распространения процесса. С пневмоэнцефалографией часто сочетают политомографическое исследование, что особенно полезно при определении размеров интраселлярных аденом, которые могут сосуществовать с синдромом «пустого» турецкого седла [132]. Введение контрастных средств (метризамида) вместо воздуха позволяет получить прекрасное изображение параселлярной области и поэтому весьма полезно для определения размеров опухоли [133]. Этот метод вызывает, по-видимому, несколько менее тяжелые побочные эффекты, чем пневмоэнцефалография.

**Ангиография сонных артерий.** Двусторонняя ангиография сонных артерий оказывает помощь при определении степени латерального и супраселлярного распространения опухоли гипофиза п, кроме того, позволяет увидеть смещение или сдавление передних мозговых артерий или их ветвей. Этот метод позволяет получить полезные сведения при предоперационном анализе возможностей неожиданного обнаружения анатомических особенностей кавернозной части сонных артерий. Кроме того, только с ее помощью можно до операции установить диагноз аневризмы сонной артерии, которая может вызвать расширение и эрозию турецкого седла и тем самым послужить причиной ошибочного диагноза

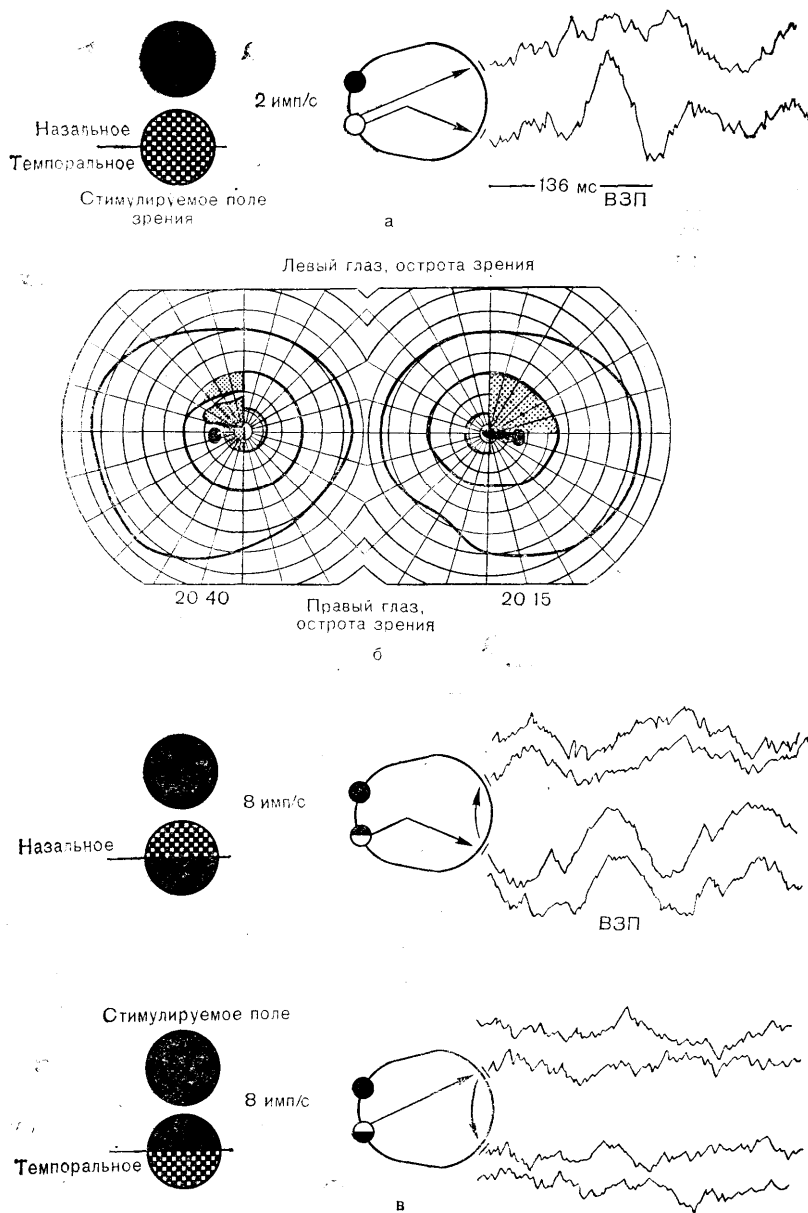


Рис. 7—13. Поля зрения и форма вызванных зрительных потенциалов (ВЗП) у больного с опухолью гипофиза при супра-

селлярном ее распространении. а — стимуляция всего зрительного поля (левый глаз) в обратном шахматном порядке В левой затылочной доле. воспринимающей стимуляцию назального поля через неперекрещивающиеся в хиазме волокна, регистрируется высокоамплитудный ВЗП В правой затылочной доле, стимулируемой с темпорального поля через перекрещивающиеся в хиазме волокна, регистрируется низкоамплитудный искаженный ВЗП. б — поля зрения больного, обнаруживающие небольшие дефекты верхних отделов височных половин с обеих сторон. При использовании всех, кроме самых мелких объектов, поля зрения оставались в норме: в—раздельная стимуляция назального и темпорального полей левого глаза. При стимуляции назального поля в левом полушарии, получающем информацию через неперекрещивающиеся в хиазме волокна, регистрируется высокоамплитудный синусоидальный ВЗП. С правой затылочной доли снимается низкоамплитудный противоположный по фазе ответ, отражающий либо объемное проведение внутри мозга, либо активность, проводимую через мозолистое тело (стрелка). Стимуляция темпорального поля не вызывает ответа в правой затылочной доле (любезно предоставлено Goodwin J., госпиталь Michael Reese). нефункционирующей опухоли гипофиза. В опытных руках эта процедура сопряжена лишь с небольшим риском.

**Компьютерная томография.** Разработка компьютерной томографии (КТ-сканирование) изменило диагностические мероприятия при множестве видов внутричерепной (и внечерепной) патологии и позволила заменить инвазивные методы, например ангиографию и пневмоэнцефалографию, на неинвазивные. Использование контрастных веществ, вводимых внутривенно либо непосредственно в СМЖ [133], еще более повысило точность КТ-сканирования. Область турецкого седла и супраселлярное пространство увидеть с помощью этого метода труднее, хотя более новые конструкции приборов обладают большей разрешающей способностью. Особую пользу КТ-сканирование приносит при анализе пара- и супраселлярного распространения опухолей гипофиза, а также при определении СМЖ в турецком седле (синдром «пустого» турецкого седла). Окончательное значение этого метода следует оценивать по тому, насколько информация, получаемая с его помощью, позволяет избежать необходимости предоперационной ангиографии и/или пневмоэнцефалографии.

## **Нейроофтальмологические исследования**

**Поля зрения.** Исследование полей зрения, производимое у постели больного, служит полезной первичной диагностической процедурой. Однако из-за часто отсутствующей возможности установить с помощью этого метода небольшие отклонения от нормы все больные с подозрением на гипофизарные нарушения должны проходить формальную проверку полей зрения с помощью периметра. При использовании тест-объектов различного размера и цвета, проецируемых на шарообразный прибор (периметр Гольдмана), можно получить надежную оценку как центральных, так и периферических полей зрения. Воспроизводимость и чувствительность этого метода делает его чрезвычайно полезным для последовательного наблюдения за больными (рис. 7-13).

Хотя сдавление зрительного перекреста с битемпоральными дефектами полей зрения является характерным симптомом при опухолях гипофиза с супраселлярным распространением, это не служит ни специфическим, ни единственным признаком подобных опухолей. Битемпоральные дефекты полей зрения, кроме опухолей гипофиза, могут встретиться при параселлярных опухолях, сосудистых нарушениях, очагах демиелинизации в зрительном перекресте, фокальном (секторальном) пигментозном ретините, слипчивом арахноидите, саркоидозе ЦНС, лучевых поражениях перекреста и иногда при пролабировании его в седло в сочетании с синдромом «пустого» турецкого седла. Точно так же у больного, у которого зрительный перекрест фиксирован спереди («префиксация») или сзади («постфиксация»), поля зрения могут изменяться в основном в одном глазу (зрительный нерв) или может изменяться лишь одно поле зрения (зрительный тракт). Наконец, у некоторых больных встречаются атипичные дефекты полей зрения (асимметричные или даже характерные для сдавления спереди), которые исчезают после удаления опухолей гипофиза.

**Вызванный зрительный ответ.** Недавно разработанную методику регистрации вызванного зрительного ответа (ВЗО), применяемую для исследования патологии зрительных путей, расценивают в настоящее время как более чувствительную для выявления ранних признаков сдавления хиазмы гипофизарными опухолями (см. рис. 7-13). ВЗО характеризует форму и латентный период электрического ответа затылочной коры, вызванного фотостимуляцией глаз. Можно избирательно оценивать состояние участков отдельных полей и дифференцировать влияние на перекрещивающиеся и неперекрещивающиеся волокна. При давлении на хиазму в первых можно наблюдать более поздний и/или слабый ответ, чем во вторых.

Надежность и чувствительность метода регистрации ВЗО наряду с меньшей утомляемостью наблюдателя, которая при визуальной проверке полей зрения иногда довольно велика, может сделать применение этого метода весьма целесообразным.

## **Прочие исследования**

Гипофизарные гормоны присутствуют в СМЖ, причем показано, что их уровень в ней в норме более низкий, чем в периферической крови, у больных с опухолями гипофиза с супраселлярным распространением (но не при полностью интраселлярной локализации опухоли) повышается [134, 135] независимо от того, функционирует опухоль или нет. Единственным исключением из этого правила являются пролактин-секретирующие опухоли, при которых уровень пролактина в СМЖ может повышаться даже при отсутствии супраселлярного роста [136]. Повышение концентрации гормонов в СМЖ обусловлено, по-видимому, не нарушением целостности барьера между кровью и СМЖ, а, что наиболее вероятно, непосредственным попаданием гипофизарных гормонов в СМЖ [135]. Хотя прежде чем можно будет оценить прогностическое значение определения уровня гормонов в СМЖ, необходимо дальнейшее накопление опыта таких определений, они могут способствовать отбору больных с супраселлярным распространением гипофизарных опухолей.

## **Дифференциальный диагноз**

Диагноз опухоли гипофиза основывается на выявлении нейроанатомических признаков опухолевой массы и, если возможно, на доказательстве гиперсекреции гормонов. В присутствии того и другого диагноз не вызывает сомнений. Дифференциальный диагноз гиперсекреции гормонов, наблюдаемой в отсутствие нейроанатомических изменений, рассматривается в следующем разделе. Если же опухоль не обладает гормональной активностью, то неспецифичность многих нейроанатомических признаков и клинических симптомов диктует необходимость тщательного учета других диагностических возможностей. Следует подчеркнуть, что гипопитуитаризм, частичный или полный, при нейрорентгенологических данных, свидетельствующих об увеличении размеров или деструкции турецкого седла, не обязательно указывает на опухоль гипофиза.

Дифференциальная диагностика сниженной функции гипофиза уже обсуждалась. Состояния, при которых наблюдают

увеличение размеров турецкого седла, перечислены в табл. 7–8 в соответствии с частотой встречаемости. У больных, у которых увеличены размеры турецкого седла, но не нарушено зрение, частота первичных интраселлярных опухолей и синдрома «пустого» турецкого седла была одинаковой (36 и 33%); внеселлярные повреждения (в том числе опухоли, а также явления гранулематоза) наблюдались реже (17%), а в остальных 14% случаев диагноз установить не удалось [137]. Другие заболевания, упомянутые в табл. 7–8, встречаются редко, но тем не менее требуют дифференциально-диагностических и терапевтических подходов.

### **Синдром «пустого» турецкого седла**

Термин «пустое седло» применяют во всех случаях, когда при пневмоэнцефалографии турецкое седло заполняется воздухом. Это обусловлено расширением субарахноидального пространства в интраселлярную область и часто сопровождается уплощением гипофиза обычно вдоль задней части дна и спинки. Турецкое седло, как правило (хотя и не всегда), увеличено. Термин синдром первично «пустого» турецкого седла применяется в тех случаях, когда это не связано с предыдущим хирургическим вмешательством или лучевой терапией. На аутопсийном материале первично «пустое» турецкое седло обнаруживали почти в 24% случаев; при этом в анамнезе обычно не было указаний на эндокринное заболевание [138].

Этиология синдрома первично «пустого» турецкого седла неясна. Считают, что не полностью сформированная диафрагма седла создает возможность передачи давления СМЖ на его содержимое, что постепенно приводит к взбуханию паутинной оболочки с уплощением аденогипофиза и перестройки самого турецкого седла. Другая возможность заключается в предсуществовании опухоли или кисты с последующим кровоизлиянием и резорбцией, приводящими к утрате массы ткани.

Почти все случаи синдрома первично «пустого» турецкого седла являются бессимптомными. Хотя часто отмечается головная

Таблица 7–8. Дифференциальный диагноз нефункционирующих опухолей гипофиза

Диагноз	Размеры турецкого седла	Деформация турецкого седла	Функция гипофиза	Прочие особенности
---------	-------------------------	----------------------------	------------------	--------------------

Синдром «пустого» турецкого седла	Обычно увеличены	Может развиться	Почти всегда в пределах нормы	Тесты на эндокринную функцию могут выявлять легкие нарушения. Может наблюдаться ожирение и доброкачественная внутричерепная гипертензия
-----------------------------------	------------------	-----------------	-------------------------------	---

Параселлярная опухоль	В пределах нормы или увеличены	Обычно развивается	В пределах нормы или снижена	Головная боль различного характера. Часто в процесс вовлекаются внеглазные нервы.
-----------------------	--------------------------------	--------------------	------------------------------	---



Диагноз	Размеры турецкого седла	Деформация турецкого седла	Функция гипофиза	Прочие особенности
				Атипичные дефекты полей зрения
Интра-селлярная аневризма	То же	То же	То же	Может встречаться пульсирующая головная боль с рвотой. Обычно поражены внеглазничные нервы. Симптомы появляются остро и часто имеют периодический характер
Гранулематозные заболевания	Увеличены	Может развиться	Обычно в пределах нормы	Снижение эндокринной функции

Диагноз	Размеры турецкого седла	Деформация турецкого седла	Функция гипофиза	Прочие особенности
---------	-------------------------	----------------------------	------------------	--------------------

обусловлено только гипоталамическими повреждениями. Развивается несахарный диабет

Первичный гипотиреоз	То же	То же	Обычно в пределах нормы, но может быть снижена	Повышенный уровень ТТГ, подавляемый тироксинном
----------------------	-------	-------	--	---

Первичный гипогонадизм	» »	» »	В пределах нормы с повышением уровня гонадотропинов	Повышенный уровень гонадотропинов, подавляемый половыми стероидами
------------------------	-----	-----	---	--

Диагноз	Размеры турецкого седла	Деформация турецкого седла	Функция гипофиза	Прочие особенности
---------	-------------------------	----------------------------	------------------	--------------------

Семейный гипопитуитаризм	Увеличены	Отсутствует	Снижение уровня СТГ, ТТГ и, возможно, надотропинов	Бессимптомное течение, за исключением дефицита гормонов
--------------------------	-----------	-------------	--	---

боль, но она, вероятно, не связана с состоянием седла, а просто служит поводом к рентгенографии черепа, при которой и устанавливается диагноз. Этот синдром чаще всего наблюдается у тучных женщин и сочетается с повышенной распространенностью гипертонической болезни, доброкачественной внутричерепной гипертензии (псевдоопухоль мозга) и истечения СМЖ из носа, что отмечено в табл. 7–9 [100, 101]. Зрительные нарушения, чаще развивающиеся при вторичной форме синдрома (после операции или лучевой терапии), встречаются и при синдроме первично «пустого» турецкого седла, в том числе генерализованное сужение периферических полей зрения, битемпоральная гемианопсия и отек соска зрительного нерва.

Турецкое седло обычно симметрично увеличено или баллоновидно расширено (84% больных) но может быть и деформировано (42%), причем чаще всего обнаруживается выпрямление спинки с ее деминерализацией и реже – асимметрия дна и эрозия отклоненных отростков. Эти изменения могут быть неотличимы от тех, которые встречаются при опухолях гипофиза. Диагноз устанавливают с помощью пневмоэнцефалографии. При изменениях конфигурации седла с уплощением гипофиза заполнение его воздухом не является обязательным признаком. Некоторые исследователи считают, что для подтверждения диагноза вместо пневмоэнцефалографии можно использовать КТ-сканирование, тогда как, по мнению других исследователей, большинство соответствующих приборов об-

ладает недостаточной для этой цели диагностической точностью.

При проверке эндокринной функции у большинства больных с синдромом первично «пустого» турецкого седла получают нормальные результаты, хотя есть сообщения о снижении у некоторых больных резервов ТТГ и гонадотропинов, притуплении реакции гормона роста и иногда пангипопитуитаризме или несахарном диабете.

Диагноз синдрома первично «пустого» турецкого седла устанавливается обычно в процессе обследования на предмет определения опухоли гипофиза. Возможность этого синдрома следует предполагать у больного с увеличенными размерами турецкого седла при отсутствии клинической симптоматики (или минималь-

Таблица 7–9. Состояния, часто сопровождающие синдром первично «пустого» турецкого седла

	Частота. %
Женщины	83,7
Ожирение	78,4
Гипертоническая болезнь	30,5
Доброкачественная внутри- черепная гипертензия (псевдоопухоль мозга)	10,5
Истечение СМЖ из носа	9,7

Случаи, описанные в течение 1977 г. (по Jordan и соавт. [101] в модификации) ной ее выраженности) и неизменной эндокринной функцией. В этих условиях часто нет необходимости в проведении пневмоэнцефалографии и за больным следует просто наблюдать. Важно помнить, однако, что «пустое» турецкое седло не исключает одновременного существования опухоли гипофиза. У больных с синдромом первично «пустого» турецкого седла были СТГ-, пролактин- и АКТГ-секретирующие опухоли [100, 132, 139]. Правда, задачи диагностики у таких больных определяются признаками гиперсекреции гормонов, а синдром «пустого» турецкого седла, если он диагностируется перед операцией, не влияет на план лечения. До настоящего времени не описаны случаи одновременного существования нефункционирующей опухоли гипофиза и синдрома первичного «пустого» турецкого седла.

## Параселлярные заболевания

Многие и разнообразные нарушения, возникающие в параселлярной области, сопровождаются признаками и симптомами, которые имитируют опухоли гипофиза. К таким нарушениям относятся воспалительные и гранулематозные заболевания (саркоидоз, эозинофильная гранулема, арахноидит), дегенеративные процессы (аневризмы) и новообразования (менингиомы, глиомы, саркомы, гамартомы и иногда метастазы других опухолей). Распространяясь на турецкое седло, эти процессы могут вызывать его расширение и деформацию костной структуры и, помимо их супраселлярных проявлений, могут сопровождаться той или иной степенью гипопитуитаризма. Для выбора правильного лечения их следует отличать от первичных опухолей гипофиза.

При супраселлярных опухолях обычно наблюдают развитие преимущественно неврологических симптомов: тяжелой головной боли, часто сопровождающейся тошнотой и рвотой, асимметричных нарушений полей зрения, отека зрительного нерва и поражения внеглазничных нервов. Опухоли гипоталамуса или стенок III желудочка часто вызывают симптомы дисфункции гипоталамуса и повышение внутричерепного давления.

В отличие от опухолей гипофиза в этих случаях эндокринные проявления обычно появляются позднее, а не раньше неврологических симптомов. Рентгенологическое исследование часто способствует выяснению происхождения супраселлярных опухолей, когда обнаруживают, например, супраселлярную кальцификацию при краниофарингиомах и менингиомах и эрозию передних отклоненных отростков в остальном интактного турецкого седла. Обычным методом выявления супраселлярных опухолей является пневмоэнцефалография, хотя многие из этих опухолей легко идентифицируются с помощью КТ-сканирования.

Аневризмы сифона внутренней сонной артерии или передней коммуникантной артерии могут распространяться на турецкое седло и подобно супраселлярным опухолям имитировать опухоль гипофиза [140]. Преобладающим симптомом является головная боль часто пульсирующего характера и меняющейся остроты; также часто наблюдается поражение III, IV и VI пар черепных нервов. До операции диагноз можно установить только с помощью ангиографии сонных артерий.

Саркоидоз и другие гранулематозные заболевания первично поражают гипоталамус, и механизм, с помощью которого они вызывают увеличение размеров турецкого седла, выяснен не полностью. Диагноз ставят обычно на основании

неэндокринных проявлений, и предположение о вторичности гипофизарной патологии необходимо подтвердить реакцией на соответствующее лечение и результатами длительного катамнестического наблюдения.

## **Увеличение размеров гипофиза при других эндокринных заболеваниях**

Длительный первичный гипотиреоз или первичный гипогонадизм сопровождается расширением турецкого седла, увеличением секреции ТТГ или гонадотропинов и у некоторых больных развитием ТТГ-секретирующих опухолей гипофиза [8–10, 141]. Как можно показать на лабораторных животных, длительная недостаточность функции периферической железы приводит к гиперплазии клеток, секретирующих соответствующий тропный гормон и в конце концов к развитию опухоли. Иногда при недостаточности функции одной из периферических желез проявляется гиперсекреция не только соответствующего, но и других тропных гормонов гипофиза, что наблюдают при длительном ювенильном гипотиреозе, который сопровождается преждевременным половым созреванием. Крайне важно диагностировать этот, хотя и очень редко встречающийся, синдром на его ранних стадиях, так как гиперсекрецию и гиперпластические изменения в гипофизе удастся снять с помощью соответствующей терапии, т. е. тироксином или половыми стероидами. После развития аденомы сделать бывает это уже невозможно, и может возникнуть необходимость в хирургическом удалении опухоли.

Недавно описан синдром семейного гипопитуитаризма, при котором снижается секреция гормона роста, ТТГ и, возможно, гонадотропинов и наблюдается увеличение размеров турецкого седла [142]. Причина такого увеличения седла без его деформации неизвестна, и возможность развития опухоли не исключается, поскольку в описанных случаях хирургического вмешательства не производилось.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Лечить больных с нефункционирующими опухолями гипофиза необходимо для предотвращения или ограничения потери функции гипофиза и последствий супраселлярного распространения этих опухолей на близлежащие структуры ЦНС, например на перекрест зрительных нервов и гипоталамус. Альтернативными подходами являются операция и облучение.

## Хирургическое вмешательство

Операции на гипофизе, которые в качестве безопасных и эффективных мероприятий разработал Кушинг, служат надежным методом лечения опухолей этого органа. Трансфронтальный доступ, обычно применявшийся до последнего десятилетия, остается методом выбора при параселлярных опухолях, краниофарингиомах, возникающих вне турецкого седла, и первичных интраселлярных опухолях со значительным супраселлярным распространением, особенно когда они отделяются от интраселлярной опухоли узким перешейком. Опухоли, окружающие зрительный нерв, могут быть удалены только при фронтальном доступе. После разработки способов лечения массивными дозами глюкокортикоидов послеоперационная смертность, ранее связанная с манипуляциями в области гипоталамуса, перестала быть проблемой. По современным данным, смертность при трансфронтальных операциях колеблется от 1,2 [143] до 10% [144] в зависимости от характера подобранных случаев.

Необходимость лучшего доступа к передней и нижней части гипофиза, в которых часто располагаются небольшие функционирующие опухоли, заставила Guiot [145], а затем Hardy [146] вернуться к трансфеноидальному микрохирургическому методу. Этот метод, вначале разработанный Кушингом, был оставлен из-за осложнений, заключавшихся в истечении СМЖ из носа и постоянно развивавшегося менингита, приводящего в доантибиотическую эру к смерти больного. В настоящее же время трансфеноидальный доступ в сочетании с флуороскопией и микрохирургическим методом применяется во все большем проценте случаев при любых опухолях гипофиза, причем смертность варьирует от 3% (максимум) почти до нуля [146, 147]. Трансфеноидально можно удалять опухоли с умеренным супраселлярным распространением и даже опухоли, которые требуют фронтального доступа, часто удаляются двухмоментно: после удаления супраселлярной части Трансфеноидально удаляют интраселлярную часть опухоли. Такой подход особенно показан в тех случаях, когда внутричерепной путь сопряжен с чрезмерно высоким риском, что можно наблюдать у пожилых, почти ослепших из-за длительного сдавления хиазмы, больных и у молодых, у которых опухоль распространяется в пазуху основной кости. Противопоказаниями к трансфеноидальному подходу являются недостаточная пневматизация пазухи основной кости и анатомические аномалии, при которых сифон сонной артерии смещен к средней линии.

Эндокринологическое обследование больных перед операцией помогает определить объем предстоящей хирургической резекции. Если функция периферических желез у больного не нарушена, то показана несколько более консервативная операция, чтобы сохранить остатки гормонсекретирующей ткани гипофиза. Однако если до операции установлен гипопитуитаризм, то нет причин беспокоиться в отношении сохранения содержимого турецкого седла. На практике для поддержания функции гипофиза часто оказывается достаточной узкая полоска аденогипофизарной ткани по краю турецкого седла.

Нейрохирурги по-разному оценивают необходимость нейрорентгенологических исследований перед операцией. Большинство из них считают необходимым произвести ангиографию и/или пневмоэнцефалографию для выяснения анатомии окружающей ткани и ее потенциального повреждения опухолью, тогда как некоторые исследователи полагают, что достаточную информацию можно получить с помощью КТ-сканирования. Ожидается, что с накоплением опыта частоту применения инвазивных методов предоперационного исследования, по крайней мере при опухолях некоторых типов, удастся снизить.

Поскольку может потребоваться удаление большего объема нормальной ткани гипофиза, чем предполагалось до операции, целесообразно проводить операционный период под «прикрытием» стероидов даже у больных с интактной гипофизарно-надпочечниковой системой. Достаточное «прикрытие» обеспечивает парентеральное введение гидрокортизона по 50 мг каждые 6 ч или кортизона ацетата по 100 мг каждые 12 ч, причем после операции дозы стероидов быстро уменьшают. В послеоперационном периоде следует оценивать функцию гипофиза, чтобы решить вопрос о необходимости заместительной терапии.

После операции больного нужно тщательно обследовать на предмет развития несахарного диабета, особенно потому, что в заторможенном состоянии жажда может не проявляться. Даже в случае легкой травмы ножки гипофиза в ближайшем послеоперационном периоде часто наблюдается полиурия и повышенная осмоляльность плазмы. Сохранение этих нарушений в течение более 48 ч после операции обычно указывает на деструкцию ножки или задней доли гипофиза и постоянное нарушение функции последней. У некоторых больных возникает фаза улучшения, вслед за которой вновь появляется соответствующая симптоматика, сохраняющаяся уже постоянно. Период улучшения состояния считают результатом высвобождения вазопрессина из дегенерирующих питуицитов задней доли. Поскольку развитие событий в течение нескольких



первых послеоперационных суток непредсказуемо, необходимо тщательно следить за водным балансом и при необходимости назначать больному не длительно действующие препараты вазопрессина, а его водный раствор (5 ЕД внутримышечно). Более подробно вопросы лечения несахарного диабета обсуждаются в главе 9.

Если после трансфеноидальной операции из носа появляются выделения, следует с помощью пропитанных глюкозоксидазой полосок (декстростикс) проверить, не представляет ли собой отделяемое СМЖ. Послеоперационная ринорея СМЖ часто спонтанно исчезает через 7–10 дней. Если этого не происходит, то требуется хирургическая коррекция дефекта дна турецкого седла.

## **Лучевая терапия**

В качестве альтернативы хирургическому удалению аденом гипофиза применяют различные виды лучевой терапии. Кандидатами на лучевую терапию считают больных, у которых опухоль гипофиза практически не распространяется выше турецкого седла. При выраженных дефектах полей зрения применение наружного облучения чревато повышенной опасностью дальнейшего снижения зрения в силу начальной воспалительной реакции, возникающей в опухоли. Кроме того, большая площадь облучения, необходимая при опухолях со значительным супраселлярным распространением, создает повышенный риск повреждения окружающих нервных структур.

Нейрорентгенологические исследования, которые нужно проводить у больных, подвергаемых лучевой терапии, столь же обширны, что и перед хирургической операцией. При нефункционирующих опухолях особенно необходимо исключить возможность аневризмы с помощью ангиографии и определить степень супраселлярного распространения с помощью пневмоэнцефалографии и КТ-сканирования.

В настоящее время при лечении большинства больных используют дозу облучения в 45–50 Дж/кг, эффективно разрушающую опухолевые клетки и не повреждающую нормальную гипофизарную ткань, что наблюдается при дозе 80–90 Дж/кг. Применяются множественные дробные дозы облучения с помощью ротационных аппаратов, что обычно приводит лишь к минимальным побочным эффектам и практически не вызывает выпадения волос на голове.

Чаще всего используются обычное излучение источников высокой энергии (супервольтовое). Стереотоксическую имплантацию пилуль с  $^{90}\text{Y}$  вначале считали эффективной альтер-

нативой наружному облучению, но часто развивающиеся осложнения, в том числе неправильное местоположение пилюль и ринорея СМЖ, заставили отказаться от этой процедуры. Весьма эффективным методом является облучение тяжелыми частицами (протонный пучок), но в настоящее время он доступен лишь в немногих географических районах, где имеется циклотрон [148–150]. Нужную дозу можно дать за несколько часов, а получаемые результаты, по меньшей мере не ниже, а возможно и выше, чем при обычном излучении. Неврологические осложнения, в том числе параличи глазодвигательных нервов, нарушение полей зрения и некроз височной доли, встречаются несколько чаще, чем при обычном облучении, но они редко значительно выражены. Функция гипофиза, по крайней мере в ближайшие после облучения сроки, сохраняется, по-видимому, у 80–85% больных.

Вначале считали, что краниофарингиомы в отличие от хромофобных аденом являются радиорезистентными опухолями. Однако есть сообщения о положительных результатах лучевой терапии и при этих опухолях [151, 152]; эта форма лечения остается заслуживающей внимания.

### **Факторы, влияющие на выбор метода лечения**

Многие больные с опухолями гипофиза являются кандидатами либо на хирургическое, либо на лучевое лечение в качестве основного способа терапии. Главными преимуществами хирургического лечения являются: 1 — быстро получаемый результат, что иногда необходимо применительно к зрительным симптомам и гиперсекреции гормонов (см. ниже); 2 — возможность оценки состояния ткани и эффективного воздействия на относительно радиорезистентные опухоли (например, кистозные опухоли и краниофарингиомы). Недостатки хирургического лечения связаны с возможностью в отдельных случаях летальных исходов и развития операционных осложнений, главным образом повреждений лобной доли и ножки гипофиза, кровоизлияния в гипофиз, инфекции и особенно при трансфеноидальном доступе — ринореи СМЖ.

Лучевая терапия, с другой стороны, позволяет избежать острых осложнений, связанных с хирургической операцией, и гораздо легче переносится больным. К ее недостаткам относятся: 1 — отсутствие эффекта у некоторых больных с радиорезистентными опухолями (некоторые рентгенотерапевты настаивают на необходимости гистологического диагноза до начала лечения); 2 — медленная реакция, сопряженная с опасностью острого набухания опухоли; 3 — развитие иногда

апоплексии гипофиза; 4 — в очень редких случаях повреждение окружающей нервной ткани; 5 — отдаленная перспектива развития гипопитуитаризма вследствие облучения здоровой ткани аденогипофиза. Вероятность развития синдрома «пустого» турецкого седла со зрительными нарушениями вследствие пролабирования перекреста зрительного нерва при хирургическом и лучевом лечении одинакова.

При выборе метода лечения следует руководствоваться в основном такими критериями, как отдаленные результаты в отношении сохранения и/или восстановления зрения, сохранение эндокринной функции и частота рецидивов. Хотя при описании результатов лечения большинства больных не делали различия между функционирующими и нефункционирующими опухолями гипофиза, но частота рецидивов после хирургического и лучевого лечения, по-видимому, почти одинакова [147, 153, 154]. Ободряет тот факт, что частота рецидивов при обоих видах лечения в последние годы ниже, чем 10–20 лет назад. Важно отметить, однако, что диагностические критерии, методы лечения и обследования больных после него резко различаются в разных клиниках, и группы больных поэтому во многих отношениях оказываются несравнимыми. Тем не менее для большинства больных без чрезмерно крупных опухолей гипофиза прогноз в отношении смягчения зрительных симптомов и рецидивов, по-видимому, весьма благоприятен.

Относительная частота развития гипопитуитаризма после операции и облучения также примерно одинакова, хотя имеются различия в сроках возникновения этого осложнения. Гипопитуитаризм после хирургического лечения развивается сразу же, а после лучевой терапии обычно через несколько лет. Хотя некоторое снижение функции гипофиза наблюдали после операции почти у 1/3 больных, но согласно более поздним данным, частота этого осложнения снизилась примерно до 15%, т. е. до уровня, сравнимого с таковым при лучевой терапии.

Применение облучения в качестве первичного метода лечения при нефункционирующих опухолях гипофиза не препятствует последующей операции в случае рецидива, первичная операция также не препятствует последующему облучению. Исходя из результатов лечения, проведенного несколько десятилетий назад, принято считать, что для профилактики рецидивов нефункционирующих опухолей, частота которых у больных в некоторых группах достигает 15–20% [147], лучевую терапию предпочтительнее использовать в качестве дополнения к хирургическому лечению. Хотя совершенствование

приемов лечения уменьшило в настоящее время необходимость в комбинированной терапии, но ее все еще рекомендуют [126, 147].

## **ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ГИПЕРСЕКРЕЦИЕЙ ГОРМОНОВ**

С помощью радиоиммунологического определения гормонов в крови можно показать, что опухоли гипофиза в своем большинстве являются гиперфункционирующими, хотя у некоторых больных повышение уровня гормонов может и не сопровождаться какими-либо клиническими симптомами, а является лишь биохимическим маркером опухоли. Опухоли секретируют (в порядке убывающей частоты) пролактин, СТГ, АКТГ, ТТГ и ФСГ. Хотя обычно каждая опухоль состоит из клеток одного типа и происходит избыточная продукция одного гормона, но нередко наблюдают и сочетание гиперсекреции СТГ или АКТГ с гиперсекрецией пролактина. При гиперфункционирующих опухолях гипофиза часто одновременно имеются опухоли островков поджелудочной железы, карциноидные опухоли и опухоли околощитовидных желез, что формирует синдром множественной эндокринной неоплазии (I тип).

Принципы лечения гормонсекретирующих опухолей гипофиза отличаются от таковых при нефункционирующих опухолях в том плане, что лечение, достаточное для остановки роста опухоли, может не приводить к торможению гормональной секреции. Кроме того, в качестве альтернативного метода лечения возможна и лекарственная (нейрофармакологическая) терапия, направленная на гиперсекрецию гормона. В этом разделе излагаются особенности гормонсекретирующих опухолей и подчеркиваются различия их лечения по сравнению с нефункционирующими опухолями.

## **ГИПОФИЗАРНЫЕ ОПУХОЛИ, СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ГОРМОН РОСТА: АКРОМЕГАЛИЯ**

Гиперсекреция СТГ связана обычно с опухолью гипофиза, которая примерно у 20% больных содержит эозинофильные, а у остальных – хромофобные гранулы. Однако с помощью электронной микроскопии в сочетании со специальными методами цитохимической и иммунохимической окраски СТГ-содержащие секреторные гранулы удается обнаружить почти во всех хромофобных опухолях [155]. Присутствие или отсутствие заполненных СТГ секреторных гранул в клетках опухоли не коррелирует с уровнем СТГ в плазме, а отражает соотноше-

ние между способностью клетки хранить гормон, с одной стороны, и синтезировать и секретировать его — с другой. Отсутствие секреторных гранул указывает, однако, на относительно меньшую дифференцированность опухоли, что в свою очередь отражается на скорости ее роста. Действительно, эозинофильные аденомы обычно имеют меньшие размеры, растут медленнее и создают возможность длительного развития признаков и симптомов гиперсекреции СТГ, тогда как хромофобные опухоли часто обнаруживают более быстрый рост и сопровождаются симптомами экспансии опухолевой массы при меньшей выраженности признаков гиперсекреции СТГ.

### Признаки и симптомы

Классические проявления СТГ-секретирующих опухолей обуславливаются одним или более из следующих трех факторов: экспансией опухоли, недостаточностью гипофизарных гормонов и гиперсекрецией СТГ. Клинические признаки, определяющиеся первыми двумя факторами, уже рассматривались, их частота у больных с СТГ-секретирующими опухолями в прошлом была весьма значительна. С появлением возможности более ранней диагностики эти признаки встречаются относительно реже.



Рис. 7—14. Лицо 43-летней женщины с акромегалией, болеющей в течение 15 лет. Разрастание мягких тканей вокруг глаз, носа и рта привело к огрубению черт лица. Видны увеличенные слезные мешки, утолщенные кожные складки и фиброзные узелки (acrochordon).

Признаки и симптомы гиперсекреции СТГ обычно появляются после 20—30 лет жизни и развиваются медленно. Ранее

всего проявляющимися признаками служат отеки и гипертрофия мягких тканей, распространяющиеся на конечности и лицо (рис. 7—14). Фотографии, полученные с 10—20-летним интервалом, часто свидетельствуют о прогрессирующих изменениях внешнего вида больного. Изменения конечностей наиболее выражены в области кистей и стоп: пальцы становятся лопатообразными, а увеличение объема мягких тканей приводит к необходимости постоянно увеличивать размер колец, перчаток и обуви. Кожа утолщается и становится грубой, а выраженность кожных складок усиливается. Может развиваться генерализованный гирсутизм и усиливаться пигментация. У 1/4 больных появляются кожные фиброзные узелки и иногда отмечается *acanthosis nigricans*. Часто усиливается секреция сальных желез, обуславливающая жирность кожи и образование кист, а также дольчатость языка. У больных с наиболее активной акромегалией проявляется повышенная потливость, служащая чувствительным клиническим показателем активности процесса. Костные изменения развиваются медленнее и включают в себя утолщение кортикального слоя костей, образование костных наростов и шипов в области концевых фаланг. Гипертрофическая артропатия, сопровождающаяся утолщением и в конце концов дегенерацией суставных хрящей, и гипертрофия связок вызывают появление симптомов, варьирующих от легкой артралгии до деформирующего артрита, ведущего к инвалидности. Заметно увеличивается нижняя челюсть, что приводит к прогнатизму и значительному выступанию нижних резцов. Кроме того, часто увеличиваются промежутки между зубами. Костные края черепа утолщаются и часто разрастаются лобные, скуловые и носовые кости. Костные пазухи, как правило, увеличиваются в размере, что вместе с гипертрофией голосовых связок приводит к появлению низкого голоса. Гипертрофия слизистых оболочек обуславливает иногда закупорку слуховых труб и развитие серозного воспаления среднего уха.

Если гиперсекреция СТГ начинается в детстве до слияния эпифизарных пластинок, то увеличение роста обычно бывает пропорциональным, что приводит к истинному гигантизму. Вследствие частого развития гипогонадизма закрытие эпифизарных щелей запаздывает, и срок возможного роста удлиняется. Рост наиболее известного «гипофизарного» гиганта (гигант Альтон) достигал 3 м. Чаще приходится наблюдать больных со смешанными чертами гигантизма и акромегалии, что отражает сохранение гиперсекреции гормона роста в зрелом возрасте. По современным данным, СТГ-

секретирующие опухоли составляют 20% всех диагностируемых в детстве аденом гипофиза [156].

Часто отмечается периферическая нейропатия, обусловленная сочетанием: 1 – сдавления нервов вследствие разрастания окружающих связок и фиброзной ткани, что чаще всего сказывается на срединном нерве (запястный туннельный синдром) и реже – на спинномозговых нервных корешках и cauda equina; 2 – демиелинизации аксонов периферических нервов в связи с пролиферацией периневральных и субэпинеуральных элементов, что приводит к возможности пальпировать нервы [157]. У больных акромегалией появляются парестезии и потеря чувствительности, а также характерная слабость проксимальных мышечных групп, которая обычно выражена умеренно, но может приводить к инвалидности. Гистологическая картина мышечной ткани у большинства больных меняется относительно мало, хотя в отдельных случаях имеются признаки дегенерации мышц.

Длительная гиперсекреция СТГ приводит к генерализованной висцеромегалии, захватывающей слюнные железы, печень, селезенку и почки. Увеличение слюнных желез проявляется клинически, тогда как гипертрофия других органов, как правило, не дает клинической симптоматики. Так, значительная гепатоспленомегалия указывает обычно на то, что больной страдает одновременно каким-либо другим заболеванием [158]. Гипертрофия почек сопровождается повышением как секреторной, так и реабсорбционной функции.

При акромегалии нередко отмечается гипертрофия и гиперфункция других эндокринных желез. Распространенным признаком является тиромегалия с аденоматозными изменениями, хотя истинная гиперфункция щитовидной железы встречается редко. Интерпретация результатов проб на функцию щитовидной железы осложняется снижением уровня тироксинсвязывающего глобулина и повышением содержания тироксинсвязывающего преальбумина в сыворотке. Часто как проявление синдрома множественной эндокринной неоплазии (I тип) наряду с опухолями островков поджелудочной железы и карциноидными опухолями встречается гиперплазия околощитовидных желез и образование аденом в них, что объясняет нередко наблюдаемые гиперкальциурию и почечнокаменную болезнь. Роль карциноидных и островковоклеточных опухолей в патогенезе акромегалии подробнее обсуждается далее. Галакто-, аменорея и снижение либидо связаны обычно с гиперсекрецией пролактина опухолью гипофиза, что может встречаться почти у 1/3 больных. Патофизиология этих проявлений обсуждается в разделе, посвященном пролактинсек-

ретирующим опухолям. Иногда наблюдаемое снижение уровня тестостерона в плазме может быть следствием гиперпролактинемии, но в определенной степени обусловлено и уменьшением содержания тестостеронсвязывающего глобулина в сыворотке.

Некоторые разногласия существуют по поводу влияния СТГ на сердечно-сосудистую систему. Это связано с небольшим числом обследуемых больных, различием способа их подбора и методов обследования. В возрасте между 40 и 50 годами у больных часто развивается гипертония, но обычно она незначительно выражена и поддается лекарственному лечению. При аутопсии, как правило, находят кардиомегалию, но, по-видимому, не существует характерной для акромегалии формы поражения сердца [159]. Выраженная сердечная недостаточность развивается главным образом у больных с гипертонией и не обнаруживает четкой корреляции с другими показателями гиперсекреции гормона роста. Однако у больных с акромегалией чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания, характеризующиеся повышенной смертностью [160].

Увеличение массы тела не является распространенным признаком акромегалии. Ожирение наблюдается менее чем у 1/3 больных. Однако давно известны нарушения углеводного обмена при этом заболевании, обусловленные диабетогенными эффектами гормона роста. Часто наблюдаются нарушение толерантности к глюкозе и гиперинсулинемия, а диабет (определяемый как гипергликемия натощак) встречается примерно у 25 % больных, в основном у лиц с семейным анамнезом заболевания; это указывает на то, что акромегалия может просто способствовать проявлению скрытого генетического предрасположения. В силу инсулинорезистентности часто возникает потребность в больших дозах инсулина, причем у некоторых больных отмечается склонность к кетозу. Несмотря на эти нарушения, диабетические сосудистые осложнения при акромегалии крайне редки. Хотя могут развиваться небольшие проявления ретинопатии, значительное снижение зрения, недостаточность функции почек вследствие диабетической нефропатии, периферическая диабетическая нейропатия и сосудистая недостаточность даже при длительном течении болезни встречаются лишь в исключительных случаях.

При обследовании больных с акромегалией как до лечения, так и после него иногда приходится встречаться с типичными для длительно текущего заболевания изменениями конечностей и черт лица, но лишь с небольшими признаками свежих метаболических нарушений. В этих случаях болезнь



либо действительно неактивна в результате инфаркта опухоли (с апоплексией гипофиза или без нее), либо эффекты гиперсекреции гормона роста вышли на плато. Чтобы отличить одно от другого, необходимо определить уровень гормона роста в плазме.

## **Данные лабораторных исследований**

Существует множество косвенных показателей гиперсекреции СТГ, которые больше не используются или их регистрируют только для дополнительной информации, поскольку имеются надежные методы определения уровня СТГ в крови. Часто отмечают повышение содержания неорганического фосфора в сыворотке, равно как и канальцевой реабсорбции фосфата. Обычно наблюдается гиперинсулинемия с нарушением глюкозотолерантности или без него; повышен также уровень соматомединов независимо от способа их определения. Рентгенологические изменения включают в себя образование костных шипов в области концевых фаланг, увеличение синусов и утолщение пяточного бугра. Если появляется гиперкальциемия, то она указывает на гиперпаратиреоз и синдром множественной эндокринной неоплазии.

Диагноз акромегалии ставят на основании повышенного уровня СТГ в плазме и отсутствия его нормальной реакции на стимулирующие и тормозящие агенты. Верхняя граница нормального содержания СТГ составляет 5 нг/мл у мужчин и 10 нг/мл у женщин. У больных с акромегалией уровень СТГ может колебаться от верхней границы нормы до 1000 нг/мл и более. Этот уровень обычно отражает секреторную активность опухоли, но не обязательно продолжительность заболевания или тяжесть его клинической симптоматики. Поскольку даже у здоровых детей и молодых лиц уровень СТГ спорадически может повышаться почти до 30 нг/мл, при исходном уровне его, ненамного превышающем эту цифру, следует проводить динамические исследования секреции гормона. Секреция СТГ при акромегалии по многим параметрам и качественно отличается от нормальной. При акромегалии отсутствует тормозящее влияние принятой внутрь глюкозы, которая у здоровых лиц вызывает снижение уровня СТГ (у мужчин ниже 2 нг/мл, а у женщин ниже 5 нг/мл), причем проверка этой реакции служит наиболее надежным способом подтверждения диагноза. Следует учитывать, однако, что у больных с акромегалией уровень СТГ в плазме под действием глюкозы может снижаться, оставаться неизменным или даже парадоксально увеличиваться. Изменения уровня СТГ при

приеме глюкозы наблюдаются у 70–80% больных с акромегалией [161a]. Однако даже в тех случаях, когда этот уровень снижен, он не достигает предела нормальных колебаний.

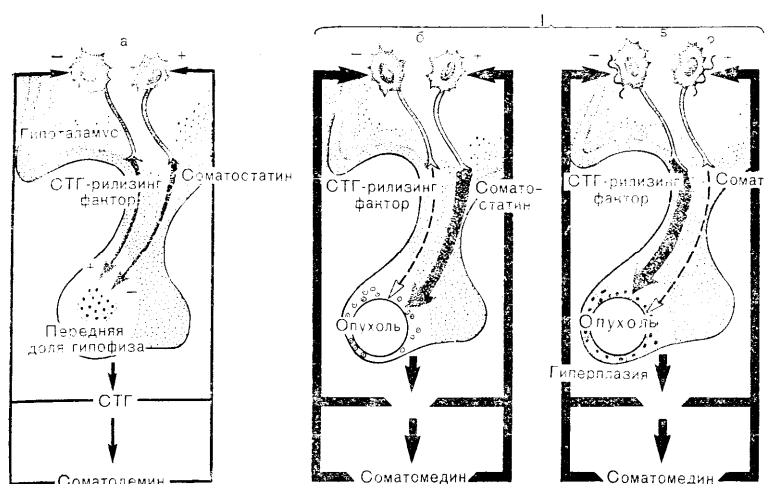
Недавно проведенные исследования свидетельствуют о том, что при радиоиммунологическом определении содержания соматомедина С в крови получают результаты, теснее коррелирующие с клиническими проявлениями гиперсекреции СТГ, чем при определении самого СТГ. Однако для того чтобы оценить пользу таких определений для диагностики и лечения акромегалии, необходимы дальнейшие наблюдения [161b].

У 70–80% больных акромегалией (но не у здоровых лиц) уровень СТГ в плазме повышается в ответ на введение ТРГ, причем этот тест в отношении диагностики столь же надежен, что и тест с глюкозой [162]. Увеличение содержания СТГ в плазме наблюдается также после введения ГнРГ, хотя как величина этой реакции, так и ее частота обычно оказываются меньшими, чем в отношении реакции на ТРГ. У некоторых больных акромегалией отмечается и реакция (иногда парадоксальная) на инсулиновую гипогликемию или введение аргинина, но соответствующие пробы не имеют диагностического значения. После введения L-ДОФА у большинства больных акромегалией в отличие от нормы уровень СТГ [163] снижается. Этот эффект можно удвоить апоморфином и системной инфузией дофамина; он обуславливается непосредственным тормозящим влиянием дофаминергических средств на опухоль. К другим отличиям секреции СТГ у больных акромегалией от таковой у здоровых людей относятся отсутствие его выброса в течение глубоких стадий сна и тенденция к более широким спонтанным колебаниям его уровня, что указывает на прерывистую секреторную активность опухоли.

## **Дифференциальный диагноз**

Клинические проявления акромегалии трудно спутать с признаками какого-либо другого заболевания. Гораздо чаще приходится сталкиваться с вопросом о том, обусловлен ли вид больного (в основном изменение конечностей и черт лица) текущей акромегалией или заболевание, имевшее место в прошлом, в настоящее время неактивно. Для постановки диагноза неактивной акромегалии могут потребоваться динамические исследования секреции СТГ с применением не одного, а нескольких агентов (например, глюкозы, ТРГ, L-ДОФА). Гигантизм в детстве встречается и при отсутствии гиперсекреции СТГ (церебральный гигантизм), а иногда может обуславливаться чрезмерной продукцией соматомедина.

Уровень СТГ повышается и обнаруживает реакцию на ТРГ у больных хронической почечной недостаточностью, циррозом печени, при голодании, нервной анорексии и белковокалорийной недостаточности питания. Однако это не создает трудностей для диагностики, поскольку отсутствуют клинические проявления акромегалии. Повышенный уровень СТГ наблюдается и при карликовости Ларона [164], при которой, по-видимому, нарушается продукция соматомединов, хотя у таких детей определяются клинические признаки дефицита, а не избытка СТГ.



**Рис. 7—15.** Возможные нейроэндокринные нарушения в патогенезе СТГ-секретирующих опухолей гипофиза. а — нормальная регуляция секреции СТГ по принципу обратной связи, которая опосредуется самим СТГ или каким-то интермедиатором (возможно, соматомедином) и предположительно сводится к стимуляции выделения соматостатина и торможению выделения СТГ-релизинг фактора; б — изменения, развивающиеся при образовании опухоли гипофиза *de novo*. Повышение секреции СТГ должно было бы тормозить выделение СТГ-релизинг фактора и стимулировать выделение соматостатина, подавляющего функцию нормальных соматотрофов. Следовательно, чтобы продолжать секретировать избыточное количество СТГ, опухоль гипофиза должна обладать резистентностью к соматостатину. Секреция СТГ при акромегалии тормозится экзогенным соматостатином, но ее чувствительность к этому фактору по сравнению с нормальной секрецией выяснена недостаточно; в — изменения при гипоталамическом генезе заболевания. Предполагается, что первичная гиперсекреция СТГ-релизинг фактора приводит к гиперплазии соматотрофов и в конце концов к образованию опу-

холи. Это означает также нарушение тормозного влияния по механизму обратной связи на выделение СТГ-рилизинг фактора, аналогичное нарушение выделения соматостатина или относительную резистентность опухоли к действию соматостатина. 1 — СТГ-секретпроящая опухоль.

Повышение уровня СТГ с характерными для акромегалии признаками наблюдали при опухолях центральной нервной системы (например, эпендиомы III желудочка, глиомы гипоталамуса), изредка вследствие эктопической продукции СТГ бронхогенным раком легких [165], а недавно и в сочетании с карциноидными островковоклеточными опухолями, удаление которых приводило к нормализации уровня СТГ и ремиссии акромегалии [166–169]. Некоторые из этих опухолей содержат СТГ-рилизинг фактор [169, 170].

### **Патогенез акромегалии: патология гипоталамуса или гипофиза**

Существуют значительные разногласия по вопросу о том, является ли акромегалия первичным гипофизарным заболеванием, обусловленным развитием автономной опухоли, или она имеет гипоталамическое (или иное центрально-нервное) происхождение, связанное с избыточной секрецией СТГ-рилизинг фактора (или, возможно, со снижением секреции соматостатина) (рис. 7–15).

В пользу гипоталамического происхождения заболевания свидетельствует следующее: 1 — у большинства больных акромегалией секреция СТГ не автономна, а реагирует на стимулы, опосредуемые гипоталамусом, такие, как глюкоза, инсулиновая гипогликемия и аргинин. Это означает, что соматотрофы, несмотря на свое опухолевое перерождение, сохраняют способность реагировать на сигналы, поступающие из гипоталамуса; 2 — опухоли гипоталамуса, сопровождающиеся гиперсекрецией СТГ и акромегалией, свидетельствуют о возможном участии в процессе СТГ-рилизинг фактора; 3 — в плазме больных акромегалией присутствует СТГ-рилизинг активность, проявляющаяся в опытах *in vitro* [171–173]; 4 — акромегалия, вызываемая СТГ-секретирующими опухолями, исчезает после удаления бронхиальных карциноидных или островковоклеточных опухолей, которые содержат СТГ-рилизинг фактор [169–170]. Таким образом, гиперсекреция СТГ и даже опухоль гипофиза могут развиваться в ответ на длительную стимуляцию СТГ-рилизинг фактором; 5 — кроме того, реакции СТГ на ингибирование глюкозой и стимуляцию инсулином при

проверке после удаления СТГ-секретирующих аденом обычно остаются нарушенными, даже если исходный уровень СТГ находится в пределах нормы [174]; б-наконец, секреция СТГ при акромегалии изменяется под влиянием нейрофармакологических агентов ( $\alpha$ -адренергических антагонистов и  $\beta$ -адренергических агонистов) [175], которые, как считают, действуют в пределах ЦНС. Все эти аргументы свидетельствуют о гипоталамическом происхождении гиперсекреции СТГ, но не исключают возможность образования в конце концов автономной опухоли гипофиза.

Данные о первично гипофизарном генезе СТГ-секретирующих опухолей основаны на двух наблюдениях: 1 — в некоторых случаях после полного удаления опухоли наступала нормализация не только уровня СТГ, но и его секреторных реакций на сигналы, опосредованные нервной системой [176]; 2 — гистологическое исследование ткани аденогипофиза, окружающей опухоль, не обнаруживает признаков гиперплазии соматотрофов [177].

Противоречивость данных не позволяет в настоящее время прийти к определенному заключению. Однако вполне возможно, что существует две подгруппы акромегалии, одна из которых имеет гипоталамическое, а другая — гипофизарное происхождение. Разделить эти две группы можно, вероятно, с помощью детального обследования больного до удаления опухоли и в различные периоды после ее удаления, хотя для окончательного ответа могут потребоваться специфические методы определения в крови СТГ-рилизинг фактора и соматостатина гипоталамического происхождения.

## **Лечение**

Существует три вида лечения акромегалии: хирургическое, облучение и лекарственная (фармакологическая) терапия. Как и у больных с нефункционирующими опухолями гипофиза, необходимо учитывать последствия распространения опухолевой массы внутри черепа, необходимость сохранения остаточной функции гипофиза и заместительную терапию при дефиците гормонов. Гиперсекреция СТГ опухолью не меняет оснований для лечения гипофизарных опухолей. В данном разделе обсуждается эффективность различных видов лечения главным образом в отношении нормализации уровня СТГ и смягчения клинической симптоматики его гиперсекреции. Задачи лечения заключаются в коррекции метаболических нарушений, ликвидации по возможности изменений мягких тканей и приостановке нарастания костно-мышечных осложнений. Мо-

жет быть отмечена и некоторая регрессия костных изменений, но это встречается относительно редко. Сообщалось, что снижение уровня СТГ благоприятно влияет на предсуществующие сердечно-сосудистые заболевания, хотя и не у всех больных. В настоящее время лечение акромегалии не зависит от того, имеет она гипоталамическое или гипофизарное происхождение. Однако до начала лечения, направленного на гипофиз, необходимо тщательно рассмотреть возможность развития внегипофизарной опухоли (карцинозная или из островков поджелудочной железы), удаление которой может ликвидировать гиперсекрецию СТГ.

## **Хирургическое вмешательство**

Хирургическое удаление СТГ-секретирующих опухолей с помощью трансфеноидального или фронтального доступа является быстрым и эффективным методом лечения акромегалии. Показания и противопоказания к операции, в том числе сопряженные с ней опасности, не отличаются от таковых при нефункционирующих опухолях, за тем исключением, что если диагноз акромегалии установлен, хирургическое вмешательство оправдано даже при минимальных рентгенологических данных. Эффективность операции, варьирующая в разных группах больных, достигает 92%, если ее критерием считать снижение содержания СТГ в плазме до нормы [177]. Некоторые несовпадения этого показателя [146, 178–180] можно объяснить различиями в понимании разными авторами термина «нормализация» уровня СТГ (например, исходный уровень 10 нг/мл или 5 нг/мл, либо уровень его после приема глюкозы 5 нг/мл). Эффективность нормализации уровня СТГ находится в обратной зависимости от размеров опухоли; если размеры опухоли превышают 2 см, что далеко не всегда позволяет осуществить избирательное удаление ее, то результаты оказываются гораздо менее благоприятными. Хотя размеры опухоли не обязательно связаны с уровнем СТГ в крови, вероятность нормализации его содержания в плазме существенно ниже в тех случаях, когда до операции оно превышает 100 нг/мл. Почти у всех больных, у которых удалось добиться умеренного снижения уровня СТГ, наступает ремиссия клинических симптомов и метаболических изменений, характерных для акромегалии. Однако эти показатели не всегда коррелируют со степенью гиперсекреции

СТГ, и у некоторых больных клинические проявления могут полностью исчезать даже при сохранении повышенного уровня СТГ. Таким образом, уровень СТГ в плазме является

наиболее объективным критерием оценки эффективности лечения. Рецидив опухоли у больных, у которых удалось нормализовать уровень СТГ, встречается редко (примерно в 5% случаев) и почти всегда на протяжении 1-го года после операции [147, 177, 179]. При более крупных опухолях, когда для нормализации уровня СТГ может потребоваться удаление почти всего аденогипофиза, целесообразно оставлять достаточное количество ткани, чтобы сохранить функцию передней доли гипофиза, а затем применить послеоперационную лучевую терапию.

## **Лучевая терапия**

Для первичного лечения акромегалии в настоящее время применяют две формы наружного облучения. Обычное (супервольтное) облучение, доступное в большинстве крупных медицинских центров, предполагает использование пучка фотонов с энергией 1 МэВ или выше при дозе воздействия на гипофиз 40–50 Дж/кг. Облучение проводят дробными дозами с интервалами 4–6 нед. Самостоятельным методом может служить лечение тяжелыми частицами (протонный пучок), при котором энергия излучения достигает гораздо большей величины (340–900 МэВ), а доза облучения – несколько выше (45–65 Дж/кг). Обычная супервольтная лучевая терапия не требует предварительной пневмоэнцефалографии или ангиографии и реже сопровождается нежелательными побочными эффектами (в плане повреждения внегипофизарных структур), чем облучение тяжелыми частицами. Предполагается, что в первом случае реже развивается и гипопитуитаризм. Облучение тяжелыми частицами не показано при опухолях со значительным супраселлярным распространением, поскольку при этом усиливается опасность повреждения зрительного нерва.

Оба метода дают сравнимые результаты в отношении смягчения клинической симптоматики и снижения уровня СТГ, причем нормальный его уровень через 2 года после облучения наблюдается у 70–80% больных. Отмечалось, что использование протонного облучения дает лучшие результаты через 5–10 лет, но пока число больных, наблюдавшихся на протяжении такого периода, невелико.

Из-за различия групп больных, леченных хирургическим и лучевым методом, прямое сравнение эффективности этих двух методов достаточно, сложно, но общее впечатление таково, что они дают примерно одинаковые результаты. Главное их различие заключается в скорости нормализации уровня СТГ и возможности утраты других гипофизарных функций.

Сравнивать частоту рецидивов также весьма трудно, поскольку в настоящее время изменились размеры опухолей, удаляемых хирургическим путем, а срок послеоперационного наблюдения в большинстве случаев стал короче. В качестве способа снижения частоты рецидивов рекомендуется после хирургического удаления СТГ-секретирующих опухолей применять облучение [154]. Эта рекомендация, по-видимому, оправдана в случаях сохранения гиперсекреции СТГ после операции. У тех же больных, у которых после операции уровень СТГ нормализовался, вероятно, нет необходимости к дополнительной лучевой терапии.

## **Фармакотерапия**

Началом фармакотерапии акромегалии явилось применение гормонов, которые, как предполагалось, противодействуют периферическим эффектам СТГ (эстрогены) или каким-то не полностью понятным образом тормозят секрецию СТГ опухолью (прогестерон). Иногда наблюдалась некоторая регрессия клинических симптомов заболевания, хотя у большинства больных эффект, если и отмечался, то был минимальным. Секрецию СТГ при акромегалии тормозит соматостатин [181], но для этого необходима непрерывная внутривенная инфузия его.

Данные о том, что пероральный прием L-ДОФА остро подавляет секрецию СТГ при акромегалии [163], послужили основой попыток применения этого средства для хронического торможения секреции гормона. Частичного торможения удавалось достигнуть, но кратковременность действия этого вещества и частые побочные

У У эффекты применения его в нужных дозах препятствуют широкому распространению этого метода лечения. Однако 2- $\alpha$ -бромэргокриптин (бромкриптин) – производное эрготалкалоидов с выраженной дофаминергической активностью, изучавшееся первоначально как средство подавления секреции пролактина, обладает при акромегалии мощным снижающим СТГ действием [182]. Хотя бромкриптин может проникать через гематоэнцефалический барьер и проявлять центральную дофаминергическую активность, его действие на секрецию СТГ при акромегалии обусловлено непосредственным воздействием на опухоль, что можно показать *in vitro*.

Реакция на бромкриптин, выражающаяся в снижении уровня СТГ в плазме до нормы, наблюдается примерно у 80% больных акромегалией [183]. Необходимые дозы колеблются от 2,5 до 15 мг/сут; их вводят в два приема. Иногда отме-



чают незначительное снижение артериального давления и появление тошноты (вследствие центральных эффектов этого вещества), но со временем эти симптомы, как правило, исчезают и их обычно удается предотвратить, начиная лечение с небольшой дозы вечером и постепенно увеличивая ее до получения нужного эффекта. Опыт длительного применения бромкриптина у нескольких больных показывает, что он сохраняет эффективность при непрерывном приеме в течение 7 лет. Отмена бромкриптина сопровождается возобновлением гиперсекреции СТГ и поэтому лечение следует продолжать в течение неопределенно длительного времени. Бром криптин уменьшает размеры экспериментально вызванных опухолей у крыс [184], а у человека он обладает не только подавляющей секрецию гормона, но и противоопухолевой активностью [185–188]. Однако пока не будут получены результаты его применения у достаточного числа больных, использование бромкриптина в качестве противоопухолевого средства не должно выходить за рамки эксперимента. Таким образом, лечение бромкриптином показано у больных, у которых операция ц/илп облучение либо не нормализуют уровень СТГ, либо противопоказаны.

Установлено, что уровень СТГ у больных акромегалией остро снижается и под влиянием блокаторов серотониновых рецепторов. Однако терапевтическое значение этих средств пока не известно.

## **ОПУХОЛИ, СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ПРОЛАКТИН: СИНДРОМ АМНОРЕИ — ГАЛАКТОРЕИ**

Клинические проявления пролактинсекретирующих опухолей были известны задолго до идентификации пролактина в качестве отдельного гормона. Галакторею и аменорею классифицировали вначале по развитию их в послеродовом периоде (синдром Киари–Фроммеля) или вне его (синдром Аумады–Дель Кастильо или Форбса–Олбрайта). Длительное наблюдение за больными обеих этих групп, особенно последней, показало, что у значительного их числа в конце концов появляются признаки опухоли гипофиза. С появлением радиоиммунологического метода определения пролактина было установлено не только высокое содержание этого гормона в циркуляции больных без видимых признаков опухоли гипофиза, но и отсутствие галактореи у значительного числа больных с гипофизарной опухолью и гиперпролактинемией. Действительно, частота повышения уровня пролактина при аденомах гипофиза

колеблется от 60 до 80%, что выше, чем для любого другого гипофизарного гормона [123]. В настоящее время все чаще у больных с аменореей, нерегулярностью менструальных циклов или бесплодием находят необъяснимую гиперпролактинемия в отсутствие анатомических признаков опухоли гипофиза (идиопатическая гиперпролактинемия) .

При обычных методах окрашивания пролактинсекретирующие опухоли гипофиза часто выглядят хромофобными, и именно поэтому большинство гипофизарных опухолей ранее считали нефункционирующими. С помощью иммуногистохимического окрашивания почти во всех этих опухолях удается обнаружить пролактин [155].

## **Признаки и симптомы**

У женщин с гиперпролактинемией отмечают галакторею, нарушения менструальной функции или бесплодие. Для развития галактореи, кроме пролактина, необходимы и половые стероиды, и поэтому она не является обязательным признаком гиперпролактинемии. Галакторея часто встречается у лиц, принимающих пероральные контрацептивы, и еще чаще после прекращения их приема. Считается, что появление галактореи определяется острым снижением уровня эстрогена и прогестерона у лиц, молочные железы которых «подготовлены» предыдущим сочетанным воздействием половых стероидов и гиперпролактинемии, что происходит и в физиологических условиях в ближайшем послеродовом периоде. Частота галактореи у больных с пролактинсекретирующими опухолями гипофиза колеблется от 50 до 90% [189–191] и отражает степень гиперпролактинемии, зависящую от сроков распознавания заболевания.

Аменорея или олигоменорея с нарушением цикличности встречаются у 60–90% женщин с гиперпролактинемией и почти у всех женщин, у которых отмечены рентгенологические признаки опухоли гипофиза. Аменорея может предшествовать галакторее и наоборот, причем один симптом опережает другой на месяцы или годы. Гиперпролактинемия могла бы препятствовать нормальному функционированию системы гипоталамус–гипофиз–гонады на трех уровнях. Во-первых, пролактин может подавлять продукцию прогестерона клетками гранулезы в яичнике [192]. Однако яичники у женщин с гиперпролактинемией сохраняют способность реагировать на экзогенный гонадотропин, что свидетельствует об интактности яичниковой функции. Во-вторых, пролактин мог бы действовать в самом гипофизе, тормозя реакцию гонадотропинов на ГнРГ. Это

опять-таки маловероятно, ибо, согласно многочисленным наблюдениям, реакция гонадотропинов на ГнРГ у женщин с гиперпролактинемией находится в пределах нормы или усилена [193, 194]. Наконец, гиперпролактинемия может тормозить (и действительно тормозит) ультрациркадную секрецию ЛГ, которая определяется пульсирующим выделением эндогенного ГнРГ [195]. Гиперпролактинемия, угнетает также стимулирующее влияние эстрогенов на секрецию гонадотропинов по механизму положительной обратной связи [196, 197], а возможно, и реакцию по механизму отрицательной обратной связи. Таким образом, наиболее вероятной причиной гипогонадизма при гиперпролактинемии является нарушение секреции ГнРГ гипоталамусом, обусловленное либо самим пролактином, либо теми первичными нейроэндокринными нарушениями, которые вызвали гиперпролактинемию (см. ниже). Помимо отсутствия овуляции, у больных с гиперпролактинемией обычно отмечается гипоэстрогения, сопровождающаяся снижением секреции влагалищных желез, что приводит к нарушению супружеских отношений и может обуславливать снижение либидо. У некоторых женщин с гиперпролактинемией отмечается резко выраженный гирсутизм, связанный с повышенной продукцией надпочечниками дигидроэпиандростерона сульфата [198].

Главными клиническими проявлениями гиперпролактинемии у мужчин являются импотенция и утрата либидо [199]. В отличие от женщин, у которых симптомы гиперпролактинемии часто отмечаются при едва заметных опухолях гипофиза, у мужчин к моменту обращения к врачу пролактинсекретирующие опухоли обычно достигают достаточно крупных размеров. Уровень тестостерона постоянно снижается, и нарушение у мужчин, как и у женщин локализуется, по-видимому, в гипоталамусе, поскольку функция клеток Лейдига, оцениваемая с помощью введения ХГЧ, равно как и реакция ЛГ и ФСГ гипофиза на ГнРГ остаются в пределах нормы. Отсутствие повышения уровня ЛГ на фоне низкой концентрации тестостерона в таких условиях указывает на нарушение эндогенной секреции ГнРГ, аналогично тому, что наблюдается у женщин. Импотенция определяется не только снижением продукции тестостерона, но отчасти и другими факторами так как заместительная терапия только тестостероном часто оказывается неэффективной в плане восстановления потенции. У некоторых мужчин с гиперпролактинемией наблюдается также олигоспермия [198, 200, 201]. Снижение уровня пролактина до нормы обычно нормализует как либидо, так и число сперматозоидов [201].

## Данные лабораторных исследований

Уровень пролактина в плазме у больных с пролактинсекретирующими опухолями варьирует, начиная от цифр, чуть превышающих верхнюю границу нормы (15–20 нг/мл), до 10000 нг/мл и более. Содержание пролактина выше 200 нг/мл почти всегда указывает на опухоль гипофиза. При повторном проведении у одного и того же больного обнаруживают значительные колебания уровня пролактина, свидетельствующие о том, что, как и при акромегалии, опухоль секретирует гормон прерывисто. Часто наблюдается также отсутствие связанного со сном повышения уровня пролактина, но этот вид нарушений не имеет диагностического значения при пролактинсекретирующих опухолях.

При динамическом исследовании секреции пролактина обнаруживают ряд различий у здоровых лиц и больных с опухолями, но обычно невозможно с уверенностью отличить опухоль гипофиза от других причин гиперпролактинемии. Реакция пролактина на ТРГ у больных с пролактинсекретирующими опухолями в процентном отношении снижена по сравнению с нормой, но абсолютные реакции у таких больных могут либо вообще отсутствовать, либо не отличаться от нормы. Объяснение нарушенной реакции (в тех случаях, когда это наблюдается) заключается в том, что опухоль секретирует гормон с максимальной скоростью и не поддается дальнейшей стимуляции, или в том, что мембраны опухолевых клеток утрачивают рецепторы к ТРГ.

Реакция пролактина на хлорпромазин (аминазин) или другие блокаторы дофаминовых рецепторов у больных с опухолями почти всегда отсутствует. Эти вещества действуют как на уровне ЦНС, так и на уровне гипофиза, либо снижая секрецию ПИФ (дофамина?), либо блокируя дофаминовые рецепторы в самом гипофизе.

Отсутствие повышения секреции пролактина свидетельствует либо о том, что опухоль не реагирует на тормозной сигнал, либо о том, что сам этот сигнал снижен или отсутствует. Однако хлорпромазин (аминазин) не влияет на секрецию пролактина и у больных с гипоталамическими нарушениями, и его применение не оказывает помощи в диагностике. L-ДОФА и дофамин у большинства больных с опухолями гипофиза подавляют секрецию пролактина в той же степени, что и у здоровых лиц [193, 202], хотя у некоторых больных секреция его не подавляется [203]. К сожалению, у больных, у которых наиболее четко проявляются нарушения реакций на все три агента, уровень пролактина резко повышен

и имеются бесспорные рентгенологические признаки опухоли гипофиза, а у больных с умеренным повышением уровня пролактина (например, менее 100 нг/мл) и нормальными рентгенологическими данными реакции гормона на эти агенты, как правило, не позволяют сделать определенное заключение.

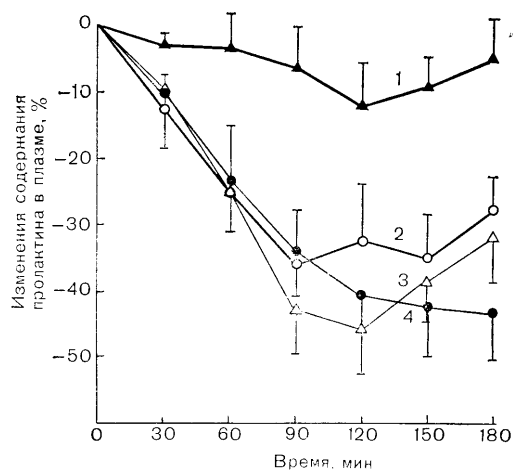


Рис. 7—16. Различное влияние центральной и периферической дофаминергической стимуляции на секрецию пролактина у здоровых людей и больных с пролактинсекретирующими опухолями. Введение одного L-ДОФА в силу центрального и периферического декарбоксилирования приводит к образованию дофамина (ДА), который подавляет секрецию пролактина у здоровых и больных. Предварительное введение карбидофа (периферический ингибитор дофа-декарбоксилазы — ИДД) ограничивает прирост ДА после действия L-ДОФА на ЦНС. Отсутствие подавления секреции пролактина у больных с опухолями свидетельствуют о нарушении опосредованного ДА центрального механизма торможения (Fine S., Frohraan L. A. J. Clin. Invest, 1978, 61, 973 в модификации).

1 — введение L-ДОФА и ИДД 8 больным с опухолью; 2 — введение L-ДОФА 10 здоровым; 3—введение L-ДОФА и ИДД 10 здоровым; 4 — введение L-ДОФА 8 больным с опухолью.

Непрерывные поиски методов выявления больных с пролактинсекретирующими опухолями привели к разработке других потенциально полезных подходов. Введение L-ДОФА в сочетании с ингибитором дофа-декарбоксилазы (карбидофа) обуславливает торможение декарбоксилирования дофа на периферии и повышенное поглощение L-ДОФА ЦНС. Длительное подавление секреции пролактина под влиянием комбинации

этих агентов у здоровых лиц указывает на опосредованное через ЦНС тормозящее действие L-ДОФА. У больных с пролактинсекретирующими опухолями тормозящий эффект этих соединений заметно ослабляется, что свидетельствует о нарушении центрального эффекта L-ДОФА [202] (рис. 7–16). Первые данные, полученные в этом направлении, указывают, однако, на то, что у больных с идиопатической гиперпролактинемией реакции пролактина не отличаются от таковых у больных с опухолями.

Антагонист H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина циметидин увеличивает у здоровых лиц секрецию пролактина, действуя опосредованно через ЦНС [87, 88a]. Имеющиеся немногочисленные данные свидетельствуют о том, что больные с пролактинсекретирующими опухолями не реагируют на циметидин [88a].

Опубликованы данные о том, что номифензин (ингибитор обратного захвата дофамина синапсосомами) тормозит секрецию пролактина у здоровых женщин и при послеродовой гиперпролактинемии, но лишь у небольшого числа больных с идиопатической гиперпролактинемией или пролактинсекретирующими опухолями [204a, 204b]. Необходим дальнейший опыт применения этого агента, прежде чем можно будет определить степень его полезности для диагностики пролактинсекретирующих опухолей до появления рентгенологических изменений.

## **Дифференциальный диагноз**

Пролактинсекретирующие опухоли присутствуют, вероятно, у большинства больных с хроническим повышением уровня пролактина, у которых это не находит других объяснений. Бесспорный диагноз пролактинсекретирующей опухоли требует выявления не только гиперпролактинемии, но и нейрорентгенологических признаков опухоли, причем последние чаще всего отмечаются у больных с чрезмерным повышением уровня пролактина. У больных, у которых уровень пролактина в крови превышает 200 нг/мл, этот диагноз будет почти наверняка правильным даже при отсутствии изменений на томограммах, а динамические пробы, направленные на определение секреции пролактина, в таких случаях, как правило, будут давать патологические результаты. У больных, у которых уровень пролактина в крови ниже 200 нг/мл, увеличивается необходимость обнаружения нейрорентгенологических изменений для принятия решения в отношении лечения. В литературе часто пользуются терминами «микroadенома» и «макroadенома» по отношению к пролактинсекретирующим опу-

холям. В общем смысле они отражают клиническую оценку размеров гипофизарной опухоли, основанную на нейрорентгенологических данных, и тем самым легкость постановки диагноза. К сожалению, эти термины неточны, применяются разными авторами для обозначения разных понятий, и их смысл меняется по мере того, как более новые и тонкие нейрорентгенологические методики позволяют обнаруживать все меньшие участки эрозии или деформации турецкого седла. Следует отдавать себе отчет в том, что эти термины применяются для обозначения разных стадий одного и того же процесса.

При отсутствии рентгенологических признаков опухоли гипофиза у больных с гиперпролактинемией необходимо учитывать воз-

Таблица 7–10. Дифференциальный диагноз гиперпролактинемии

- I. Прولاктинсекретирующая опухоль гипофиза
- II. Фармакологические средства
  - A. Ингибиторы синтеза моноаминов ( $\alpha$ -метилдофа)
  - Б. Средства, снижающие запасы моноаминов (резерпин)
  - В. Антагонисты дофаминовых рецепторов (фенотиазины, бутирофеноны, тиоксантены)
  - Г. Ингибиторы захвата моноаминов (трициклические антидепрессанты)
  - Д. Эстрогены (оральные контрацептивы)
  - Е. Наркотики (морфин, героин)
- III. Изменения ЦНС
  - A. Воспалительные/инфильтративные заболевания (саркоидоз, гистиоцитоз)
  - Б. Травматические (разрыв ножки гипофиза)
  - В. Неопластические (гипоталамические или параселлярные опухоли)
- IV. Прочие
  - A. Гипотиреоз
  - Б. Недостаточность функции почек
  - В. Цирроз
  - Г. Опухоли неэндокринных тканей с эктопической продукцией гормона
  - Д. Повреждения стенок грудной клетки
  - Е. Повреждения спинного мозга
- V. «Идиопатическая гиперпролактинемия»

возможность других причин повышения уровня гормона (табл. 7–10). При тщательном опросе больного в анамнезе можно обнаружить прием препаратов, способных вызывать гиперпролактинемия. К этим препаратам относятся прежде всего вещества, влияющие на центральную дофаминергическую регуляцию, или эстрогенсодержащие средства. Из таких веществ в настоящее время чаще всего применяют психотропные антагонисты дофаминовых рецепторов (фенотиазины, бутирофеноны, тиоксантены) и трициклические антидепрессанты, гипотензивные средства ( $\alpha$ -метилдофа, резерпин), антигистаминные фенотиазины (меклизин) и противорвотные (метоклопрамид, прохлорперазин), а также пероральные контрацептивы. Галакторею наблюдали и у наркоманов, пользующихся героином; она может появиться при стимуляции энкефалиновых рецепторов в ЦНС.

Гиперпролактинемия, обусловленная уменьшением тормозных влияний ЦНС на секрецию пролактина, может быть результатом и первичных изменений в ЦНС, приводящих к нарушению целостности гипоталамо-гипофизарной оси. Гиперпролактинемия и галакторея наблюдаются иногда вследствие гранулематозных повреждений гипоталамуса при саркоидозе. Эти симптомы обычно поддаются лечению противовоспалительными средствами. Часто сопровождаются гиперпролактинемией инфильтративные нарушения, такие, как эозинофильная гранулема. В таких случаях обычно выявляются и другие признаки дисфункции гипоталамуса, в частности несахарный диабет, который редко встречается при небольших опухолях гипофиза. К гиперпролактинемии вследствие травмы ножки гипофиза могут привести повреждения черепа, связанные с переломами основной кости или проникающими ранениями.

Подобно этому, гиперпролактинемия наряду с признаками гипопитуитаризма могут вызывать параселлярные опухоли (менингиомы, глиомы зрительного нерва, краниофарингиомы) или опухоли, образующиеся внутри гипоталамуса (эпендимомы).

У больных с гипотиреозом часто обнаруживается болезненность молочных желез и иногда галакторея. Хотя обычно уровень пролактина находится в пределах нормы, он может и повышаться. При длительном гипотиреозе может развиваться увеличение гипофиза, ошибочно диагностируемое как опухоль этого органа. В отличие от больных с пролактинсекретирующими опухолями при гипотиреозе реакция пролактина на TRG повышена.



У 60–70% больных с хронической недостаточностью функции почек уровень пролактина повышается, достигая 150 нг/мл. Реакция пролактина на ТРГ нарушается, но в отличие от того, что наблюдают при опухолях гипофиза, введение дофа и дофамина не приводит к острому снижению уровня гормона, что свидетельствует о дефекте в самих лактотрофах [88а]. Эти сдвиги, равно как и гиперпролактинемия, сохраняются при гемодиализе, но исчезают после пересадки почки.

Повышение уровня пролактина в 2–3 раза наблюдалось при циррозе печени, особенно у больных с печеночной энцефалопатией [205а]; это считают результатом образования ложных нейротрансмиттеров, роль которых подозревается и в других проявлениях заболевания со стороны ЦНС.

Продукцию пролактина наблюдали в раковых опухолях легких и почек [205б], хотя эктопическая секреция этого гормона все же весьма редка.

Галакторею и гиперпролактинемию можно зарегистрировать после повреждений спинного мозга и стенок грудной клетки (ожоги, разрезы, опоясывающий лишай), когда в процесс вовлекаются 4–6-й межреберные нервы, стимуляция которых вызывает вне-родовую лактацию [206, 207]. Анестезия межреберных нервов уменьшает уровень пролактина и часто лактацию [207].

При отсутствии всех этих нарушений, а также анамнестических указаний на прием соответствующих лекарственных препаратов больной, у которого повышен уровень пролактина в плазме и отсутствуют изменения в области турецкого седла на томограмме, представляет собой трудную диагностическую проблему. Для описания такого состояния применяют термин «идиопатическая гиперпролактинемия», но разграничить «функциональное» нарушение секреции пролактина и скрытую пролактинсекретирующую опухоль нелегко. Гиперпролактинемия и/или галакторея часто наблюдаются у женщин с сохранностью менструального цикла или с аменореей после прекращения приема пероральных контрацептивов или в течение длительного периода после родов. У некоторых из этих женщин в конце концов появляются анатомические признаки опухоли гипофиза, тогда как у других это состояние сохраняется на протяжении многих лет или восстанавливается нормальная секреция пролактина. Поскольку опухоли гипофиза можно найти у женщин с анамнезом галактореи в течение 20 лет (независимо от нарушений менструального цикла), не исключено, что у большинства больных с идиопати-

ческой гиперпролактинемией имеются такие опухоли, но слишком малого размера, чтобы их можно было обнаружить. Результаты динамических исследований секреции пролактина у этих больных, сходные с таковыми у больных с опухолями гипофиза [193, 203], подтверждают такую возможность. Чрезвычайную важность приобретает непрерывное наблюдение за этими больными с периодическими томографией турецкого седла и определением пролактина в плазме.

У больных с галактореей, но нормальным уровнем пролактина, при динамических исследованиях его секреции обычно получают нормальные результаты; вероятность опухоли гипофиза у них мала и можно прогнозировать сохранение овуляторных менструальных циклов и фертильности. У этой группы лиц отмечается, вероятно, наиболее распространенный тип внеродовой галактореи, обусловленной, по-видимому, повышенной чувствительностью молочных желез к нормальному уровню пролактина в плазме. Обычно эта форма галактореи проявляется сохранением послеродовой лактации или возникает после прекращения приема пероральных контрацептивов.

#### Патогенез пролактинсекретирующих опухолей **патология гипоталамуса или гипофиза**

Общепринято, что в основе гиперпролактинемии, появляющейся после отмены пероральных контрацептивов или сохраняющейся в течение чрезмерного срока после родов, по всей вероятности, лежит дисфункция ЦНС (гипоталамуса). Идиопатическую гиперпролактинемию также считают результатом нарушения гипоталамо-гипофизарных дофаминергических механизмов [208]. Разногласия существуют по вопросу о том, является ли это нарушение промежуточным состоянием, в конце концов приводящим к образованию аденомы, и локализуется ли дефект дофаминергической системы в гипоталамической тубероинфундибулярной области или на рецепторах лактотрофов (рис. 7–17).

В пользу гипоталамического происхождения свидетельствуют следующие данные: 1 – антагонисты дофаминовых рецепторов (например, аминазин), нарушающие дофаминергическую передачу в ЦНС и повышающие уровень пролактина у здоровых людей, у больных с пролактинсекретирующими опухолями неэффективны, что указывает на отсутствие или уменьшение эндогенного дофаминергического тонуса [127, 203]; 2 – нарушение реакции пролактина на TRГ, характерное для больных с пролактинсекретирующими опухолями, можно воспроизвести и у здоровых лиц путем предварительного введе-

ния им антагониста дофаминовых рецепторов (метоклопрамид) [209], что указывает на необходимость дофаминергического тонуса для нормальной реакции пролактина и на другие стимулы; 3 — секреция пролактина опухолью, как правило, может тормозиться инфузией дофамина, который дейст-

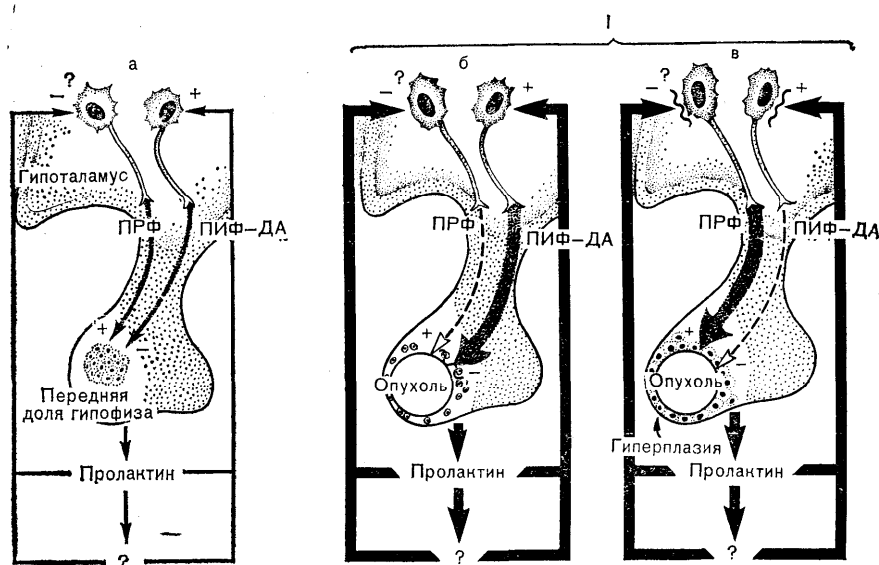


Рис. 7—17. Возможные нейроэндокринные нарушения в патогенезе пролактинсекретирующих опухолей гипофиза. а — нормальная регуляция секреции пролактина по принципу обратной связи, которая опосредуется самим пролактином или каким-то пока неизвестным интермедиатом и предполагает стимулирующее влияние на выделение дофамина (ДА) и/или другого пролактинингибирующего фактора (ПИФ) и тормозное влияние на выделение пролактин-рилизинг фактора (ПРФ): б — изменения, которые должны были бы наблюдаться при развитии опухоли гипофиза *de novo*. Повышенная секреция пролактина должна была бы подавлять выделение ПРФ и стимулировать выделение ДА—ПИФ, приводя к гипофункции нормальных лактотрофов. Следовательно, опухоль гипофиза, чтобы сохранить гиперсекрецию пролактина, должна обладать определенной резистентностью к тормозным влияниям ДА или ПИФ. Поскольку пролактинсекретирующие опухоли (1) нормально реагируют на экзогенное подавление дофамином, эта модель требует существования особого ПИФ, не являющегося дофамином; в — изменения, которые должны были бы наблюдаться при гипоталамической этиологии заболевания. Предполагается, что первично возникает гиперсекреция ПРФ или снижение секреции ДА—ПИФ, что приводит к гиперплазии лактотрофов и в конце концов к образованию опухоли. Это означает также нарушение тормозного

влияния на выделение ПРФ по механизму обратной связи, аналогичное нарушение выделения ДА—ПИФ или относительную резистентность к эффектам ПИФ.

вует непосредственно на гипофиз, или L-ДОФА, который как на периферии, так и в ЦНС превращается в дофамин. Однако если с помощью карбидофа в дозах, не проникающих через гематоэнцефалический барьер, затормозить периферическое декарбоксилирование дофа, то L-ДОФА перестает угнетать секрецию пролактина, хотя у здоровых лиц в аналогичных условиях его тормозной эффект сохраняется; 4 — введение бромкриптина здоровым лицам снижает уровни дофамина, норадреналина и адреналина в крови опосредованно через центрально-нервный механизм, тогда как у больных с пролактинсекретирующими опухолями ни до операции, ни, возможно, после операции (в условиях нормализации уровня пролактина) такого снижения не наблюдается [210]. После операции сохраняется и отсутствие центрального дофаминергического подавления секреции пролактина. Таким образом, хотя гиперпролактинемия вызывает изменения в кругообороте дофамина в гипоталамусе [211], эти наблюдения указывают на то, что нарушения центральной дофаминергической функции в определенной мере не зависят от гиперпролактинемии; 5 — предварительные данные о том, что циметидин стимулирует секрецию пролактина (через центральный механизм) у здоровых лиц, но не у большинства больных с пролактинсекретирующими опухолями [88а], указывают на центральный гистаминергический дефект при этих опухолях; 6—почти у 1/3 больных с пролактинсекретирующими аденомами находят гиперплазию лактотрофов, что подтверждает гипотезу о первичной гиперфункции как причине последующего образования опухоли [212]; 7—опубликованы предварительные данные о присутствии в сыворотке больных с пролактинсекретирующими опухолями пролактин-рилизинг активности [213], которые, если они будут подтверждены, явятся важным доказательством «гипоталамической» гипотезы.

В противовес перечисленным аргументам одна важная группа данных свидетельствует в пользу гипофизарного происхождения заболевания. После успешного удаления микроаденом нормализуется секреция пролактина, восстанавливаются менструальный цикл и фертильность. В связи с этим можно полагать, что ликвидация гиперпролактинемического состояния нормализует вторично нарушенную секрецию гонадотропинов. Однако проведено лишь очень немного детальных нейрофармакологических исследований секреции пролактина у оперированных больных с нормальным уровнем этого гормона

в плазме, а данные об эффектах блокаторов дофаминовых рецепторов не всегда совпадают [127, 214]. Имеются также ограниченные сведения о частоте рецидивов опухолей и/или гиперпролактинемии у больных, уровень пролактина у которых удалось нормализовать. Сохранение периодичности менструаций, о чем часто сообщают, еще не позволяет ответить на этот вопрос, так как возобновление гиперпролактинемии не всегда сразу вызывает аменорею [215]. Указывалось также, что торможение секреции пролактина агонистом дофамина бромкриптином ликвидирует клиническую симптоматику и тем самым свидетельствует о роли гипофиза в патогенезе процесса. Однако бромкриптин оказывает существенное действие на ЦНС, и роль этих центральных эффектов не может быть исключена.

Хотя в большинстве случаев результаты нейрофармакологических исследований свидетельствуют в пользу гипоталамического генеза пролактинсекретирующих опухолей гипофиза, в настоящее время этот вопрос нельзя считать полностью решенным и для ответа на него необходимы детальные исследования и катamnестические наблюдения за больными, подвергавшимися различным видам лечения. Не исключено, что будет показано образование одних пролактинсекретирующих опухолей *de novo*, а других – вследствие изменений гипоталамических влияний. В этих случаях центральные нарушения, приводящие к гиперпролактинемии, могли бы сохраняться даже после ликвидации гиперпролактинемии и ее последствий с помощью бромкриптина.

## **Лечение**

Лечение пролактинсекретирующих опухолей является предметом значительных разногласий. Отчасти это связано с недавними успехами в области трансфеноидальной микрохирургии и фармакотерапии, но в еще большей степени обусловлено нехваткой информации о естественном течении заболевания. В частности, во-первых, неизвестна частота, с которой у больных с идиопатической гиперпролактинемией болезнь прогрессирует до появления признаков опухоли; во-вторых, неизвестна частота, с которой у больных с гиперпролактинемией и рентгенологическими признаками небольшой опухоли последняя увеличивается в размерах до степени появления признаков супраселлярного роста или нарушения других функций передней доли гипофиза, и, в-третьих, недостаточно сведений о том, может ли сохраняющаяся дисфункция гипоталамуса, если она играет роль в развитии ги-

перпролактинемии и образовании аденомы, приводить иногда к рецидиву опухоли или лечение, направленное на ЦНС, может обусловить регрессию гиперпролактинемии и роста опухоли.

Пока на эти вопросы нет ответов, современная терапия исходит из следующих положений: сама по себе гиперпролактинемия не приводит к отдаленным последствиям, за исключением бесплодия или профузной галактореи у женщин, что составляет личную или социальную проблему, а также к снижению либидо и потенции у мужчин; при обнаружении опухолей гипофиза их следует удалять или разрушать с помощью облучения, так как без лечения они могут увеличиваться в размерах, вероятность нормализации уровня пролактина после хирургической операции тем меньше, чем больше размер опухоли и предоперационный уровень пролактина, и поэтому откладывание решения об операции увеличивает возможность ее неблагоприятного исхода; значительный процент больных нуждается в фармакотерапии даже после хирургического или лучевого лечения.

## **Хирургическое вмешательство**

В настоящее время наиболее распространенным методом лечения пролактинсекретирующих опухолей является их трансфеноидальное микрохирургическое удаление. Все в большем проценте случаев приходится иметь дело с небольшими, но заметными аденомами, располагающимися в передней доле гипофиза сбоку и снизу. Многие аденомы обладают капсулой и могут быть отделены от окружающей ткани. Некоторые хирурги считают, что аппликация на несколько секунд спирта на ложе опухоли после ее удаления способствует разрушению всех оставшихся опухолевых клеток. В значительном числе случаев, однако, особенно при опухолях, размеры которых превышают 10 мм, опухоль нечетко отграничена от окружающей ткани, содержит некротические или геморрагические участки или имеет кистозную природу. Киста может сообщаться с субарахноидальным пространством и создавать картину частично «пустого» турецкого седла. В таких случаях вероятность нормализации уровня пролактина гораздо меньше, и некоторые хирурги рекомендуют при этих опухолях ипсилатеральную гемигипофизэктомию.

В силу разного состава групп больных и, что более вероятно, различия в методике оперативного вмешательства эффективность хирургической помощи, оцениваемая по нормализации уровня пролактина и спонтанному восстановлению

менструаций, широко варьирует. Общепринято, что наиболее высокие результаты получаются при меньших опухолях (с размерами менее 10 мм или при уровне пролактина перед операцией менее 200 нг/мл) [126, 127, 216]. У таких больных эффективность хирургического вмешательства достигает 94% [127], хотя в большинстве случаев она все же несколько ниже. При более крупных опухолях результаты менее благоприятны; хотя снижение уровня пролактина наблюдается обычно в 70–80% случаев, нормализуется он лишь у 20–30% больных. Нередко даже при казалось бы полном удалении опухоли уровень пролактина остается повышенным. Связано это с неполнотой удаления опухоли или ее мультицентрическим ростом, гиперплазией окружающей ткани или измененным кровоснабжением нормальных лактотрофов, трудно определить без длительных катamnестических наблюдений.

При небольших аденомах даже при сохранении послеоперационной гиперпролактинемии облучение после операции обычно не рекомендуют; им пользуются лишь при опухолях, обнаруживающих признаки инвазивного роста или не поддающихся полному удалению.

## **Лучевая терапия**

Первичное лечение пролактинсекретирующих опухолей с помощью внешнего облучения применяется реже, чем хирургическое, и поэтому имеются лишь ограниченные сведения о его влиянии на секрецию пролактина [191]. Тем не менее уровень пролактина в таких случаях снижается, по-видимому, медленнее и в меньшей степени, чем после операции. Рентгенотерапию (с последующей фармакотерапией) вместо операции рекомендуют проводить больным с гиперпролактинемией и минимальными рентгенологическими изменениями турецкого седла, которые желают забеременеть [217]. Основанием для такого лечения служит риск роста опухоли во время беременности у женщин с клиническими признаками пролактинсекретирующей аденомы, которые не получали предшествующего лечения. Однако чтобы окончательно оценить эффективность такого подхода, необходимы длительные катamnестические наблюдения.

## **Фармакотерапия**

Крупным шагом вперед в лечении гиперпролактинемии явилось применение 2-а-бромэргокриптина (бромкриптин) — производного алкалоидов спорыньи, обладающего мощной активностью агониста дофамина в отношении дофаминовых ре-

цепторов мозга и гипофиза [183]. Опыт использования этого вещества, накопленный за последние 7 лет, свидетельствует о его эффективности в плане снижения уровня пролактина примерно на 80–90% почти у всех больных с гиперпролактинемией независимо от ее этиологии. Полная нормализация содержания пролактина наиболее вероятна опять-таки у больных с его исходным уровнем менее 200 нг/мл. Бромкриптин действует непосредственно на лактотрофы, что можно видеть *in vitro* [84, 219], хотя нельзя исключить и его вторичного действия на ЦНС. Эффект бромкриптина характеризуется быстрым началом (через несколько часов) и малой продолжительностью, так что отмена препарата приводит к восстановлению гиперпролактинемии. Во многих случаях, даже при сохранении несколько повышенного уровня пролактина, уменьшается или исчезает галакторея. Подобно этому восстановление цикличности менструаций и фертильности может произойти и без полной нормализации уровня пролактина.

Большинству больных необходима доза препарата 2,5–7,5 мг/сут, назначаемая дробно. Лечение начинают с наименьшей дозы, которую постепенно увеличивают до получения нужного эффекта. В некоторых случаях приходится применять 15 мг/сут. К побочным эффектам относятся главным образом тошнота и рвота вследствие раздражения рвотного центра и иногда гипотензия также вследствие влияния бромкриптина на центральные механизмы регуляции артериального давления. У некоторых больных это препятствует применению препарата. Необходимо тщательно подбирать его дозу.

Ко времени написания настоящей книги комиссия по пищевым и лекарственным веществам США одобрила применение бромкриптина только в случае синдрома аменореи–галактореи при отсутствии опухоли гипофиза в течение ограниченного срока (6 мес) и не в качестве средства, повышающего фертильность. Однако большинство больных, принимающих этот препарат, намереваются забеременеть. Из-за недостаточности сведений, которые позволили бы исключить его тератогенный эффект, рекомендуется прекращать прием бромкриптина, как только удастся подтвердить беременность. Главное опасение, появляющееся при лечении бромкриптином для создания возможности забеременеть у женщин с опухолями гипофиза, заключается в том, что при физиологическом увеличении размеров гипофиза в ходе беременности может увеличиваться и размер опухоли, что может сопровождаться супраселлярным ее распространением и появлением симптомов сдавления перекреста зрительных нервов. У больных без ис-



ходного увеличения турецкого седла такие осложнения, хотя и встречаются, но относительно редко. Нерезко выраженные нарушения полей зрения, появляющиеся при беременности, у большинства больных успешно лечат консервативным методом, а именно вновь используют прием бромкриптина, хотя у некоторых больных может появиться необходимость в хирургическом вмешательстве.

Опыт применения бромкриптина показал, что он эффективен при лечении больных с сохраняющейся после неполного удаления опухоли гиперпролактинемией, причем это справедливо как для женщин, так и для мужчин [199], у которых сочетание гипофизарных и центральных влияний препарата восстанавливает уровень тестостерона в плазме и потенцию. Бромкриптин эффективен, по-видимому, и у мужчин с идиопатической гиперпролактинемией и импотенцией [220]. Предварительно полученные данные свидетельствуют также о его способности прекращать послеродовую лактацию и облегчать предменструальное напряжение, хотя в этом отношении необходимы дальнейшие клинические наблюдения.

Наиболее важный вопрос заключается в том, обладает ли бромкриптин каким-либо противоопухолевым действием на пролактинсекретирующие аденомы. Несколько недавно опубликованных описаний случаев и комментариев к ним убедительно свидетельствуют о том, что бромкриптин может снижать не только уровень пролактина, но и размеры опухоли [185–188], что показано в отношении агонистов дофамина на модели экспериментальных пролактинсекретирующих опухолей у крыс [184]. Прежде чем можно будет рекомендовать этот вид лечения, необходимо провести тщательно контролируемое исследование, хотя уже в настоящее время следует учитывать такую возможность (порознь или в сочетании с облучением) у больных, которым противопоказано хирургическое удаление опухоли. Бромкриптин эффективен и у женщин, у которых во время беременности произошло супраселлярное распространение опухоли [218].

Антагонисты серотониновых рецепторов также снижают уровень пролактина у больных с гиперпролактинемией, но возможность их применения в качестве лечебных средств не изучена.

## **ОПУХОЛИ, СЕКРЕТИРУЮЩИЕ АКГГ: БОЛЕЗНЬ КУШИНГА**

Первым зависимость двусторонней гиперплазии коры надпочечников и клинических проявлений избыточной продукции

кортизона от аденомы гипофиза предположил Кушинг [221]. Небольшие размеры этих опухолей и редкость, с которой их удается выявить к моменту появления у больного признаков и симптомов гиперплазии надпочечников, обусловили концентрацию внимания на коре надпочечников как на месте первичного поражения. Однако современные данные, полученные при трансфеноидальной операции, свидетельствуют о том, что АКТГ-секретирующие опухоли встречаются почти во всех случаях гиперплазии коры надпочечников (болезнь Кушинга). Появление опухолей гипофиза после двусторонней адреналэктомии по поводу болезни Кушинга впервые было описано Nelson и соавт. [222], обнаружившими повышение адренокортикотропной активности в плазме и постулировавших возможность развития АКТГ-секретирующей опухоли вследствие адреналэктомии. В то же время разнообразные нейроэндокринные нарушения, наблюдаемые при болезни Кушинга, а также реакции гипофизарных гормонов на нейрофармакологические средства позволяют предполагать центрально-нервное происхождение этого заболевания.

Опухоли гипофиза при болезни Кушинга и синдроме Нельсона обладают либо базофильными (около 80% случаев), либо хромофобными свойствами. В настоящее время известно, что предшественник АКТГ с молекулярной массой 31000 является гликопротеином и что способность опухолевых клеток окрашиваться основными красителями определяется присутствием в них этого гликопротеина. С помощью иммуногистохимических реакций содержание АКТГ можно обнаружить как в базофильных, так и в хромофобных опухолях. Кроме того, в опухолевой ткани и крови больных с АКТГ-продуцирующими опухолями показано присутствие  $\beta$ -ЛПГ и  $\beta$ -эндорфина [31].

Базофильные аденомы находят в 5–7% гипофизов, полученных при аутопсии умерших, у которых при жизни отсутствовали признаки гиперсекреции АКТГ. Не функционирующие опухоли этого типа могут синтезировать АКТГ, который никогда не поступает в кровь, а подвергается внутриклеточному (лизосомному) разрушению, возможно, из-за дефекта секреторного механизма в клетках опухоли [118]. Секретирующие АКТГ опухоли обычно доброкачественны, однако, в отличие от других опухолей передней доли гипофиза, иногда могут обнаруживать истинно злокачественные свойства, метастазируя как в ЦНС, так и вне ее [223, 224].

## **Признаки и симптомы**

Клинические проявления АКТГ-секретирующих опухолей можно разделить на две группы: связанные с гиперплазией коры надпочечников и повышенной продукцией кортизола и обусловленные вненадпочечниковыми эффектами АКТГ и родственных пептидов. Гиперкортизолемиа имеет одни и те же признаки и симптомы независимо от того, обусловлена она гипофизарной или внегипофизарной секрецией АКТГ, аденоматозом коры надпочечников или введением экзогенного кортизола. К этим признакам относятся в основном перераспределение жира на туловище, гипертония, диабет, аменорея, гирсутизм, угри, остеопороз и компрессионные переломы, мышечная слабость, фиолетового цвета стрии, ломкость капилляров, плохое заживление ран, сниженная устойчивость к инфекциям и поведенческие нарушения.

Повышение секреции АКТГ и, вероятно,  $\beta$ -ЛПГ приводит к усилению пигментации подобно тому, что встречается при аддисоновой болезни. Кожа темнеет на участках, испытывающих давление (коленные, локтевые и межфаланговые суставы, области ношения пояса и бретелек бюстгалтера), и вокруг сосков, в области гениталий и слизистых оболочек, а также в местах образования свежих рубцов. Поскольку секреция АКТГ опухолью не полностью автономна, а частично подавляется при гиперкортизолемии, на ранних стадиях болезни гиперпигментация не достигает значительной степени и становится наиболее выраженной после адреналэктомии, когда уровень АКТГ может резко повыситься. Гиперпигментация является ведущим признаком синдрома Нельсона и внегипофизарных АКТГ-продуцирующих опухолей. Хотя фрагменты АКТГ и эндорфины оказывают выраженное влияние на ЦНС, поведенческие нарушения, наблюдаемые при болезни Кушинга (эйфория, снижение потребности в сне, а иногда истинные психозы), могут, вероятно, обуславливаться повышенным уровнем кортизола в плазме.

Благодаря более ранней диагностике и лечению частота распространенных симптомов роста самой опухоли гипофиза (головная боль, нарушение зрения, гипопитуитаризм) в настоящее время снижается.

## **Данные лабораторных исследований**

Здесь будут рассмотрены главным образом результаты исследований, применяемых для диагностики АКТГ-секретирующих опухолей, а не для дифференциальной диагностики гиперфункции коры надпочечников. У больных с такими опухолями повышен уровень АКТГ и кортизола в плазме, уси-

лена экскреция с мочой кортизола и метаболитов адренокортикальных стероидов, нарушено влияние кортизола по механизму отрицательной обратной связи и расстроена нейроэндокринная регуляция (в основном периодичность) секреции не только АКТГ, но и гормона роста и пролактина.

Содержание АКТГ в плазме повышено примерно у 50% больных с болезнью Кушинга [24, 225]. Верхняя граница нормы в отношении уровней гормона колеблется от 80 до 100 пг/мл, но в разных лабораториях могут получать неодинаковые цифры. Надежность лабораторного исследования играет важнейшую роль в таких определениях. Суточные колебания уровня АКТГ отсутствуют, и даже при нормальном абсолютном его содержании оно оказывается повышенным по отношению к концентрации кортизола в крови. У большинства больных с болезнью Кушинга повышены утренние показатели содержания кортизола в плазме. Верхняя граница колебаний этих показателей составляет 250 мг/л утром и 150 мг/л вечером. Суточные размахи, наблюдаемые у здоровых лиц, при болезни Кушинга отсутствуют, и поэтому повышение уровня кортизола в плазме чаще наблюдается в вечернее время. Из показателей экскреции с мочой суточная экскреция свободного кортизола наиболее надежно выявляет различия между нормальной и повышенной функцией коры надпочечников [226]. Нормальные значения не достигают 100 мкг/сут. Содержание 17-ОН-кортикостероидов (17-ОКС) – обычно менее информативный показатель, но его также можно использовать. Верхняя граница его нормальных колебаний составляет 10–12 мг/сут в зависимости от метода исследования. Определение 17-кетостероидов (17-КС) мало что дает для диагностики болезни Кушинга, но имеет значение при дифференциальной диагностике синдрома

Кушинга. Хотя исследование суточной мочи имеет преимущество перед исследованием одиночной пробы крови, так как позволяет интегрально оценивать секрецию кортизола, полнота сбора мочи при использовании этого исследования в качестве метода первичного обследования у амбулаторно наблюдаемых больных иногда вызывает сомнения. Чтобы проверить это, следует измерять объем мочи и уровень креатинина в ней.

Наиболее надежным общедоступным показателем, позволяющим разграничить норму, болезнь Кушинга и опухоль надпочечника, служит эффективность отрицательной обратной связи в системе гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Основой соответствующего теста является характерное снижение чувствительности секреции АКТГ гипофизарными опухоля-

ми к тормозному действию кортизола. При использовании этой пробы в качестве метода первичного обследования дексаметазон в дозе 1 мг вводят в 11 ч вечера, а уровень кортизола в плазме определяют в 8 ч утра следующего дня. При содержании кортизола в плазме менее 50 мкг/л диагноз опухоли гипофиза исключается, тогда как при более высоком уровне его необходимы дальнейшие исследования. Стандартный тест на подавление дексаметазоном [227] предполагает сбор последовательных порций мочи в течение суток до введения дексаметазона и в течение каждых 2 сут его введения в дозе 2 и 8 мг/сут. У здоровых лиц малая доза дексаметазона снижает содержание свободного кортизола в моче до уровня менее 20 мкг/сут, а 17-ОКС – до уровня менее 3 мг/сут. У больных с АКТГ-секретирующими опухолями снижение этих показателей при малой дозе отсутствует, но при большой все еще составляет не менее 50%. Отсутствие снижения при введении даже большой дозы указывает на опухоль надпочечников. Следует подчеркнуть однако, что это правило имеет исключения. У некоторых больных с АКТГ-секретирующими опухолями подавление удается наблюдать лишь при использовании дексаметазона в дозе 32 мг/сут.

Стимуляция оси гипоталамус – гипофиз метопираном обнаруживает при болезни Кушинга повышенную реакцию коры надпочечников, что проявляется повышением чувствительности всей этой системы как к сигналам, опосредованным ЦНС, так и к выключению отрицательной обратной связи. Реакция кортизола на инсулиновую гипогликемию, наоборот, снижается.

В случае появления сомнений в отношении диагноза помощь в разграничении двусторонней гиперплазии надпочечников вследствие АКТГ-секретирующих опухолей и аденом надпочечников может оказать сканирование надпочечников с радиоактивным йодхолестерином. Обычно в этом не возникает необходимости.

У больных с подозрением на АКТГ-продуцирующую опухоль следует производить томографию турецкого седла, хотя необходимо помнить, почти у 40% таких больных при этом вообще могут не обнаруживаться изменения, а у больных, у которых выявляются рентгенологические изменения, локализация опухоли может не соответствовать их местоположению [225].

## **Дифференциальный диагноз**

Примерно у 80% больных с синдромом Кушинга (без учета больных, у которых симптоматика обусловлена введением экзогенных гормонов) последний является следствием АКТГ-секретирующей опухоли гипофиза. Примерно у 15% больных встречается опухоль надпочечников, а у остальных этот синдром связан с продукцией АКТГ эктопической опухолью. Диагноз ставят на основании ускорения секреции кортизола, изменения результатов теста на подавление дексаметазоном, повышения уровня кортизола в плазме и гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в отсутствие каких бы то ни было признаков другого новообразования и независимо от данных томографии турецкого седла. Диагностика проходит два основных этапа. Первый заключается в дифференциации гипердренокортицизма от состояний, характеризующихся клиническими признаками этого заболевания, но без нарушения секреции стероидов, а второй – в исключении состояний, при которых гипердренокортицизм не зависит от патологии гипоталамуса или гипофиза. Одним из состояний, заслуживающих специального рассмотрения, является синдром эктопической продукции АКТГ. Чаще всего эктопическая продукция АКТГ осуществляется мелкоклеточными раками легких, карциноидными опухолями и опухолями островков поджелудочной железы. Заболевание своими клиническими и биологическими особенностями может имитировать зависимую от гипофиза болезнь Кушинга, хотя у больных со злокачественными опухолями часто отсутствует увеличение массы тела и ведущую роль приобретает гипокалиемия. Проба с дексаметазоном обнаруживает различную степень торможения. Некоторые из опухолей секретируют не АКТГ (или не только АКТГ), а КРФ [228], что может объяснить сходство динамических реакций. Удаление опухолей полностью устраняет биохимические и клинические нарушения.

Утрата периодичности секреции кортизола, отсутствие тормозящего эффекта дексаметазона и часто некоторое повышение уровня кортизола в плазме наблюдается при стрессе, в периоды тяжелых переживаний и при эмоциональных расстройствах, особенно депрессивных состояниях. С биохимических позиций может оказаться невозможным отличить таких больных от лиц с АКТГ-секретирующими опухолями, хотя клинические признаки, как правило, отсутствуют.

## **Генез АКТГ-секретирующих опухолей: патология гипоталамуса или гипофиза**

Многие аргументы, изложенные в связи с СТГ- и пролактинсекретирующими опухолями, сохраняют силу и в отношении АКТГ-секретирующих опухолей. Кушинг считал, что это заболевание имеет гипофизарное происхождение, но последующие наблюде-

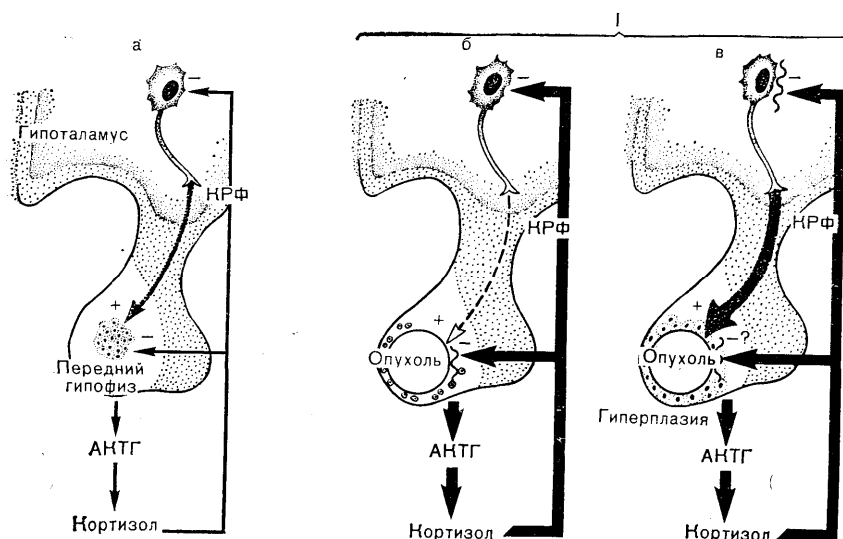


Рис. 7-18. Возможные нейроэндокринные нарушения в патогенезе АКТГ- секретирующих опухолей (I). а — нормальная регуляция секреции АКТГ по принципу обратной связи которая опосредуется кортизолом и предполагает его тормозящее влияние как на гипофиз так и на гипоталамус (возможно, и на другие участки ЦНС). Влияние на гипоталамус приводит к угнетению секреции кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ) а влияние на гипофиз — к угнетению реакции АКТГ на КРФ; б — изменения, - которых следовало бы ожидать в случае развития опухоли гипофиза de novo. Усиление секреции АКТГ и кортизола должно было бы тормозить секрецию КРФ и его действие на опухоль. Следовательно, опухоль гипофиза должна обладать определенной резистентностью к тормозящему действию кортизола, чему имеется множество подтверждений; в — изменения, которых следовало бы ожидать при развитии первичных нарушений гипоталамуса. Повышение секреции КРФ должно было бы вызвать гиперплазию кортикотрофов и в конце концов образование опухоли. Кроме того, это означает нарушение тормозного действия кортизола на секрецию КРФ по механизму отрицательной обратной связи, а также возможную резистентность к тормозящему влиянию кортизола на действие КРФ.

ния указали на возможность первичной локализации процесса в ЦНС (рис. 7-18).

Гипотеза гипоталамического генеза основана на следующих наблюдениях: 1 – на аутопсии у умерших в результате болезни Кушинга выявляются повреждения паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса [229]; есть также сообщения о болезни Кушинга, связанной с опухолями ЦНС и повышенным внутричерепным давлением, симптомы которой исчезали после удаления опухоли; 2 – на аутопсии у умерших в результате болезни Кушинга в 10–25% случаев в гипофизе находят гиперплазию базофилов, а, согласно позднее полученным данным, в 87% гипофизов, удаленных трансфеноидально по поводу болезни Кушинга, имелась диффузная или узелковая гиперплазия кортикотрофов, тогда как опухоли были найдены в 73% случаев [177]. Аналогичные изменения происходят в гипофизе больных с синдромом Нельсона; 3 – сходство симптомов болезни Кушинга (утрата периодичности секреции АКТГ и кортизола и ослабление тормозного влияния глюкокортикоидов) с симптомами, наблюдаемыми при первичных нарушениях в ЦНС, свидетельствует об общности патогенеза обоих состояний, опосредованных повышением секреции КРФ, причем появление аналогичных симптомов при КРФ-продуцирующих опухолях легких подтверждает эту точку зрения; 4 – исследования периодических явлений (секреция СТГ и пролактин и процент времени, занятого медленноволновым сном) также указывают на первичность нарушений в ЦНС. Периодичность секреции пролактина утрачивается при болезни, но не при синдроме Кушинга [230], а отсутствие периодичности секреции СТГ и кортизола и укорочение медленно волнового сна [231], что встречается у больных с активной болезнью Кушинга, исчезают после нормализации уровня кортизола вследствие хирургического лечения только в некоторых случаях; 5 – реакции некоторых больных болезнью Кушинга на нейрофармакологические средства, такие, как блокатор серотониновых рецепторов ципрогептадин [232], который, как показано в опытах на животных, влияет на центральную регуляцию секреции АКТГ, убедительно свидетельствуют в пользу первичной роли ЦНС в патогенезе заболевания.

Главный довод в пользу гипофизарного происхождения болезни Кушинга заключается в том, что избирательная аденомэктомия в процессе трансфеноидальной хирургической операции приводит вначале к недостаточности секреции АКТГ, а затем к восстановлению функции гипоталамо-гипофизарной системы [225, 233, 234]. Нарушение секреции АКТГ считают следствием подавления АКТГ-секретирующей опухолью функции нормальных кортикотрофов подобно тому,



что наблюдают после удаления аденомы коры надпочечников. Восстановление не только секреции кортизола, но и нормальной суточной периодичности и чувствительности к подавлению глюкокортикоидами свидетельствует в пользу гипофизарного происхождения болезни. Поскольку глюкокортикоиды могут подавлять секрецию АКТГ не только на уровне центрально-нервных механизмов, но и на уровне гипофиза, нарушение чувствительности к эффектам обратной связи, наблюдаемое при АКТГ-секретирующих опухолях, не противоречит мнению о гипофизарном генезе.

Главным препятствием для решения вопроса служит ограниченность числа больных, леченных разными методами, и относительно небольшая продолжительность катемнестического наблюдения в большинстве случаев. Так остается неизвестной частота рецидива после гипофизарной аденомэктомии. Не исключено также, что существует болезнь Кушинга двух типов, один из которых имеет гипофизарный генез, а другой обусловлен чрезмерной секрецией КРФ. Расхождение результатов хирургического лечения больных разных групп, а также их реакции на фармакотерапию согласуется с представлением о двоякой этиологии заболевания. Ответ на вопрос может дать разработка чувствительного и специфического метода определения КРФ в крови.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Из всех гиперфункционирующих опухолей гипофиза АКТГ-секретирующие являются наиболее четким показанием для радикального лечения, поскольку они сопровождаются симптомами длительной гиперфункции коры надпочечников. Хотя Кушинг вначале показал эффективность лечения, направленного на гипофиз, но впоследствии основное внимание уделялось надпочечникам. Однако благодаря успехам трансфеноидальных хирургических вмешательств гипофиз вновь занял центральное место в качестве объекта лечения. Одновременное усовершенствование средств фармакотерапии, направленной как на надпочечники, так и на ЦНС, обеспечило врачам возможность выбора. Прежде чем начинать лечение, направленное на надпочечники, гипофиз или ЦНС, необходимо провести тщательное исследование для исключения внегипофизарных АКТГ- или КРФ-секретирующих опухолей, удаление которых может привести к излечению болезни Кушинга.

## **Хирургическое вмешательство**

До недавнего времени чаще всего применяемой методикой была двусторонняя адреналэктомия. Предпринимаемые в прошлом попытки оставлять часть одного надпочечника, чтобы сохранить остаточную функцию коркового слоя, были оставлены из-за частого развития рецидивов заболевания вследствие гиперплазии оставленного фрагмента под действием продолжающейся и усиливающейся секреции АКТГ. Подобно этому попытки трансплантировать надпочечниковую ткань в легко доступные участки тела (например, в предплечье), хотя и были успешными в некоторых случаях [235, 236], но либо удовлетворительная функция трансплантата устанавливалась лишь через несколько лет, либо возникала повторная гиперплазия. После нормализации уровня кортизола с помощью частичной адреналэктомии секреция АКТГ резко увеличилась из-за уменьшения тормозного эффекта гиперкортизолемии по механизму обратной связи. Со временем примерно у 10% больных проявлялись АКТГ-секретирующие опухоли, характеризующиеся генерализованной гиперпигментацией [224]. Срок между адреналэктомией и появлением опухоли широко варьирует (от 1 года до 16 лет), причем в небольшом проценте случаев опухоль может прорасти окружающие ткани и даже метастазировать [237]. Хотя в качестве меры профилактики при адреналэктомии предлагалось облучать гипофиз, немногочисленные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности этого способа [224].

Наиболее рациональным методом в настоящее время является трансфеноидальный подход с аденомэктомией [177, 225, 238]. В отличие от того что наблюдают в отношении других гиперфункционирующих опухолей гипофиза, в данном случае операция показана при установлении диагноза даже у больных с неизменным на томограмме турецким седлом. Опухоль может иметь крайне малые размеры (2–3 мм) и располагаться в любых участках передней доли гипофиза [225], а не только по средней линии, как отмечалось ранее [146]. Хотя одни хирурги, учитывая частоту мультицентрических очагов гиперплазии, рекомендуют полное удаление передней доли гипофиза [177], большинство из них считают предпочтительной в качестве первой операции простую аденомэктомию. При этом методе эффективность операции, судя по послеоперационному снижению гиперсекреции кортизола, достигает 80–90% [225, 238]. После операции обычно появляются симптомы гипофункции коры надпочечников, требующие применения заместительной глюкокортикоидной терапии; это считают результатом подавления опухолью гипоталамо-гипофизарной оси подобно тому, что наблюдается после уда-

ления аденомы надпочечников. Время, необходимое для восстановления функции этой оси, может достигать 2 лет, а частота рецидивов остается неизвестной. Результаты операции у больных с синдромом Нельсона не столь обнадеживающи; уменьшение гиперпигментации и снижение уровня АКТГ наблюдается лишь в 30% случаев [225].

## **Лучевая терапия**

В качестве основного метода лечения АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза можно применить и обычную рентгенотерапию. Эффективность этого метода, согласно недавно полученным результатам обследования большой группы детей с болезнью Кушинга, составляет 80% [239]. Облучение пучком протонов приводит к снижению секреции кортизола у 90% больных и полностью нормализует его уровень примерно у 60% [150, 153]. Применяемые дозы облучения (от 60 до 150 Дж/кг) выше, чем при других опухолях гипофиза. Динамические реакции гипоталамо-гипофизарной оси после облучения изучены недостаточно, хотя частота рецидивов, по видимому, довольно низка.

## **Фармакотерапия**

Для лечения болезни Кушинга применяются фармакологические средства, действующие либо на биосинтез кортизола в надпочечниках (аминоглютетимид, метопирон, *o,pp*-DDD или используемое в эксперименте средство трилостан), либо на метаболизм нейротрансмиттеров в ЦНС. Различия в механизме действия, применяемых дозах, эффективности и побочных эффектах ингибиторов синтеза стероидов не описаны в данном разделе. Вначале они применялись как основной способ лечения, направленного на надпочечники, затем—в качестве дополнительного средства при облучении гипофиза, а в настоящее время — как альтернативный метод при противопоказаниях к операции или ее безуспешности, а также для нормализации уровня кортизола перед операцией.

Сочетание облучения с ингибиторами биосинтеза стероидов позволяет быстрее добиться нормализации секреции кортизола, чем применение одного облучения, и обеспечивает особенно обнадеживающие результаты у больных с умеренно выраженной клинической симптоматикой.

Метопирон при отсутствии других видов лечения обладает быстрым эффектом, но иногда вызывает гирсутизм [240], а у некоторых больных наблюдается «феномен ускользания»,

т. е. при уменьшении действия кортизола по механизму отрицательной обратной связи усиливающаяся секреция АКТГ преодолевает блокаду синтеза стероидов. Метопирон, назначаемый вместе с аминоклутетимидом и дексаметазоном, является эффективным средством подавления секреции кортизола как на короткий, так и на длительный срок [241]. Такое сочетание рекомендовалось для нормализации секреции кортизола до хирургического удаления АКТГ-секретирующей аденомы. Хотя у большинства больных этого, вероятно, не требуется, в некоторых выраженных случаях заболевания предварительная медикаментозная терапия может снижать опасность операции. С другой стороны, *o,pp*-DDD обладает гораздо более медленным действием и применяется преимущественно для длительного лечения в меньших дозах, чем рекомендуется при раке надпочечников [242].

Большее понимание нейротрансмиттерной регуляции секреции АКТГ обусловило возможность применения ряда нейрофармакологических средств для снижения его секреции за счет изменения центральных механизмов. Использование дофаминергических средств (L-ДОФА и бромкриптин) приводит к получению нечетких результатов [243, 244]; у большинства больных реакция на эти препараты либо незначительна, либо полностью отсутствует. Учитывая многочисленные данные о роли серотонина в опосредовании стимуляции секреции АКТГ (см. главу 6), для лечения болезни Кушинга с обнадеживающими результатами был применен ципрогептадин — блокатор серотониновых рецепторов [232]. При этом наблюдении снижение уровня АКТГ и кортизола в плазме, восстановление скорости секреции кортизола, подавляющего эффекта дексаметазона и суточной периодичности. Одновременно с биохимическими нарушениями наступала ремиссия клинической симптоматики. Суточные дозы составляли 24–32 мг, а побочные эффекты сводились к сонливости и гиперфагии. Устранить последнюю, особенно у детей, может быть трудно. Наибольшая эффективность лечения достигала 50%, причем на фоне лечения у некоторых больных развивались рецидивы, а при отмене препарата это наблюдалось во всех случаях. В настоящее время невозможно предсказать, у кого из больных ципрогептадин окажется эффективным. Положительный эффект этого препарата наблюдался у больных с синдромом Нельсона. Ципрогептадин применялся и в качестве дополнительного средства у больных, получавших лучевую терапию, и способствовал более быстрому наступлению эффекта.

## **ОПУХОЛИ, СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ТИРОТРОПНЫЙ ГОРМОН**

ТТГ-секретирующие опухоли гипофиза встречаются весьма редко, и в литературе имеются главным образом описания отдельных случаев, а не данные об их проценте среди гиперфункционирующих опухолей. При гистологическом исследовании они представляют собой обычно хромофобные аденомы, хотя с помощью иммуногистохимических методик в них удаётся обнаружить присутствие ТТГ. Эти опухоли выявляются, как правило, при обследовании больных с гипертиреозом при повышенном, а не нормальном или сниженном уровне ТТГ в плазме [245, 246]. Клинические проявления складываются из симптомов роста опухолевой массы (что может отсутствовать, если опухоль мала) и симптомов тиреотоксикоза. Описаны также опухоли, состоящие из различных типов клеток гипофиза, которые секретируют не только ТТГ, но одновременно и СТГ или пролактин.

При этих опухолях секреция ТТГ не всегда автономна. Хотя одновременное повышение уровня ТТГ и тироксина свидетельствует об утрате ингибиторного влияния последнего на гипофиз по механизму отрицательной обратной связи, снижение уровня тироксина с помощью метимазола часто сопровождается дальнейшим повышением секреции ТТГ [246], что напоминает ситуацию в отношении АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза. Реакция ТТГ на ТРГ варьирует, проявляясь лишь у некоторых больных [247], и в отличие от больных с первичным гипотиреозом, у которых L-ДОФА подавляет секрецию ТТГ, в данном случае описано отсутствие эффекта L-дофа. У больных с ТТГ-секретирующими и «не функционирующими» опухолями наблюдали также повышенный уровень  $\alpha$ -субъединицы гликопротеиновых гормонов [248].

Опухоли, секретирующие ТТГ, следует дифференцировать от увеличения турецкого седла и повышения уровня ТТГ вследствие длительного гипотиреоза. Эту группу больных легко можно отличить по субнормальному уровню тироксина и снижающему действию экзогенного тироксина на повышенный уровень ТТГ. Труднее отличить больных с повышенным содержанием ТТГ и гипертиреозом, но без признаков опухоли гипофиза [249, 250]. Считается, что у таких больных имеется не опухоль, а резистентность гипофиза к действию тироксина по механизму обратной связи, хотя возможность существования небольшой, клинически невыявленной, опухоли исключить нельзя.

При выявлении опухоли лечение должно быть направлено на гипофиз. Однако у больных с симптомами тиреотоксикоза

важно до операции подавить секрецию тироксина с помощью фармакологических средств, чтобы обеспечить эутиреоидное состояние.

## **ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА, СЕКРЕТИРУЮЩИЕ ГОНАДОТРОПИН**

Описано всего несколько случаев ФСГ- или ФСГ- и ЛГ-секретирующих аденом гипофиза [251–254]. Считают, что у некоторых больных увеличение гипофиза и образование опухоли происходит вторично по отношению к длительно существующему гипогонадизму, тогда как у других больных опухоли гипофиза могут быть первичным заболеванием. Реакция ФСГ на введение ГнРГ или кломифена. может либо сохраняться, либо отсутствовать, а тестостерон может либо недостаточно снижать уровень ФСГ, либо вообще не влиять на него. Повышенная секреция ФСГ, как правило, сохраняет клетки Сертоли, но уровень тестостерона обычно снижается, приводя к появлению симптомов гипогонадизма и нарушению сперматогенеза. Описанные опухоли были относительно крупными и после их удаления не удавалось достичь нормализации функции гипофиза и половых желез.

### **МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ**

Приводимое далее описание методов исследования не претендует на исчерпывающую полноту, а относится лишь к тем, которые являются, как установлено практикой, наиболее полезными в диагностике нарушений секреции гормонов гипофиза. Показания к их применению и подробная интерпретация результатов изложены в предыдущих разделах.

## **АДРЕНКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН**

### **Определение исходного уровня**

Определение содержания АКТГ в плазме требует безусловной надежности лабораторных исследований. В норме величины колеблются от 20 до 80 пг/мл, хотя их оценка требует одновременно определения уровня кортизола. Определение уровня кортизола в плазме все еще сохраняет свое значение в качестве прекрасного метода оценки секреции АКТГ при исследовании функции гипофиза, если только доказана интактность самой коры надпочечников. Колебания в

норме, по данным большинства лабораторий, составляют 50–250 мкг/л. Суточный размах в норме составляет не менее 50 мкг/л. Суточная экскреция 17-ОКС равна 4–12 мг, а свободного кортизола у здоровых взрослых лиц – 20–100 мкг.

## **Стимуляционные пробы**

**Инсулиновая гипогликемия.** Методика. Эту пробу следует проводить в утренние часы после ночного голодания. В локтевую вену больного вводят иглу, заполненную гепаринизированным раствором. Внутривенно вводят обычный инсулин в дозах, достаточных для снижения уровня глюкозы в крови на 50% или не менее чем на 400 мкг/л. Обычно для этого требуется 0,1 ЕД/кг, хотя при подозрении на инсулинорезистентность (т. е. при ожирении, акромегалии и синдроме Кушинга) дозу увеличивают до 0,15 ЕД/кг, а при сильном подозрении на гипопитуитаризм снижают до 0,05 ЕД/кг. Если появляются признаки и симптомы адренергического возбуждения, гипогликемический стимул можно считать адекватным даже при недостаточном снижении уровня сахара в крови. Если же не произошло ни того, ни другого, тест следует повторить с использованием большей дозы инсулина. На случай неожиданно резкой гипогликемии под рукой всегда должен находиться раствор декстрозы (50%). Уровень глюкозы в крови регистрируют на 0, 15, 30, 45, 60, 90 и 120-й минуте после инъекции инсулина. Концентрацию кортизола в плазме измеряют на 0, 30, 60, 90 и 120-й минуте. По показаниям пробу с инсулиновой гипогликемией можно проводить одновременно с ТРГ- или ГнРГ-тестами.

**Неизмененные показатели.** Минимальный уровень глюкозы в крови должен регистрироваться на 30–45-й минуте. В норме содержание кортизола повышается по крайней мере на 100 мкг/л и достигает уровня не менее 200 мкг/л.

**Интерпретация результатов.** Нормальная реакция указывает на интактность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Измененная реакция ничего не говорит о месте нарушения этой системы. Для доказательства интактности коры надпочечников следует проводить стимуляционный тест с АКТГ. При исходно высоком уровне кортизола, что часто встречается у больных, находящихся в состоянии стресса, реакция на инсулиновую гипогликемию может снижаться или отсутствовать. Она снижена также у больных, получавших в период пробы или незадолго до нее экзогенные глюкокортикоиды, при синдроме и болезни Кушинга и у больных с депрессивными заболеваниями.

Риск. Пока не истечет срок, в течение которого гипогликемия наиболее выражена, все больные должны находиться под непосредственным наблюдением врача. Пробу не следует проводить у больных с клиническими признаками недостаточности коры надпочечников, а при указании в анамнезе на недостаточность коронарных или мозговых сосудов ее проведение требует крайней осторожности.

**Метопирон.** Вначале стимуляцию метопироном проводили путем перорального введения препарата со сбором четырех последовательных суточных проб мочи. Эта длительная процедура в основном уступила свое место более быстрому внутривенно проводимому тесту, хотя из-за небольшого спроса метипирон для внутривенного использования в настоящее время мало доступен.

**Внутривенно проводимая метопириновая проба.** Методика. Метопирон в дозе 35 мг/кг (максимальная доза 1 г) медленно вводят внутривенно в 250–500 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 4 ч больному .натошак. Пробы крови для определения 11-дезоксикортизола (соединение S) и кортизола берут на 2, 4 и 5-м часу.

Неизмененные показатели. О достаточном подавлении биосинтеза гормонов свидетельствует снижение уровня кортизола в плазме ниже 80 мкг/л. Максимальная концентрация 11-дезоксикортизола должна превышать 30 мкг/л.

Интерпретация результатов. Адекватное снижение уровня кортизола в плазме подтверждает снижение эффекта по принципу отрицательной обратной связи. Нормальное повышение уровня 11-дезоксикортизола указывает на способность гипоталамо-гипофизарной оси реагировать на блокаду эффекта стероидов по механизму обратной связи. Измененная реакция ничего не говорит о локализации дефекта. При болезни Кушинга наблюдается усиление реакции, тогда как у больных, получающих экзогенные стероиды или страдающих аденомой коры надпочечников, эта реакция нарушается.

Риск. В процессе проведения пробы не возникает значительных опасностей, поскольку больной находится в положении лежа и получает изотонический раствор хлорида натрия. Пробу нельзя проводить, если больной получает глюкокортикоидную терапию, его не следует применять у больных с первичной недостаточностью коры надпочечников.

**Проба с метопироном, вводимом внутрь.** Методика. Суточную мочу собирают в течение четырех последовательных дней. Метопирон в дозе 0,75 г назначают через рот каждые 4 ч в 6 порциях, начиная после окончания сбора второй су-



точной пробы мочи. В каждой пробе определяют содержание 17-ОКС или 17-кетогенных стероидов (17-КГС) и креатинина (для проверки полноты сбора мочи).

Неизмененные показатели. Содержание 17-ОКС или 17-КГС на 3-й или 4-й день должно быть в 2,5–3 раза больше, чем в 1-й или 2-й день. Усиление и ослабление реакции наблюдается в тех же случаях, что и при внутривенном введении препарата.

Риск. Проба, как правило, безопасна. Однако у больных лишь с минимальной остаточной секрецией кортизола независимо от причины в процессе проведения пробы могут возникать легко или умеренно выраженные симптомы недостаточности коры надпочечников, что может потребовать прекращения исследования.

**Проба с вазопрессином.** Методика. Внутривенно вводят 10 ЕД водного раствора вазопрессина, и пробы плазмы для определения содержания кортизола получают на 0, 30 и 60-й минуте.

Неизмененные показатели. В норме уровень кортизола либо в 2 раза превышает исходный, либо максимальная его концентрация составляет более 250 мкг/л.

Интерпретация результатов. Хотя вазопрессин может непосредственно стимулировать секрецию АКТГ гипофизом, его доза, применяемая в клинике, действует и опосредованно через гипоталамус. Этот тест нельзя использовать для дифференциации гипоталамических и гипофизарных расстройств, хотя вазопрессин стимулирует секрецию АКТГ посредством механизма, отличающегося от такового при действии инсулина и метопирона.

Риск. К побочным эффектам относятся сужение сосудов кожи, иногда боли в животе, тошнота и рвота. Пробу не следует проводить у больных с поражением коронарных артерий.

## **Пробы на подавление функции гипофиза**

**Ночная проба с дексаметазоном.** Методика. Дексаметазон в дозе 1 мг назначают через рот в 11 ч вечера, а уровень кортизола в плазме определяют в 8 ч утра на следующий день.

Неизмененные показатели. Уровень кортизола в плазме должен составлять 50 мкг/л или меньше.

Интерпретация результатов. Этот тест наиболее широко применяется для исключения синдрома Кушинга. Отсутствие

снижения уровня кортизола требует проведения стандартного теста с дексаметазоном. В случаях острых заболеваний, в состоянии депрессии или стресса снижения уровня кортизола также отсутствует.

**Стандартная проба с дексаметазоном.** Методика. Этот тест требует сбора суточной мочи в течение 6 дней. Дексаметазон назначают через рот по 0,5 мг каждые 6 ч на 3-й и 4-й день и по 2 мг каждые 6 ч на 5-й и 6-й день. В каждой пробе мочи определяют 17-ОКС, 17-КГС или (что предпочтительнее) свободный кортизол, а также креатинин для проверки полноты сбора мочи.

Неизменные показатели. У здоровых лиц экскреция 17-КГС уменьшается, достигая уровня ниже 7 мг/сут, 17-ОКС—ниже 3 мг/сут и свободного кортизола—ниже 20 мкг/сут при введении малой дозы дексаметазона (2 мг/сут).

Интерпретация результатов. Неизменная реакция исключает диагноз синдрома или болезни Кушинга. При болезни Кушинга малая доза дексаметазона недостаточно снижает экскрецию стероидов, но большая доза снижает ее на 50%. У больных с опухолями коры надпочечников снижения секреции стероидов не наблюдается даже при введении большой дозы дексаметазона. Отсутствие снижения секреции стероидов под действием малой дозы препарата наблюдается также у больных с острым заболеванием, депрессивными реакциями и у находящихся в состоянии острого стресса. Иногда для снижения экскреции стероидов при болезни Кушинга требуются еще большие дозы дексаметазона (до 32 мг/сут). Определение свободного кортизола в моче позволяет четко разграничивать неизменные и патологические реакции.

## ТИРОТРОПНЫЙ ГОРМОН

### Определение исходного уровня

Определение уровня ТТГ в плазме позволяет разграничить нормальное и повышенное его содержание и поэтому полезно при дифференциации первичного и вторичного гипотиреоза. Каждая лаборатория должна иметь результаты своих собственных определений нормального уровня ТТГ как в исходном состоянии, так и после стимулирования гипофиза. Верхняя граница колебаний в норме при использовании стандартного препарата сравнения ТТГ (МРС 68/38) достигает 6 мкЕД/мл. Повышение уровня находят иногда у детей с гипо-

таламическим гипотиреозом. В случае повышения уровня ТТГ, не поддающегося подавлению тиреоидными гормонами, следует учитывать возможность артефакта, обусловленного перекрестно-реагирующими антителами к вводимому ранее бычьему ТТГ. Сниженные показатели невозможно надежно дифференцировать от нормы.

## **Стимуляционные пробы**

**Проба с тиротропин-рилизинг гормоном (ТТР-тест).** Методика. Внутривенно вводят 500 мкг ТРГ; пробы крови для определения ТТГ берут на 0, 15, 30, 60 и 120-й минуте после введения ТРГ.

Неизменные показатели. У женщин и мужчин в возрасте моложе 40 лет уровень ТТГ должен повыситься не менее чем на 6 мкЕД/мл, а у мужчин в возрасте старше 40 лет – не менее чем на 2 мкЕД/мл. Максимальные значения регистрируются на 30-й минуте.

Интерпретация результатов. Даже у здоровых лиц реакция иногда может быть снижена, что затрудняет выделение группы больных с частичной недостаточностью резерва ТТГ. При первичном гипотиреозе реакция на ТРГ усилена, тогда как при гипертиреозе или у больных, получающих тироксин, трийодтиронин, фармакологические дозы глюкокортикоидов, а также часто при эутиреоидной болезни Грейвса эта реакция отсутствует. При гипоталамическом гипотиреозе реакция ТТГ на ТРГ повышена, а ее пик часто сдвигается к 60-й минуте. Задержка реакции, однако, наблюдается иногда у больных с поражением гипофиза. Нарушение реакции встречается у больных с хронической почечной недостаточностью.

Риск. В процессе проведения пробы не возникает существенных опасностей. Сразу после инъекции ТРГ появляется ощущение тепла, тошноты, странного вкуса во рту и позыв к мочеиспусканию, что продолжается в течение 30–60 с, а затем исчезает.

## **ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩИЙ И Фолликулостимулирующий Гормоны**

### **Определение исходного уровня**

Результаты определения ФСГ и ЛГ варьируют в зависимости от методик и стандартов, используемых в разных лабо-

раториях. Большинство опубликованных значений получено при использовании второго МПС/МГЧ. Уровень ФСГ у женщин составляет приблизительно 4–15 мЕД/мл в фолликулиновую и лютеиновую фазы, 10–50 мЕД/мл в середине цикла и 30–200 мЕД/мл после наступления менопаузы. Уровень ЛГ равен 4–30 мЕД/мл в фолликулиновую фазу, 30–150 мЕД/мл в середине цикла, 4–40 мЕД/мл в лютеиновую фазу и более 40 мЕД/мл после наступления менопаузы. У мужчин в возрасте до 60–70 лет уровень этих гормонов аналогичен таковому у женщин в фолликулиновую фазу; позднее он увеличивается. Хотя низкий уровень обычно невозможно отличить от нормального, отсутствие повышения содержания ЛГ или ФСГ у больных с клиническими или биохимическими признаками гипогонадизма указывает на гиподисфункцию гипоталамуса или гипофиза.

## **Стимуляционные пробы**

**Проба с рилизинг-гормоном лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ-или ГнРГ-тест).** В настоящее время ГнРГ в США доступен только в качестве средства для исследования.

Методика. Внутривенно вводят 100 мкг ГнРГ; пробы крови для определения ЛГ и ФСГ берут на 0, 15, 30 и 60-й минуте-после введения.

Неизменные показатели. Показатели неизменной реакции в разных лабораториях значительно отличаются друг от друга. Как правило, за норму принимают повышение уровня ФСГ более чем на 12 мЕД/мл, а ЛГ более чем на 3 мЕД/мл у женщин и ФСГ более чем на 8 мЕД/мл, а ЛГ более чем на 3 мЕД/мл у мужчин. У женщин реакция ЛГ зависит от стадии менструального цикла, причем максимальная реакция наблюдается в середине его. Максимальные значения ЛГ регистрируются в течение первых 30 мин, но в отношении ФСГ у некоторых лиц. Эти значения могут наблюдаться позднее.

Интерпретация результатов. У больных с гипопитуитаризмом реакции на ГнРГ могут быть в пределах нормы, снижены или даже полностью отсутствовать, причем это справедливо и в отношении больных с гипоталамическими расстройствами. Если неизменная реакция позволяет исключить гипофизарную этиологию гипогонадизма, то сниженная реакция или ее отсутствие ничего не говорит об анатомической локализации нарушения. Тем не менее результаты теста отражают функциональную способность гонадотрофов; если функция гипофиза в других отношениях не нарушена, то сниженная реакция указывает на отсутствие воздействия эндогенного ГнРГ. Дефицит эстрогенов обычно снижает реакцию

ЛГ в большей степени, нежели реакцию ФСГ, обуславливая извращение отношения реакций ФСГ/ЛГ. У женщин с вторичной аменореей гипоталамического происхождения (например, при нервной анорексии) реакция ФСГ может быть усиленной.

**Проба с кломифеном.** Кломифена цитрат (синтетический стероид со слабой эстрогенной активностью) связывается с рецепторами эстрогенов в гипоталамусе, где он проявляет антиэстрогенные свойства, и у взрослых лиц стимулирует секрецию ГнРГ, а затем и ЛГ и ФСГ. У детей препубертатного возраста, у которых эстрогены отсутствуют, кломифен в низких дозах подавляет секрецию гонадотропинов. В раннем пубертатном периоде отмечается резистентность к препарату, а начиная с середины до конца пубертатного периода, он стимулирует секрецию гонадотропинов, как и у взрослых.

Методика проведения теста у женщин. Ежедневно в течение 5 дней (начиная с 5-го дня менструального цикла, если он сохранен) дают через рот по 100 мг кломифена. Пробы крови для определения ЛГ и ФСГ берут в 0, 5, 7, 10 и 13-й день.

Методика проведения теста у мужчин. В течение 1–4 нед дают по 100 мг кломифена в день. Пробы крови для определения ЛГ и ФСГ берут дважды в неделю.

Неизмененные показатели. У женщин уровень ФСГ и ЛГ должен повышаться и достигать на 5-й день приема максимального значения, обычно превышающего колебания в норме. После приема последней дозы уровень гонадотропинов должен снижаться, вслед за чем наступает вторичное повышение уровня ЛГ (между 9-м и 14-м днем). У мужчин в течение недели содержание ЛГ удваивается, причем в дальнейшем оно еще больше увеличивается. Уровень ФСГ повышается параллельно, но в меньшей степени.

Интерпретация результатов. Нормальное повышение уровня гонадотропинов свидетельствует о сохранности гипоталамической реакции на блокаду тормозного действия эстрогенов по принципу отрицательной обратной связи. Отсутствие реакции в сочетании с нормальной реакцией на ГнРГ указывает на гипоталамическое происхождение дефицита гонадотропинов. При снижении реакции на ГнРГ результаты теста с кломифеном обычно отличаются от нормы и не позволяют разграничить гипоталамические и гипофизарные расстройства. При нервной анорексии и гиперпролактинемии реакции" на кломифен, как правило, отсутствуют.

## ГОРМОН РОСТА

### Определение исходного уровня

Иногда достаточно однократного определения уровня СТГ, чтобы доказать адекватность его секреции у больных с подозрением на дефицит СТГ или исключить диагноз акромегалии. В первом случае пробы крови берут один или несколько раз. У детей особенно показательным является уровень СТГ в крови, полученной через 90 мин после наступления сна. Значения 6 нг/мл или выше исключают недостаточность СТГ. У больных с подозрением на акромегалию также можно взять пробу однократно без предварительной подготовки или предпочтительно через 2 ч после еды. Значения меньше 5 нг/мл у женщин или меньше 2 нг/мл у мужчин позволяют исключить диагноз активного заболевания.

### Стимуляционные пробы

Все существующие стимуляционные пробы предполагают интактность гипоталамо-гипофизарной оси и поэтому не позволяют идентифицировать анатомическую локализацию нарушения. Повышение исходного уровня СТГ обуславливает снижение или отсутствие его реакции почти на все стимулы. Однако с диагностической точки зрения повышение исходных значений на любой стимул достаточно для исключения дефицита СТГ. Отсутствие или снижение реакции на любой из стимулов довольно часто наблюдается и у здоровых лиц, так что необходимо доказать снижение реакции по меньшей мере на два стимула, чтобы подтвердить диагноз дефицита СТГ.

**Инсулинотолерантная проба.** У здоровых лиц гипогликемия стимулирует секрецию СТГ; этот тест наиболее часто используется для оценки резервов СТГ.

**Методика.** Методические подробности, включающие дозу, критерии адекватности гипогликемии и сроки отбора проб крови, описаны в разделе, посвященном методикам оценки секреции АКТГ. Уровень СТГ определяют на 0, 30, 60, 90 и 120-й минуте.

**Неизмененные показатели.** За норму принимают повышение уровня СТГ до 9 нг/мл или выше, что происходит обычно на 60–90-й минуте. У женщин реакция выше, чем у мужчин, но это различие не имеет диагностического значения.

**Интерпретация результатов.** Нормальная реакция исключает дефицит СТГ. Однако снижение или отсутствие реакции

наблюдается почти у 20% здоровых лиц. Это часто наблюдается при повышении исходного уровня СТГ. Снижение или отсутствие реакции наблюдают также при ожирении, депрессии, гипотиреозе, гипертиреозе, синдроме Кушинга (в том числе ятрогенном), хронической почечной недостаточности и нередко при акромегалии.

Риск. См. раздел, посвященный АКТГ.

**Проба с L-ДОФА.** L-ДОФА стимулирует секрецию СТГ, усиливая дофаминергическую передачу в ЦНС, что в свою очередь, как полагают, повышает секрецию СТГ-рилизинг фактора. Этот тест часто проводят в качестве второго метода оценки резервов СТГ.

Методика. L-ДОФА в дозе 0,5 г дают через рот натошак в состоянии покоя, а пробы крови для определения СТГ берут на 0, 60, 90, 120, 150 и 180-й минуте.

Неизменные показатели. Обычная реакция предполагает повышение уровня СТГ до 6 нг/мл или выше обычно между 90-й и 150-й минутой. Снижение или отсутствие реакции чаще наблюдается в условиях повышения исходного уровня гормона.

Интерпретация результатов. Обычная реакция исключает дефицит СТГ, но наблюдается лишь у 65–75% здоровых лиц, особенно в пожилом возрасте. Снижение или отсутствие реакции встречается при ожирении, гипотиреозе и у больных, получающих  $\alpha$ -метилдофа и нейролептики. У большинства больных акромегалией уровень СТГ после приема L-ДОФА снижается благодаря его непосредственному дофаминергическому действию на опухолевоизмененные соматотрофы.

Риск. К основным побочным эффектам L-ДОФА относятся тошнота и рвота, которые обуславливаются стимуляцией дофамин-чувствительного механизма в ЦНС. Эти осложнения наблюдаются у 20–25% обследуемых, обычно на 2-м часу теста и, несмотря на малую интенсивность, часто вызывают умеренный дискомфорт. Обычно эти симптомы исчезают самопроизвольно, но их можно купировать введением антагониста дофаминовых рецепторов (например, 5 мг перфеназина) после завершения пробы.

**Проба с инфузией аргинина.** L-Аргинин стимулирует секрецию СТГ каким-то, опосредованным ЦНС, механизмом.

Методика. L-Аргинина гидрохлорид в дозе 0,5 г/кг (максимально 30 г) вводят в течение 30 мин внутривенно натошак в состоянии покоя. Пробы крови для определения СТГ берут на 0, 30, 60, 90 и 120-й минуте.

Неизменные показатели. Обычная реакция заключается в повышении уровня СТГ не менее чем до 9 нг/мл, что наблюдается, как правило, на 60–90-й минуте. У женщин реакция выше, чем у мужчин.

Интерпретация результатов. Обычная реакция наблюдается у 65–75% здоровых лиц. Реакция снижена или отсутствует при ожирении и гипотиреозе, а при акромегалии варьирует и не имеет диагностического значения.

Риск. В процессе проведения теста практически не возникает каких-либо опасностей, однако у больных с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью его проводить не следует.

**ТРГ-проба.** Методика. Дозы и сроки отбора проб крови описаны в разделе, посвященном ТТГ.

Неизменные показатели. У здоровых лиц ТРГ не стимулирует секрецию СТГ.

Интерпретация результатов. У 80–90 % больных акромегалией наблюдается резкое повышение уровня СТГ, достигающее пика на 15–30-й минуте; наряду с тестом подавления глюкозой эта проба наиболее полезна при обследовании больных с минимальным повышением исходного уровня СТГ. Резко выраженная реакция встречается также у больных с хронической почечной недостаточностью. При голодании, белковокалорийной недостаточности питания, нервной анорексии и циррозе печени в отличие от акромегалии реакция запаздывает и достигает пика часто на 45–60-й минуте.

## **Пробы на подавление секреции СТГ**

**Проба с введением глюкозы.** Этот тест основан на подавлении секреции СТГ, которое происходит в норме в ответ на гипергликемию.

Методика. Проводят стандартный глюкозотолерантный тест (75 г частично гидролизованных углеводов или 100 г глюкозы внутрь); пробы крови для определения СТГ берут до приема глюкозы, а также через 0,5, 1, 2 и 3 ч после приема. Чтобы выявить «феномен отдачи» СТГ часто полезно брать дополнительные пробы крови на 4-м и 5-м часу.

Неизменные показатели. У здоровых лиц в течение 2 ч уровень СТГ должен снизиться до уровня ниже 2 нг/мл. На 4-м и 5-м часу часто наблюдается «феномен отдачи» и уровень СТГ превышает 7 нг/мл.

Интерпретация результатов. Этот тест используют при обследовании больных с подозрением на активную акромега-



лию. У больных акромегалией наблюдается отсутствие подавления секреции гормона, недостаточное подавление или даже парадоксальная стимуляция ее; обычное подавление секреции исключает акромегалию. У больных с нервной анорексией на фоне повышенного уровня СТГ глюкоза может лишь частично подавлять его секрецию. Однако через определенный период нормального питания реакция на глюкозу восстанавливается.

## ПРОЛАКТИН

### Определение исходного уровня

Результаты определения уровня пролактина в плазме в разных лабораториях неодинаковы, что связано с использованием разных методов и стандартов для сравнения. При использовании наиболее очищенного из стандартов (NIH-VLS-2) верхняя граница нормы у мужчин составляет 15 нг/мл, а у женщин – 15–20 нг/мл. У детей содержание пролактина примерно такое же, хотя у новорожденных на протяжении нескольких первых недель жизни оно может достигать 150 нг/мл. Для исключения гиперпролактинемии при скрининге, проводимом с помощью однократных определений, могут потребоваться повторные исследования, так как иногда наблюдается прерывистое усиление секреции гормона. Пролактин в плазме определяется у всех здоровых лиц, хотя в некоторых случаях его содержание близко к границе чувствительности метода определения. Дифференцировать норму и гипопитуитаризм, как правило, невозможно.

### Стимуляционные пробы

Стимулы, вызывающие секрецию пролактина, можно разделить на влияющие на гипофиз непосредственно и требующие участия гипоталамуса. Разные реакции на эти стимулы могут способствовать разграничению гипофизарных и гипоталамических расстройств.

**ТРГ-проба.** ТРГ стимулирует секрецию пролактина путем не посредственно действия на лактотрофы с помощью механизма, связанного с активацией аденилатциклазы.

Методика. Дозы и сроки отбора проб крови указаны в разделе, посвященном ТТГ.

Неизмененные показатели. У здоровых лиц содержание пролактина не менее чем в 3 раза превышает исходный уро-

вень, причем пик (более 20 нг/мл) регистрируется на 15-й или 30-й минуте. У женщин реакция выше, чем у мужчин.

Интерпретация результатов. Снижение или отсутствие реакции у больных с низким исходным уровнем пролактина указывает на недостаточность резервов гормона и свидетельствует о первичной гипофизарной патологии. Снижение или отсутствие реакции у больных с гиперпролактинемией, по мнению некоторых авторов, указывает на пролактинсекретирующую опухоль. Однако сниженная реакция наблюдается также при гиперпролактинемии, вызываемой лекарственными средствами, при хронической почечной недостаточности и у больных с идиопатической гиперпролактинемией. Кроме того, у некоторых больных с опухолями гипофиза реакция на TRG остается в пределах нормы. Таким образом, результаты, полученные при проведении этого теста, не позволяют с какой бы то ни было определенностью дифференцировать больных с пролактинсекретирующими опухолями и больных с другими формами гиперпролактинемии. **Хлорпромазиновая (аминазиновая) проба.** Секреция пролактина под действием хлорпромазина (аминазина) и других нейролептиков усиливается вследствие блокады дофаминергических рецепторов в ЦНС и гипофизе. Максимальный высвобождающий пролактин эффект наблюдается при использовании доз этих препаратов, которые гораздо ниже применяемых для лечения поведенческих расстройств.

Методика. Хлорпромазин (аминазин) вводят внутримышечно в дозе 25 мг. Пробы крови для определения пролактина берут на 0, 30, 60, 90 и 120-й минуте.

Неизмененные показатели. Уровень пролактина должен по крайней мере в 2–3 раза превысить исходный, причем пик реакции регистрируется на 60–90-й минуте.

Интерпретация результатов. Этот тест был предложен для того, чтобы дифференцировать гипоталамические нарушения от гипофизарных. Однако поскольку дофаминергические рецепторы присутствуют и на самих лактотрофах, эффект антагонистов рецепторов дофамина определяется отчасти прямым их действием на гипофиз. Снижение или отсутствие реакции на хлорпромазин (аминазин) регистрируется не только при гипоталамических нарушениях, но почти у всех больных с пролактинсекретирующими опухолями; поэтому информативность данного теста весьма ограничена.

Риск. Умеренно часто наблюдаются сонливость и гипотензия, но они обычно нерезко выражены и кратковременны. Аналогичное повышение уровня пролактина можно воспроизве-

сти с помощью двух других блокаторов дофаминовых рецепторов – сульпирида (100 мг внутримышечно) или метоклопрамида (10 мг внутрь или внутривенно), которые не вызывают таких нарушений. В настоящее время, однако, эти вещества применяются лишь в исследовательских целях.

**Инсулиновая гипогликемия.** Механизм, с помощью которого инсулиновая гипогликемия стимулирует секрецию пролактина, неизвестен. Уровень пролактина определяют в те же временные интервалы, что и уровень СТГ. Обычная реакция заключается в повышении уровня гормона на 10 нг/мл или более и наблюдается у 70% здоровых лиц. Снижение или отсутствие реакции наблюдается у больных с опухолями гипофиза и гипопитуитаризмом, но этот тест не имеет дифференциально-диагностического значения.

## **Пробы на подавление секреции пролактина**

В настоящее время подавить секрецию пролактина можно только путем стимуляции дофаминергических рецепторов. Этого можно достичь введением либо самого дофамина, либо его агонистов. Наиболее широко применяемым средством является предшественник дофамина L-ДОФА.

**Тест с L-ДОФА.** Методика. Дозы и сроки отбора проб крови указаны в разделе, посвященном СТГ.

Неизмененные показатели. У здоровых лиц на 2-м и 3-м часу уровень пролактина снижается не менее чем на 50%.

Интерпретация результатов. Подавление секреции пролактина наблюдается у большинства больных с гиперпролактинемией. У некоторых больных с пролактинсекретирующими опухолями подавление секреции оказывается недостаточным, но при удлинении срока исследования обычно удается наблюдать нормальные подавления ее. Таким образом, тест с L-ДОФА, подобно другим тестам, не позволяет выделить больных с пролактинсекретирующими опухолями. Аналогичное подавление секреции пролактина наблюдают при инфузии дофамина (4 мкг/кг в 1 мин внутривенно) или при приеме бромкриптина (2,5 мг через рот). У больных с хронической почечной недостаточностью ни L-ДОФА, ни дофамин, ни бромкриптин не приводят к резкому снижению уровня пролактина.

Риск. См. раздел, посвященный СТГ.

## **Глава 8. ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

*Л. А. ФРОМЕН (L. A. FROHMAN), Д. Т. КРИГЕР (D. T. KRIEGER)*

Уже в течение многих десятилетий известно, что поражения ЦНС часто сопровождаются изменением секреции гормонов. Тщательное обследование больных с нарушениями ЦНС способствовало выявлению новых нейроэндокринных расстройств, выяснению патогенеза ранее необъяснимых заболеваний, а также характеристике эндокринологических проявлений неврологических и поведенческих нарушений и оценке влияния измененной гормональной секреции на функцию ЦНС. В первую очередь внимание было сосредоточено на гипоталамусе в силу его уникальной роли в нейроэндокринной регуляции (см. главу 6). Позднее было установлено, что нарушениями эндокринных функций сопровождаются и поражения внегипоталамических областей мозга, а также заболевания ЦНС, не имеющие четкой локализации.

Клинические проявления эндокринных нарушений внегипоталамического центрально-нервного происхождения могут быть неотличимы от проявлений гипоталамической патологии, так как они часто опосредуются гипоталамусом. Подобно этому дисфункция гипоталамуса может имитировать первичную гипофизарную патологию, хотя нередко при этом существуют отличительные клинические или лабораторные признаки. Многие нарушения центрально-нервного происхождения, которые будут описаны в этой главе, обсуждаются также в связи с дифференциальной диагностикой заболевания передней и задней доли гипофиза (см. главы 7 и 9) и нарушений функции периферических эндокринных желез.

### **ПАТОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМУСА**

С анатомической точки зрения, гипоталамус имеет сетчатую организацию. Как и в других участках мозга, построенных аналогичным образом, некоторые функции гипоталамуса можно локализовать в строго определенных анатомических областях (например, синтез вазопрессина происходит лишь в крупноклеточных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер), тогда как другие распределены на больших территориях (например, нейроны, чувствительные к изменениям температуры, а также принимающие участие в регуляции функций передней доли гипофиза, рассеяны по большой пре-

оптической области переднего гипоталамуса). Кроме того, нейроны, расположенные в одной области, могут принимать участие во многих функциях гипоталамуса (нейроны вентромедиального ядра участвуют как в симпатической регуляции печеночной продукции глюкозы, так и в индукции секреции гормона роста). В связи с этим объем эндокринных или метаболических нарушений определяется не столько размерами, сколько локализацией повреждений в гипоталамусе.

Функции гипоталамуса можно грубо разделить на два вида участие в регуляции секреции гормонов передней и задней долей гипофиза и участие в регуляции внегипофизарных процессов. К последним относятся цикл сон – бодрствование, познавательная способность, эмоциональная сфера, автономная нервная система и контроль за метаболизмом (пищевое и питьевое поведение и калорический гомеостаз). Недавно опубликованы подробные обзоры, посвященные внегипофизарным аспектам функции гипоталамуса [1–3].

Медленно развивающиеся повреждения гипоталамуса обычно не вызывают клинических симптомов, пока не достигнут значительных размеров (хотя из этого правила имеются исключения), тогда как быстро увеличивающиеся повреждения, даже еще достаточно небольшие, в зависимости от своей локализации могут проявляться резко выраженной клинической картиной.

Острые повреждения гипоталамуса определяют в большинстве случаев нарушения сознания гипоталамического происхождения, длительную гипертермию, а также тяжелые нарушения функций сердечно-сосудистой, пищеварительной и дыхательной систем, которые могут быть связаны с патологией гипоталамуса. Хронические же повреждения этого отдела мозга проявляются обычно изменением познавательной способности и сложных гомеостатических функций, в том числе регуляции метаболизма. Нейроэндокринный контроль также страдает в основном при хронических процессах в гипоталамусе, хотя это встречается и при острых его повреждениях (например, травма), разрушающих общий конечный путь регуляции функций гипофиза (например, срединное возвышение или ножка гипофиза). Столь сложные функции гипоталамуса требуют его интеграции с другими областями нервной системы и формируют эффекторные механизмы в системе нейроэндокринной и автономной нервной регуляции организма. Хотя отдельные компоненты этой системы сохраняются даже при пораженном гипоталамусе, но интегративные его функции в этих условиях оказываются невосполнимо утраченными. В результате при хронической патологии гипоталамуса обычно

возникают нарушения процессов регуляции, а не острые и тяжелые нарушения сознания, теплорегуляции или состояния автономной нервной системы.

Гипоталамические проекции нейронов у человека (за исключением эфферентных симпатических путей) не имеют односторонней локализации, что характерно и для нейронов, принимающих участие в сенсорной и моторной функции. В связи с этим одностороннее повреждение гипоталамуса редко вызывает значительно выраженную или длительную симптоматику. Напротив, нарушение гипоталамической функции наиболее часто наблюдается при инфильтративных или воспалительных процессах, диффузно поражающих целые области, при срединных опухолях, растущих в обе стороны и преимущественно поражающих структуры, расположенные около III желудочка (паравентрикулярные области), или при заболеваниях, распространяющихся на срединное возвышение – область общего конечного эффекторного пути в гипофиз.

## **ЭТИОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

Органические повреждения гипоталамуса могут обуславливаться многими причинами, которые суммированы в табл. 8–1. В каждой возрастной группе заболевания, ведущие к дисфункции гипоталамуса, расположены в порядке убывания частоты. При рождении гипоталамическая регуляция внегипофизарных и (в меньшей степени) гипофизарных функций недостаточно развита, и поэтому определенные виды гипоталамической патологии у новорожденных могут и не иметь клинических проявлений. Помимо перечисленных специфических расстройств, у больных могут регистрироваться нарушения нейроэндокринной или нейрометаболической функции гипоталамуса в отсутствие анатомических признаков его патологии. Многие из этих нарушений считают результатом изменения нейрохимических процессов, хотя данных о том, что первичные нарушения при этом локализуются именно в гипоталамусе, как и о конкретном характере биохимического нарушения, в большинстве случаев все еще недостаточно.

## **Опухоли**

Опухоли гипоталамуса, особенно развивающиеся из сохранившихся эмбриональных клеток или вследствие нарушения развития, обычно располагаются в области III желудочка. Нарушения, обусловленные этими опухолями, зависят от их локализации. Опухоли нижней части III желудочка или переднего медиобазального гипоталамуса сопровождаются нару-

шением секреции гипофизарных гормонов и нервной регуляции метаболизма, а также нарушениями обоняния и/или зрения. Опухоли передней и верхней части III желудочка могут закрывать отверстие Монро, приводя к внутренней гидроцефалии, могут вызывать деменцию, нарушая целостность путей из дорсомедиального таламуса в лобную долю, а также обуславливать появление симптомов повышения внутричерепного давления (отек соска зрительного нерва, головная

Таблица 8–1. Этиология патологических изменений в гипоталамусе

Новорожденные

Кровоизлияние в желудочек

Менингит (бактериальный)

Опухоли (глиома, гемангиома)

Травма

Гидроцефалия, гидроэнцефалия, ядерная желтуха

Возраст 1 мес — 2 года

Опухоли (глиома, особенно глиома зрительного нерва, гистиоцитоз X, гемангиомы)

Гидроцефалия, менингит

«Семейные» нарушения (синдромы Лоренса—Муна, Барде—Бидля, Прадера—Лабхарта—Вилли, и др.)

Возраст 2—10 лет

Опухоли (краниофарингиома, глиома, дисгерминома, гамартома, гистиоцитоз X, лейкоз, ганглионеврома, эпендимома, медуллобластома) Менингит (бактериальный, туберкулезный) Энцефалит (вирусный и демиелинизирующий, различные вирусные и экзантематозные демиелинизирующие энцефалитоподобные заболевания, диссеминированный энцефаломиелит) «Семейные» нарушения (несахарный диабет и др.). Повреждения вследствие терапевтического облучения носоглотки

Возраст 10—25 лет

Опухоли (краниофарингиома, опухоли гипофиза, глиома, гамартома, дисгерминома, гистиоцитоз X, лейкоз, дермоидные, липома, нейробластома) Травма

Субарахноидальное кровоизлияние, аневризма сосудов, порок артериовенозной системы

Воспалительные заболевания (менингит, энцефалит, саркоидоз, туберкулез)

Связанные с дефектами по средней линии мозга (агенезия мозолистого тела)

Хроническая гидроцефалия или повышение внутричерепного давления Возраст 25—50 лет

Связанные с факторами питания (болезнь Вернике) Опухоли (глиома, лимфома, менингиома, краниофарингиома, опухоли гипофиза, ангиома, плазмоцитома, коллоидные кисты, эпендимомы, саркома, гистиоцитоз X)

Воспалительные (саркоидоз, туберкулез, вирусный энцефалит) Субарахноидальное кровоизлияние, аневризма сосудов, порок артериовенозной системы

Повреждения вследствие терапевтического облучения гипофиза Возраст старше 50 лет

Связанные с факторами питания (болезнь Вернике)

Опухоли (саркома, глиобластома, лимфома, менингиома, коллоидные кисты, эпендимомы, опухоли гипофиза)

Сосудистые (инфаркт, субарахноидальное кровоизлияние, апоплексия гипофиза)

Инфекции (энцефалит, саркоидоз, менингит)

Источник: адаптировано из публикации Plum, Van Uitert [I].

боль, тошнота и рвота). Опухоли эпиталамической или эпифизарной области III желудочка нарушают подвижность зрачковых и внеглазничных мышц, а также вызывают признаки повреждения ствола мозга, тогда как опухоли, располагающиеся более кзади, часто обуславливают гидроцефалию, параличи глазных нервов, а также признаки повреждения мозжечка и пирамидного тракта. Может наблюдаться и дисфункция половых желез, особенно при метастазах в дно III желудочка.

Наиболее частыми опухолями гипоталамуса являются краниофарингиомы (см. также главу 7), вслед за которыми идут астроцитомы и дистерминомы. В большинстве случаев описываемые опухоли гипоталамуса в силу своего возникновения в процессе развития встречаются у лиц в возрасте моложе 25 лет.

Эндокринные нарушения, связанные с гипоталамическими опухолями, обусловлены обычно деструкцией тех нервных элементов, которые необходимы для нормального функционирования гипофиза и которые в этой главе будут рассмотрены ниже. Новообразования в гипоталамусе приводят иногда к преждевременному половому развитию. Один из видов опухо-



лей – гамартомы – заслуживает специального рассмотрения, поскольку их эффекты могут быть следствием не разрушения нервной ткани, а выработки рилизинг-фактора, оказывающего стимулирующее действие. Гамартомы представляют собой избыточное скопление частично дезориентированных глиальных и ганглионарных клеток или участки неизменной нервной ткани неправильной локализации. Гамартомы, сопровождающиеся преждевременным половым развитием, состоят из инкапсулированных узелков, прикрепленных к заднему гипоталамусу между передней частью сосцевидного тела и задней областью серого бугра. При световой и электронной микроскопии клетки опухоли напоминают нейроны гипоталамуса и содержат связанные с мембраной гранулы, сходные по размеру и форме с теми, которые наблюдаются в гипоталамусе и срединном возвышении. Обычно они снабжаются кровью весьма постоянной ветви задней коммуникантной артерии. Сосуды в гамартоме имеют характерные фенестрации, которые наблюдаются и в сосудах срединного возвышения. Эти фенестрации позволяют продуктам нейросекреции поступать прямо в кровоток» причем сосуды серого бугра обеспечивают, вероятно, возможность попадания таких продуктов в воротную систему гипофиза.

Механизм, с помощью которого эти опухоли вызывают преждевременное половое созревание, все еще не известен. Предполагается, что некоторые нейроны в гамартоме могут стимулировать гипоталамус или что опухоль выступает в роли дополнительного гипоталамуса со своими специфическими связями со срединным возвышением. Обнаружение в спинномозговой жидкости трех больных рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛР-РГ) [4] позволило предположить секрецию этого фактора соответствующими опухолями. Это предположение недавно было подтверждено с помощью иммунофлуоресцентного исследования с использованием специфических антител к ЛР-РГ, при котором были обнаружены большие количества этого пептида в самой гамартоме [5]. В другом исследовании из 121 произведенной подряд аутопсии в 21% случаев были найдены узелковые проекции серого бугра в задней латеральной части гипоталамуса [6]. Эти узелки отнесли к «гамартоидным» образованиям, а не к истинным гамартомам, поскольку они имели отчетливую связь с латеральным перфорантным сосудом серого бугра и представляли собой смещенную туберальную ткань без явного увеличения или дезориентации клеток. Таким образом, в отличие от истинных гамартом они являлись интегральной частью гипоталамуса. У больных этой группы отмечалась повышенная час-

тота множественных эндокринных нарушений и опухолей, что ставит вопрос о возможной нейроэндокринной функции гамартоидных узелков.

Диагностику опухолей гипоталамуса осуществляют с помощью обычных нейрорентгенологических и нейроофтальмологических исследований. Артериографию и пневмоэнцефалографию в некоторых случаях можно заменить компьютерной томографией, но при планировании хирургического вмешательства могут потребоваться и эти исследования. Атипичное нарушение полей зрения (например, выпадение нижнего поля) при неизменном на томограмме турецком седле у больных с гипопитуитаризмом, особенно при несахарном диабете и нормальных реакциях на рилизинг-гормоны, указывает на первичное заболевание гипоталамуса.

В настоящее время результаты лечения опухолей гипоталамуса не слишком обнадеживающи. Местоположение опухоли обычно затрудняет ее удаление без повреждения интактной гипоталамической ткани, необходимой для сохранения гомеостатических механизмов. Опухоли, возникающие вследствие нарушений развития и особенно их кистозные разновидности, обычно растут крайне медленно и иногда могут спонтанно прекратить рост. Отсасывание из таких опухолей кистозной жидкости, которая обычно содержит жиры и холестерин, часто на длительный срок смягчает симптомы, обусловленные давлением на окружающие структуры. У некоторых больных с успехом применялось и опустошение кист в СМЖ. Эффективным способом лечения краниофарингиом является, по-видимому, лучевая терапия [7], особенно у взрослых, у которых хирургическое лечение оказывается менее успешным [8], чем у детей [9]. Лечение других видов гипоталамических опухолей еще менее эффективно и практически никогда, даже при полном удалении опухоли, не удается достичь восстановления утраченных функций.

## **Воспалительные заболевания**

**Саркоидоз.** Центральная нервная система относительно редко поражается саркоидозом. Она может вовлекаться в процесс на ранних или поздних стадиях заболевания, и ее поражения могут либо самопроизвольно ограничиваться, либо прогрессировать. Проявления гипоталамо-гипофизарной дисфункции колеблются от полиурии и полидипсии вследствие несахарного диабета и галактореи вследствие гиперпролактинемии до частичной или полной недостаточности передней доли гипофиза. Инфильтративные гранулематозные узелки

локализуются в ножке гипофиза, гипоталамуса или самом гипофизе. Могут присутствовать и другие признаки поражения гипоталамуса, такие, как сонливость или гиперфагия. Описан случай пангипопитуитаризма, когда посмертное исследование обнаружило интактные переднюю и заднюю доли гипофиза, но обширные поражения гипоталамуса [10]. Диагностику облегчают системные проявления заболевания и изменения в СМЖ, в том числе повышение концентрации белка, плеоцитоз и часто снижение уровня глюкозы. Хотя у одного больного с саркоидозом наблюдалось смягчение симптомов несахарного диабета под влиянием лечения стероидами [11], но в описанном случае оно не ликвидировало ни несахарный диабет, ни пангипопитуитаризм. Однако в настоящее время лечение стероидами – единственный существующий метод.

**Гистиоцитоз X.** Это гранулематозное заболевание неизвестной этиологии. При вовлечении в процесс ЦНС в сером бугре и гипоталамусе образуются гистиоцитарные гранулемы с эозинофильными элементами, что может сопровождаться несахарным диабетом или пангипопитуитаризмом, подобно тому что описано при саркоидозе [12]. Заболевание имеет несколько клинических разновидностей; болезнь Хенда – Шюллера – Крисчена, наиболее распространенный тип, характеризующийся полиурией, экзофтальмом и костными дефектами черепа; болезнь Леттерера – Зиве – быстрее прогрессирующая форма; эозинофильная гранулема, при которой те же изменения обнаруживаются в одиночных костных очагах. Возможность гистиоцитоза X следует учитывать у всех детей с картиной несахарного диабета. Хотя у 90% больных в конце концов появляются костные изменения (чаще всего в костях черепа), но в течение длительного срока единственным проявлением болезни может быть несахарный диабет. Последний встречается почти у 50% больных с болезнью Хенда–Шюллера – Крисчена. Реже могут наблюдаться отставание в росте из-за дефицита СТГ, гипогонадизм и пангипопитуитаризм. Диагноз устанавливают с помощью биопсии кости или по наличию внутричерепных повреждений. Болезнь, как правило, течет доброкачественно: общая смертность составляет около 15%. Локальные формы заболевания лечатся обычно выскабливанием и облучением костных изменений, тогда как диссеминированные формы могут поддаваться лечению глюкокортикоидами в высоких дозах или химиотерапии с использованием алкилирующих агентов. До настоящего времени не сообщалось о нормализации эндокринных нарушений при таком лечении [13, 14].

## **Травма**

Переломы основания черепа, сопровождающиеся разрывом ножки гипофиза, могут вызывать развитие несахарного диабета и пангипопитуитаризма. Недавно описано 7 больных, находящихся в коматозном состоянии, у которых был снижен в плазме уровень

ТТГ, Т4, ЛГ, ФСГ и тестостерона, причем у 6 из них были выявлены переломы костей черепа с субдуральными гематомами или без них. По выходе из состояния комы уровень тестостерона и Т4 в плазме нормализовался. На результаты, однако, могло повлиять применение больших доз дексаметазона во время комы и отмена стероида при улучшении состояния, что в определенной степени оставляет открытым вопрос о причине эндокринных нарушений [13].

## **Внутренняя гидроцефалия**

Изменения эндокринных функций наблюдались и при внутренней гидроцефалии [15, 16], они варьировали от первичной аменореи, снижения тормозящего эффекта дексаметазона и отсутствия реакции на инсулиновую гипогликемию до пангипопитуитаризма. У некоторых больных уменьшение выраженности гидроцефалии сопровождалось нормализацией эндокринных нарушений.

## **Сосудистая патология**

Сосудистые повреждения в гипоталамусе обусловлены обычно разрывом аневризм передней или задней коммуникантных артерий. Наблюдались как ишемические, так и геморрагические повреждения [17]. Отмечались также микрокровоизлияния в супраоптические и паравентрикулярные ядра. Хотя отсутствуют публикации о результатах исследования секреции вазопрессина у таких больных, у больных с субарахноидальными кровоизлияниями наблюдали нарушение реакции на метопирон и исчезновение суточного ритма секреции кортизола [18].

## **Повреждения, вызванные облучением**

Лучевая терапия по поводу внутричерепных новообразований (глиомы, эпендимомы, медуллобластомы и опухоли гипофиза), а также по поводу рака носоглотки и верхнечелюстных пазух может вызывать появление признаков и симптомов гипопитуитаризма. Интервал между облучением и разви-

тием гормональной недостаточности колеблется от 1 года до 10 лет и более. Наблюдалась задержка роста со снижением реакции СТГ, гипогонадотропным гипогонадизмом и гипотиреозом, причем сохранение у некоторых больных реакции гипотропных гормонов на стимуляцию рилизинг-факторами указывало на то, что местом повреждения являлся гипоталамус. Дети, по-видимому, более чувствительны к облучению, чем взрослые, и критической дозой у них считают примерно 40 Дж/кг [19]. Другие проявления радиационного некроза включают отек соска зрительного нерва, деменцию и локальные неврологические признаки. У некоторых больных наблюдали развитие сарком. До настоящего времени отсутствуют сообщения о том, что общепринятое профилактическое облучение области головы (240 Дж/кг) у детей с нейрорлейкемией вызывает какие-либо изменения неврологических показателей, хотя длительные катамнестические наблюдения за нейроэндокринными функциями проводились лишь в ограниченном числе случаев. Пока нет другого лечения гормональной недостаточности, кроме заместительной терапии.

## **НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ГИПОФИЗА ВСЛЕДСТВИЕ ПАТОЛОГИИ ГИПОТАЛАМУСА**

Дисфункция гипоталамуса может приводить как к количественному, так и к качественному изменению секреции гормонов гипофиза. Ранее опубликованные сообщения об эндокринных нарушениях, связанных с опухолями гипоталамуса [20], относились в

- основном к несахарному диабету и нарушениям функции половых желез (обычно гипогонадизм при повреждении переднего гипоталамуса или преждевременное половое развитие при поражении заднего гипоталамуса или эпифиза). Во многих из этих случаев сохранность гистологии и функции гипофиза не проверялась. Снижение секреции гипотропных гормонов, обусловленное нарушением гипотропных влияний, может имитировать гипопитуитаризм, хотя его выраженность обычно меньше, чем при первичном поражении гипофиза. Однако у больного с бронхогенным раком легких, метастазирующим в прикорневые лимфоузлы и мозг, наблюдали пангипопитуитаризм [21]. При аутопсии был обнаружен измененный гипофиз, но в гипоталамусе присутствовало два небольших очага геморрагического некроза диаметром 2–3 мм, расположенных по обе стороны III желудочка тотчас над срединным возвышением. Усиление секреции гипотропных

гормонов регистрируется главным образом в отношении СТГ, пролактина, кортикотропина (АКТГ) и вазопрессина, причем не всегда удается разграничить эти случаи от первичной патологии гипофиза. По мере выявления закономерностей гипоталамической регуляции функции передней доли гипофиза стало ясно, что эндокринные нарушения могут проявляться не только изменением исходного уровня гормонов, но и нарушением обратной связи, стрессорной секреции или циркадной периодичности (что клинически менее очевидно). Отсюда следует, что нарушение регуляции эндокринных функций со стороны ЦНС может протекать без явных признаков изменения деятельности эндокринной системы. Например, изменения циркадного ритма уровня кортизола в плазме часто наблюдаются у больных с поражением гипоталамуса или лимбической системы (откуда через гипоталамус идут пути, регулирующие секрецию АКТГ), но реже встречаются при поражении других областей ЦНС [22]. У больных с опухолями гипоталамуса часто изменяются реакции на метопирон [23, 24], что указывает на утрату гипоталамического механизма обратной связи, хотя изменение этих реакций не коррелирует с изменениями циркадного ритма.

Далее рассматриваются клинические синдромы, связанные с гипоталамическими нарушениями секреции релизинг- или ингибирующих факторов. Следует подчеркнуть, однако, что во многих из примеров отсутствуют доказательства именно гипоталамической патологии.

## **Тиротропный гормон**

Гипоталамический, или третичный, гипотиреоз представляет собой заболевание, характеризующееся гипотиреозом, низким содержанием ТТГ в плазме и усиленной или запаздывающей реакцией на тиротропин-релизинг гормон (ТРГ). У большинства здоровых лиц пик уровня ТТГ после введения ТРГ регистрируется на 15–30-й минуте [25]. В одной из групп детей, которые, как считали, страдали третичным гипотиреозом, был обнаружен слегка повышенный по сравнению с исходным уровень ТТГ, но реакция на ТРГ оказалась сдвинутой во времени [26]. Гипоталамический гипотиреоз может проявляться как изолированное заболевание, но у детей он чаще сопровождается недостаточностью секреции гонадотропинов, СТГ и/или АКТГ. Частота гипоталамических расстройств как причина гипотиреоза неизвестна, но, вероятно, достаточно низка. У большинства больных отсутствуют признаки нарушений других функций ЦНС.

## Адренокортикотропный гормон

По недостаточно понятным причинам снижение секреции АКТГ вследствие патологических изменений в гипоталамусе или других отделах ЦНС встречается реже, чем снижение секреции других гормонов передней доли гипофиза. Это может быть проявлением изолированного нарушения или сочетаться с нарушением секреции других гормонов передней доли гипофиза (обычно у детей). В силу отсутствия возможности использования кортикотропин-рилизинг фактора нельзя с определенностью разграничить гипофизарный и гипоталамический генез этого заболевания. Однако неизменная реакция гипофизарных гормонов на ЛГ-РГ и ТРГ у детей с идиопатическим гипопитуитаризмом позволяет предполагать гипоталамический генез недостаточности АКТГ.

У больных с различными внутричерепными заболеваниями часто нарушается суточный ритм секреции АКТГ на фоне сохранения ее реакции на тормозящее воздействие; это отражает ранние стадии недостаточности нейроэндокринных регуляторных механизмов. Таким нарушениям не придают большого клинического значения, но нельзя исключить возможности их влияний на поведение.

Этиология болезни Кушинга все еще остается нерешенной проблемой. Можно предположить, что большинство нарушений, наблюдаемых у больных (утрата циркадной периодичности уровня кортикостероидов, отсутствие реакции их уровня в плазме на стресс, отсутствие снижения их уровня под влиянием дексаметазона, нарушение реактивности СТГ и изменения на ЭЭГ во время сна), объясняется функциональными изменениями гипоталамических механизмов регуляции периодичности, чувствительности к стрессу и «порога» подавления секреции стероидов [27]. Встречаются отдельные описания случаев сочетания болезни Кушинга с внутричерепными заболеваниями [28], хотя в настоящее время нельзя исключить при этом эктопической продукции АКТГ. Описан синдром периодической гиперсекреции АКТГ наряду с повышением его содержания в плазме и нечувствительностью к дексаметазону, при котором единственной положительной неврологической находкой было расширение желудочков мозга с атрофией коры [29]. Аналогичные изменения находили при аутопсии у умерших в результате классической болезни Кушинга [30]. В пользу центрально-нервного генеза этого заболевания можно трактовать и реакцию некоторых больных болезнью Кушинга на лечение ципрогептадином (который, как считают, действует через антисеротонинергический меха-

низм) [31], поскольку предполагается, что это вещество влияет на серотонинергические рецепторы гипоталамуса, а не гипофиза. Вполне может быть, что существует не менее двух форм болезни Кушинга, одна из которых развивается вследствие чрезмерной гипоталамической стимуляции, а вторая определяется первичной микроаденомой гипофиза (см. главу 7). Клинически разделить эти две возможные формы в настоящее время невозможно.

## **Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны**

**Гипоталамический гипогонадизм** определяют как нарушение функции гипофиза и половых желез вследствие недостаточности или нарушенной секреции ЛГ-РГ. Это состояние может встречаться при деструкции гипоталамуса или при отсутствии патологических изменений. Его проявления варьируют в зависимости от того, возникают они до начала пубертатного периода или после него.

Препубертатный гипоталамический гипогонадизм обуславливает отсутствие нормального полового созревания, а у девочек — первичную аменорею. У некоторых детей развивается дефицит и других гипофизарных гормонов опять-таки вследствие гипоталамической патологии. Ночные подъемы уровня ЛГ в плазме, появляющиеся в норме в пубертатный период, отсутствуют; клинически это заболевание сходно с препубертатным первичным гипопитуитаризмом.

Характерным симптомом у некоторых мальчиков с препубертатным гипогонадотропным гипогонадизмом является аносмия или гипосмия. Эти симптомы формируют синдром Каллмана или ольфакторно-генитальную дисплазию, которая может сопровождаться другими неврологическими нарушениями, такими, как цветовая слепота и глухота вследствие поражения слухового нерва. Обычно этот синдром имеет наследственную природу [32], хотя описаны и спорадические случаи заболевания. У некоторых больных встречается, кроме того, снижение чувствительности семенников к ЛГ. В некоторых случаях [33] наблюдается гипоплазия гипоталамуса, равно как и гипоплазия области передней комиссуры и обонятельных луковиц. Значение обонятельных стимулов в регуляции полового поведения низших млекопитающих обоего пола и цикличности секреции гонадотропинов у самок хорошо известно, причем имеются данные о роли обонятельных стимулов в регуляции секреции гонадотропинов и у приматов [34] и даже у человека [35].



У таких больных реакция гонадотропинов на однократную инъекцию ЛГ-РГ заметно нарушается или отсутствует, что указывает на недостаточность предшествующей (эндогенной) стимуляции со стороны ЛГ-РГ. Если повторное введение ЛГ-РГ приводит к «выбросу» гонадотропинов, то в конце концов наблюдается нормальная или даже чрезмерная реакция; таким способом можно отличить это состояние от первичного гипопитуитаризма. Лечение в настоящее время заключается в применении половых стероидов для обеспечения развития и сохранения вторичных половых признаков и введении гонадотропинов для обеспечения фертильности. Предварительные результаты применения аналогов ЛГ-РГ обещают, однако, возможность более физиологического подхода к лечению этого состояния в будущем.

**Постпубертатный** гипоталамический гипогонадизм встречается преимущественно у женщин. Обычно он проявляется вторичной аменореей и иногда бесплодием, связанным с ановуляторностью циклов. Широко используемый термин «функциональная», или «психогенная», аменорея означает, по видимому, то же самое состояние. У больных может снизиться уровень эстрогенов; экскреция гонадотропинов с мочой остается в норме, судя по результатам определения с помощью биологического метода; уровень ЛГ и ФСГ в сыворотке оказывается низким по отношению к сниженному уровню эстрадиола [36]. Пульсирующие колебания уровня ЛГ в сыворотке, характерные для здоровых женщин, у большинства больных отсутствуют. После однократной инъекции ЛГ-РГ наблюдается качественно не измененное, но количественно часто превышающее норму увеличение уровня ЛГ и ФСГ в сыворотке. Обычно сохраняется в норме реакция и на введение кломифена. Эти данные свидетельствуют о функциональных нарушениях гипоталамических механизмов секреции рилизинг-фактора. Вторичная аменорея обычно исчезает самопроизвольно.

Сходные физиологические нарушения наблюдаются у женщин с гиперпролактинемией независимо от ее этиологии (т. е. послеродовая, идиопатическая, опухолевая, уремиическая). Данные многочисленных исследований, проведенных у женщин с нефизиологической гиперпролактинемией, свидетельствуют о том, что реакции на кломифен сохраняются, но реакции на эстрадиол исчезают [37], что говорит в пользу избирательного влияния гиперпролактинемии на эффект эстрадиола по механизму положительной обратной связи, замыкающийся в ЦНС. В постменопаузе у женщин с гиперпролактинемией уровень ФСГ и ЛГ повышается, что служит дополнительным доказательством сохранения механизма отрицатель-

ной обратной связи. В настоящее время не ясно, являются ли нарушения в гипоталамусе специфическим следствием гиперпролактинемии или изменения секреции гонадотропинов и пролактина определяются нарушениями нейротрансмиттерных механизмов. У мужчин гиперпролактинемия сопровождается гипогонадизмом различной степени, причем наиболее частыми симптомами являются снижение либидо и потенции.

Аменорея часто сопровождает изменение массы тела (как резкое ее увеличение, так и снижение). Это состояние весьма распространено у балерин и спортсменок и встречается почти в 100% случаев при нервной анорексии.

Гипогонадизм сочетается также с другими заболеваниями, для которых характерны признаки дисфункции ЦНС, причем характер патологии ЦНС и причина гипогонадизма в этих случаях остаются неизвестными. К таким состояниям относятся синдромы Лоренса – Муна, Барде – Бидля и Прадера – Вилли, которые имеют и другие сходные черты, подробнее они рассматриваются в этой главе далее.

Планируемое лечение зависит от характера первичного заболевания и его обратимости, степени гипогонадизма и желания больных иметь детей. По возможности следует пытаться ликвидировать основной патологический процесс. Радикальность и неотложность терапевтических мероприятий должны определяться тяжестью симптоматики. У большинства женщин, не стремящихся к восстановлению менструальной функции и/или беременности, лечение не требуется. Другим женщинам может потребоваться проведение заместительной терапии в связи с симптомами гипоэстрогемии, главным образом нарушением половой жизни из-за снижения секреции влагалищных желез и либидо. У мужчин при снижении уровня эндогенного тестостерона показана заместительная терапия этим гормоном. Подробно лечение гипогонадизма в настоящем разделе не обсуждается.

**Синдром поликистозных яичников** (Штейна – Левенталя) наблюдали у лиц, перенесших в детстве повреждения ЦНС или «энцефалит» [38]. У больных с этим синдромом уровень ЛГ был постоянно высоким, хотя и ниже того, который регистрируется у здоровых женщин во время овуляторного пика в середине цикла. Эти данные напоминают ситуацию, наблюдаемую у андрогенизированных в неонатальном периоде крыс, у которых также развивается поликистоз яичников. Однако поликистозные яичники у крыс, будучи пересаженными здоровым самкам, приобретают нормальное строение, что указывает на обусловленность изменений яичников у неонатально андроген-

низированных крыс внеяичниковыми механизмами. Это привело к предположению о функциональных нарушениях ЦНС у больных с синдромом Штейна –

Левенталя, хотя другие данные позволяют думать о надпочечниковом или яичниковом генезе синдрома. Последний отмечался также при галакторее или гиперпролактинемии [39], но отсутствуют данные, свидетельствующие о причинно-следственных отношениях между этими проявлениями.

## **Гормон роста**

**Дефицит гормона роста** идиопатический (ДГРИ) может быть изолированным или сочетаться с дефицитом других гормонов передней доли гипофиза в виде как семейного, так и спорадического заболевания. ДГРИ является болезнью детского возраста, причем диагноз устанавливается уже в возрасте 2–3 лет. Дефицит СТГ может быть полным (исходный уровень на грани определяемости или неопределим) или частичным (сниженная реакция на провоцирующие стимулы). Пока не будет получен СТГ-рилизинг фактор, отличить гипоталамический генез этого состояния от гипофизарного невозможно. Однако отсутствие нейрорентгенологических изменений турецкого седла и часто наблюдаемая одновременная недостаточность реакции ТТГ, ЛГ и ФСГ на ТРГ и ЛГ-РГ указывают на гипоталамический генез заболевания. В силу доброкачественного течения заболевания гистологические исследования гипофиза или гипоталамуса не проводились.

Предполагается, что это заболевание обуславливается не структурным дефектом гипоталамуса, а нарушением динамики нейротрансмиттеров. Имеется одно сообщение о стимуляции секреции СТГ у детей с ДГРИ пропранололом (анаприлин) [40], свидетельствующее о повышении ингибиторного  $\beta$ -адренергического тонуса при этом заболевании. Однако эти данные не подтверждены другими исследователями.

Дефицит гормона роста идиопатический лечат лишь в препубертатном периоде с помощью СТГ человека. Если ДГРИ сосуществует с гипотиреозом, их следует лечить одновременно. Подробное описание клинической картины, диагностических приемов и терапевтических мероприятий в настоящем разделе не обсуждаются.

**Акромегалия.** Гиперсекреция СТГ и акромегалия в редких случаях наблюдаются при опухолях вентромедиальной области гипоталамуса предположительно вследствие избыточной продукции СТГ-рилизинг фактора либо самой опухолью, либо

здоровой тканью под действием опухоли. Эти данные наряду с данными о сохранении реакции СТГ на опосредуемые ЦНС стимулы (инсулиновая гипогликемия, гипергликемия, аргинин [41]) у многих больных акромегалией, а также недавно полученные сообщения о присутствии СТГ-рилизинг активности во внегипофизарных опухолях, сопровождающихся развитием акромегалии [42, 43], подтверждают представление о том, что у некоторых больных причина образования СТГ-секретирующих опухолей гипофиза кроется в ЦНС, тогда как у других заболевание имеет первичное гипофизарное происхождение. Более подробный анализ этого вопроса приведен в главе 7.

## **Пролактин**

**Идиопатическую гиперпролактинемию** определяют как состояние, характеризующееся повышенным уровнем пролактина при отсутствии видимой патологии гипофиза или ЦНС и любых других явных причин повышения секреции этого гормона (см. табл. 7–10). Уровень пролактина варьирует от чуть превышающего норму (15–20 нг/мл) до 100–200 нг/мл и выше. В настоящее время диагноз должен оставаться предположительным, поскольку нельзя исключить невыявленной микроаденомы гипофиза. Пытаясь провести разграничение между здоровыми лицами, больными идиопатической гиперпролактинемией и больными с опухолями гипофиза, многие авторы изучали динамику секреции пролактина под влиянием некоторых нейрофармакологических средств (L-ДОФА в сочетании с карбидофа, номифензин, циметидин и метоклопрамид) (см. главу 7). Однако предположительный диагноз идиопатической гиперпролактинемии требует с осторожностью интерпретировать результаты этих исследований, пока не будут получены данные достаточно длительного катамнестического наблюдения. В настоящее время нельзя исключить возможность того, что идиопатическая гиперпролактинемия представляет собой раннюю стадию формирования пролактинсекретирующей опухоли.

Исходя из данных наблюдений, согласно которым нейрофармакологические средства, нарушающие дофаминергическую передачу в нервной системе (особенно обладающие нейролептическими свойствами антагонисты дофаминовых рецепторов), повышают секрецию пролактина, причину заболевания усматривают в нарушении динамики нейротрансмиттеров в ЦНС. Однако при хроническом введении нейролептиков уровень пролактина редко превышает 100 нг/мл, причем эти средства действуют не только на ЦНС, но и на гипофиз.

Клинические проявления идиопатической гиперпролактинемии сходны с симптомами других форм гиперпролактинемии и включают галакторею и аменорею. Лечение зависит от субъективных ощущений и намерений каждой отдельной больной. Бромкриптин (обычно 2,5 мг дважды в день) снижает уровень пролактина, ликвидирует галакторею и восстанавливает менструальный цикл и фертильность [44]. Почти у 80% больных менструации восстанавливаются в течение 2 мес после начала лечения. Однако это вещество действует непродолжительно и гиперпролактинемия возобновляется уже через 48 ч после его отмены. Наиболее важным местом приложения действия бромкриптина является гипофиз, где он связывается дофаминовыми рецепторами. Бромкриптин может действовать также на тубероинфундибулярный тракт гипоталамуса, который принимает участие в ингибиторной регуляции секреции пролактина. Пока не известно, нормализует ли длительное лечение бромкриптином секреторную динамику пролактина.

Галакторея может встречаться также в отсутствие менструальных нарушений и на фоне нормального уровня пролактина: в таких случаях ее относят на счет повышенной чувствительности к эндогенному пролактину, возможно вследствие увеличения количества или сродства пролактиновых рецепторов в молочных железах. Подавление секреции пролактина бромкриптином, как правило, устраняет галакторею и в этих случаях. Подобно этому, у некоторых женщин с нормопролактинемической аменореей лечение бромкриптином восстанавливает менструальный цикл; предполагается, что причиной этого состояния служит повышение чувствительности ЦНС к действию пролактина на эффект эстрогенов по механизму обратной связи.

## **Вазопрессин (антидиуретический гормон)**

Несахарный диабет подробно рассматривается в следующей главе. Этот раздел посвящен состояниям так называемой церебральной гипонатриемии и гипернатриемии, обусловленным либо органическими повреждениями ЦНС, либо лекарственной терапией.

**Гипонатриемия.** Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ) встречается не только при эктопической продукции АДГ раковыми опухолями, но и при различных патологических состояниях, вовлекающих в процесс как ЦНС, так и периферическую нервную систему [45]. К ним относятся раковые метастазы в мозг, первичные опухоли го-

ловного мозга, переломы основания черепа, пароксизмальные церебральные дизритмии, инфаркт мозга, субарахноидальное кровоизлияние, менингит, энцефалит и острая интермиттирующая порфирия. Во всех описаниях случаев соблюдены критерии диагноза неадекватной секреции АДГ: гипонатриемия, потеря натрия через почки, сохранение в норме функции почек, гипофиза, щитовидной и надпочечных желез, неспособность экскретировать разведенную мочу после водной нагрузки, резистентность к корригирующему действию гипертонического солевого раствора и обратимость изменений под влиянием ограничения потребления жидкости. В некоторых случаях низкий уровень натрия в сыворотке сопровождается мозговыми симптомами и изменениями на ЭЭГ, которые исчезают после ликвидации гипонатриемии. У других больных клинические проявления в большинстве случаев можно объяснить основным органическим заболеванием.

Повышенная экскреция натрия является, по-видимому, следствием увеличения внеклеточного объема жидкости, обусловленного неадекватной секрецией АДГ, что в свою очередь может подавлять секрецию альдостерона. В плазме больных с этим синдромом обнаружено повышенное содержание иммунореактивного

АДГ. По-видимому, у разных больных симптоматика определяется разными механизмами (перенастройка осморорецепторов, постоянное «истечение» АДГ, периферическая резистентность, случайные «вспышки» секреции АДГ) [46]. Сользадерживающие гормоны могут нормализовать отрицательный баланс натрия, но не корригируют дилуционные нарушения, которые с большим успехом поддаются лечению ограничением потребления жидкости.

Некоторые гипогликемизирующие и противоопухолевые препараты вызывают гипонатриемия. К первым относятся хлорпропамид, толбутамид (бутамид) и реже бигуаниды. К противоопухолевым средствам относятся винкристин и циклофосфамид (циклофосфан). Гипонатриемия могут вызывать также карбамазепин (тегретол), амитриптилин (элавил), тиоридазин (мелларил) и клофибрейт. Если гипогликемизирующие средства усиливают действие АДГ на почечные каналцы и, кроме того, вероятно, несколько стимулируют секрецию АДГ, то винкристин, как установлено на крысах, обладает непосредственным нейротоксическим действием на нейрогипофиз, в результате чего усиливается выделение АДГ. Клофибрейт, по-видимому, также высвобождает эндогенный АДГ [47].

**Гипернатриемия.** Встречаются многочисленные сообщения о гипернатриемии у больных с внутричерепными повреждениями, особенно при тяжелых расстройствах сознания или коме. Гипернатриемия является результатом введения концентрированных растворов или нарушения нормального потребления жидкости. Однако описаны и другие случаи, когда гипернатриемия и гиперосмолярность встречались у больных, находящихся в полном сознании [48]. В таких случаях функция почек сохраняется, потребление жидкости достаточно (1–2 л/сут или больше), полидипсия или жалобы на жажду отсутствуют, усиленное потребление жидкости не полностью корригирует гиперосмолярность и гипернатриемию, реакция АДГ на осмотические стимулы нарушается и иногда развивается недостаточность передней доли гипофиза и ожирение. Сочетание всех этих признаков, по-видимому, объясняется нарушением гипоталамической регуляции жажды и секреции АДГ. Имеются некоторые указания на то, что секреция АДГ при этом расстройстве регулируется не осмоляльностью плазмы, а в основном изменениями эффективного объема циркулирующей крови. Следует отметить, что нервные центры, модулирующие потребление воды, а также продукцию и секрецию АДГ, располагаются в переднем гипоталамусе близко друг к другу. В эксперименте разрушение вентромедиального гипоталамуса вызывает сходный синдром, включающий адипсию, дегидратацию, гипернатриемию и ожирение наряду с нестабильностью терморегуляции. Можно ожидать, что описанные нарушения у человека определяются повреждениями указанных областей. Этот синдром наблюдали при гистиоцитозе, краниофарингиомах, глиомах зрительного нерва, воспалительных процессах неясной этиологии, разрыве аневризм и герминомах эпифиза. Малая эффективность лечения гипернатриемии с помощью потребления больших количеств жидкости указывает на необходимость специфической терапии, направленной по возможности на основное заболевание.

## **ВНЕГИПОФИЗАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ**

Патология гипоталамуса приводит к нарушению многих функций организма, не опосредуемых гормонами гипофиза. К ним относятся острая и хроническая нервная регуляция метаболизма терморегуляция, поведение, сон и большое число процессов, регулируемых автономной нервной системой, в том числе деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, гемопозитической и пищеварительной систем. В настоящем разделе рассматривается в основном регуляция метаболизма и температуры; другие аспекты проблемы выхо-

дят за рамки задач раздела и анализируются в других работах [1].

## **Острые нарушения нейрорегуляции обмена веществ**

Гипоталамус представляет собой область интеграции компонентов автономной нервной системы, участвующих в регуляции углеводного и липидного обмена. Соответствующие эффекты опосредуются прямыми нервными связями с островками поджелудочной железы, печенью, жировой тканью и желудочно-кишечным трактом, а также секрецией катехоламинов, мозговым слоем надпочечников [3]. Острые изменения этой регуляторной системы чаще всего наблюдаются в состоянии стресса, приводящего к активации симпатической нервной системы. Так, в условиях гипотермии, общей анестезии, травмы, сепсиса и ожогов у больных могут развиваться гипергликемия, гиперглюкагонемия и/или изменение секреции инсулина [49–52]. В большинстве случаев эти нарушения не создают значительных клинических проблем, и после выхода организма из стресса метаболический гомеостаз восстанавливается. Однако у больных с тяжелыми ожогами или сепсисом, когда стресс продолжается в течение длительного времени, постоянная и неподдаваемая гиперглюкагонемия, обуславливающая усиление глюконеогенеза, служит одним из этиологических факторов резкого повышения катаболизма, который может создавать угрозу для жизни [49, 53]. В таких условиях трудно добиться снижения повышенной симпатической активности, хотя это может быть наиболее важным для снижения катаболизма и повышения выживаемости больных.

«Стрессорный диабет», наблюдаемый при тех же клинических состояниях, может быть вызван различными факторами. В условиях повышенной секреции кортизола, глюкагона, катехоламинов и СТГ, приводящих к нарушению секреции и действия инсулина, может впервые проявиться истинный сахарный диабет. Однако у многих лиц выраженная гипергликемия может быть достаточно далека от истинного сахарного диабета. Синдром, который удовлетворяет общепринятым критериям бескетозной гипергликемии, сопровождающейся комой или без нее, можно наблюдать при тяжелых повреждениях черепа, тромбозе мозговых сосудов, энцефалите и тепловом ударе; он является клиническим эквивалентом феномена, вызываемого у животных стимуляцией вентромедиального гипоталамуса. Тяжесть и длительность гипергликемии могут служить прогностическим признаком в отношении выживания по-



сле повреждений головы [54]. Возможность ликвидации гипергликемии с помощью блокады периферических  $\alpha$ -адренорецепторов, что показано на экспериментальной модели, остается недостаточно изученной, хотя имеются предварительные указания на эффективность такого подхода [55].

Гипогликемия лишь в редких случаях может быть отнесена на счет поражения гипоталамуса [56]. Ее наблюдали при субдуральном кровоизлиянии, но локализация повреждения, определяющего нарушение регуляции уровня сахара в крови, остается неизвестной.

## **Хронические нарушения нейрорегуляции обмена веществ**

Регуляция калорического гомеостаза, определяющего сохранение массы тела, является в основном функцией вентромедиального и вентролатерального гипоталамуса, хотя значительная роль принадлежит и посылкам из внегипоталамических структур, в особенности из лимбической системы и конечного мозга. Опыты со стимуляцией и повреждением отдельных участков гипоталамуса у животных позволили надежно установить локализацию центра насыщения в вентромедиальной области и пищевого центра в вентролатеральной области, хотя по вопросу о том, что играет основную роль: тела специфических нейронов в ядре или аксоны, проходящие через эту область, — все еще имеются разногласия. Сигналы, активирующие формы поведения, характерные для чувства голода и насыщения, также неизвестны. Прежняя гипотеза о роли глюкозы в опосредовании этих сигналов в настоящее время оставлена и, по современным представлениям, большее значение имеет сигнал, отражающий периферические запасы жира в организме, хотя точную природу его еще предстоит выяснить. Присутствие как инсулина, так и его рецепторов в ЦНС делает возможным участие этого гормона в опосредовании такой связи, но убедительные доказательства пока отсутствуют. Механизм развития ожирения сложен, и в нем принимают участие повышенное потребление пищи, сниженная физическая активность и опосредуемые автономной нервной системой влияния на поджелудочную железу, печень, мозговой слой надпочечников и жировую ткань. Подробный анализ регуляции потребления пищи и роли гипоталамуса в регуляции обмена веществ приведен в одной из последующих глав, а также в недавно опубликованных обзорах [3, 57].

Разрушение вентромедиального гипоталамуса обуславливает развитие синдрома ожирения, тогда как повреждение вентролатерального гипоталамуса приводит к анорексии и

исхуданию. Последнее встречается реже, так как для этого требуется двустороннее повреждение, а возникающая одновременно утрата других важных гомеостатических механизмов обычно делает эту патологию несовместимой с длительным выживанием.

Лишь у небольшого процента больных чрезмерное ожирение или истощение можно отнести на счет определенных анатомических дефектов гипоталамуса. Однако невозможность разграничения клинических и биохимических проявлений ожирения или истощения у больных с патологией гипоталамуса и без нее подтверждает гипотезу, согласно которой «функциональные» расстройства калорического баланса (т. е. «эссенциальное» ожирение и/или нервная анорексия) определяются какими-то пока не выясненными нарушениями функции гипоталамуса.

**Гипоталамическое ожирение.** Разрушение вентромедиального гипоталамуса развивающейся опухолью, при травме, сосудистых кризах, псевдоопухолью головного мозга, при энцефалите или инфильтративных заболеваниях (лейкоз или гистиоцитоз X) сопровождается ожирением [58]. Гиперфагия и увеличение массы тела продолжают до тех пор, пока не уменьшается время потребления пищи. Хотя некоторые авторы обращают внимание на тенденцию к накоплению жира в центральных частях тела при гипоталамическом ожирении, то же самое можно наблюдать у лиц с выраженным ожирением при отсутствии определяемой патологии гипоталамуса. Предполагается, что при гипоталамическом ожирении гиперинсулинемия более выражена, чем при других формах тучности [58], но число обследованных больных слишком мало, чтобы можно было сделать окончательный вывод. Между больными с гипоталамическим и «эссенциальным» ожирением не найдено различий в отношении потребления кислорода соотношение жиров, белков и углеводов в организме или метаболизма жировой ткани. Увеличение массы жировой ткани при гипоталамическом ожирении обусловлено в основном гипертрофией, а не гиперплазией адипоцитов. Обычно весьма выражена инсулинорезистентность, и у некоторых больных диагностирован диабет. Секреция СТГ всегда нарушается, как и при других формах ожирения. Изменения функции половых желез и полового поведения, колеблющиеся от бесплодия или снижения либидо до истинного гипогонадизма, при тяжелом ожирении весьма распространены. У некоторых больных эти изменения, по-видимому, вторичны, так как исчезают после уменьшения массы тела, но у других они сохраняются и обу-

словлены, вероятно, одновременным поражением участков гипоталамуса, контролирующих секрецию ЛГ-РГ.

Некоторые хорошо известные синдромы, сопровождающиеся ожирением, подтверждают представление о первичном гипоталамическом генезе его (табл. 8-2). Многие из них отличаются се-

Таблица 8-2. Синдромы, сопровождающиеся гипоталамическим ожирением

Синдром	Клинические проявления	Этиология
Бабинско-го—Фрелиха	Ожирение и гипогонадизм	Краниофарингиома или другая опухоль, распространяющаяся на вентромедиальный гипоталамус и срединное возвышение
Клейне — Левина	Эпизодическая гиперосмия, гиперфагия, гиперактивность в бодрствующем состоянии, гиперсексуальность	У некоторых больных предшествующая вирусная инфекция. Заболевание наблюдается главным образом у мальчиков-подростков. В возрасте старше 20 лет обычно исчезает. Гистологические исследования не проводились. Возможное пароксизмальное поражение лимбической

Синдром	Клинические проявления	Этиология
		системы или гипоталамуса
Лоренса — Муна	Пигментная дегенерация сетчатки, умственная отсталость, спастическая параплегия, гипогонадизм, ожирение	Аутосомно-доминантное наследование; не наблюдалось ни макро-, ни микроскопических повреждений гипоталамуса
.Барде — Бидля	Пигментная ретинопатия, умственная отсталость, полидактилия, гипогонадизм, ожирение	Анатомических повреждений не наблюдалось
- Альстрема — Хальгрена	Пигментная ретинопатия, гипогонадизм, глухота, ожирение, диабет	Анатомические повреждения не наблюдались
-Эдвардса и др.	Пигментная ретинопатия, гипогонадизм, гинекомастия, умственная отсталость, глухота, ожирение, диабет	Аутосомно-рецессивное наследование. Гистологические исследования не проводились
Прадера — Вилли	Гипогонадизм, диабет, низкорослость, ожирение, нарушение толерантности к температурным воздействиям,	Анатомические повреждения не наблюдались

Синдром	Клинические проявления	Этиология
	утрата суточных ритмов	

Источники: адаптировано из публикации McKusick [59], Edwards и соавт. [60]. Plum, Van Uitert [i]. мейным распространением, хотя способ наследования может варьировать. Они сопровождаются признаками и других гипоталамических нарушений (гипогонадизм, нарушение толерантности к температурным воздействиям, утрата суточных ритмов), кроме того, наблюдаются и внегипоталамические нарушения (глухота, пигментная ретинопатия, задержка умственного развития). Специфические патологические механизмы ожирения при большинстве из этих синдромов неизвестны. Однако генетическое изменение чувствительности хеморецепторных клеток в гипоталамусе могло бы приводить к изменению сигналов насыщения или голода и нарушениям функции автономной нервной системы обуславливающим повышение липогенеза.

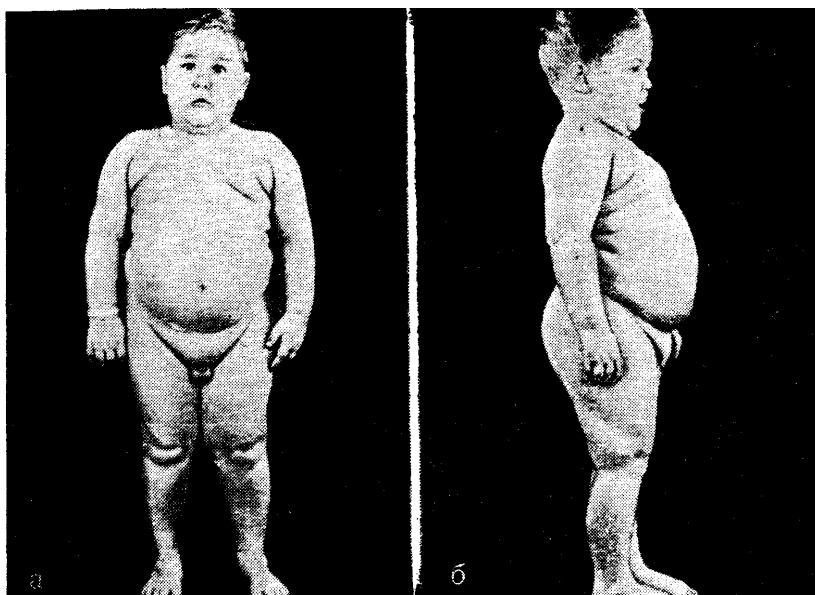


Рис. 8—1. Мальчик в возрасте 3 лет с гиперфагическим ожирением вследствие острой лимфоцитарной инфильтрации гипоталамуса. Введение в спинномозговой канал метотрексата вызвало ремиссию со снижением аппетита и потерей почти всего избытка жировой ткани. В период последующего рецидива гиперфагия и ожирение возобновились.

Лечение гипоталамического ожирения в большинстве случаев оказывается безуспешным. У детей с нейролейкемией и гипоталамическими инфильтратами (рис. 8–1) ремиссия основного заболевания под действием химиотерапевтических средств приводит к исчезновению гиперфагии и нормализации массы тела, что свидетельствует об интактности наиболее важных в этом отношении гипоталамических структур. Однако после истинного разрушения отдельных зон гипоталамуса функциональные нарушения становятся необратимыми. Терапевтические мероприятия при патологическом ожирении, описанные в одной из последних глав, составляют в настоящее время единственную альтернативу.

**Диэнцефальный синдром у детей.** Описано приблизительно 70 детей с синдромом истощения и гиперкинезии, у которых иногда отмечается большой размер кистей и стоп; синдром связан с инвазирующими опухолями (обычно глиомы), исходящими из перекрестка зрительных нервов или переднего гипоталамуса и остающимися к моменту появления симптомов в пределах передней и туберальной области [61]. Многие дети оживлены и веселы, тогда как другие могут быть раздражительными, они сохраняют хороший аппетит и имеют нормальный рост. Лишь очень немногие больные подвергались достаточному эндокринно-метаболическому обследованию, хотя у некоторых отмечалось отсутствие циркадных колебаний уровня кортизола в плазме, отсутствие реакции на метопирон и повышение уровня СТГ наряду с парадоксальными реакциями его на гипер- и гипогликемию. Большинство детей умирают в течение первых 2 лет вследствие истощения и сопровождающих его осложнений.

У нескольких детей, переживших 2-летний возраст, болезнь часто претерпевает резкую трансформацию. Аппетит увеличивается, истощение исчезает и дети становятся крайне тучными [62]. На смену прежней эйфории и гиперактивности обычно приходит раздражительность и даже приступы ярости. Прогноз для жизни становится более благоприятным, но неизвестно, связано это с изменением метаболизма или с особенностями роста опухоли [63].

Неясно, почему разрушение незрелого гипоталамуса вызывает симптомы, отличающиеся от таковых у детей более старшего возраста и у взрослых. Однако имеются экспериментальные данные, указывающие на то, что функция вентромедиального ядра, контролирующего потребление пищи, до прекращения грудного вскармливания не играет существенной

роли. В связи с этим повреждение нефункционирующего вентромедиального гипоталамуса могло бы вызывать сравнительно скудную симптоматику, а преобладать должны были бы эффекты гипофункции вентролатерального отдела. По мере созревания отсутствие вентромедиального гипоталамуса должно было бы приобретать все большее клиническое значение и ведущим симптомом должно было бы становиться ожирение.

**Нервная анорексия.** Нервная анорексия известна уже более 300 лет как заболевание, проявляющееся преимущественно уменьшением массы тела, аменореей и поведенческими нарушениями, наблюдаемыми почти исключительно у молодых женщин. Его считают результатом психических, эндокринно-метаболических нарушений или сочетания того и другого [64]. В прошлом этот диагноз ставился очень широко многим женщинам с аменореей и исхуданием, что порождало значительные трудности в оценке истинных клинических особенностей заболевания и эффективности его лечения. В настоящее время большинство врачей считают, что при постановке диагноза необходимо учитывать и отклонения в психике. Болезнь характеризуется рядом существенных особенностей.

1. Заболевание начинается в возрасте моложе 25 лет, чаще всего в интервале между 14 и 19 годами. Оно может встречаться и у юношей, по это наблюдается крайне редко (менее чем в 5% случаев).

2. Диагноз оправдан лишь при значительном уменьшении массы тела (не менее 25% от исходной).

3. У больных искажается отношение к еде и возникает неправильное представление об идеальной массе тела, что заставляет их терпеть голод, не поддаваясь на увещания и угрозы. Больные отрицают факт заболевания и не осознают своих пищевых потребностей. Они как бы получают удовольствие от исхудания и отказываются принимать пищу. Они считают красивой крайнюю худобу и уделяют особое внимание хранению или обработке пищи. Истинная анорексия проявляется лишь в поздние стадии заболевания. Наиболее тяжелыми нарушениями пищевого поведения, наблюдающимися у 50% больных, являются булемия (избыточное потребление пищи) и рвота. Для больных этой группы особенно характерны гипогликемия и аритмии.

4. Практически у всех больных женщин наступает аменорея, и у 25% больных она предшествует значительному уменьшению массы тела.

5. Для диагноза крайне важно исключить другие соматические и психические заболевания. К дополнительным при-

знакам относятся брадикардия, гипотензия, гипотермия, запоры, нарушение терморегуляции, оволосение, гиперкаротинемия, обуславливающая желтизну ладонных поверхностей кисти, иногда нерезко выраженный несахарный диабет и в тяжелых случаях отек нижних частей тела.

Для определения характера эндокринных нарушений у больных с нервной анорексией были проведены многочисленные исследования. Аменорея связана со снижением уровня эстрадиола, прогестерона, ЛГ и ФСГ, а у зрелых женщин утрачивается пульсирующий характер секреции ЛГ (рис. 8-2). Такая «регрессия» секреции ЛГ в направлении к наблюдаемой в раннем препубертатном периоде весьма характерна для этого заболевания. Реакцию гонадотропинов на ЛГ-РГ и даже овуляцию можно восстановить путем ежедневных инфузий ЛГ-РГ, что указывает на снижение секреции эндогенного рилизинг-гормона.

Уровень СТГ остается в пределах нормы или иногда повышен, особенно при тяжелом нарушении питания, причем часто наблюдается парадоксальное повышение его в ответ на введение глюкозы. У некоторых больных секреция СТГ стимулируется ТРГ. Уровень ТТГ также сохраняется в пределах нормы, хотя его реакция на ТРГ часто запаздывает. Содержание Т4 обычно не изменяется, но концентрация Т3 нередко снижена, а реверсивного Тд — повышена. Уровень кортизола в плазме, как правило, повышен, а суточные колебания его у 50% больных отсутствуют. Реакция на инсулиновую гипогликемию, однако, сохраняется. Экскреция 17-КС снижается, что отражает низкую секрецию дегидроэпиандростерона и сульфата дегидроэпиандростерона. Нарушения секреции пролактина не описаны.

У больных с нервной анорексией при резком охлаждении или перегревании не возникает дрожи или других реакций, направлен-



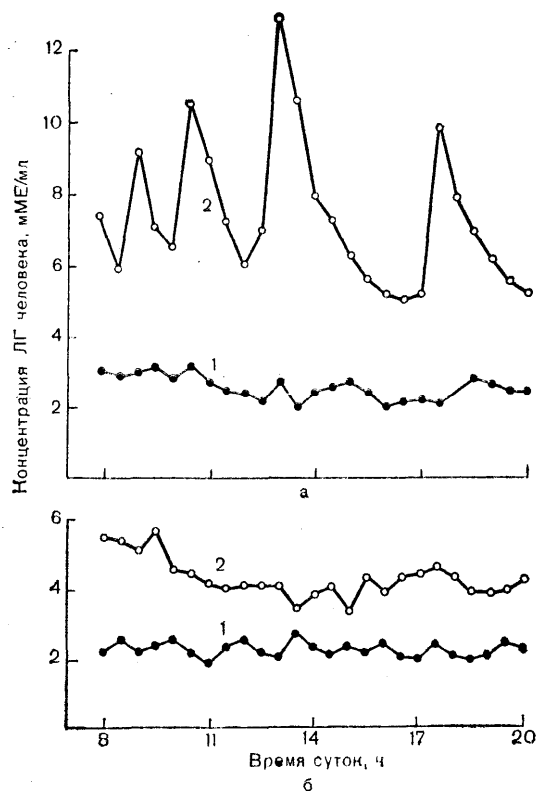


Рис. 8—2. Прекращение эпизодической секреции ЛГ при «нервной» анорексии. У больной при первом исследовании (а) в период, когда ее масса тела была на 26% меньше исходной (1), отсутствовали «вспышки» секреции Л Г. После восстановления массы тела до уровня, всего на 8% меньше исходного (2), эпизодическая секреция ЛГ возобновилась. У 1/3 больных (б) отсутствие эпизодической секреции ЛГ и аменорея сохраняются, несмотря на то же (1) или даже большее (2) восстановление массы тела (Frohman L. A., Casper L., неопубликованные наблюдения). ных на сохранение исходной температуры тела. У 1/3 больных нарушается способность концентрировать мочу при ограничении приема жидкости, что восстанавливается при введении АДГ и указывает тем самым на частичный несахарный диабет.

Нарушения секреции гонадотропинов, запаздывающая реакция ТТГ на ТРГ и изменения секреции СТГ и кортизола свидетельствуют о гипоталамическом дефекте. Нормализация секреции гормонов гипофиза после успешного лечения заболевания подтверждает представление о том, что нарушения в области гипоталамуса является вторичным по отношению к уменьшению массы тела. Однако сохранение аменореи у многих даже после полной нормализации массы тела и нарушения реакции Л Г плазмы на стимуляцию кломифеном указывают на

роль еще какого-то фактора, помимо недостаточности питания [65].

Вопросы лечения нервной анорексии во многом выходят за рамки задач этой главы и недавно подробно рассматривались в другой работе [64]. Основной подход заключается в восстановлении адекватного питания наряду с соответствующими психотерапевтическими мероприятиями. Во многих случаях эффективной оказывалось соблюдение диеты (жидкая пища, в начале лечения содержащая 1200–1500 ккал в день с увеличением через неделю до 3000 ккал в день). Следует настаивать на приеме твердой пищи для обеспечения полноценности диеты. Пробовали применять многие психофармакологические средства (например, ципрогептадин, нейролептики, L-ДОФА, антидепрессанты), но ограниченная эффективность и значительные побочные эффекты, по-видимому, не оправдывают их использования.

В настоящее время прогноз в отношении ликвидации кахексии и кратковременного увеличения массы тела более благоприятен, чем был в прошлом. Смертность от последствий голодания (обычно из-за снижения сопротивляемости к инфекции) составляет 5% или меньше [65]. У большинства больных удается восстановить массу тела не менее чем до 90% от исходной, однако примерно лишь у 40% больных масса тела сохраняется постоянной и нормализуются овуляторные циклы. Еще у 25% больных поддержание массы тела сопряжено с меньшими трудностями, но у них очень часто сохраняется аменорея. В том же проценте случаев происходит рецидив исхудания, появляются симптомы тяжелой депрессии и сохраняется аменорея.

## **Нарушения терморегуляции**

Терморегуляция представляет собой интегральную функцию гипоталамуса, в осуществлении которой участвуют терморорецепторы и рецепторы пирогенов преоптической области и переднего гипоталамуса, посылки от рецепторов, расположенных в других отделах ЦНС и на периферии, а также нетемпературные факторы, в том числе уровень бодрствования, суточные ритмы и стадия менструального цикла. Окончательная установочная точка зависит не от локальной температуры в каком-либо определенном участке, а от сочетания множественных влияний. Регулируемые гипоталамусом механизмы теплоотдачи и теплообразования заключаются в эмоциональном восприятии температурного дискомфорта, определяющем поведенческие реакции, направленные на изменение

условий окружающей среды, и физиологические реакции, в том числе автономные (сосудистый тонус, потоотделение, одышка), эндокринные (ТТГ) и активация симпатической нервной системы. Физиологические реакции приводят к изменению скорости обменных процессов и утилизации запасенных энергетических веществ, являющихся основным источником термогенеза при длительном воздействии холода. Серотонин стимулирует терморцепторы, норадреналин оказывает на них тормозное влияние, а холинергические механизмы, по-видимому, осуществляют связь между термочувствительными и термоэффекторными нейронами. Фармакология и физиология терморегуляции подробно рассматриваются в других работах [66, 67].

Повреждения гипоталамуса у человека могут вызывать гипо-или гипертермию за счет нарушения механизмов теплопродукции или теплоотдачи или изменения установочной точки [1]. Последнее приводит к изменению температуры тела независимо от температуры окружающей среды, тогда как изменения теплопродукции или теплоотдачи требуют того, чтобы окружающая температура была ниже или выше температуры тела соответственно. Постоянная гипотермия редко, но все же может встречаться при повреждениях переднего гипоталамуса, являясь следствием либо хронического сдвига установочной точки, либо нарушения механизмов теплообразования. Наблюдались также пароксизмальная гипотермия или приступы снижения температуры тела, причем у некоторых больных был диагностирован несахарный диабет. Часто у них обнаруживают агенезию мозолистого тела.

Постоянная гипертермия, обусловленная поражением нейронов, встречается только как самоограничивающийся процесс: обычно после краниотомии, травмы или кровоизлияния в передний гипоталамус или III желудочек. У таких больных нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы оказываются непропорционально малыми. Гипоталамическая гипертермия продолжается не более 2 нед после острого воздействия. Пароксизмальная гипертермия – редкое состояние, проявляющееся приступами потрясающего озноба, лихорадки и иногда другими автономными изменениями. Этот диагноз можно ставить только при исключении других причин перемежающейся лихорадки. Анатомические данные о локализации нарушения в таких случаях весьма ограничены. Наиболее частым нейрогенным нарушением терморегуляции у человека является относительная пойкилотермия (колебания температуры тела в пределах более 2 °С, совпадающие с изменениями окружающей температуры). Пойкилотермия обуславливается утратой функ-

ции конечных эффекторных путей в заднем гипоталамусе и среднем мозге и определяет уровень температурного дискомфорта, регуляцию поведения и деятельность автономных эффекторных механизмов. Больные с пойкилотермией не осознают нарушения температурного баланса и не обнаруживают признаков дискомфорта при температурных воздействиях. Поскольку окружающая температура обычно ниже температуры тела, у большинства больных отмечается гипотермия. В основе этого расстройства должны лежать двусторонние нарушения. Умеренная функциональная пойкилотермия отмечается у новорожденных и в старческом возрасте, а также у больных с нервной анорексией.

## **ПОРАЖЕНИЕ ДРУГИХ ОБЛАСТЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

### **ЗАБОЛЕВАНИЯ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Патология шишковидной железы, вызывающая эндокринные нарушения, включает гипоплазию или аплазию – редкое состояние, часто сопровождающееся преждевременным половым созреванием, а также опухоли эпифиза. Опухоли эпифиза, составляющие менее 1 % от всех внутричерепных новообразований, делятся на три типа: пинеаломы–паренхиматозные опухоли, составляющие 20% от новообразований эпифиза, глиальные опухоли, составляющие 25%, и герминомы, на долю которых приходятся все остальные случаи. Герминомы называют также эктопическими пинеаломами (если они располагаются вне эпифиза) или тератомами [68]. Они образуются из зародышевых половых клеток, которые в норме мигрируют из желточного мешка в половой гребешок, но могут иметь и необычную локализацию, в том числе в средостении и по средней линии паравентрикулярных областей гипоталамуса. Эти новообразования обнаруживают гистологическое и функциональное сходство с опухолями из половых клеток яичников или семенников. Опухоли этого типа инфильтрируют III желудочек и дно гипоталамуса и сопровождаются характерной триадой признаков: атрофией зрительного нерва, несхарным диабетом и гипогонадизмом. Рост опухоли может приводить также к сдавлению водопровода мозга, вызывая внутреннюю гидроцефалию с характерными для нее головными болями, рвотой, отеком соска зрительного нерва и нарушением соз-

нения. Могут наблюдаться также синдром Парино (сочетанный паралич взора вверх) вследствие давления на верхние бугорки и нарушение походки вследствие давления на мозжечок или ствол мозга. К менее частым проявлениям относятся нарушения терморегуляции, гиперфагия или анорексия, обусловленные нарушением функциональной целостности гипоталамуса. В редких случаях опухоли распространяются на турецкое седло, имитируя первичное новообразование гипофиза. Некоторые тератомы могут трансформироваться в краниофарингиомы и секретировать в СМЖ хорионический гонадотропин.

Начиная с первого сообщения о преждевременном половом созревании у мальчика с опухолью эпифиза [69], связь этих явлений вызывает значительный интерес, но при объективном взгляде можно заключить, что лишь небольшой процент таких опухолей вызывает преждевременное половое созревание [70, 71]. Как правило, оно наблюдается только при опухолях, которые распространяются далеко за пределы области эпифиза, и причиной эндокринных нарушений, по всей вероятности, является деструкция других областей мозга, которые в препубертатном периоде оказывают тоническое тормозное действие на секрецию ЛГ-РГ и гонадотропинов. Непаренхиматозные опухоли эпифиза чаще сопровождаются преждевременным половым созреванием, чем паренхиматозные [72], и на этом основании считают, что деструкция эпифиза опухолью приводит к прекращению секреции какого-то продукта (вероятно, мелатонина, аргининвазотоцина или какого-то другого фактора), который в норме тормозит начало полового созревания. Имеются также указания на эндокринную функцию, по крайней мере некоторых опухолей эпифиза, и продукция ими антигонадотропного фактора могла бы явиться одним из объяснений часто наблюдаемой задержки полового созревания. Предварительные данные, однако, не содержат указаний на повышение уровня мелатонина в крови у больных с пинеаломами. Хотя для решения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования, вполне можно допустить существование множественных механизмов нарушения половой функции у больных с опухолями эпифиза.

К моменту появления клинической симптоматики и установления диагноза большинство опухолей эпифиза оказываются уже иноперабельными. Для уточнения характера поражения ткани может потребоваться краниотомия, если опухоль принадлежит к типу гермином, с успехом применяется лучевая терапия.

## ПСЕВДООПУХОЛЬ МОЗГА

Этот синдром, известный также под названием доброкачественной внутричерепной гипертензии, характеризуется головной болью, отеком соска зрительного нерва и повышением внутричерепного давления в отсутствие очаговых повреждений ЦНС или обструктивной гидроцефалии. В большинстве случаев болезнь развивается идиопатически, причем в 90% случаев — у тучных женщин [74]. Начало заболевания обычно острое, и у 35% больных появляется головная боль или нарушения зрения такие, как внезапная потеря или затуманивание зрения или диплопия. Могут отмечаться также сонливость и гиперфагия. Спонтанное излечение встречается в 25% случаев. В остальных случаях заболевание излечивается либо лишь после повторных спинномозговых пункций, либо после применения их в сочетании с кортикостероидной терапией.

У небольшого процента больных наблюдали связь этого заболевания с обструкцией венозных синусов, интоксикацией витамином А, железодефицитной анемией, отменой стероидной терапии, аддисоновой болезнью, беременностью или приемом контрацептивов. В некоторых случаях, особенно при длительном существовании симптомов, отмечалось увеличение турецкого седла с признаками «пустого» седла. Результаты эндокринологических исследований, включающих определение исходного уровня пролактина, СТГ, ЛГ и ФСГ, а также реакции кортизола и СТГ на инсулиновую гипогликемию, циркадных колебаний, концентрации кортикостероидов и реакции кортизола на метопирон, оказались в пределах нормы, хотя в одном из исследований было отмечено изменение реакции на метопирон, нормализовавшейся во время ремиссии [75].

## ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ГИГАНТИЗМ

Это заболевание детского возраста характеризуется ускорением роста (хотя конечный рост обычно не превышает нормальных границ), увеличением костного возраста, отсутствием изменений турецкого седла и непрогрессирующей умственной отсталостью [76]. При пневмоэнцефалографии обнаруживают расширение желудочков без признаков очаговых поражений ЦНС. Результаты определения исходной функции желез внутренней секреции остаются в пределах нормы; не наблюдается повышения уровня СТГ в плазме, хотя исследования его секреции на протяжении суток не проводились. Описаны также варианты этого состояния, связанные с липоди-

строфией, пигментацией, гипертрихозом, гепатоспленомегалией, повышением экскреции 17-КС и 17-кетогенных стероидов, нарушением толерантности к глюкозе, гиперлипидемией и в одном случае с повышением инсулиноподобной активности плазмы [77]. Церебральный гигантизм в этих случаях отличается, вероятно, и от гигантизма, наблюдаемого при нейрофиброматозе (с вовлечением в процесс гипоталамуса) [78], при котором описана парадоксальная гиперсекреция СТГ [79, 80].

## **ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА**

В гипоталамусе больных хореей Гентингтона наблюдают патологические изменения [81, 82]. Некоторые авторы причиной заболевания считают нарушение метаболизма дофаминергических веществ [83], другие же не подтверждают этой точки зрения [84]. Проведен ряд исследований исходного и стимулированного уровней СТГ и пролактина. Было выявлено повышение исходной концентрации пролактина и снижение его реакции на бромкриптин, L-ДОФА/карбидофа и хлорпромазин (аминазин) [85, 86], хотя в одной из работ сообщалось о снижении исходного уровня пролактина [87]. Концентрация СТГ в плазме была в пределах нормы или повышалась [88, 89], тогда как реакция на бромкриптин [86] и L-ДОФА [90] усиливалась. Реакция СТГ на инсулиновую гипогликемию появляется раньше, чем у здоровых лиц [89], и не подавляется приемом глюкозы внутрь [88, 91]. Поскольку у здоровых лиц, дофаминергическая стимуляция повышает секрецию СТГ и тормозит секрецию пролактина, эти данные можно интерпретировать как указание либо на повышение, либо на снижение дофаминергических влияний при хорее Гентингтона. Однако, как и при других патологических процессах, изменением может оказаться состояние самих рецепторов (например, у больных акромегалией после введения L-ДОФА наблюдается снижение уровня СТГ); поэтому обоснованная интерпретация этих данных с нейроэндокринологической точки зрения невозможна.

## ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

## ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Легко убедиться, что поведенческие нарушения сопровождают практически все эндокринные заболевания. В этом разделе рассматриваются эндокринные корреляты психических болезней. В последнее время значительное внимание уделяется нарушению метаболизма нейротрансмиттеров при различных психических заболеваниях. Известно, что нейротрансмиттеры принимают участие в регуляции высвобождения гипотропных рилизинг-факторов, действуя тем самым прямо или опосредованно на секрецию гормонов гипофиза. Взаимосвязи между постулируемыми нарушениями в метаболизме нейротрансмиттеров, психическими заболеваниями и эндокринными нарушениями до сих пор не ясны. Являются ли два последних феномена независимыми переменными, реагирующими на изменение концентрации нейротрансмиттеров, или само изменение поведения вызывает эндокринные нарушения? Многие широко применяемые в психиатрии лекарственные средства обладают эндокринными эффектами, например, вызывают галакторею, изменяют метаболизм кортикостероидов за счет индукции определенных ферментов или модулируют функцию половых и щитовидной желез. Давно известно, что морфин, влияет на эндокринную систему; недавно обнаруженные эндогенные опиаты точно так же действуют на секрецию гормонов гипофиза. Описана стимуляция секреции вазопрессина, СТГ и пролактина под их влиянием.

Наиболее подробно изученными из психических состояний являются депрессия и маниакально-депрессивный психоз. Результаты многих наблюдений отчасти зависят от изучаемого вида депрессии. По-видимому, нет разногласий в том, что при депрессии сохраняется циркадный ритм секреции кортикостероидов. Однако при этом у больных секретировается больше кортизола, на протяжении суток возникает больше эпизодов его секреции и эти эпизоды занимают большее время, чем в норме. При выздоровлении уровень и эпизодическая секреция гормона нормализуются [92]. У больных, находящихся в состоянии депрессии, увеличивается как скорость продукции кортизола, так и скорость его метаболического клиренса. У них отмечается большая, чем в норме, резистентность к тормозному влиянию дексаметазона [93], также нормализующаяся после успешного лечения. Реакция кортикостероидов на инсулиновую гипогликемию обычно не



меняется, хотя в некоторых случаях отмечается ослабление ее.

Очевидно, что депрессия сопровождается многими эндокринными нарушениями, характерными для болезни Кушинга. Предполагается, что депрессивное состояние является состоянием «стресса», что и приводит к выраженной активации системы ЦНС–гипофиз–надпочечники. Поскольку психические отклонения могут наблюдаться и при болезни Кушинга, иногда возникают затруднения в дифференциальной диагностике. Однако у больных с депрессией отсутствуют внешние признаки гиперкортицизма (например, ожирение, полнокровие лица или стрии) и, как уже отмечалось, неизменная циркадная периодичность изменений концентрации кортикостероидов, равно как и неизменная реакция кортикостероидов на инсулиновую гипогликемию, должна исключать ошибки дифференциальной диагностики.

При обследовании больных с маниакально-депрессивными циклами обнаруживают снижение секреции надпочечниковых стероидов в периоды маниакальности и повышение ее в периоды депрессии [94]. В маниакальной стадии циркадная периодичность изменения уровня кортикостероидов в плазме не отличается от нормы. Однако эти данные получены при редком отборе проб крови, учитывая резкие нарушения сна в маниакальной стадии, можно ожидать, что при соблюдении необходимых условий исследования будут обнаружены изменения циркадного ритма.

## **ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ДЕПРИВАЦИЯ**

Синдром эмоциональной депривации с отставанием в росте (психосоциальная карликовость) характеризуется низкорослостью, неизменными размерами турецкого седла и клиническими признаками, свойственными гипопитуитаризму (особенно снижение уровня СТГ как в исходном состоянии, так и в ответ на инсулиновую гипогликемию, а также снижение исходной экскреции кортикостероидов и их реакции на метапирон [95]). В анамнезе у детей с этим расстройством отмечают очень неблагоприятные условия жизни. При удалении ребенка из неблагоприятной обстановки симптоматика быстро исчезает с одновременной нормализацией секреции СТГ. Предполагают, что одним из причинных факторов при данном синдроме является чрезмерное усиление  $\beta$ -адренергических тормозных эффектов. В литературе есть сообщение о нормализации секреции СТГ с помощью острого введения пропранолола (анаприлин) [40].

## Глава 9. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Г. Л. РОБЕРТСОН (G. L. ROBERTSON)

### ГОРМОНЫ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

#### АНАТОМИЯ

Нейрогипофиз представляет собой удлинненное выпячивание вентрального гипоталамуса, непосредственно контактирующее с задней и дистальной частью аденогипофиза [1]. У взрослых мужчин и женщин масса нейрогипофиза составляет приблизительно 100 мг, и его можно разделить на две части, соединенные короткой ножкой, проходящей сквозь диафрагму турецкого седла. Верхнюю часть называют по-разному: воронкой или срединным возвышением, а нижнюю — инфундибулярным отростком или *pars nervosa*. Обе части снабжаются кровью из ветвей верхней и нижней гипофизарных артерий, отходящих от задней коммуникантной и внутрикавернозной части внутренних сонных артерий. В *pars nervosa* артериолы распадаются на местные капиллярные сети, которые дренируются непосредственно в яремную вену через венозные синусы (турецкого седла, кавернозные и боковые). В воронке первичные капиллярные сети сливаются в другую си-

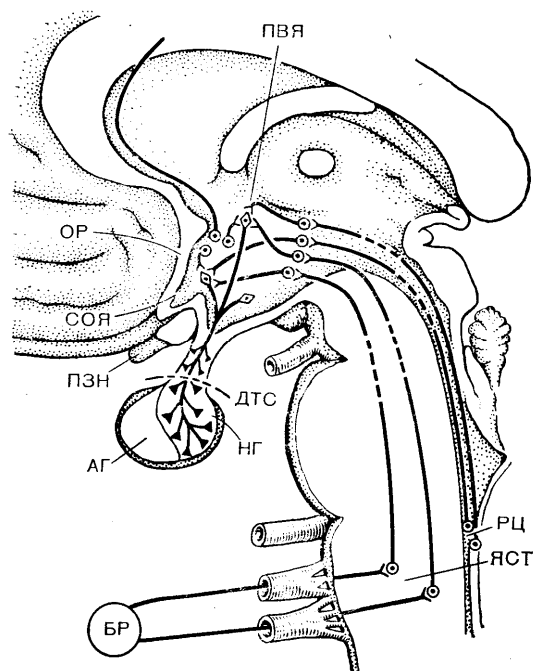


Рис. 9–1. Нейрогипофиз и его основные нервные связи.

НГ — нейрогипофиз; АГ — аденогипофиз; ДТС — диафрагма турецкого седла; ПЗН — перекрест зрительных нервов; СОЯ — супраоптическое ядро; ПВЯ — паравентрикулярное ядро ОР — осморцептор; БР — волюм- и барорецептор ЯСТ — ядро солитарного тракта; РЦ — рвотный центр.

стему — воротные вены, которые перед впадением в системную циркуляцию перфузируют аденогипофиз.

Под микроскопом нейрогипофиз выглядит как густо переплетенная сеть капилляров, питуицитов и безмякотных нервных волокон, содержащих большое число электронно-плотных гранул. Эти нейросекреторные нейроны берут начало главным образом в крупноклеточных ядрах супраоптической и паравентрикулярной областей гипоталамуса [2]. Большинство аксонов направляется отсюда вентрально и каудально и оканчивается луковицеобразными расширениями на капиллярных сетях, пронизывающих все части нейрогипофиза, в том числе ножку и воронку (рис. 9-1). Последняя служит местом окончания и других нейросекреторных нейронов, влияющих на переднюю долю гипофиза, путем высвобождения стимулирующих или тормозящих факторов в воротные вены. Играют ли аналогичную роль нейрогипофизарные нейроны воронки — неизвестно. Существует и особый еще меньший отдел нейрогипофиза, который проецируется на III и, вероятно, боковые желудочки мозга [1, 3]. По-видимому, из него секрет, выделяется непосредственно в СМЖ, но окончательно его функция не установлена [4].

## **ХИМИЯ**

Единственно известными гормонами, секретлируемыми нейрогипофизом взрослого человека, являются вазопрессин и окситоцин. Их структура впервые была расшифрована du Vigneaud с сотр. более 20 лет назад [5]. Каждый из этих гормонов представляет собой нонапептид, состоящий из шестичленного кольца, замкнутого дисульфидным мостиком, и трехчленной концевой части, терминальная карбоксильная группа в которой амидирована (рис. 9-2). Вазопрессин отличается от окситоцина только присутствием фенилаланина на месте изолейцина в кольце и аргинина на месте лейцина в концевой части молекулы. Эти два гормона обнаружены у всех млекопитающих, за исключением подотряда Suina, у некоторых видов которого образуется вариант вазопрессина, содержащий в 8-й позиции лизин вместо аргинина [6]. Окситоцин обнаружен также у многих видов птиц, пресмыкающихся, амфибий и костистых рыб. Однако вместо вазо-

прессина гипофиз позвоночных, не относящихся к классу млекопитающих, содержит аргининвазотоцин. Его структура отличается от структуры вазопрессина только присутствием в 3-й позиции изолейцина, а биологические эффекты обоих соединений одинаковы. Поскольку вазотоцин — это единственный нонапептидный гормон, находимый у некоторых филлюмов древних позвоночных, его считают предшественником, из которого в процессе эволюции вследствие мутации и удвоения генов образовались окситоцин и вазопрессин.

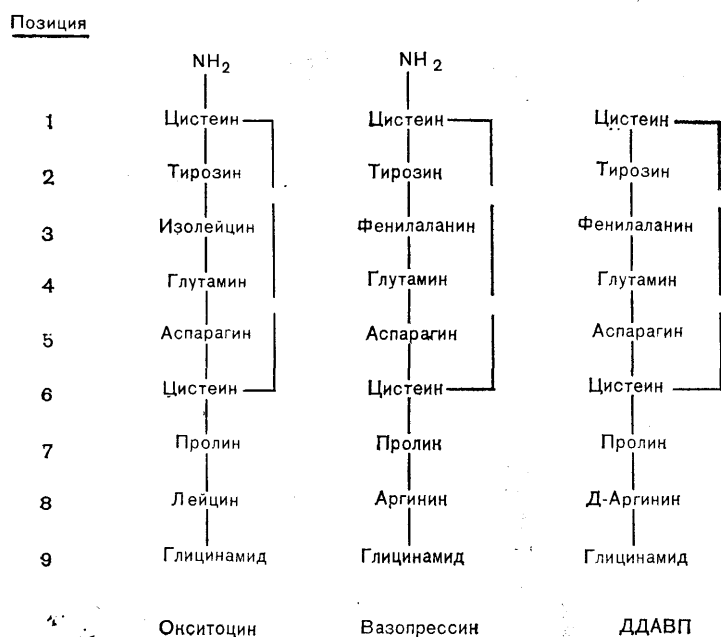


Рис. 9—2. Аминокислотная последовательность окситоцина, вазопрессина и синтетического аналога— 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина (ДДАВП).

Синтез большого числа структурных аналогов вазопрессина и окситоцина позволил точнее выяснить зависимость между их конформацией и биологической активностью [7]. Хотя изменение почти любой части молекулы может сказываться на трехмерной структуре и биологической активности, наиболее важными для узнавания и связывания гормона его рецептором считают боковые цепи в 3, 4, 7 и 8-й позиции, тогда как замещения в 5-й позиции влияют на собственную активность молекулы. При замене в 8-й позиции L-аргинина на D-аргинин отношение антидиуретического эффекта вазопрессина к его прессорной активности резко увеличивается. Эта модификация наряду с удалением терминальной аминокислотной группы цистеина образует 1-дезамино-8-D-аргинин-

вазопрессин (ДДАВП) (см. рис. 9–2) – клинически применяемый аналог, обладающий более длительной и сильной антидиуретической активностью [8].

Вазопрессин и окситоцин откладываются в нейрогипофизе в виде нерастворимых комплексов с белками-носителями, получившими название нейрофизинов. Acher и сотр. [9] впервые отделили эти нейрофизины от активных гормонов более 20 лет назад. Однако лишь недавно удалось получить отдельные нейрофизины в достаточно чистом виде, чтобы определить их физикохимические свойства [10]. У человека и большинства млекопитающих иммунологически и хроматографически выделены нейрофизины двух основных типов. Один из них находится исключительно в гранулах, содержащих окситоцин, а второй – только в гранулах, содержащих вазопрессин. Оба представляют собой, по-видимому, одноцепочечные полипептиды с исходной молекулярной массой примерно 10000, но в концентрированных растворах легко образуют димеры и тетрамеры. Нейрофизин каждого типа одинаково хорошо связывает окситоцин и вазопрессин. Это свидетельствует о том, что специфические связи с гормонами, обнаруживаемые *in vivo*, обусловлены анатомической компартиментализацией. Оптимум pH для связывания гормонов с нейрофизинным составом составляет 5, 2–5, 8, а  $K$ –приблизительно  $2 \cdot 10^5$ . Такие параметры обеспечивают полную диссоциацию комплекса нейрофизин – гормон в плазме. Частично определена аминокислотная последовательность ряда нейрофизинов, причем выявлена значительная внутренняя гомология той части молекулы, которую считают местом связывания гормонов.

## БИОСИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ

Вазопрессин и окситоцин синтезируются в клеточном теле супраоптических и паравентрикулярных ядер, упаковываются в гранулы с соответствующими нейрофизинами и транспортируются по аксонам к их конечным расширениям, где и хранятся до своего высвобождения [2, 11]. Хотя каждый гормон продуцируется особой популяцией нейронов [12], механизмы биосинтеза того и другого, по-видимому, одинаковы. Включение аминокислот в вазопрессин требует участия рибосом и проходит, вероятно, через-этап синтеза макромолекулярного предшественника или прогормона, который в процессе транспорта расщепляется с образованием активного нонапептида [11]. Синтез гормонов как механически, так и анатомически тесно связан, по-видимому, с синтезом соответствующего нейрофизина. Так, крысы линии Brattleboro с

наследственным отсутствием способности к синтезу вазопрессина лишены также соответствующего нейрофизина [12]. И наоборот, многие злокачественные опухоли, которые в процессе дедифференцировки приобретают способность к синтезу вазопрессина и/или окситоцина, содержат и соответствующие нейрофизины [13]. Скорость синтеза гормонов увеличивается под действием стимулов, усиливающих их секрецию, таких, как дегидратация. Однако по крайней мере у крыс эта компенсаторная реакция развивается лишь постепенно и часто выражена не в той степени, чтобы полностью компенсировать повышенную скорость секреции. Запасы вазопрессина в нейрогипофизе при хронической стимуляции его секреции, что наблюдается в условиях длительного воздержания от питья, обычно резко истощаются.

Процесс упаковки гормона со своим нейрофизинном в гранулы и транспорта их по аксону выяснен не полностью. Гранулы окружены мембраной и у некоторых видов животных образуются, по-видимому, из пластинчатого комплекса в перикарионе. Транспорт может осуществляться с помощью особого феномена аксонального тока, наблюдаемого в других нервных структурах, или какого-то более быстрого механизма с участием микротрубочек.

Секреция гормона и связанного с ним нейрофизина осуществляется, очевидно, с помощью зависимого от кальция процесса экзоцитоза, аналогичного описанному для других нейросекреторных систем [14]. Согласно этой точке зрения, процесс «запускается» распространением по нейрону электрического импульса, который вызывает деполяризацию клеточной мембраны, приток кальция, слияние секреторных гранул с мембраной и выталкивание их содержимого.

## **РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ**

Известно, что на секрецию вазопрессина влияют многие факторы [15–17]. Наиболее важным из них в физиологических условиях является, вероятно, осмотическое давление жидких сред организма. Влияние этого фактора на секрецию вазопрессина опосредуется осморецептором, расположенным в переднем гипоталамусе вблизи, но отдельно от супраоптических и паравентрикулярных, ядер [18] (см. рис. 9–1). Функциональные свойства осморецептора напоминают таковые дискретного или «установочного» рецептора (рис. 9–3). Когда осмоляльность плазмы удерживается ниже определенного минимума или пороговой величины, содержание вазопрессина в ней постоянно находится на минимальном или неопределен-

мом уровне. Если осмоляльность превышает этот порог, то уровень вазопрессина в плазме круто повышается прямо пропорционально ее осмоляльности. Наклон линии, отражающей

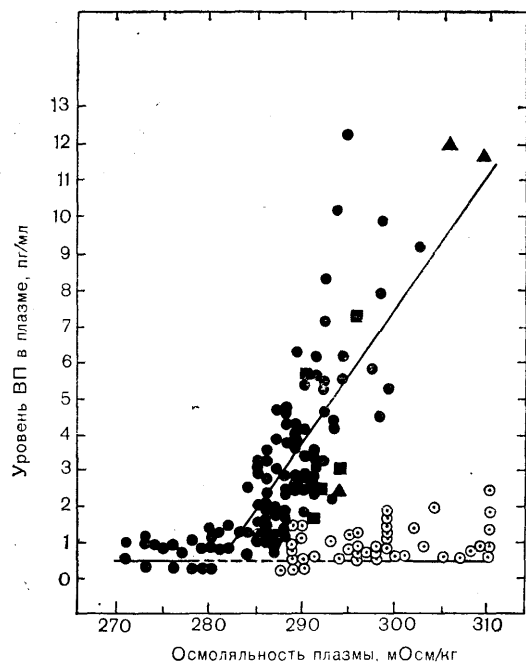


Рис. 9—3. Зависимость содержания вазопрессина (ВП) в плазме от ее осмоляльности у здорового взрослого человека и больного с полиурией различной этиологии (перепечатано с разрешения из публикации Robertson и соавт. [18]).

Черные кружки — здоровые лица (25 человек) черные квадраты — 2 больных первичной полидипсией; черные треугольники — 2 больных нефрогенным несахарным диабетом; кружки с точкой — 8 больных гипофизарным несахарным диабетом.

связь этих двух переменных, указывает на чрезвычайную чувствительность системы осморегуляции. Он свидетельствует о том, что изменения осмоляльности плазмы в среднем на 1 % достаточно, чтобы вызвать существенные сдвиги в секреции вазопрессина.

Система осморегуляции способна реагировать не только чутко, но и весьма точно [18]. При обследовании некоторых взрослых лиц в тщательно контролируемых условиях положения тела и физической активности уровень вазопрессина в плазме и ее осмоляльность почти всегда обнаруживают тесную корреляцию. Сравнительно широкий разброс, который характеризует зависимость между уровнем вазопрессина в плазме и ее осмоляльностью в популяции здоровых взрослых лиц (см., рис. 9—3), обусловлен в основном индивидуальными

ми особенностями настройки и чувствительности системы. Причины таких индивидуальных различий осморегуляторной функции во многом не известны. На «установочную» точку осморцептора влияют гемодинамические параметры (см. ниже), но нормальные колебания объема или давления крови, вероятно, не столь велики, чтобы на их счет можно было отнести различие в порогах, варьирующих от 270 до 290 мосмоль/кг. Некоторое увеличение чувствительности системы может быть связано с возрастом, но опять-таки возрастной фактор не единственный, поскольку даже у молодых лиц чувствительность может различаться в 5 раз. Роль пола и/или половых гормонов неизвестна. В одном из исследований не было найдено разницы в осморегуляторной функции между мужчинами и нормально менструирующими женщинами, тогда как в другом у женщин и получавших эстрогены мужчин чувствительность системы оказалась более высокой [16].

Осморецептор неодинаково чувствителен к различным растворенным в плазме веществам [15, 16, 18]. Натрий и его анионы, в норме определяющие более 95% общего осмотического давления плазмы, наиболее сильные из известных веществ, стимулирующих секрецию вазопрессина. Весьма эффективны и некоторые сахара, такие, как маннитол и сахароза, по крайней мере при внутривенном введении. В отношении этих веществ, таким образом, механизм регуляции обладает свойствами истинного осморцептора. С другой стороны, повышение осмоляльности плазмы за счет мочевины или глюкозы практически не стимулирует секрецию вазопрессина. Все еще не известно, каким образом и почему осморцептор столь эффективно различает разные виды растворенных в плазме веществ. Согласно современным представлениям, сигналом, стимулирующим осморцептор, служит снижение содержания внутриклеточной жидкости под действием осмотических сил. Если эта гипотеза верна, то способность данного растворенного вещества стимулировать секрецию вазопрессина должна была бы находиться в обратной зависимости от скорости, с которой оно попадает из плазмы в осморцептор [15]. В течение длительного времени считали, что эта скорость проникновения определяется проницаемостью мембраны клеток самого осморцептора, но недавно проведенные исследования указывают на важную роль и гематоэнцефалического барьера [19].

Какова бы ни была функциональная или анатомическая основа специфичности осморцептора, она имеет важное практическое значение, так как ограничивает диагностическую ценность номограмм (см. рис. 9-3) теми клиническими



ситуациями, в которых уровень мочевины и глюкозы в плазме находится в пределах нормы. Это означает также, что ни осмоляльность плазмы, ни концентрация в ней натрия порознь не может служить универсальной точкой отсчета при оценке осморегуляции секреции вазопрессина. Пока не будет проверена способность других присутствующих в плазме растворенных веществ (глицерин, ацетон или аминокислоты) влиять на секрецию вазопрессина, наиболее надежным подходом как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях должно быть определение осмоляльности плазмы и концентрации в ней натрия.

На секрецию вазопрессина могут влиять также изменения объема или давления крови. Эти гемодинамические влияния опосредуются в основном афферентными волокнами, идущими от барорецепторов предсердий и дуги аорты и достигающими ствола мозга в составе блуждающего и языкоглоточного нервов (см. рис. 9—1). Точная локализация, число и характер связей, которыми эти сигналы передаются в нейрогипофиз, неизвестны, но в них, вероятно, принимают участие первичные синапсы в ядре солитарного тракта продолговатого мозга с вторичными проекциями на ядра медиодорсальной области заднего гипоталамуса [20].

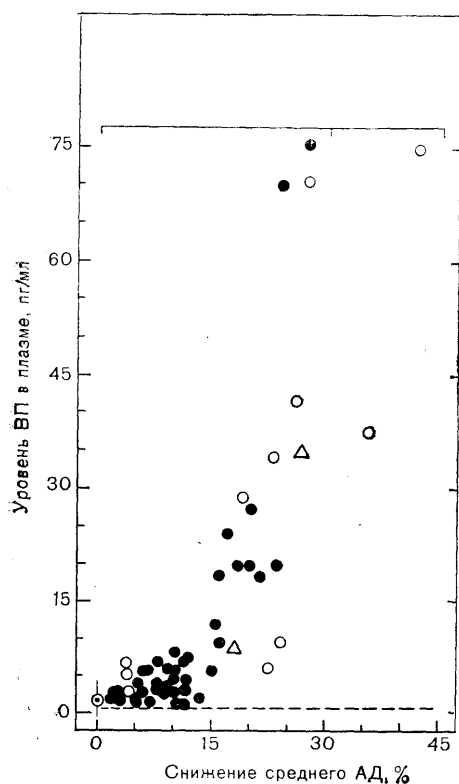


Рис. 9—4. Зависимость уровня вазопрессина в плазме от процента снижения артериального давления (АД) у здоровых

взрослых лиц и больных с идиопатической постуральной гипотензией. У здоровых взрослых лиц АД снижали с помощью инфузии триметафана (арфонада) [21] или ортостаза сразу же после кровопускания [22].

Светлые кружки — ортостаз после кровопускания; черные кружки — инфузия триметафана: светлые треугольники — идиопатическая ортостатическая гипотензия.

Здесь сигналы, по-видимому, интегрируются и в составе дорсального продольного пучка достигают нейросекреторных нейронов переднего гипоталамуса.

Функциональные свойства этой гемодинамической системы регуляции представлены зависимостью между уровнем вазопрессина в плазме и изменениями артериального давления (рис. 9-4). У здоровых взрослых лиц резкое снижение артериального давления любым из нескольких способов приводило к повышению уровня вазопрессина в плазме на величину, примерно соответствующую степени достигаемой гипотензии. В отличие от того что наблюдается в системе осморегуляции, эта зависимость между стимулом и реакцией носит отчетливый двухфазный или криволинейный характер. Так, хотя эпизоды умеренно тяжелой гипотензии почти всегда сопровождаются очень значительным повышением уровня вазопрессина в плазме, снижение артериального давления даже на 10% обычно не оказывает такого эффекта. Регуляция секреции вазопрессина у человека изменением объема крови изучена недостаточно, но разные данные, полученные при обследовании человека и в эксперименте у животных, единогласно указывают на то, что регулируемые объемом механизмы реагируют двухфазным, или криволинейным образом, точно так же, как барорегуляторная система [16]. Так, кровопускание в количестве 500 мл, или примерно 7% от общего объема крови, никогда не приводит к изменению уровня вазопрессина в плазме у здоровых взрослых лиц, находящихся в положении лежа. Вертикальное положение, при котором центральный или эффективный объем крови уменьшается на 8-15%, обычно вызывает 2-3-кратное повышение содержания вазопрессина в плазме. Сочетание кровопускания с ортостазом, которое обычно снижает центральный объем крови настолько, что это сопровождается некоторым снижением артериального давления, почти всегда увеличивается уровень вазопрессина в плазме в 2-3 раза. Относительно малая чувствительность секреции вазопрессина к небольшим колебаниям общего объема крови отчетливо отличается от очень высокой эффективности осмотических стимулов (рис. 9-5). Эту разницу необ-

ходимо учитывать при анализе регуляции водного баланса и интерпретации результатов ряда широко применяемых диагностических проб на секрецию вазопрессина.

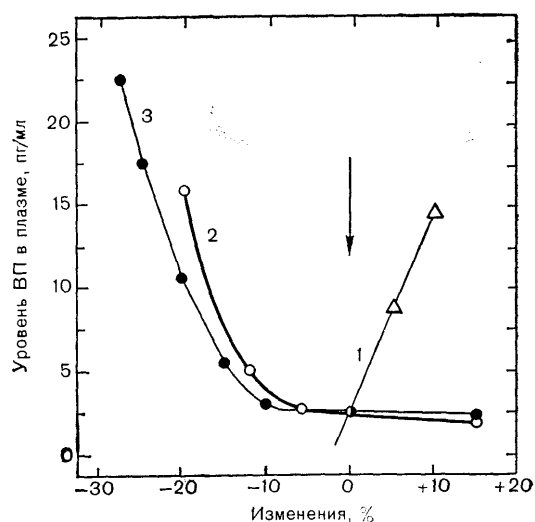


Рис. 9—5. Схематическое изображение зависимости стимул—реакция в отношении уровня вазопрессина (ВП) в плазме и процента изменения осмолальности плазмы (1) общего объема крови (2) и артериального давления (3) у здоровых взрослых лиц. У экспериментальных животных получены в принципе такие же, но более детализированные кривые в отношении всех трех стимулов [15].

Стрелкой указаны исходные показатели.

Изменения объема или давления крови достаточно значительные, чтобы сказаться на секреции вазопрессина, не обязательно ограничивают влияние осморегуляторной системы [16, 18]. Их эффект, по-видимому, сводится лишь к изменению «настройки» этой системы, что увеличивает или снижает действие данного осмотического стимула (рис. 9—6). Так, даже в условиях значительной гиповолемии и/или гипотензии уровень вазопрессина в плазме все еще может снижаться или повышаться при соответствующих изменениях осмолальности плазмы. Этот вид взаимодействия между осмотическими и гемодинамическими стимулами может иметь важные физиологические и патофизиологические последствия. Он свидетельствует также о том, что эти две системы регуляции, хотя и различаются по локализации и функции, но в конце концов

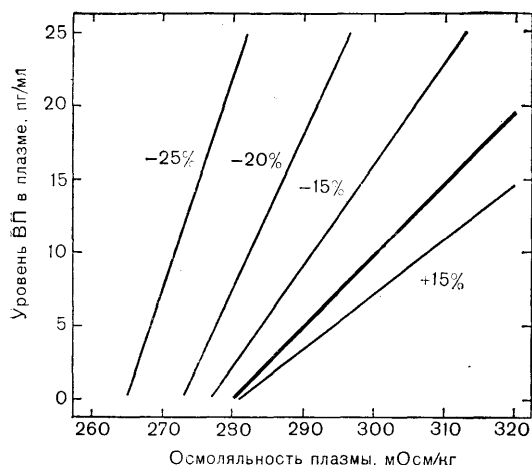


Рис. 9—6. Схематическое изображение зависимости между уровнем вазопрессина (ВП) в плазме и ее осмоляльностью в условиях различного объема крови и/или давления. Жирная линия — нормоволемическое и нормотензивное состояние. Цифры со знаком «минус» указывают на процент снижения, а со знаком «плюс» — процент повышения объема и давления крови. замыкаются на одной и той же популяции нейросекреторных нейронов. Как и где происходит такая интеграция — совершенно неизвестно, но, вероятно, в ее осуществлении участвует один или несколько интернейронов, связывающих осморцептор с нейросекреторными клетками [18].

Секрецию вазопрессина могут стимулировать и разнообразные факторы, не связанные с осмотическим давлением или гемодинамикой. Одним из наиболее действенных факторов, по крайней мере у человека, является тошнота [16]. Путь опосредования этого эффекта не полностью ясен, но, вероятно, включает хеморецепторную триггерную зону в *area postrema* продолговатого мозга (см. рис. 9—1). Он может активироваться различными веществами и процедурами (апоморфин, никотин, алкоголь и рвотный позыв). Их эффект на секрецию вазопрессина проявляется немедленно и крайне интенсивен. Даже при преходящей тошноте, не сопровождающейся рвотой или изменениями артериального давления, нередко можно наблюдать повышение уровня вазопрессина в 100–1000 раз. Предварительное введение флуфеназина (фторфеназин), галоперидола или прометазина (дипразин) [23] в дозах, достаточных для предотвращения тошноты, полностью снимает реакцию вазопрессина. У грызунов, конституционально не способных к рвоте, резко снижена и реакция вазопрессина на апоморфин и другие рвотные стимулы.

Менее эффективным, но столь же постоянным стимулом секреции вазопрессина, является острая гипогликемия [15,

24]. Рецепторы и пути, опосредующие этот эффект, неизвестны, но, по-видимому, отличаются от таковых для осмотических, гемодинамических и рвотных воздействий [25]. Чувствительность этой реакции оценена не точно, но, вероятно, аналогична таковой в отношении гормонов передней доли гипофиза. Снижение уровня глюкозы в плазме натошак на 50% у здоровых взрослых лиц, как правило, повышает содержание вазопрессина в плазме в 2–4 раза, а у крыс – даже в 10 раз. Величина реакции может зависеть также от скорости снижения уровня глюкозы в плазме, поскольку, несмотря на сохранение гипогликемии в течение 1 ч и более, уровень вазопрессина обычно быстро нормализуется. Фактором, «запускающим» секрецию вазопрессина, может быть внутриклеточное содержание глюкозы или одного из ее метаболитов, так как 2-дезоксиглюкоза также является мощным стимулом секреции этого гормона [26, 27].

К регуляции секреции вазопрессина причастна и система ренин – ангиотензин [17, 18, 28]. Ангиотензин, вероятно, действует на одну или несколько областей в ЦНС, поскольку он оказывается наиболее эффективным при инъекции непосредственно в желудочки мозга или мозговые артерии. Уровень ренина и/или ангиотензина в плазме, необходимый для стимуляции секреции вазопрессина, не установлен, но, вероятно, достаточно высок. Практически во всех опубликованных до сих пор работах ангиотензин вводили в дозах, повышающих давление, но тем не менее уровень вазопрессина в плазме повышался лишь в 2–4 раза. Неизвестно, активируется ли когда-либо эндогенная система ренин–ангиотензин в такой степени, чтобы это могло стимулировать секрецию вазопрессина. Та же неопределенность существует в отношении изоренинов, обнаруженных в мозге и СМЖ.

Давно считают, что неспецифический стресс, вызываемый такими факторами, как боль, эмоции или физическая нагрузка, усиливает секрецию вазопрессина [29]. Однако не было показано, опосредуется ли этот эффект особым путем или он является следствием какого-то вторичного стимула, например гипотензии и/или тошноты, которые могут обуславливаться вазовагальным рефлексом на боль или сильную эмоцию. По крайней мере у крыс разнообразные стрессоры, активирующие гипофизарно-надпочечниковую систему, не влияют на уровень вазопрессина в плазме, если они в то же время не снижают артериального давления [16]. Неизвестно, обладают ли животные других видов большей чувствительностью к повреждающим факторам как таковым. Резкое повышение уровня вазопрессина, вызываемое манипуляциями на брюшной по-

лости у человека и собак, находящихся под наркозом, считают результатом раздражения ноцицептивных путей [30, 31], но столь же вероятным объяснением могло бы служить опосредование этого эффекта рвотным рефлексом [16]. Решение этих вопросов важно для понимания регуляции секреции вазопрессина особенно у больных с неадекватной секрецией его в сочетании с тяжелыми болевыми ощущениями.

Секреция вазопрессина изменяется и под действием различных лекарственных средств и гормонов (табл. 9–1) [17, 32]. Многие стимуляторы, например изопротеренол (изадрин), никотин и апоморфин, действуют, вероятно (по крайней мере отчасти), через снижение артериального давления и/или тошноту [16, 17, 23]. Другие, например гистамин, брадикинин, простагландины,  $\beta$ -эндорфин, большие дозы морфина и внутривенное введение цикло-

**Таблица 9–1. Лекарственные вещества и гормоны, влияющие на секрецию и эффект вазопрессина**

- I. Влияние на секрецию А. Стимулирующее
  1. Ацетилхолин
  2. Никотин
  3. Апоморфин
  4. Морфин (высокие дозы)
  5. Адреналин
  6. Изопротеренол (изадрин)
  7. Гистамин
  8. Брадикинин
  9. Простагландины
  10. бета-Эндорфин
  11. Циклофосфамид (циклофосфан) внутривенно
  12. Винкристин
  13. Инсулин
  14. 2-Дезоксиглюкоза
  15. Ангиотензин 16; Хлорпропамид? 17. Клофибрейт?
  18. Карбамазепин?
- Б. Тормозное
  1. Алкоголь
  2. Норадреналин
  3. Флуфеназин (фторфеназин)
  4. Галоперидол

5. Прометазин (дипразин)
6. Оксилорфан, буторфанол, морфин (низкие дозы)
7. Фенитоин (дифенин) внутривенно?
8. Глюкокортикоиды?

**II. Влияние на почки А. Потенцирующее**

1. Хлоряропамид
2. Индометацин
3. Ацетилсалициловая кислота
4. Тиазиды
5. Клофибрейт?
6. Карбамазепин?

**Б. Ингибирующее**

1. Барбитураты
2. Литий
3. Тетрациклины
4. Метоксифлуран
5. Глибурид
6. Изофосфамид
7. Алкалоиды барвинка
8. Вазопрессиновая кислота
9. Глюкокортикоиды?

фосфамида (циклофосфан), изучены недостаточно полно, чтобы можно было очертить механизм их действия, но также могли бы влиять с помощью одного или того и другого механизмов. Как уже отмечалось, инсулин и 2-дезоксиглюкоза действуют, по-видимому, вызывая внутриклеточную глюкопению, тогда как ангиотензин обладает неизученным центральным эффектом. Винкристин может действовать путем разрушения микротрубочек в нейрогипофизе и/или периферических нейронах, участвующих в регуляции секреции вазопрессина. По поводу стимулирующего эффекта хлорпропамида, клофибрата и карбамазепина все еще имеются разногласия, и механизм их действия, если он существует, остается неясным.

Вазоактивные вещества, подобные норадреналину, тормозят секрецию вазопрессина путем повышения артериального давления [17]. Дофаминергические антагонисты, подобные флуфеназину (фторфеназин), галоперидолу и прометазину, действуют, вероятно, подавляя активность хеморецепторной триггерной зоны, поскольку они специфически тормозят сек-

рецию вазопрессина только на рвотные, а не осмотические или гемодинамические стимулы. Глюкокортикоиды у здоровых лиц и больных с недостаточностью функции надпочечников, по-видимому, оказывают тормозное действие, но все еще не ясно, действуют они центрально или за счет повышения объема и давления крови. Ингибиторный эффект внутривенного введения фенитоина в лучшем случае непостоянен, и механизм его действия неизвестен. Опиаты, такие, как оксилорфан, буторфанол или низкие дозы морфина, постоянно угнетают секрецию вазопрессина у крыс и обладают, вероятно, аналогичным действием у человека. Механизм их действия пока не установлен, но связан, по-видимому, с их агонистическим, а не антагонистическим влиянием на рецепторы, поскольку тормозное действие всех трех соединений блокируется налоксоном.

Вместе с тем неясно, влияют ли факторы, модулирующие секрецию вазопрессина в плазму из *pars nervosa*, на его секрецию из двух других отделов нейрогипофизарной системы. Эта неопределенность особенно велика применительно к тубероинфундибулярному тракту, который, как отмечалось, по-видимому, секретирует свои продукты в аденогипофиз по воротным венам. Плазма крови из этих сосудов содержит чрезвычайно высокие концентрации вазопрессина при стрессе, сопровождающем крупные операции и наркоз [3], но неизмененный исходный уровень вазопрессина в этих сосудах и влияние на него более физиологических стимулов остаются неизвестными. Соответствующие сведения имели бы очевидное значение для понимания роли (если таковая имеет место) вазопрессинсодержащих нейронов воронки в регуляции функции передней доли гипофиза. Регуляция секреции вазопрессина в III желудочек и СМЖ изучена не намного лучше, как у человека, так и у экспериментальных животных концентрация вазопрессина в СМЖ всегда ниже, чем в плазме крови, но при изменениях гидратации или объема циркулирующей крови она повышается или снижается так же, как в плазме.

## ОКСИТОЦИН

Отсутствие прямого и специфического метода определения окситоцина в жидких средах организма является значительным препятствием для понимания регуляции его секреции. Существуют биологические методы, как прямые, так и косвенные, но в их специфичности можно сомневаться, поскольку свойствами окситоцина в существенной степени обладает и вазопрессин. Именно эти перекрестные эффекты мо-



гут (по крайней мере отчасти) обуславливать представление о реакции окситоцина и вазопрессина на одни и те же стимулы. Недавно удалось разработать более специфический радиоиммунологический метод определения окситоцина, который должен способствовать уточнению и расширению современных представлений о регуляции секреции этого гормона.

Одним из стимулов секреции окситоцина, который уже в настоящее время представляется вполне определенным, является кормление грудью. Эффект опосредуется, по-видимому, чувствительными волокнами, идущими от соска молочной железы в гипоталамус через спинной мозг, ретикулярную форму и медиальный продольный пучок. По не совсем понятным причинам активация этого пути вызывает вспышкообразную секрецию окситоцина. Аналогичное действие оказывает, по-видимому, расширение шейки матки и/или влагалища. Последнее может определять очень резкое повышение уровня окситоцина, наблюдаемое в родах. Эстрогены, по-видимому, усиливают эффекты многих из этих стимулов, а также увеличивают секрецию окситоцина в исходном состоянии.

## **НЕЙРОФИЗИН**

Каждый из нейрофизинов выделяется, по-видимому, в сопровождении своего гормона [3]. Например, никотин специфически повышает концентрацию в плазме нейрофизина, связанного с вазопрессином, а эстрогены специфически повышают уровень другого нейрофизина, который, как принято считать, связан с окситоцином. Эта зависимость подтверждает экзоцитарную теорию гормональной секреции и в какой-то степени позволяет судить о секреции гормона по результатам определения нейрофизинов в плазме. Однако концентрация нейрофизинов в плазме не всегда изменяется параллельно изменению концентрации гормона. Это расхождение чаще всего наблюдается при действии таких физиологических стимулов, как гипертония, или дегидратация, под влиянием которых уровень вазопрессина в плазме нередко повышается при отсутствии заметного повышения уровня соответствующего нейрофизина. Это может быть следствием чисто методических трудностей определения небольшого прироста содержания нейрофизина из-за малой чувствительности метода определения и/или относительно высокого исходного уровня иммунореактивности нейрофизина в плазме. В исходном состоянии молярное отношение вазопрессина к своему нейрофизину в плазме составляет приблизительно 1 : 40, что резко отличается от отношения 1 : 1, которое следует из резуль-

татов опытов по связыванию, а также прямых определений содержания вазопрессина и его нейрофизина в гипофизе. Таким образом, эти два вещества, очевидно, либо совершенно по-разному распределяются и подвергаются клиренсу, либо в каких-то условиях секреции попадают в периферическую кровь в разных количествах.

## **РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛИРЕНС**

Попадая в системный кровоток, вазопрессин быстро распределяется по внеклеточной жидкости [16]. У здоровых взрослых лиц равновесие между внутри- и внесосудистым пространствами достигается в основном в течение 10–15 мин. Скорость, с которой вазопрессин диффундирует через капиллярную мембрану, вполне соответствует небольшим размерам его молекул и отсутствию комплексов с нейрофизинном или другими макромолекулярными компонентами плазмы [10, 35]. После уравнивания концентрация вазопрессина в плазме продолжает снижаться, но уже с меньшей скоростью. Полупериод второй фазы, который предположительно характеризует необратимый или метаболический клиренс, у здоровых лиц значительно варьирует, но в популяции в целом составляет в среднем около 20 мин. Скорость метаболического клиренса, определяемая как в постоянных условиях, так и с помощью метода импульсного введения гормона, также значительно колеблется, но, по данным обоих методов, составляет в среднем около 10 мл/кг в минуту [15, 35]. У мелких животных, например у крыс, для которых характерен сравнительно высокий минутный объем сердца, клиренс вазопрессина обычно протекает гораздо быстрее.

Хотя *in vitro* многие ткани обладают способностью инактивировать вазопрессин, основной клиренс его *in vivo* осуществляется, по-видимому, в печени и почках [35]. Это справедливо, очевидно, даже в отношении беременных, в плазме крови которых содержится фермент, способный *in vitro* быстро разрушать гормон. Ферментативные процессы, с помощью которых печень и почки инактивируют вазопрессин, выяснены недостаточно точно, но, по-видимому, включают начальное восстановление дисульфидного мостика, а затем расщепление связи между 1-м и 2-м остатком аминокислоты. Дальнейшее разрушение, а также продукты пептида, попадающие в плазму и/или мочу, в настоящее время неизвестны.

Какая-то часть вазопрессина не разрушается и экскретируется с мочой в интактном виде [16, 35]. Это количест-

во может значительно варьировать, но обычно весьма мало по сравнению с метаболизируемой фракцией. У нормально гидратированных здоровых взрослых лиц, например, мочевого клиренс вазопрессина колеблется от 0,1 до 0,6 мл/кг в минуту или составляет примерно от 1 до 5% от скорости общего клиренса. Механизм экскреции вазопрессина изучен недостаточно. По всей вероятности, гормон фильтруется в почечном клубочке, а затем с переменной скоростью реабсорбируется в одном или нескольких участках канальца. Этот процесс каким-то образом сопряжен с динамикой натрия в почках, поскольку показано, что мочевого клиренс вазопрессина резко изменяется в тесной зависимости от изменения клиренса растворенных веществ [16]. Определение экскреции вазопрессина не всегда дает надежные указания на изменения его уровня в плазме и результаты таких определений в условиях значительных изменений клубочковой фильтрации и/или экскреции растворенных веществ необходимо трактовать с осторожностью.

Распределение и клиренс окситоцина во многих отношениях аналогичны таковым вазопрессина. О судьбе нейрофизинов в настоящее время почти ничего не известно, за тем исключением, что они также могут обнаруживаться в моче.

## **ДЕЙСТВИЕ**

Наиболее важным биологическим эффектом вазопрессина является сохранение воды в организме путем снижения выделения мочи. Этот антидиуретический эффект осуществляется за счет усиления реабсорбции не содержащей растворенных веществ в дистальных и/или собирательных канальцах почки [36] (рис. 9–7). В отсутствие вазопрессина мембраны, выстилающие эту часть нефрона, формируют непреодолимое препятствие для диффузии воды и растворенных веществ. Гипотонический фильтрат, образующийся в более проксимальных отделах нефрона, без изменения проходит через дистальный каналец и собирательный проток. В таких условиях, называемых водным диурезом, осмоляльность и ток мочи у здорового взрослого человека обычно составляют примерно 60–70 мосмоль/кг и 15–20 мл/мин соответственно.

В присутствии вазопрессина гидроосмотическая проницаемость дистальных и собирательных канальцев увеличивается, что создает возможность диффузии воды по осмотическому градиенту, существующему в норме между канальцевой жидкостью и изотонической или гипертонической средой коркового и мозгового слоя почки (см. рис. 9–7). Поскольку

вода реабсорбируется без растворенных веществ, осмотическое давление оставшейся мочи повышается, а ее объем и скорость тока уменьшаются. Количество воды, реабсорбируемой в дистальных отделах нефрона, а следовательно, и степень концентрированности мочи изменяются как функция концентрации вазопрессина в плазме (рис. 9–8). У здорового взрослого человека эта зависимость между стимулом и реакцией крайне чувствительна, поскольку все возможные значения концентрированности и разведения мочи определяются изменением уровня вазопрессина в плазме всего в 10 раз или менее. При максимально эффективном содержании вазопрессина осмоляльность и скорость тока мочи у человека составляют приблизительно 1200–1400 мосмоль/кг и 0,3–0,6 мл/мин соответственно. У некоторых животных, особенно у грызунов, моча может быть намного более концентрированной, по-видимому, за счет более длинных почечных сосочков и соответственно более высокой гипертоничности в мозговом слое.

Влияние вазопрессина на концентрированность и/или скорость тока мочи в значительной мере зависит от изменения объема филтратата, находящегося в дистальных каналах. У здорового взрослого человека 85–90% примерно из 200 л плазмы, фильтрующейся за сутки в клубочках, реабсорбируется изоосмотически с натрием и глюкозой в проксимальной части нефрона. Остающиеся 20 л становятся гипотоничными вследствие избирательной реабсорбции натрия в восходящем колене петли Генле и достигают дистальной части нефрона, где в зависимости от активности вазопрессина может избирательно реабсорбироваться еще до 19 л/сут. При высоком потреблении соли и повышенном количестве плохо реабсорбирующихся растворенных веществ, подобных

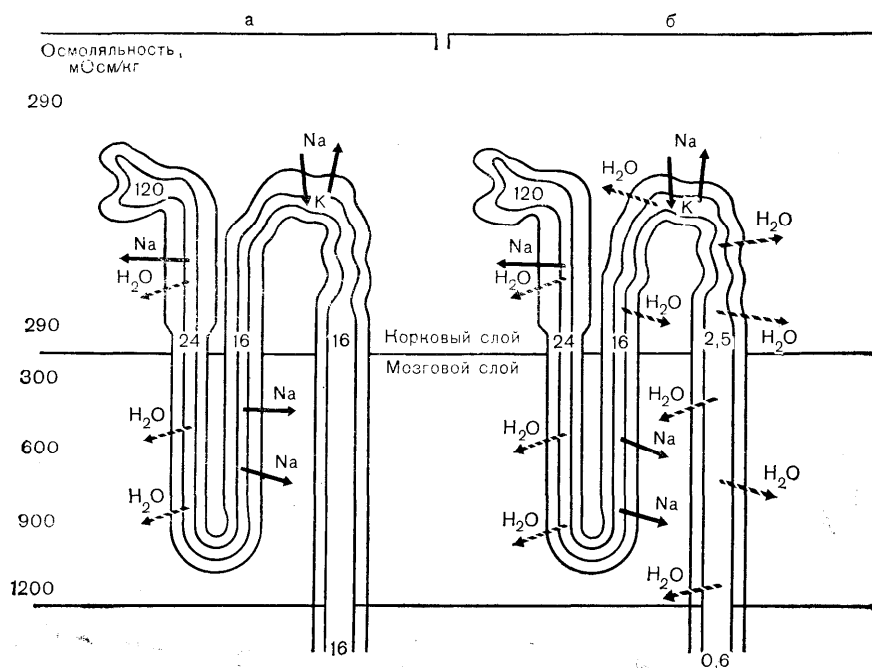


Рис. 9—7. Схематическое изображение влияния вазопрессина (ВП) на образование мочи в нефроне. Осмотическое давление ткани и канальцевой жидкости показано плотностью затемнения фона. Цифры в просвете нефрона обозначают типичные скорости тока мочи (мл/мин). Стрелки указывают на реабсорбцию натрия (Na) или воды ( $H_2O$ ) с помощью активного (сплошные) или пассивного (пунктирные) механизма. Можно видеть, что ВП действует только на дистальную часть нефрона, где он увеличивает гидроосмотическую проницаемость канальцевых мембран. Жидкость, достигающая этой части нефрона, в норме составляет 10—15% от общего фильтрата и гипоосмотична благодаря избирательной реабсорбции натрия в восходящем колене петли Генле. В отсутствие ВП (а) мембраны дистальной части нефрона остаются сравнительно непроницаемыми для воды и растворенных веществ, и жидкость, проходящая через петлю Генле, выделяется в виде мочи в основном без изменений. В условиях максимального эффекта ВП (б) большая часть воды (за исключением 5—10%) из этой жидкости пассивно реабсорбируется в норме по осмотическому градиенту, существующему между ней и окружающей тканью. маннытолу, мочевины или глюкозе, проксимальный каналец может пропускать больше 10—15% фильтрата. В результате объем жидкости, достигающей дистальной части нефрона, может превысить ограниченную способность последнего к реабсорбции воды. Вследствие этого осмоляльность мочи снижается, а скорость ее тока увеличивается даже в присутствии повышенного уровня вазо-

прессина. Этот тип полиурии называют диурезом растворенных веществ, чтобы отличить его от диуреза, обусловленного недостаточностью эффекта вазопрессина. Наоборот, при некоторых клинических состояниях, например, застойной сердечной недоста-

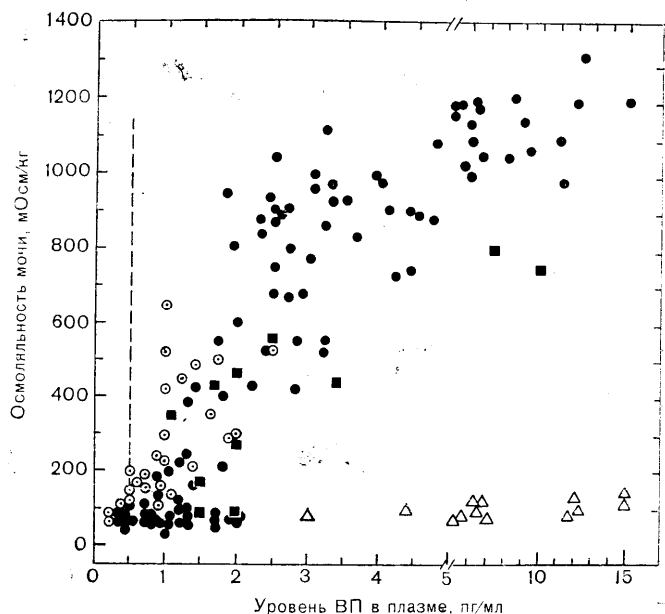


Рис. 9—8. Зависимость осмоляльности мочи от концентрации вазопрессина (ВП) в плазме у здоровых взрослых лиц, находящихся в состоянии гидратации, и у больных с полиурией различной этиологии.

Черные кружки — здоровые лица (23 человека); черные квадраты — 2 больных с первичной полидипсией; светлые треугольники — 2 больных нефрогенным несахарным диабетом; кружки с точкой — 8 больных гипофизарным несахарным диабетом. точности, при которых в проксимальной части нефрона реабсорбируется повышенное количество фильтрата, способность экскретировать не содержащую растворенных веществ воду резко снижается даже в отсутствие эффекта вазопрессина.

Антидиуретический эффект вазопрессина может ингибироваться и в условиях уменьшения концентрационного градиента в мозговом слое почек. Это может иметь столь разные причины, как хронический водный диурез, снижение кровотока в мозговом слое почек или белковая недостаточность. Однако в силу того, вероятно, что в дистальных отделах извитого канальца и/или проксимальной части собирательного протока может изотонически реабсорбироваться большой объем жидкости, вытекающей из петли Генле, уменьшение

лишь концентрационного градиента в мозговом слое почек редко приводит к значительной полиурии.

Клеточный механизм, с помощью которого вазопрессин изменяет гидроосмотическую проницаемость эпителия дистальных канальцев, выяснен не полностью. Однако имеются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что гормон связывается рецепторами серозной поверхности клетки, что в свою очередь активирует аденилатциклазу и тем самым увеличивает гидроосмотическую проницаемость противоположной, или слизистой, поверхности клетки [37]. Характер и последовательность биофизических процессов, «запускаемых» цАМФ, во многом остаются областью предположений, но они должны были бы включать открытие высокоспециализированных каналов или пор при участии клеточных микротрубочек [37, 38]. Имеются также некоторые данные, указывающие на роль простагландинов в качестве своего рода местной или «короткопетельной» системы обратной связи, модулирующей влияния вазопрессина на почки [39]. Так, вазопрессин стимулирует синтез простагландина E, который в свою очередь ингибирует влияние гормона на аденилатциклазу и гидроосмотический ток. Напротив, ингибиторы синтеза простагландинов, такие, как индометацин, потенцируют антидиуретический эффект гормона. Синтез простагландинов в почках стимулируется также ангиотензином, брадикинином и гипертонической средой. Это позволяет думать о том, что влияние различных факторов на экскрецию мочи может опосредоваться изменением почечного эффекта вазопрессина.

Вазопрессин действует также на различные внепочечные системы, такие, как кровеносные сосуды [40], желудочно-кишечный тракт [41] и ЦНС [42]. Концентрация вазопрессина, необходимая для проявления его внепочечных эффектов, точно не известна, но должна была бы, по-видимому, быть во много раз большей, чем та, в которой он содержится в плазме периферической крови в физиологических условиях. Тем не менее не исключено, что при резком повышении секреции вазопрессина, вызываемом такими стимулами, как гипотензия или тошнота, его уровень повышается в достаточной степени, чтобы повлиять на сосудистый тонус, сокращение желудочно-кишечного тракта или воротный кровоток. Клеточные механизмы внепочечных эффектов вазопрессина совершенно не известны. Однако на сосуды и почечные канальцы действуют разные части молекулы гормона, поскольку структурные модификации, которые приводят к потере прессорной активности не только не уменьшают, но даже увеличивают антидиуретическую активность его [6, 7].

В отношении влияния вазопрессина на переднюю долю гипофиза и/или гипоталамуса все еще существуют разногласия [43]. Хотя введение относительно больших доз вазопрессина в общий кровоток стимулирует секрецию АКТГ и гормона роста, большинство данных свидетельствует, по-видимому, о том, что эти эффекты не являются прямыми. Эндогенная секреция вазопрессина наверняка не обязательна для активации гипофизарно-адреналовой системы, поскольку у крыс линии Brattleboro, лишенных способности синтезировать этот гормон, практически полностью сохраняется реакция на различные формы стресса.

Основной биологический эффект окситоцина заключается в облегчении грудного кормления, так как он вызывает выброс молока. Это происходит путем сокращения миоэпителиальных клеток лактирующей молочной железы. Окситоцин может также способствовать родам, стимулируя сокращение матки. Оказывает ли гормон какое-либо существенное влияние у мужчин – неизвестно. При экзогенном введении он может вызывать легкий диурез и/или натрийурез, но не известно, достигает ли когда-либо содержание эндогенного гормона в крови того уровня, при котором проявляется этот эффект.

Биологические эффекты нейрофизинов не установлены за тем исключением, что они образуют комплексы с окситоцином и вазопрессинном в нейросекреторных гранулах нейрогипофиза. Хотя они и присутствуют в плазме, но не играют роли связывающих или транспортных белков, так как более высокое значение рН и низкая концентрация лигандов обуславливают полную диссоциацию комплексов.

## ЖАЖДА

У наземных животных механизм жажды служит незаменимым дополнением антидиуретической регуляции водного баланса. В физиологическом смысле термин «жажда» используют для обозначения осознанного ощущения потребности в воде. Жажду следует отличать от других детерминант потребления воды, таких, как социальные привычки или обычная диета. Как и следовало ожидать, жажда стимулируется многими факторами, вызывающими секрецию вазопрессина [44]. Наиболее эффективным из них является, по-видимому, гипертоническая среда. У здоровых взрослых лиц повышение осмоляльности плазмы всего на 2–3% по сравнению с исходным уровнем приводит к сильному чувству жажды. Эта реакция не зависит от изменений внеклеточного объема жидкости, поскольку она сохра-



няется при повышении осмоляльности плазмы как путем ограничения приема жидкости, так и путем инфузии гипертонического солевого раствора. Абсолютный уровень осмоляльности плазмы, при котором появляется жажда, можно назвать осмотическим порогом жажды. Он несколько колеблется у разных индивидуумов, но в среднем в популяции здоровых взрослых лиц составляет около 295 мосмоль/кг [16]. Этот уровень существенно выше осмотического порога секреции вазопрессина и близко совпадает с тем, при котором в норме достигается максимальная концентрированность мочи (см. рис. 9-3 и 9-8). Таким образом, механизм появления жажды можно считать своего рода тормозом, главная функция которого заключается в том, чтобы не допустить развития или корригировать ту степень дегидратации, которая превышает компенсаторные возможности антидиуретической системы.

Нервные пути, опосредующие появление жажды, выяснены недостаточно. Однако они должны были бы, по-видимому, включать осморецептор, расположенный в переднебоковом гипоталамусе вблизи к осморецептору, регулирующему секрецию вазопрессина, но не целиком совпадающему с ним. Оба рецептора обладают, по-видимому, сходной специфичностью, так как те растворенные в плазме вещества (например, мочевины или глюкоза), которые практически не влияют на секрецию вазопрессина, в равной мере неэффективны и в отношении стимуляции жажды. Чувствительность обоих осморецепторов к более эффективным растворенным веществам, таким, как натрий, не поддается строгому сравнению, но, вероятно, тоже близка. Чувство жажды быстро усиливается в прямой зависимости от осмоляльности плазмы и обычно становится почти невыносимым, когда осмоляльность всего на 10-15 мосмоль/кг превышает пороговый уровень. Потребление воды, по-видимому, пропорционально интенсивности чувства жажды и в условиях длительной или максимальной стимуляции может достигать примерно 20-25 л/сут.

Уменьшение объема или давления крови также вызывает жажду. У человека степень гиповолемии и/или гипотензии, необходимая для того, чтобы вызвать чувство жажды, не определена, но должна превышать ту, которая влияет на секрецию вазопрессина. Таким образом, маловероятно, чтобы гемодинамические параметры оказывали существенное влияние на потребление воды, кроме как в патологических условиях. Механизм, с помощью которого гиповолемия и/или гипотензия вызывают жажду, неясен, но может заключаться в «перенастройке» осморегуляторной системы подобно тому, что показано в отношении вазопрессина. Эти эффекты опосредуются,

вероятно, теми же волюм- и барорецепторными механизмами, но могут зависеть (по крайней мере отчасти) и от системы ренин – ангиотензин, которая у животных является мощным дипсогенным фактором, хотя у человека аналогичные эффекты пока не показаны.

Жажду у человека вызывает также введение 2-дезоксиглюкозы. Однако инсулиновая гипогликемия является намного менее дипсогенным фактором, хотя секрецию вазопрессина она стимулирует в той же степени, что и 2-дезоксиглюкоза. Такая диссоциация указывает на то, что эти два фактора (по крайней мере частично) действуют различными механизмами.

## **РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНОГО РАВНОВЕСИЯ**

У здоровых взрослых лиц осмоляльность плазмы и ее главная детерминанта – концентрация натрия – удерживаются в достаточно узких пределах. Эта стабильность достигается в основном за счет изменения общего содержания воды в организме с тем, чтобы уравнивать концентрацию натрия. Наиболее важными элементами этого гомеостатического процесса являются пороги или установочные точки осморорецепторов, регулирующих жажду и секрецию вазопрессина. В силу их способности очень сильно увеличивать потребление или экскрецию воды эти два контрольных механизма создают почти непреодолимые барьеры для чрезмерной гипер- или гипогидратации. Таким путем изменения солевого и водного баланса эффективно удерживаются в относительно узких границах (рис. 9–9).

В пределах, ограниченных осмотическими порогами для жажды и секреции вазопрессина, осмоляльность плазмы может еще

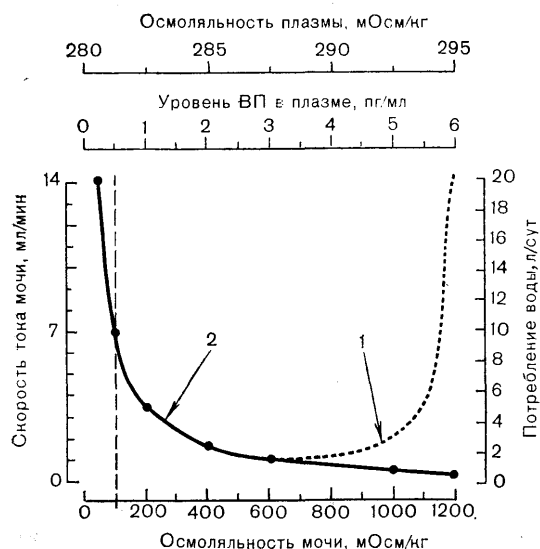


Рис. 9—9. Схематическое изображение зависимости между осмоляльностью плазмы, уровнем вазопрессина (ВП) в ней, осмоляльностью мочи, скоростью ее тока и потреблением воды (1) у здорового взрослого человека. При расчете тока мочи (сплошная линия) средняя скорость экскреции (2) растворенных веществ принята за 600 мОсмоль/сут. При определении потребления воды (пунктирная линия) принималось, что диета обеспечивает как минимум потребление 1 л воды в сутки, а питье, обусловленное жаждой, зеркально отражает экскрецию воды почками. точнее регулироваться небольшими изменениями концентрации и тока мочи, опосредуемыми осморорецептором. Точный уровень стабилизации зависит от индивидуальных различий в скорости потери воды через кожу и легкие по отношению к скорости ее поступления с пищей, не обусловленным жаждой питьем и вследствие метаболизма жира. Однако в среднем общее потребление и потеря воды приходят в соответствие при осмоляльности плазмы около 288 мосмоль/кг или примерно на половине диапазона между порогом для жажды и секреции вазопрессина. Небольшие отклонения баланса свободной воды от этой точки могут быстро компенсироваться соответствующими изменениями в секреции вазопрессина и токе мочи. Например, большой стакан воды или другого напитка мог бы увеличить содержание воды в организме и снизить осмоляльность всего лишь примерно на 1% (400 мл и 2,9 мосмоль/кг), но при этом концентрация вазопрессина в плазме и осмоляльность мочи должны были бы уменьшиться почти наполовину, а скорость тока мочи увеличиться в 2 раза (см. рис. 9—9). В результате избыток воды должен быстро экскретироваться, а осмоляльность восстановиться до исходного уровня. Противоположные изменения

должны были бы появиться в случае сравнительно небольшого снижения содержания воды в организме, вызываемого легким увеличением ее потерь через легкие и кожу.

У человека и, вероятно, у некоторых видов млекопитающих функционирование осморегуляторной системы несколько осложняется воздействием непостоянных гемодинамических стимулов. Однако, как уже отмечалось, эти влияния не слишком значительно препятствуют регуляции секреции вазопрессина со стороны осморецептора. Они просто сдвигают «настройку» механизма на несколько процентов влево или вправо в зависимости от повышения или снижения артериального давления и объема циркулирующей крови. Такая постоянная «перенастройка» должна приводить к некоторому расширению границ допустимых колебаний осмоляльности плазмы, но не ставить под угрозу важнейшую гомеостатическую функцию осморегуляторной системы. Следует отметить, что влияние вазопрессина и жажды на регуляцию объема и давления крови в норме весьма незначительно и проявляется в основном как побочные эффекты изменений, направленных на сохранение осмоляльности. Действительно, в ситуациях, характеризующихся чрезмерным увеличением общего содержания натрия в организме, жажда и вазопрессин действуют таким образом, что усиливают, а не смягчают имеющуюся гиперволемию. Ответственность за преодоление изменений в объеме жидкости несут прежде всего те элементы почечной и эндокринной систем, которые регулируют экскрецию натрия. Это различие полезно учитывать при анализе роли гипоталамо-нейрогипофизарной системы в патогенезе клинических нарушений солевого и водного баланса.

## ГИПОФУНКЦИЯ

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Недостаточность секреции вазопрессина может явиться следствием нарушений двух различных типов. В большинстве случаев — это дефицит нейросекреторных клеток, формирующих нейрогипофиз. Разрушение этих нейронов может обуславливаться разнообразными патологическими процессами (табл. 9—2). Наиболее частым и подробно изученным из них является травма, связанная с оперативными вмешательствами на гипофизе и/или гипоталамусе. При аутопсии умерших, при жизни подвергшихся гипофизэктомии или перерезке ножки ги-

пофиза, были найдены не только обширные разрушения pars nervosa, но и уменьшение количества крупных нейросекреторных клеток в супраоптических и в меньшей степени паравентрикулярных ядрах гипоталамуса [45]. Для полного развития этого процесса требуется 4–6 нед, и он обуславливается, по-видимому, ретроградной дегенерацией аксональных отростков, пересекаемых при операции. Поскольку многие нейроны оканчиваются в проксимальных отделах ножки или воронки, число погибших нейросекреторных клеток зависит от того, насколько высоко произведена операция или распространились другие повреждения. Для того чтобы секреторная способность нейрогипофиза снизилась на 85%, т. е. до того минимума, при котором возникают клинические признаки полиурии, целостность нейрогипофизарного тракта должна быть нарушена на уровне воронки или выше. Именно поэтому, вероятно, несахарный диабет столь редко наблюдается при опухолях или других патологических

#### Таблица 9–2. Причины полиурии

*I. Дефицит вазопрессина (нейрогенный несахарный диабет) А. Приобретенный*

1. Идиопатический
2. Травма (случайная, хирургическая)
3. Опухоли (краниофарингиома, метастаз)
4. Гранулема (саркоидоз, гистиоцитоз) о. Инфекции (менингит, энцефалит) б. Сосудистые повреждения (синдром Шихена, аневризмы) Б. Семейный

*II. Избыточное потребление воды (первичная полидипсия) А. Приобретенное*

1. Идиопатическое
2. Шизофрения

*III. Нечувствительность к вазопрессину (нефрогенный несахарный диабет) А. Приобретенная*

1. Инфекции (пиелонефрит)
2. Постобструктивная (гипертрофия предстательной железы, обструкция мочеточника)
3. Нарушения системы крови (серповидноклеточная анемия и ее признаки)
4. Инфильтративные процессы (амилоидоз)
5. Кисты (поликистоз почек)

6. Метаболические нарушения (гипокалиемия, гиперкальциемия)

7. Гранулема (саркоидоз)

8. Токсикоз (отравление литием, демециклоциклином, метоксифлураном)

9. Перегрузка растворенными веществами (глюкозурия, обструкция мочевыводящих путей) Б. Семейная гиперкальциемия, ограниченных турецким седлом, но часто сопровождается краниофарингиомы или другие повреждения гипоталамуса.

Во многих случаях несахарный диабет, наблюдаемый во врачебной практике, является идиопатическим. При немногочисленных патологоанатомических исследованиях обнаружена атрофия *pars nervosa* в сочетании со значительным дефицитом нейросекреторных клеток в супраоптическом ядре [46]. Имеются некоторые данные о развитии явных признаков таких заболеваний, как саркоидоз, у больных, которых вначале рассматривали как страдающих идиопатическим несахарным диабетом. Ранние стадии этой патологии вполне могли бы служить причиной вовлечения в процесс и разрушения нейрогипофиза. В редких случаях идиопатический несахарный диабет является генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным наследованием, либо рецессивным X-сцепленным заболеванием [47]. При вскрытии умерших иногда находили изменения, сходные с таковыми при несемейных формах заболевания, в том числе выраженное уменьшение числа клеток в супраоптическом ядре [48]. У крыс линии Brattleboro наследственная форма несахарного диабета характеризуется аутосомно-доминантным или полурецессивным способом передачи [11]. Химические и нейроанатомические исследования гомозиготных животных убедительно свидетельствуют о том, что отсутствие вазопрессина у них обусловлено избирательным дефектом биосинтеза, а не уменьшением числа или отсутствием необходимых нейросекреторных нейронов.

В редких случаях недостаточность секреции вазопрессина может быть следствием повреждений, избирательно сказывающихся на функции осморцептора без вовлечения в процесс нейрогипофиза или его регуляторных афферентов [17]. У больных с заболеванием этого типа обычно появляются адипсия и хроническая гипернатриемия, а не полиурия, поскольку регуляция осмотического состояния нарушается в той же или даже большей степени, чем регуляция секреции вазопрессина. В патогенезе этого синдрома могут принимать участие различные патологические процессы (табл. 9-3, I, A, 1), но нейроанатомические исследования, Таблица 9-3.

## Причины гипернатриемии

I. Дефицит содержания воды в организме

A. Недостаточное потребление жидкости

1. Утрата чувства жажды а. Опухоли (краниофарингиома, пинеалома, герминома, менингиома) б. Гранулема (гистиоцитоз) в. Сосудистые повреждения (перевязка передней коммуникантной артерии, внутренней сонной артерии) г. Прочие (гидроцефалия, кисты, травма)

2. Физические факторы, ограничивающие потребление жидкости а. Экзогенные (пребывание в пустыне, в океане) б. Эндогенные (кома, параличи)

Б. Избыточная потеря жидкости

1. Через почки (нейрогенный, нефрогенный несахарный диабет)

2. Другими путями (легкие, кожа)

II. Избыточное содержание натрия в организме A. Избыточное потребление (случайные погрешности в приготовлении детских смесей) Б. Чрезмерная задержка (гиперальдостеронизм)

в которых выяснилась бы локализация и характер соответствующих повреждений, отсутствуют. Тем не менее опыты на крысах показали, что аналогичное нарушение секреции вазопрессина может явиться следствием повреждения переднебокового гипоталамуса, не распространяющегося ни на супраоптические ядра, ни на другие отделы нейрогипофизарного тракта.

## **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ**

Недостаточная секреция вазопрессина клинически проявляется несахарным диабетом – заболеванием, характеризующимся экскрецией повышенного объема разведенной мочи. Наступающее в результате обеднение организма водой обуславливает повышение осмоляльности плазмы, что в свою очередь стимулирует механизм развития жажды и вызывает полидипсию. Таким путем восстанавливается равновесие между выделением и потреблением воды, и осмотическое давление жидких сред организма стабилизируется на новом, несколько повышенном, уровне, который приближается к порогу чувства жажды. Помимо жажды и повышенного мочевыделения, больные часто жалуются на утомляемость и раздражительность, которые обуславливаются, по-видимому, частыми пробуждениями из-за никтурии. Однако в других случаях больных практиче-

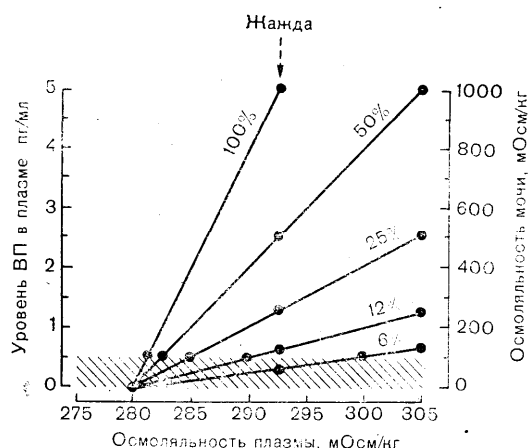
ски ничего не беспокоит, и их заболевание может обнаружиться случайно при обследовании по поводу других жалоб.

Несахарный диабет может развиваться и при неполном выпадении секреции вазопрессина. Она только должна быть такой, чтобы максимальная концентрация вазопрессина в плазме, наступающая при достижении осмотического порога для чувства жажды, была меньше, чем необходимо для удержания экскреции мочи на уровне, обеспечивающем отсутствие симптомов. Степень недостаточности секреции вазопрессина, при которой появляется несахарный диабет, должна несколько варьировать в зависимости от таких индивидуальных особенностей, как потребление натрия или озабоченность и внимание к собственному здоровью. Однако обычно эту степень можно определить, исходя из известных функциональных свойств системы осморегуляции» Как показано на рис. 9–9, выделение мочи колеблется как отрицательная экспоненциальная функция ее концентрированности и при нормальной скорости экскреции растворенных веществ не будет значительно увеличиваться, пока осмоляльность мочи и концентрация вазопрессина в плазме не снизятся примерно до 200 мосммоль/кг и 1 пг/мл соответственно. При нормальном влиянии осмоляльности плазмы на секрецию вазопрессина и уровне гипертоничности, допускаемом механизмом жажды, нарушение антидиуреза не должно было бы появиться без того, чтобы секреторная способность нейрогипофиза не снизилась по крайней мере на 80–90% (рис. 9–10). Это согласуется с тем, что наблюдается при нейрохимических исследованиях степени утраты клеток супраоптических ядер у больных, перенесших операцию на гипофизе [45], а также коррелирует с результатами функциональных проб на резерв вазопрессина у больных с несахарным диабетом различной тяжести, длительности и этнологии [16].

Тот факт, что практически у всех больных с приобретенным несахарным диабетом снижена способность секретировать вазопрессин, является ключевым для понимания многих иначе трудно объяснимых проявлений этого заболевания. Например, ограничение потребления воды достаточно длительное, чтобы повысить осмоляльность плазмы всего на 2–3%, у многих больных несахарным диабетом увеличивает концентрированность мочи (рис. 9–11). Эта реакция на привнесенную извне гипертоничность иллюстрирует относительность гормональной недостаточности и подчеркивает значение механизма развития жажды в предотвращении расходования небольшого сохраняющегося резерва нейросекреторной функции. Иногда распространение патологического процесса на области, рас-



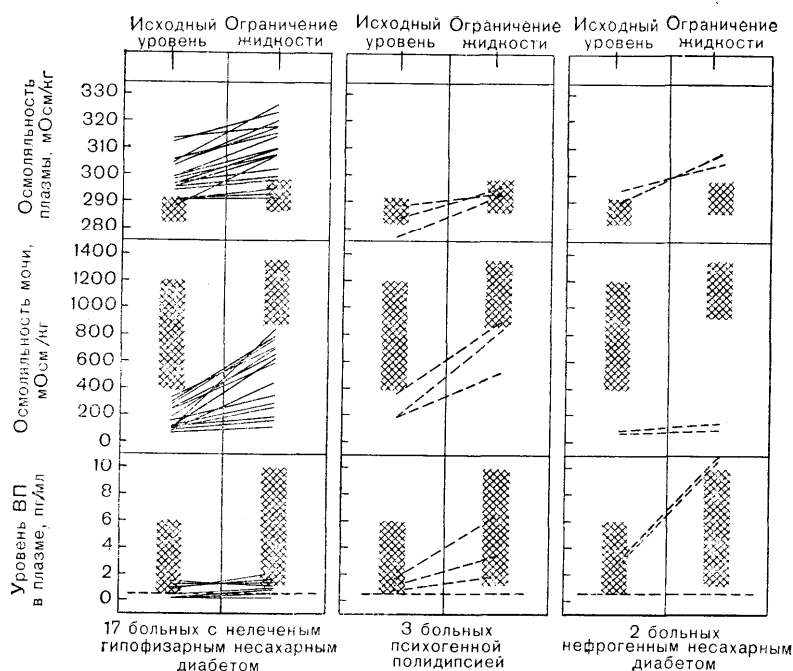
положенные рядом с центром жажды, может создать возможность спонтанного повышения исходной осмоляльности плазмы до уровня, который стимулирует секрецию вазопрессина в количествах, достаточных для уменьшения или даже ликвидации полиурии. Если не учитывать изменения порога восприятия чувства жажды и степени дегидратации у таких больных, то может создаться ложное впечатление о смягчении исходной недостаточности нейросекреции. Даже у тех больных, у которых отсутствует реакция на гипертоничность, более сильный стимул, например гипотензия или тошнота, часто вызывает повышение уровня вазопрессина в плазме, достаточное для увеличения концентрированности мочи. Следовательно, необходимо тщательно учитывать возможность использования больными фармакологических средств (никотин) или развития у них осложнений (ортостатическая гипотензия), что может затушевывать клиническую картину в результате «неосмотического» выделения вазопрессина.



**Рис. 9—10.** Схематическое изображение зависимости между уровнем вазопрессина (ВП) в плазме и осмоляльностью плазмы и мочи у больных с различными нарушениями нейрогипофиза. Можно видеть, что в исходном состоянии концентрированность и объем мочи представляют собой функцию уровня ВП в плазме, достигаемого при снижении осмоляльности плазмы ниже границы, установленной порогом жажды. Если последний находится в пределах нормы, то секреторная способность нейрогипофиза может снижаться более чем на 75%, прежде чем максимальный уровень ВП в плазме и концентрированность мочи снизятся в такой степени, что это приведет к значительной полиурии.

Несахарный диабет, обусловленный оперативным вмешательством на гипофизе или гипоталамусе, в своем развитии

часто проходит три фазы [49]. На 1-й или 2-й день после операции появляется полиурия. Спустя 4-5 дней она сменяется 2-й фазой, для которой характерен выраженный антидиурез. Эта промежуточная фаза олигурии нередко через 4-5 дней сменяется постоянной полиурией. Анатомические и гор-



мональные нарушения,

Рис. 9—11. Влияние ограничения жидкости на осмоляльность плазмы и мочи, а также уровень вазопрессина (ВП) в плазме у больных с полиурией различной этиологии.

Заштрихованные зоны обозначают колебания значений, регистрируемых в аналогичных условиях у здоровых взрослых лиц, находящихся в положении лежа.

определяющие такую трехфазную реакцию, не изучены. Однако принято считать, что они отражают последовательные изменения реакции нейрогипофиза на повреждение. Вначале развивается дефицит вазопрессина вследствие транзиторного паралича нейросекреторной функции. Затем по мере дегенерации клеток в кровь попадают большие количества гормона из депо. Наконец, возникающая в результате утрата жизнеспособных нейросекреторных клеток обуславливает состояние перманентной недостаточности вазопрессина. У многих больных конечная фаза постоянной полиурии не возникает, вероятно, потому, что число необратимо поврежденных клеток оказывается меньшим, чем требуется для клинически явной недостаточности антидиуретической функции. У других больных постоянная полиурия развивается сразу без промежуточной фазы олигурии. В некоторых случаях такое течение заболевания можно объяснить хирургическим удалением нейро-

гипофиза, но в других удовлетворительное объяснение выпадения фазы высвобождения вазопрессина из депо отсутствует.

Несахарный диабет следует дифференцировать от полиурии и полидипсии, вызываемых другими причинами (см. табл. 9—2 и табл. 9—4). Спутать его с сахарным диабетом невозможно, поскольку обычный анализ мочи наверняка обнаружит глюкозурию, определяющую диурез растворенных веществ. Отличить гипофизарный несахарный диабет от первичной полидипсии [50] и нефрогенного несахарного диабета [51] также относительно просто, если все три заболевания протекают в классической форме. При нефрогенном несахарном диабете полиурия обуславливается резистентностью почек к антидиуретическим эффектам нормальных количеств вазопрессина. Это заболевание сопровождается дегидратацией с легкой гипертоничностью и не поддается лечению ограничением жидкости (см. рис. 9—11). Однако в отличие от нефрогенного несахарного диабета оно не поддается коррекции и с помощью экзогенного вазопрессина. Полиурия при первичной полидипсии является следствием угнетения секреции вазопрессина чрезмерно большим потреблением воды. Она сопровождается сдвигом базальной осмоляльности плазмы и концентрации натрия к нижней границе нормы и поддается лечению с помощью ограничения жидкости (см. рис. 9—11). При введении экзогенного вазопрессина также исчезает полиурия, но поскольку он не влияет на основной стимул к потреблению воды, то в результате его применения может возникнуть тяжелая водная интоксикация. Дифференциальной диагностике этих трех состояний могут помочь также указания на их связь с определенным заболеванием, хирургическим вмешательством или семейным анамнезом (см. табл. 9—2).

Таблица 9—4. Дифференциальная диагностика несахарного диабета

1. Определение осмоляльности плазмы и/или концентрации натрия в условиях неограниченного потребления жидкости. Если эти показатели превышают соответственно 295 мосмоль/кг и 143 мэкв/л, диагноз первичной полидипсии исключается и дальнейшее обследование следует начинать с пункта 5 и/или 6 для разграничения нейрогенного и нефрогенного несахарного диабета. Или 2. Проведение пробы с дегидратацией. Если концентрированность мочи не увеличивается, пока осмоляльность плазмы и/или содержание натрия не достигнут соответственно 295 мосмоль/кг и 143 мэкв/л, диагноз первичной полидипсии

исключается и следует переходить к пункту 5 и/или 6. Или 3. Определение отношения осмоляльности мочи и плазмы в конце пробы с дегидратацией. Если оно меньше 1,5, диагноз первичной полидипсии исключается и следует переходить к пункту 5 и/или 6. Или 4. Инфузия гипертонического солевого раствора с определением уровня вазопрессина в плазме и ее осмоляльности в различные сроки проведения пробы. Если отношение между этими двумя переменными ниже нормы, устанавливается диагноз несахарного диабета. Или 5. Проведение пробы с инфузией вазопрессина. Если осмоляльность мочи более чем на 150 мосмоль/кг превышает таковую в конце пробы с дегидратацией, диагноз нефрогенного несахарного диабета исключается. Или 6. Определение осмоляльности мочи и уровня вазопрессина в плазме в конце пробы с дегидратацией. Если отношение этих показателей не отклоняется от нормы, диагноз нефрогенного несахарного диабета исключается.

Однако на практике точная диагностика полиурического состояния не всегда столь проста и ясна. Главная трудность заключается в применении пробы с ограничением жидкости для дифференциации идиопатического несахарного диабета и первичной полидипсии. Поскольку у многих больных идиопатическим несахарным диабетом сохраняется некоторая остаточная способность повышать секрецию вазопрессина в ответ на гипертоническую дегидратацию, а при первичной полидипсии концентрационный градиент в мозговом слое почек снижен, что препятствует проявлению антидиуретической реакции на нормальное повышение уровня вазопрессина [50], постольку степень осмоляльности мочи, достигаемая в конце пробы, при обоих заболеваниях может быть сходной (см. рис. 9–11).

Для преодоления этой диагностической трудности предложен ряд вспомогательных методов. Один из них заключается в определении отношения осмоляльностей мочи и плазмы в конце кратковременного периода ограничения приема жидкости [52]. В силу того что у большинства больных несахарным диабетом концентрирование мочи возможно лишь при чрезмерной дегидратации, это отношение обычно выше у больных с первичной полидипсией. Однако у значительного числа больных оно находится в пределах 1,8–2,2, т. е. в пограничной зоне, что не позволяет проводить надежного различия. Другой диагностический подход представляет собой модификацию оригинального метода, впервые предложенного Barlow и DeWardener [50] и заключающегося в сравнении максимальных значений осмоляльности мочи после огра-

ничения приема жидкости и введения вазопрессина [53]. Значительно большее значение этого показателя после введения гормона указывает на недостаточность секреции вазопрессина. Хотя этот тест иногда и оказывается полезным, его проведение требует много времени и сил. Больше того, он также может давать нечеткие или даже ошибочные результаты в основном потому, что осмоляльность мочи иногда не достигает необходимой стабильности или равномерности к концу пробы с дегидратацией.

Более простой и надежный способ заключается в определении уровня вазопрессина в плазме или моче после соответствующего воздействия, например ограничения приема жидкости. По этим уровням обычно легче разграничить два состояния, чем по величинам осмоляльности мочи (см. рис. 9–11), поскольку последние показатели, как правило, перекрываются в силу характерных различий в чувствительности почек к гормону (см. рис. 9–и). Четкость разграничения можно еще более повысить, если уровни вазопрессина выражать в виде функции осмоляльности плазмы (см. рис. 9–3). Учитывая, что несахарный диабет обуславливается относительной, а не абсолютной недостаточностью вазопрессина, следует применять именно этот способ, поскольку с его помощью удастся обычно выявить нарушение секреции гормона даже у больных со значительным сохранением функции нейрогипофиза. Диагностическая эффективность этого метода обеспечивается и тем фактом, что хроническая стимуляция или угнетение осморегуляторной системы, по-видимому, не меняют в значительной степени ее функциональных свойств. Следовательно, зависимость уровня вазопрессина в плазме от ее осмоляльности сохраняется в пределах нормы как при первичной полидипсии, так и при нейрогенном несахарном диабете. Эти два состояния в большинстве случаев можно легко разграничить путем определения осмоляльности мочи в конце пробы с дегидратацией и сопоставления полученных данных с концентрацией вазопрессина в плазме в это время (см. рис. 9–8).

Иногда определение вазопрессина в условиях ограничения приема жидкости не дает возможности четко разграничить несахарный диабет и первичную полидипсию. Это характерно для больных, у которых в результате чрезмерной жажды и/или эффективной антидиуретической реакции осмоляльность плазмы не достигает 295 мосмоль/кг, т. е. того наименьшего уровня, при котором наверняка можно разграничить показатели секреции вазопрессина. В такой ситуации может потребоваться кратковременная внутривенная инфузия соле-

вого гипертонического раствора с дополнительным одно- или многократным определением уровня вазопрессина в плазме. У больных несахарным диабетом этот уровень может продолжать увеличиваться, но это увеличение всегда отчетливо ниже нормы по отношению к приросту осмоляльности плазмы. В отличие от этого у больных с первичной полидипсией наклон кривой, отражающей соответствующую реакцию, остается в пределах нормы. Поскольку инфузия гипертонического раствора часто сопровождается диурезом растворенных веществ, осмоляльность мочи и/или экскреция вазопрессина являются ненадежными показателями изменения секреции гормона [16] и практически не имеют диагностического значения при проведении этой пробы.

Как и следовало ожидать, у большинства больных несахарным диабетом секреция вазопрессина увеличивается в меньшей (по сравнению с нормой) степени и при действии гемодинамических, рвотных и глюкопенических стимулов. Однако в диагностическом отношении пробы с этими «неосмотическими» воздействиями, по-видимому, не обладают каким-либо преимуществом перед пробой с дегидратацией и/или инфузией гипертонического раствора. Отчасти это связано с тем, что ортостатические, рвотные и глюкопенические стимулы трудно контролировать и/или оценивать количественно, и они даже в норме вызывают весьма непостоянную реакцию вазопрессина. Проба с гипотензией, вызываемой фармакологическими средствами, позволяет точнее определить зависимость между стимулом и реакцией (см. рис. 9-4), но она громоздка и чревата потенциальной опасностью для больного. Более фундаментальной отрицательной стороной проб со всеми «неосмотическими» стимулами является реальная возможность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. В некоторых случаях практически не было повышения уровня вазопрессина в ответ на гипотензию или рвоту, но в то же время у обследуемых не отмечалась полиурия, а реакция на осмотические стимулы оставалась в пределах нормы. И наоборот, у некоторых больных с полиурией, не реагирующих повышением уровня вазопрессина в плазме на инфузию гипертонического солевого раствора, отмечалась относительно нормальная реакция на гипотензивные, рвотные и глюкопенические стимулы. Последние наблюдения свидетельствуют о том, что в редких случаях несахарный диабет может обуславливаться избирательным или по крайней мере преимущественным поражением осморцептора, контролирующего секрецию вазопрессина.

## ЛЕЧЕНИЕ

### ВАЗОПРЕССИН И ЕГО АНАЛОГИ

Для лечения несахарного диабета уже давно применяют питрессина таннат в масле, который представляет собой частично очищенный экстракт гипофизов животных. Внутримышечные инъекции 5–10 ЕД каждые 2–3 дня у большинства больных достаточно эффективно снижают полиурию и полидипсию. Резистентность к препарату вследствие образования антител к нему наблюдается относительно редко. Ослабленная или извращенная антидиуретическая реакция обычно является следствием недостаточного эмульгирования смеси при ручном встряхивании или нагревании ампулы непосредственно перед использованием. Побочные эффекты препарата отмечаются редко и обычно выражаются аллергической реакцией. Основными недостатками лечения питрессином являются необходимость пожизненных инъекций и иногда приступы спазмов в животе, рвота, острые позывы на низ, повышение артериального давления и/или обесцвечивание кожи из-за случайной передозировки препарата. Водный раствор питрессина из-за кратковременности своего действия (всего лишь несколько часов) не подходит для длительного лечения несахарного диабета, но находит применение при проведении некоторых диагностических проб.

Имеется синтетический препарат лизин-вазопрессина (диапид), который можно вводить путем распыления в нос. Он обычно применяется, лишь как дополнительное средство к другим формам лечения, так как антидиуретический эффект при каждом распылении продолжается не более 4–6 ч.

В США недавно начали применять синтетический аналог вазопрессина – ДДАВП (десмопрессин) (см. рис. 9–2). Большой опыт его применения в Европе свидетельствует о многих преимуществах использования его в лечении несахарного диабета. Модификация молекулы в 1-м и 8-м положении удваивает ее антидиуретическую активность, снимает прессорное действие и значительно повышает ее устойчивость к метаболической деградации. При парентеральном введении или вдвухании в нос этот препарат оказывает гораздо более длительное антидиуретическое действие чем нативный гормон [8]. У большинства больных введение его в количестве 10–25 мкг путем вдвухания в нос дважды в сутки обеспечивает полную ликвидацию симптомов заболевания. Резистентность вследствие образования антител не описана, но всасыванию

препарата может препятствовать ринит и/или синусит. Основным недостатком в настоящее время является его высокая стоимость. Иногда, например при беременности, когда окситоциновое действие питепрессина и возможное тератогенное действие пероральных препаратов служат противопоказанием к их применению, ДДАВП является, вероятно, наиболее предпочтительным средством.

## **ПЕРОРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Эффективность некоторых пероральных препаратов в лечении не-сахарного диабета [32] была обнаружена случайно. Хлорпропамид (диабинез), который чаще применяется для лечения гипергликемии, у больных с нейрогенным несахарным диабетом уменьшает выделение мочи на 30–70%. Этот эффект сопровождается пропорциональным увеличением осмоляльности мочи, коррекцией дегидратации и снижением потребления жидкости подобно тому, что происходит под действием малых доз вазопрессина. Хлорпропамид может вызывать антидиурез и у здоровых лиц или больных с первичной полидипсией, но по непонятным причинам этот эффект выражен гораздо слабее, чем у больных несахарным диабетом. Подобно вазопрессину он совершенно не эффективен при лечении больных нейрогенным несахарным диабетом, что указывает на сходство механизмов действия хлорпропамида и гормона. Основным механизмом действия хлорпропамида является, вероятно, потенцирование влияний небольших подпороговых количеств вазопрессина на почечные канальцы, однако все еще не опровергнута и возможность стимуляции секреции гормона [54]. Другие вещества класса сульфонилмочевины не обладают значительным антидиуретическим действием при несахарном диабете, а в некоторых случаях могут даже несколько повышать диурез [32].

Клофибрейт (атромид-S), который чаще применяется для лечения гиперлипидемии, также снижает полиурию и полидипсию у больных несахарным диабетом. Антидиуретический эффект его максимальных доз обычно слабее, чем эффект хлорпропамида, хотя у некоторых больных он оказывается более эффективным. Механизм его действия также неясен. Подобно хлорпропамиду он неэффективен при нефрогенном несахарном диабете и оказывает лишь минимальное антидиуретическое действие у здоровых и больных с первичной полидипсией. Однако не удастся показать, что клофибрейт потенцирует почечные эффекты вазопрессина, а в отношении его влияния на секрецию гормона данные противоречивы [32, 54].



Для уменьшения полиурии у больных несахарным диабетом можно применять и тиазидовые диуретики [55]. Этот внешне парадоксальный эффект наблюдается также при нефрогенном несахарном диабете, что свидетельствует об отличии механизма действия тиазидов от такового хлорпропамида и клофибрейта. Угнетая реабсорбцию натрия в восходящем колоне петли Генле, тиазиды препятствуют максимальному разведению мочи. Кроме того, несколько уменьшая содержание натрия в организме, они снижают внеклеточный объем жидкости и увеличивают реабсорбцию соли и воды в проксимальных канальцах. В результате у больных несахарным диабетом несколько повышается осмоляльность мочи и пропорционально снижается ее объем. В зависимости от потребления натрия полиурия уменьшается обычно на 30–50% как при нефрогенном, так и при нейрогенном несахарном диабете. За исключением иногда развивающейся гипогликемии, тиазиды редко вызывают существенные побочные эффекты. Однако они уменьшают способность экскретировать избыточную воду и при введении больному с первичной полидипсией должны усугублять водную интоксикацию.

Точное значение пероральных препаратов в лечении несахарного диабета в настоящее время неизвестно. Порознь или в сочетании с тиазидовыми диуретиками они могут уменьшать полиурию до уровня, при котором отсутствуют жалобы практически у всех больных. Такое лечение имеет предсказуемые результаты, удобно и дешево. Однако этим преимуществам противостоит высокая частота нежелательных побочных эффектов, таких, как гипогликемия или боли в мышцах, а также нерешенность вопроса об их безопасности при длительном применении, особенно в отношении поражения коронарных сосудов и желчного пузыря. Кроме того, их, вероятно, не следует применять при беременности в силу возможного тератогенного эффекта, а также трудно и потенциально небезопасно назначать маленьким детям. В последних двух случаях наиболее безопасным и эффективным средством является, по-видимому, ДДАВП. Однако в других ситуациях большинство больных предпочитает лечение пероральными средствами, поскольку они создают наилучшее сочетание экономичности с удобством и возможностью четкой дозировки.

## **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ**

Существуют и другие методы, которые могут способствовать уменьшению полиурии как при нефрогенном, так и при

нейрогенном несахарном диабете. Ограничение потребления соли снижает выделение мочи, увеличивая объем фильтрата, изоосмотически реабсорбирующегося в проксимальных отделах нефрона.

Лечение больных несахарным диабетом требует также тщательного выяснения этиологии заболевания, которое должно включать рентгенографию грудной клетки и черепа. Если при всех прочих исследованиях не обнаружена причина заболевания, то следует провести компьютерную томографию гипофизарном гипоталамической области в поисках кист или опухолей. Поскольку возможно одновременное вовлечение в патологический процесс областей, секретирующих гипоталамические рилизинг-факторы, следует также оценивать функцию передней доли гипофиза даже при отсутствии других признаков патологии турецкого седла.

## ЖАЖДА

Нарушение механизма развития жажды приводит к адипсии и хронической или рецидивирующей гипернатриемии [56, 57]. Если дегидратация достигает значительной степени, у больных может снизиться интеллект, развиться хорея, азотемия, гипокалиемия и мышечная слабость с сопутствующим рабдомиолизом или без него. Такие приступы могут появляться в любое время, но часто провоцируются факторами окружающей среды, предрасполагающими к повышению скорости неосознанных потерь жидкости. Отсутствие восполнения этих потерь из-за повреждения осморцептора, опосредующего ощущение жажды, служит общим патогенетическим механизмом всех форм такого заболевания.

У большинства больных полиурии принадлежит очень незначительная роль в развитии дегидратации. Однако, вероятно, из-за близости осморцепторов, опосредующих чувство жажды и секрецию вазопрессина, часто, если не всегда, наблюдается и нарушение антидиуретической функции. Это нарушение остается обычно нераспознанным, пока не будут сделаны попытки ликвидировать гипернатриемию водной нагрузкой. При этом у больных могут отмечаться симптомы одного из двух типов. Чаще всего еще до того, как регидратация нормализует осмоляльность плазмы, происходит разведение мочи и развивается явная полиурия. Вначале предполагалось, что это нарушение является следствием чрезмерного повышения порога или сдвига «настройки» системы осморегуляции, что обычно называют эссенциальной гипернатриемией. Однако регрессионный анализ зависимости между осмоляльностью мо-

чи или уровнем вазопрессина в плазме и осмоляльностью плазмы показал, что нарушение антидиуретической функции может обуславливаться заметным снижением наклона соответствующих кривых или чувствительности системы (рис. 9–12). Поскольку ни один из ранее описанных больных с эссенциальной гипернатриемией не был обследован с применением методов регрессионного анализа, необходимых для разграничения истинной и кажущейся «перенастройки» осмостата, постольку все еще не ясно, действительно ли у человека может существовать такая патология.

У некоторых больных с адипсической гипернатриемией усиленная гидратация приводит к гипотоничности с потерей способности к максимальному разведению мочи. Этот парадоксальный дефект напоминает то, что наблюдается при синдроме неадекват-

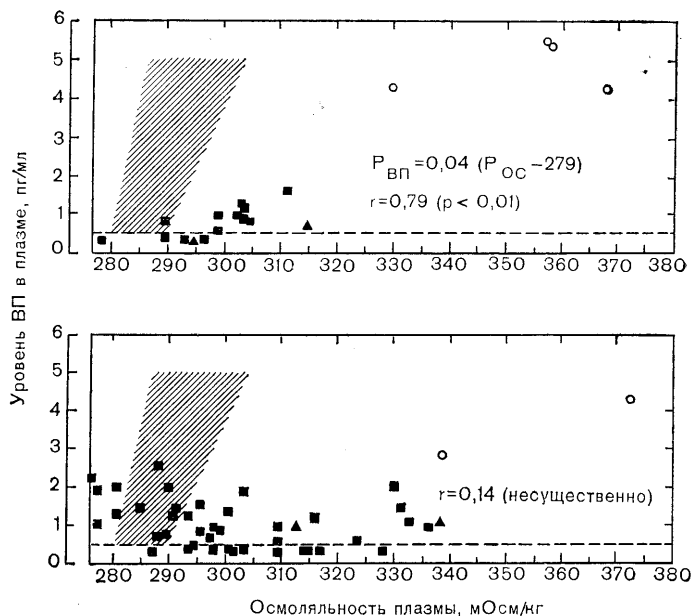


Рис. 9–12. Уровень вазопрессина (ВП) в плазме как функция ее осмоляльности у двух больных с адипсической гипернатриемией.

Кружками помечены значения, полученные в условиях гипотензии [воспроизведено с разрешения из публикации Robertson G. L. — In: Tolls G. и соавт, (eds.) *Clinical Neuroendocrinology: A pathophysiological Approach*. — New York, Raven Press, 1979].

ного антидиуреза и проявляется, по-видимому, двумя разными формами. При одной из них происходит длительная или постоянная секреция вазопрессина вследствие полной утраты осморегуляторной функции (рис. 9–12). У таких больных небольшие, но биологически эффективные количества вазопрес-

сина продолжают циркулировать в крови независимо от увеличения или уменьшения степени гидратации. При втором типе дефекта разведения осмоляльность мочи остается высокой даже тогда, когда содержание вазопрессина в плазме уменьшается до неопределимого уровня [57]. Причина этого нарушения неизвестна, но может заключаться в чрезмерной чувствительности почек к очень низким концентрациям вазопрессина.

У многих, если не у большинства, больных с адипсической гипернатриемией недостаточная реакция вазопрессина на изменения гидратации является следствием избирательного нарушения функции осморцептора. Нейрогипофиз и его регуляторные афференты сохраняются, по-видимому, совершенно интактными, так как реакции вазопрессина на гемодинамические, рвотные и глюкопенические стимулы обычно остаются в пределах нормы или даже превышают ее.

Отдифференцировать адипсическую гипернатриемию от других причин нарушения водно-солевого равновесия обычно нетрудно (см. табл. 9-3). Этот диагноз можно поставить почти наверняка в том случае, если у находящегося в сознании взрослого человека отсутствует жажда в условиях, когда осмоляльность плазмы и концентрация натрия превышают соответственно 310 мосмоль/кг и 150 мэкв/л. В сомнительных случаях можно наблюдать за появлением жажды при стандартной инфузии гипертонического солевого раствора. Осмотический порог чувства жажды может быть слегка повышен и при первичном альдостеронизме, но с увеличением гипертоничности плазмы интенсивность ощущения жажды у этих больных не снижается.

Лечение больных с адипсической гипернатриемией – в основном вопрос правильного режима. Постоянная схема потребления воды в сочетании с ежедневным взвешиванием для наблюдения за изменением гидратации обычно оказывается достаточной мерой для поддержания осмоляльности плазмы и концентрации натрия в ней в пределах 5% отклонения от нормы. Соблюдение такого режима особенно важно для больных с нарушенной способностью к разведению мочи, так как у них часто развивается как гипер-, так и гипогидратация. У больных, у которых развивающаяся полиурия препятствует достижению нормальной гидратации, часто оказывается полезным применение вазопрессина или одного из пероральных средств, способствующих антидиурезу. Пероральные препараты могут приводить также к некоторому повышению потребления жидкости, хотя этот эффект в лучшем случае невелик и не может заменить других способов поддержания водопотреб-

ления. Необходимо также тщательно выяснять причину адипсии с помощью методов, аналогичных тем, которые применяются для выяснения причин развития несахарного диабета.

## ГИПЕРФУНКЦИЯ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

### Патогенез

Гиперсекрецию вазопрессина предпочтительнее определять как неполное подавление секреции гормона на фоне гипосмоляльности жидких сред организма. Должна существовать и повышенная секреция его лишь в условиях неизменной осмоляльности, но, согласно современным представлениям о действии вазопрессина, при этом не следует ожидать появления сколько-нибудь существенных нарушений солевого и водного баланса. Клинически выявляемую форму гиперсекреции этого гормона составляет лишь дефект в функции осмотического порога, т. е. способности снижать секрецию вазопрессина в достаточной для поддержания максимального диуреза степени.

Встречается два вида гиперсекреции вазопрессина: в ответ на известный неосмотический стимул, например гипотензию, или в результате какого-то более глубокого нарушения осмотической регуляции секреции гормона (табл. 9–5). Гиперсекрецию первого вида можно было бы назвать адекватной, поскольку она

Таблица 9–5. Причина гипотоничности жидких сред организма

#### *I. Недостаточная экскреция свободной воды А. Дистальная*

1. Гормональная (нарушенное разведение мочи) а. Адекватная (кровопотеря, прием диуретиков, почечная недостаточность, холера) б. Неадекватная (синдром неадекватной секреции АДП) (см. табл. 9–6)

2. Нефрогенная Б. Проксимальная (нарушение экскреции растворенных веществ)

1. Гемодинамическая а. Гиповолемия, гипотензия (например, снижение уровня натрия, кровопотеря) б. «Эффективная» гиповолемия (например, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени) в. Прочие (печеночно-почечные)

2. Уменьшение массы почек а. Острый некроз канальцев б. Хронический нефрит **II. Избыточное потребление воды**

А. Тяжелая первичная полидипсия (в редких случаях более 20 л/сут).

появляется в ответ на физиологический стимул и по крайней мере в небольшой степени способствует поддержанию объема и/или давления крови. Второй вид можно было бы назвать неадекватной гиперсекрецией, так как она обусловливается неизвестной или явной патологической причиной и не выполняет сколько-нибудь отчетливой гомеостатической функции. Об этой разнице между адекватным и неадекватным видами гиперсекреции вазопрессина важно помнить, поскольку патофизиология и лечение каждой из них совершенно различны.

Синдром неадекватной секреции АДГ впервые был описан у двух больных с бронхогенным раком [58]. В дальнейшем его все чаще стали обнаруживать при разнообразных злокачественных и незлокачественных заболеваниях (табл. 9–6). За исключением больных с опухолями, у которых иногда встречается эктопическая продукция гормона, патогенез его гиперсекреции остается неизвестным. Определение уровня вазопрессина в плазме показывает, что у большинства больных секреция гормона неадекватно высока по отношению к гипоосмоляльности жидких сред организма (рис. 9–13). Однако лишь в редких случаях содержание вазопрессина в плазме превышает его уровень у нормально гидратированных взрослых лиц, находящихся в положении лежа. Таким образом, о гиперсекреции можно говорить лишь по отношению к осмоляльности плазмы и/или концентрации натрия в ней, а выявить ее с определенностью удастся путем определения уровня вазопрессина лишь в условиях гипергидратации.

Функциональные исследования секреции вазопрессина у больных с синдромом неадекватной секреции АДГ показали, что этот синдром представляет собой гетерогенное расстройство, объеди-

Таблица 9–6. Причины синдрома неадекватного антидиуреза (СНА)

*I. Опухоли*

- А. Бронхогенный рак
- Б. Рак двенадцатиперстной кишки
- В. Рак поджелудочной железы
- Г. Тимома
- Д. Рак мочеточника
- Е. Лимфома
- Ж. Саркома Юинга
- З. Рак предстательной железы

## *II. Неопухолевые заболевания А. Травма Б. Легочные заболевания*

1. Пневмония
2. Образование полости (аспергиллез)
3. Туберкулез
4. Дыхание под положительным давлением В. Заболевания

ЦНС

1. Менингит
2. Травмы головы
3. Абсцесс мозга
4. Энцефалит
5. Синдром Гийена – Барре
6. Субарахноидальное кровоизлияние
7. Острая перемежающаяся порфирия
8. Периферическая нейропатия
9. Психоз
10. Алкогольный делирий
11. Истечение СМЖ Г. СНА при эндокринных заболеваниях

1. Аддисонова болезнь

2. Микседема

3. Гипопитуитаризм Д. «Идиопатический» СНА III. Лекарственные вещества А. Вазопрессин Б. Окситоцин В. Винкристин Г. Хлорпропамид

Д. Хлортиазид, гидрохлортиазид, гидрофторметаид и циклотиазид

Е. Атромид-S

Ж. Тегретол

3. Никотин И. Фенотиазины И. Циклофосфамид (циклофосфан)

няющее по меньшей мере четыре разных типа осморегуляторных нарушений [59] (рис. 9-14). Для каждого из них характерно своеобразное изменение секреции вазопрессина при водной на-грузке и/или инфузии гипертонического солевого раствора, что, вероятно, отражает принципиальные различия патогенетических механизмов. Тип А характеризуется большими и беспорядочными колебаниями уровня вазопрессина в плазме вне всякой связи с изменениями осмоляльности плазмы. Это наблюдается примерно у 25% больных с синдромом неадекватной секреции АДГ и связано, по видимому, с полным прекращением регуляции осморе-

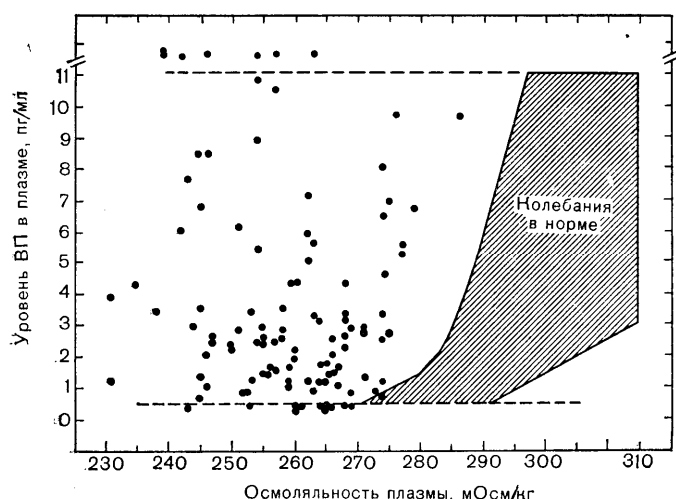


Рис. 9—13. Зависимость уровня вазопрессина (ВГТ) в плазме от ее осмоляльности при синдроме неадекватного антидиуреза.

Каждая точка — один больной (воспроизведено с разрешения из публикации Robertson [16]). цептора или его прерывистой стимуляцией какими-то невыясненными неосмотическими стимулами. Чаще всего встречается тип В, регистрируемый не менее чем у 35% всех больных. Он характеризуется быстрыми изменениями уровня вазопрессина в плазме, которые тесно коррелируют с изменениями ее осмоляльности. Регрессионный анализ связи между этими двумя переменными показывает, что точность и чувствительность реакции настолько же высоки, что и у здоровых взрослых лиц, но экстраполированное пороговое значение находится ниже нормы. У больных с нарушением этого типа, что отражает, по-видимому, «перенастройку» осмостата, клинические проявления несколько отличаются от таковых при других формах синдрома неадекватной секреции АДГ. При нарушении типа С содержание вазопрессина в плазме постоянно остается на неадекватно высоком уровне до тех пор, пока осмоляльность плазмы повышается до верхней границы нормы. С этого момента уровень вазопрессина в плазме начинает повышаться в тесном соответствии с дальнейшим увеличением ее осмоляльности. Нарушение этого типа также встречается примерно у 25% всех больных с этим синдромом. Оно могло бы, по-видимому, отражать постоянную неподавляемую «утечку» вазопрессина на фоне в остальном нормальной осморегуляторной функции.

Тип D встречается гораздо реже всех остальных и отражает, вероятно, существенно иной дефект антидиуретической функции. У этих редко встречающихся больных секреция ва-



вазопрессина нормально стимулируется и подавляется изменением осмоляльности, но моча постоянно остается концентрированной. Причина столь явного расхождения между уровнем вазопрессина в плазме и концентрированностью мочи пока не известна. Это могло бы быть результатом гиперсекреции какого-то другого антидиуретического вещества, например аргинин-вазотоцина. Альтернативным объяснением является чрезмерная чувствительность некоторых больных к антидиуретическому эффекту нормально низкого уровня вазопрессина. Последнее могло бы определяться повышением сродства рецепторов или отсутствием какого-то местного антагониста, например простагландина Е. Если это так, то можно было бы считать, что синдром неадекватной секреции АДГ типа D имеет нефрогенное происхождение в отличие от других, чаще встречающихся нейрогенных форм его.

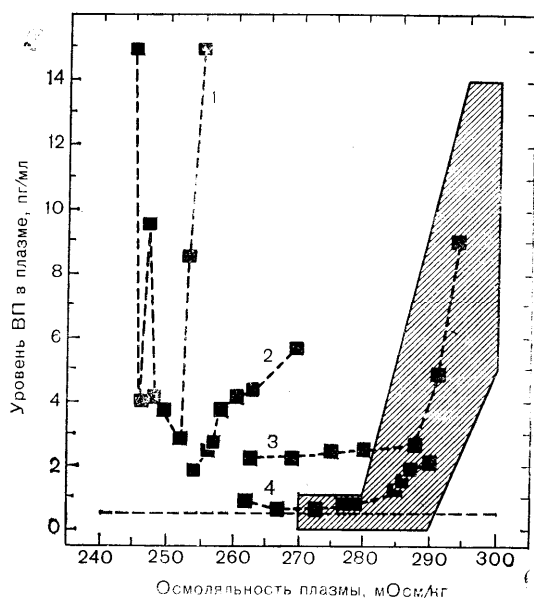


Рис. 9—14. Зависимость уровня вазопрессина (ВП) в плазме от ее осмоляльности при инфузии гипертонического солевого раствора у 4 разных больных (1, 2, 3, 4) с клиникой синдрома неадекватного антидиуреза (воспроизведено с разрешения из публикации Vobertson и соавт. [59]).

Между типом осморегуляторного нарушения и лежащей в его основе клинической патологией не существует простой или явной зависимости. Такое отсутствие корреляции могло бы указывать на то, что одно заболевание, например пневмония, вызывает этот синдром любым из нескольких патогенетических механизмов или что осморегуляторное нарушение

вызывается в действительности каким-то иным фактором, чем то заболевание, с которым это нарушение на первый взгляд связано. Наиболее важным фактом является то, что бронхогенный рак может служить внешней причиной осморегуляторного нарушения любого типа, в том числе типа В – «перенастройки» осмостата. Поскольку представляется невероятным, чтобы анапластические клетки могли одновременно приобретать в норме отдельные функции к осморегуляции и продукции вазопрессина, постольку многие из этих опухолей вызывают синдром неадекватной секреции АДГ, очевидно, каким-то иным механизмом, чем эктопическая продукция гормона.

Клинические последствия неадекватной секреции вазопрессина легче всего оценить, наблюдая эффекты введения экзогенного вазопрессина здоровым людям [60]. В условиях нормального общего потребления воды, т. е. 1–2 л/сут, воспроизведение постоянного антидиуреза практически не оказывает никакого влияния, поскольку сочетание неощутимых потерь жидкости и минимального выделения мочи обычно оказывается достаточным для поддержания водного баланса. Однако даже при незначительном увеличении потребления жидкости, соответствующего повышению её выделения не происходит, так как уровень вазопрессина в плазме и концентрированность мочи не снижаются при уменьшении осмоляльности плазмы, что происходит в норме. В результате начинает накапливаться избыток ежедневно принимаемой воды, что вызывает прогрессирующее уменьшение концентрации растворенных веществ в организме. Когда увеличение объема воды в организме достигает примерно 10%, начинает увеличиваться экскреция натрия в результате как снижения реабсорбции в проксимальных канальцах, так и подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Натрийурез оказывает положительное воздействие на гиперволемию и приводит к некоторому снижению концентрированности мочи и повышению ее выделения, но одновременно усиливает гипонатриемию и гипотоничность жидких сред организма. Повышение приема натрия не нормализует ситуацию, поскольку развивающаяся в результате гиперволемиа «запускает» лишь еще одну натрийуретическую реакцию. В этот период может возникнуть новое равновесное состояние, если отсутствует изменение потребления жидкости. Если же потребление жидкости вновь увеличивается, возникает повторный цикл задержки воды и натрийуреза, что приводит к дальнейшему снижению осмоляльности плазмы и концентрации натрия в ней. С другой стороны, если потребление воды сокращается, вся

серия событий развивается в обратном направлении и осмоляльность плазмы и концентрация натрия у ней постепенно возвращаются к своим исходным уровням.

Следует отметить, что клинические проявления гиперсекреции вазопрессина зависят почти исключительно от величины потребления жидкости. Если оно находится в пределах нормы, то неадекватная секреция гормона не будет сопровождаться явной клинической симптоматикой, как бы ни повышался уровень вазопрессина в плазме. И в условиях высокого потребления воды усиление секреции гормона сверх того минимального уровня, который требуется для концентрирования мочи, не приводит к заметному прогрессированию нарушения солевого и водного равновесия. Это объясняется тем, что скорость выделения мочи по мере увеличения ее осмоляльности с 400 до 1200 мосммоль/кг снижается лишь незначительно (см. рис. 9–9). В связи с этим гиперсекреция вазопрессина реально играет лишь перmissive роль по отношению к последовательности событий, приводящих к гипонатриемии. Эта роль резко отличается от роли многих других гормонов, например инсулина или соматотропина, гиперсекреция которых сама по себе достаточна для развития клинической симптоматики.

В основном те же клинические проявления наблюдаются при синдроме неадекватной секреции АДГ, когда вазопрессин продуцируется эндогенно. Единственное существенное различие касается больных с нарушением типа В, т. е. «перенастройкой» осмостата. Поскольку у этих больных пороговая функция сохраняется, увеличение потребления воды в конце концов приводит к максимальному разведению мочи, и поэтому скорость ее экскреции оказывается достаточной для ограничения дальнейшей гипергидратации [61, 62]. В результате осмоляльность плазмы остается более или менее стабильной, хотя и на гораздо меньшем, чем в норме, уровне. Этот вариант является важным исключением из правила, согласно которому у больных с синдромом неадекватной секреции АДГ теряется способность к экскреции максимально разведенной мочи. Большинство таких случаев остается, вероятно, клинически невыясненными, так как при обследовании и лечении больных с этим синдромом далеко не всегда производят водную нагрузку и/или определение уровня вазопрессина.

В случаях, когда гиперсекреция вазопрессина адекватна, т. е. появляется в ответ на гемодинамический стимул, патофизиология нарушений солевого и водного равновесия отличается в двух важных отношениях. Поскольку гипотензия

и/или гиповолемия являются мощными стимулами задержки натрия, натрийурез не развивается, если отсутствует сопутствующий дефект в почках или гормональных системах, регулирующих равновесие натрия (например, болезнь Аддисона или сольтеряющая форма нефрита). Увеличение потребления натрия часто оказывает терапевтическое действие, так как не только компенсирует его возможный дефицит, но и, повышая объем или давление крови, может также снижать секрецию вазопрессина до уровня, обеспечивающего увеличение экскреции воды, лишенной растворенных веществ.

## **Признаки, симптомы, диагностика**

У больных с синдромом неадекватной секреции АДГ клинические проявления его часто немногочисленны, за исключением гипотоничности жидких сред организма. Хотя общее содержание воды в организме и увеличивается, но такие клинические признаки гиперволемии, как гипертония или отеки, отсутствуют, если одновременно нет нарушений экскреции натрия. При уменьшении осмоляльности плазмы и концентрации натрия в ней соответственно ниже 250 мосмоль/кг и 120 мэкв/л могут развиваться симптомы, характерные для нарушения деятельности ЦНС. При уменьшении осмоляльности и концентрации натрия до 230 мосмоль/кг и 110 мэкв/л и ниже сонливость, спутанность сознания и головная боль могут переходить в гемипарез, кому и даже судороги. Эти осложнения являются, вероятно, следствием отека мозга, обусловленного перераспределением воды из внеклеточного пространства под действием осмотических сил. Тяжесть симптомов может отчасти зависеть от степени гипергидратации, поскольку имеются некоторые указания на способность головного мозга постепенно противодействовать этим изменениям объема путем инактивации растворенных внутри клеток веществ или освобождения от них [63].

Диагностика синдрома предполагает необходимость дифференцирования его не только от случаев адекватного увеличения секреции вазопрессина, но и от случаев гипонатриемии, обусловленной нарушением функции проксимальных почечных канальцев (см. табл. 9–5). Такое разграничение обычно удается провести на основании лишь клинической картины. Все нарушения проксимальных канальцев препятствуют экскреции свободной воды за счет уменьшения объема фильтрата, достигающего той части нефрона, в которой происходит разведение мочи [64, 65]. Они характеризуются обычно снижением скорости экскреции натрия и клиренса

креатинина; при синдроме неадекватной секреции АДГ, как правило, наблюдаются противоположные изменения. Кроме того, часто появляются признаки заметного увеличения (например, генерализованный отек) или уменьшения (тахикардия, ортостатическая гипотензия) внеклеточного объема жидкости, что также отсутствует при синдроме неадекватной секреции АДГ. При нарушении функции проксимальных канальцев секреция вазопрессина может увеличиваться или не увеличиваться в зависимости от того, существует ли при этом реальная, или «эффективная» гиповолемия. Определение уровня гормона или осмоляльности мочи не позволяют четко отличить эту патологию от синдрома неадекватной секреции.

Особым случаем, возможность которого всегда надо учитывать при дифференциальной диагностике синдрома, является недостаточность функции надпочечников. Хотя пока не ясно, всегда ли в основе наблюдаемых изменений лежит гиперсекреция вазопрессина [66–69], у больных с дефицитом альдостерона или глюкокортикоидов часто развивается гипонатриемия в сочетании с натрийурезом и нарушением экскреции воды. Однако этих больных можно отличить от лиц с синдромом неадекватной секреции АДГ по признакам гиповолемии, таким, как постуральная гипотензия, азотемия и гиперкалиемия. Больных с такой клинической картиной всегда следует вести как лиц с недостаточностью функции надпочечников пока не будут получены окончательные результаты исследования глюко- и минералокортикоидной функции надпочечников.

Точно так же, как потеря натрия с мочой, не всегда указывает на синдром неадекватной секреции гормона, отсутствие потери натрия не обязательно исключает соответствующий диагноз. Натрийурез почти постоянно сопровождает начальные стадии синдрома, но после развития гипонатриемии и установления нового равновесия состояния он не является ведущим симптомом.

Натрийурез возобновляется лишь при попытках увеличить потребление натрия. Больше того, если по какой-то причине потребление соли или воды резко ограничивается, то развивается выраженная «консервация» уровня натрия в моче. Таким образом, хотя определение экскреции натрия часто и оказывается полезным для дифференциальной диагностики причин гипонатриемии, правильная интерпретация результатов исследования требует определенного понимания патофизиологии этого расстройства, равно как и многочисленных дополнительных клинических данных, например одновременной оценки гидратации организма, недавно появившихся измене-

ний потребления соли и воды и присутствия или отсутствия других заболеваний, которые могут влиять на динамику натрия в почках.

## ЛЕЧЕНИЕ

Краеугольным камнем любого вида лечения синдрома неадекватной секреции АДГ является ограничение потребления воды. Однако для того чтобы получить эффект, общее потребление ее необходимо снизить до 1,5 л/сут и менее, т. е. до того количества, которое обычно выводится через почки, кожу и легкие. Поскольку почти именно такое количество воды в норме обеспечивается диетой, возникает необходимость в практически полном запрещении дополнительного потребления любого рода жидкостей. Однако даже при адекватном ограничении потребления воды величина  $\sigma\sigma$  потерь из организма позволяет рассчитывать на повышение осмоляльности плазмы и концентрации натрия в ней в среднем только на 1–2% в сутки. Поэтому часто оказывается необходимым или желательным применение дополнительных методов лечения.

Намного более быстрое восстановление водного равновесия обеспечивает инфузия гипертонического солевого раствора, которая показана при всех неотложных состояниях, при которых гипонатриемия настолько выражена, что вызывает кому или судороги. Инфузия раствора не только компенсирует дефицит натрия, но и приводит к заметному усилению выведения растворенных веществ, что способствует увеличению экскреции воды. Такой вид лечения является в той же степени рациональным, в какой и быстрым, безопасным и недорогим. При введении 5% солевого раствора со скоростью 3 мл/кг в час содержание натрия в плазме и ее осмоляльность должны увеличиваться примерно на 2% в час без риска значительного увеличения объема плазмы. Одновременного применения сильных диуретиков, например фуросемида или маннитола, обычно не требуется или даже следует избегать, потому что у больных с синдромом неадекватной секреции АДГ уже имеется физиологическая гиперэкскреция натрия, а вследствие дальнейшего увеличения объема плазмы при введении гипертонического солевого раствора развивается выраженный натрийурез и выведение растворенных веществ.

В настоящее время не существует метода, который во всех случаях эффективно подавлял бы или восстанавливал секрецию вазопрессина до нормы. Предлагалось использовать этанол, дифенилгидантоин и наркотики [32], но их эффект в

лучшем случае оказывается непостоянным. Это и не удивительно, если учитывать гетерогенность осморегуляторных нарушений у больных с этим синдромом.

Более успешным оказалось применение методов угнетения действия вазопрессина на почки, особенно при лечении хронических форм синдрома [70]. Из лекарственных средств, применяемых с этой целью, наиболее подходящим, вероятно, является де-меклоциклин (декломицин). В обычной дозе до 1,2 г/сут он вызывает обратимую форму нефрогенного несахарного диабета почти у всех больных с синдромом неадекватной секреции гормона. Механизм его действия точно не установлен, но, по-видимому, он связан с изменением реакций, развивающихся позднее образования цАМФ. В силу своих других нефротоксических, равно как и катаболических, эффектов этот препарат часто вызывает повышение уровня мочевины в плазме, исчезающее после его отмены. Из-за побочного действия необходимо тщательно регулировать прием препарата и, вероятно, назначать его только больным, у которых нарушение оказывается хроническим и сопровождается клинической симптоматикой, а также при невозможности прибегнуть к ограничению жидкости и отсутствию серьезных заболеваний почек или печени. Обратимый нефрогенный несахарный диабет развивается и при воздействии карбоната лития. Однако в обычных дозах он гораздо менее постоянно уменьшает концентрированность мочи и еще чаще вызывает нежелательные побочные эффекты. Его не рекомендуется применять для лечения синдрома неадекватной секреции АДГ.

Лечение гипонатриемии, обусловленной адекватной или вызываемой гемодинамическими стимулами гиперсекреции вазопрессина, должно быть направлено на первичную причину. Может потребоваться переливание крови, инфузия солевого раствора, применение вазопрессорных средств и/или кортикостероидов. Ограничение жидкости противопоказано, поскольку это может усугублять состояние гемодинамики. Если появляются сомнения в отношении объема циркулирующей крови или гипонатриемия достигает выраженной степени, всегда следует вводить гипертонический солевой раствор, так как это является рациональным и эффективным методом лечения как при адекватном, так и неадекватном повышении секреции вазопрессина.

При гипонатриемии, сопровождающейся отеками, экскрецию свободной воды можно увеличить лишь путем увеличения объема фильтрата, достигающего дистальной части нефрона, где происходит разведение мочи. По возможности следует одновременно корректировать основную причину, например за-

стойную сердечную недостаточность. Если это не удастся, то у больных с отеками и сохранившейся функцией почек можно с успехом применять такие лекарственные вещества, как фуросемид или маннитол, которые вызывают диурез растворенных веществ, препятствуя реабсорбции натрия в проксимальных канальцах. Для предотвращения рецидива гипонатриемии может потребоваться и ограничение приема жидкости.

## **ДЕТАЛИ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕКРЕЦИИ И ДЕЙСТВИЯ ВАЗОПРЕССИНА ГИПОФУНКЦИЯ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА**

### **Ограничение приема жидкости**

Эта проба имеет важное значение для дифференциальной диагностики причин полиурии. Ее не следует проводить при осмоляльности плазмы и концентрации натрия в ней выше 295 мосмоль/кг и 143 мэкв/л соответственно, поскольку в этих условиях результаты исследования не позволят получить дополнительных сведений для диагноза, а у больного могут появиться ненужные неприятные ощущения.

Начинать пробу следует рано утром после ночного голодания. Вначале берут пробы мочи и плазмы для определения исходной осмоляльности, затем больного взвешивают и инструктируют в отношении необходимости полного прекращения приема жидкости. Запрещаются также курение и прием необязательных лекарственных средств, но для утоления жажды или голода можно принимать твердые сладости типа лимонных леденцов. В течение последующих 6–8 ч через каждый час собирают мочу и берут пробы крови для определения осмоляльности, а затем вновь взвешивают больного.

Если осмоляльность мочи не превышает 400 мосмоль/кг до тех пор, пока осмоляльность плазмы или концентрация натрия – в ней не достигнут соответственно 295 мосмоль/кг или 143 мэкв/л, диагноз первичной полидипсии исключается. Для дифференциации нейrogenного и нефrogenного несахарного диабета в последней пробе плазмы или мочи следует определить уровень вазопрессина и/или произвести его инфузию.

Если осмоляльность мочи в одной или нескольких пробах превысит 400 мосмоль/кг еще до того, как осмоляльность плазмы или концентрация натрия в ней достигнет указанного выше уровня, пробу следует считать мало информативной и нужно дополнительно произвести инфузию гипертонического



солевого раствора или вазопрессина, чтобы дифференцировать нейрогенный несахарный диабет от первичной полидипсии.

Если ни одна из проб мочи не окажется концентрированной, а конечная осмоляльность плазмы или концентрация натрия в ней не достигнут указанных уровней, следует заподозрить тайное потребление больным жидкости. Если это подтвердится данными о том, что изменение массы тела и/или осмоляльности плазмы не соответствуют общему выделению мочи, то пробу следует считать неудавшейся и либо повторить ее в условиях более строгого наблюдения за больным, либо заменить ее пробой с инфузией гипертонического солевого раствора.

### **Инфузия вазопрессина**

Эту пробу проводят для дифференцирования нейрогенного и нефрогенного несахарного диабета при явно патологических результатах теста с дегидратацией или в качестве вспомогательного метода как разграничения несахарного диабета и первичной полидипсии при неопределенности результатов теста с дегидратацией. По завершении пробы с ограничением приема жидкости вводят водный раствор вазопрессина внутривенно в дозе 1 мЕД/кг или подкожно в дозе 1 ЕД/кг, собирая через каждый час две дополнительные пробы мочи. Повышение осмоляльности мочи более чем до 180 мосмоль/кг по сравнению с исходным уровнем служит указанием на нейрогенный несахарный диабет.

### **Определение содержания вазопрессина**

Для верификации диагноза несахарного диабета и дифференцирования его нейрогенной и нефрогенной формы одновременно с определением осмоляльности плазмы и мочи можно проводить определение содержания вазопрессина в этих биологических жидкостях. Результаты определений следует сопоставлять с номограммами, аналогичными тем, которые приведены на рис. 9-3 и 9-8.

### **Инфузия гипертонического солевого раствора**

Эту пробу проводят для дифференциальной диагностики между первичной полидипсией и нейрогенным несахарным диабетом при неопределенности или бессодержательности результатов теста с ограничением приема жидкости. По завершении последнего теста через помещенный в вену катетер

вводят 5% солевой раствор со скоростью 0,05 мл/кг в минуту в течение 2 ч. Пробы плазмы для определения осмоляльности и содержания в ней вазопрессина берут из локтевой вены другой руки до введения гипертонического солевого раствора и в процессе введения с интервалами в 30 мин. Результаты следует сопоставлять с номограммой (см. рис. 9–3).

## ГИПЕРФУНКЦИЯ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

### Определение содержания вазопрессина

Определение уровня вазопрессина в плазме или моче можно использовать для верификации причины нарушения экскреции воды. Такие определения следует проводить только в случаях, когда осмоляльность плазмы и концентрация натрия в ней оказываются ниже соответственно 270 мосмоль/кг и 130 мэкв/л. Результаты нужно сопоставлять с номограммой (см. рис. 9–13). Недостаточное снижение уровня вазопрессина свидетельствует в пользу синдрома неадекватной секреции АДГ только при исключении некоторых близких нарушений (табл. 9–5 и 9–7). Оценить объем крови помогает одновременное определение экскреции натрия с мочой и/или активности ренина плазмы.

Таблица 9–7. Диагностика синдрома неадекватной секреции АДГ

1. Обследование больного на присутствие отеков, гиповолемии, гипотензии, недостаточности, функции сердца, печени, почек или надпочечников. Если выявляется один из этих симптомов диагноз синдрома исключается. Или 2. Определение осмоляльности плазмы и концентрации натрия в ней. Если они меньше соответственно 270 мосмоль/кг и 130 мэкв/л, то переходят к этапу 4. Или 3. Проведение пробы с водной нагрузкой. Если ее результаты не отличаются от нормы, диагноз синдрома и всех других нарушений экскреции воды исключается. Или 4. Повторные определения уровня натрия в моче и ее осмоляльности в условиях гипонатриемии у больного и при нормальном потреблении соли. Если результаты всех этих определений низки, диагноз синдрома исключается и следует искать иную причину задержки соли и воды. Или 5. Определение уровня вазопрессина в плазме или моче и активности ренина плазмы в условиях гипонатриемии у больного. Если уровень вазопрессина неадек-

ватно высок, а активность ренина низка, устанавливают диагноз синдрома. Если повышены как уровень вазопрессина, так и активность ренина, следует искать другую причину потери натрия почками, например передозировку диуретиков. Если оба параметра низки, можно заподозрить нефрогенную форму синдрома.

### **Проба с водной нагрузкой**

Пробу проводят для верификации подозреваемого нарушения экскреции воды при нормальной осмоляльности плазмы и концентрации в ней натрия. Ее можно проводить при гипотоничности плазмы для выявления «перенастройки» осмостата.

Исследование начинают утром через 2 ч после легкого завтрака. Отобрав пробы плазмы и мочи для определения исходной осмоляльности, больного взвешивают и предлагают выпить 20 мл/кг холодной водопроводной воды в течение 15–30 мин. При необходимости неприятный вкус воды можно корригировать слегка подсоленным сухим печеньем. Затем больной должен принять положение лежа или полулежа. В течение следующих 4 ч через каждый час берут пробы плазмы и собирают всю выделенную мочу для определения ее осмоляльности и количества.

В норме за 4 ч должно произойти уменьшение осмоляльности плазмы по крайней мере на 5 мосмоль/кг, осмоляльности мочи – ниже 100 мосмоль/кг при общем количестве выделенной мо-

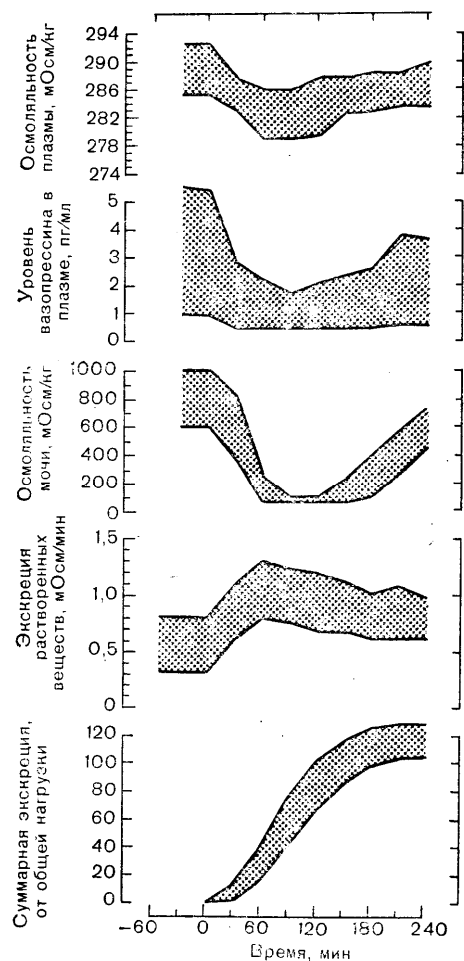


Рис. 9–15. Влияние стандартной водной нагрузки на функцию почек.

Заштрихованные области — разброс показателей, полученных у 24 здоровых взрослых лиц; водную нагрузку (20 мл/кг) осуществляли между 0 и 30 минутой. чти 90% или более от принятого количества воды (рис. 9–15). Более слабое изменение любого из этих показателей при ненарушенном всасывании (т. е. при нормальном снижении осмоляльности плазмы) является основанием для постановки диагноза дефекта экскреции воды и/или растворенных веществ. Расчет скорости экскреции растворенных веществ [выделение мочи (л/мин) умножают на осмоляльность мочи (мОсм/кг)] и сопоставление ее, равно как и показателя осмоляльности мочи, с соответствующей номограммой (см. рис. 9–15) может в некоторой степени указывать на причину имеющегося дефекта. Субнормальная скорость экскреции растворенных веществ свидетельствует о нарушении функции проксимальных почечных канальцев. Синдром неадекватной секреции АДГ характеризуется нормальной или повышенной скоростью экскреции растворенных веществ в сочетании с недостаточным разведением мочи. Для подтверждения диагноза можно опреде-

лить содержание вазопрессина в плазме или моче, взятых через 90–120 мин после нагрузки.

Проба с водной нагрузкой может оказаться опасной только у больных с недостаточностью функции надпочечников. В силу их особой чувствительности к различного рода стрессам тошнота и рвота, появляющиеся иногда при слишком быстром приеме воды, могут сопровождаться выраженным снижением артериального давления. У больных с подозрением на недостаточность функции надпочечников нагрузку следует осуществлять постепенно и только под наблюдением врача.

## **Общие замечания**

На период исследования функции вазопрессина необходимо запретить применение никотина, кофеина и всех необязательных лекарственных средств. Следует следить также за возможным появлением тошноты или изменением артериального давления, . которые могут затушевывать результаты исследования.

Пробы плазмы для осмометрии всегда нужно отбирать в смоченные гепарином пробирки, по возможности избегая стаза крови. Использование сыворотки или этилендиамина тетраацетата (ЭДТА) обуславливает ошибочное завышение значений осмоляльности, что делает невозможным интерпретацию результатов исследования в большинстве случаев. При использовании сыворотки эти артефакты (по крайней мере отчасти) связаны, по-видимому, с протекающим в эритроцитах гликолизом, обуславливающим появление двух молекул лактата на каждую молекулу поглощенной глюкозы [71]. Хотя повышение осмоляльности плазмы при этом составляет всего 3–5 мосмоль/кг, такая ошибка может быть вполне достаточной при учете крайней чувствительности осморегуляторного механизма. Повышение осмотического давления при применении ЭДТА обусловлено молекулами самого антикоагулянта и составляет гораздо большую величину 15–20 мосмоль/кг. Осмометрию следует проводить только методом регистрации точки замерзания на приборе, калиброванном стандартом с 290 мосмоль/кг, а также 100 и 500 мосмоль/кг. При недостаточной или сомнительной точности осмометрии необходимо определить концентрацию натрия в плазме.

Пробы плазмы и мочи для определения вазопрессина следует всегда собирать, обрабатывать и транспортировать в точном соответствии с указаниями лаборатории, в которой выполняются исследования. Результаты необходимо сравнивать с нормальными цифрами, полученными в той же лабора-

тории, поскольку не все пользуются одним и тем же стандартным препаратом. Особую осторожность нужно соблюдать и при выборе лаборатории. Иммунологическое определение вазопрессина трудно провести с достаточной надежностью, и многие антисыворотки дают выраженные реакции с негормональными компонентами плазмы или мочи. В связи с этим такие определения следует производить с диагностической целью только в том случае, если они осуществляются в лаборатории, располагающей тщательной характеристикой применяемого метода [16].

### **Часть III. ОБМЕН ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

## **Глава 10. ЭНДОКРИННАЯ ЧАСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**

Ф. ФЕЛИГ (PH. FELIG)

### **ВВЕДЕНИЕ**

В 1869 г. Пауль Лангерганс гистологически идентифицировал островковые клетки, составляющие эндокринную часть поджелудочной железы. Это открытие было сделано через 20 лет после классических исследований Минковского и фон Меринга, показавших, что панкреатэктомия приводит к развитию диабета. Оно на 52 года опередило открытие инсулина в качестве продукта внутренней секреции поджелудочной железы, сделанное Banting и Best. Значение секреции островковых клеток для патологии человека подчеркивается тем обстоятельством, что, как установлено в настоящее время в США, сахарный диабет занимает 3-е место среди основных причин смертности, служит главной причиной слепоты, а также увеличивает риск поражений коронарных артерий в 4 раза или более [1].

Островки Лангерганса содержат примерно 2 млн. гроздьев бледных клеток, составляющих менее 2% от общего объема поджелудочной железы и рассеянных среди ацинарных клеток ее. По результатам исследований, проведенных с помощью гистохимических, ультраструктурного и иммунофлуоресцентного методов, а также по продуктам гормональной секреции островковые клетки делят на три разных типа (табл. 10-1):  $\alpha$ -клетки (A-клетки или  $\alpha$ -2-клетки), продуцирующие глюкагон;  $\beta$ -клетки, продуцирующие инсулин, и D-клетки ( $\Delta$ -клетки или  $\alpha$ -1-клетки), продуцирующие гастрин и соматостатин. Клетки всех трех типов содержат цитоплазматические гранулы в окруженных мембраной пузырьках. С помощью гистохими-

ческих методик  $\beta$ -клетки можно выявить по их окрашиваемости альдегидфуксином и отсутствию окрашивания нитратом серебра в реакции, предложенной Hillman-Hellerstrom. Ни  $\alpha$ -, ни D-клетки не окрашиваются аль-

Таблица 10-1. Островковые клетки поджелудочной железы

Гормон	Тип клеток		
	$\alpha$	O	D
	Глюкагон	Инсулин	Гастрин, соматостатин
Световая микроскопия			
Альдегидфуксин	—	+	—
Нитрат серебра	—	—	+
Электронная микроскопия			
Секреторные гранулы	Плотная сердцевина, бледно окрашенная периферия	Кристаллоподобные, видные, плеiomорфные	Гомогенные, низкой плотности, заполняющие мембрану

дегидфуксином, но последние являются аргирофильными при окрашивании нитратом серебра [2]. При ультраструктурном исследовании гранулы в  $\alpha$ -клетках обнаруживают электронноплотную сердцевину с более бледными краями, в  $\beta$ -клетках выявляются кристаллоподобные плеiomорфные гранулы, тогда как D-клетки содержат менее плотные однообразные гранулы, распространяющиеся до ограничивающей пузырек мембраны (рис. 10-1). Считается, что разнообразные островковые клетки возникают из нервного гребешка и вместе с другими секреторными клетками (например, клетки передней доли гипофиза, мозгового слоя надпочечников, парафолликулярные клетки щитовидной железы) принадлежат к семейству,

называемому APUD famine precursor uptake and decarboxylation) [3].

Из различных патологических состояний, связанных с нарушениями эндокринной функции поджелудочной железы, сахарный диабет, характеризующийся абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, по частоте намного опережает все остальные и служит главным предметом настоящей главы. Нарушения секреции глюкагона при диабете часто являются вторичными и только в очень редких случаях (например, при синдроме глюкагономы) могут быть первичным фактором, определяющим нарушения обмена веществ. Они также рассматриваются далее. Последствия избыточной секреции гастрина в разделе вообще не анализируются, а клинические синдромы, связанные с опухолями инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток, рассматриваются в следующей главе.

Поскольку сахарный диабет характеризуется изменениями обмена в организме всех основных энергетических веществ (углеводы, жиры и белки) и сопровождается первичными или вторичными нарушениями секреции разнообразных гормонов (инсулин, глюкагон, катехоламины, гормон роста и кортизол) и/или чувствительности к ним, постольку следует проанализировать нормальную физиологию этих субстратов и гормонов.

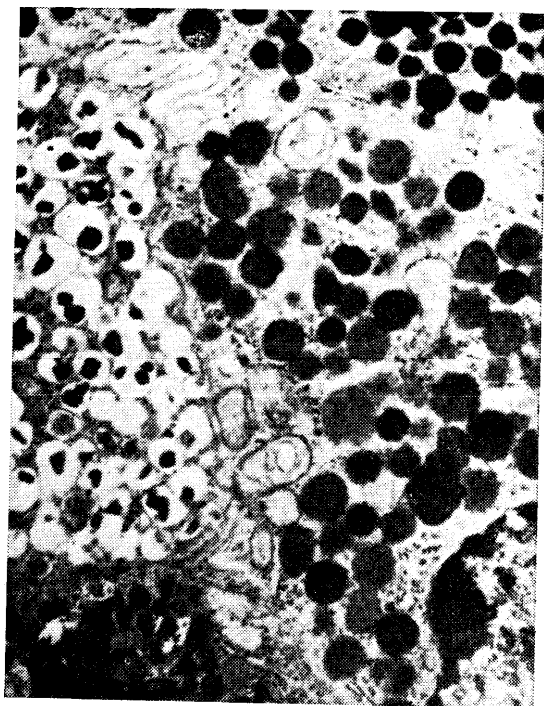


Рис. 10-1. Электронная микрофотография участка неизмененного островка поджелудочной железы (человека), со-



держашего  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\Delta$ -клетки. В секреторных гранулах  $\alpha$ -клеток (справа вверху) можно видеть плотную центральную часть и бледно окрашенную периферию. В  $\beta$ -клетках (слева) содержатся плейоморфные гранулы с кристалловидным матриксом. В  $\Delta$ -клетках (в центре) секреторные гранулы гомогенны и заполняют пузырьки. Видна также  $\Delta$ -клетка с гранулами, содержащими, как полагают, гастрин (по Lacy P. E., Creider M. Я. — In: DeGroot L. J. et al. (eds). *Endocrinology*, vol. 2. New York, Grune a. Stratton 1979).

## ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

Углеводы представляют собой молекулы, состоящие из трех углеродных атомов или более, соединенных с атомами водорода и кислорода в отношении  $H_2O_1$ , или простые производные этих исходных молекул. Большинство жителей Америки и Западной Европы получают с продуктами питания 40–45% калорий в виде углеводов.

Несмотря на разнообразие форм и пищевых источников углеводов, конечными продуктами переваривания, которые всасываются в кишечнике, являются гексозы: глюкоза, фруктоза и галактоза. Из этих простых Сахаров глюкоза по своей распространенности в качестве углеводного компонента пищи намного превосходит все остальные.

Поскольку внутри клеток свободная глюкоза как таковая практически отсутствует, вся поглощаемая тканями глюкоза подвергается метаболическим превращениям (рис. 10–2). Основными путями метаболизма проникшей в клетку глюкозы являются 1 — накопление в виде гликогена; 2 — окисление через гликолитический (анаэробный) путь до пирувата и лактата; 3 — окисление через аэробный цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) или в меньшей степени через пентозный цикл до  $CO_2$ ; 4—пре-

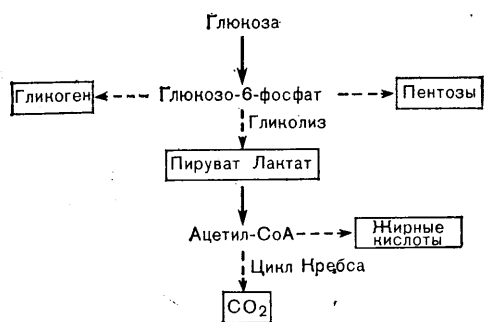


Рис. 10–2. Основные пути метаболизма глюкозы у человека. вращение в жирные кислоты и накопление в виде триглицеридов (синтез жира); 5–высвобождение из клетки в виде свободной глюкозы.

Независимо от последующих путей метаболизма первой внутриклеточной реакцией, в которой участвует глюкоза, является ее фосфорилирование в глюкозо-6-фосфат (см. рис. 10–2). В печени эта реакция контролируется двумя ферментами: гексокиназой и глюкокиназой. Гексокиназа, не специфичная в том отношении, что может воздействовать не только на глюкозу, но и на фруктозу, имеет  $K_M 10^{-5}$  М; это свидетельствует о том, что полунасыщение фермента происходит при концентрации глюкозы всего лишь 0,18 мг/100 мл. С другой стороны, глюкокиназа, катализирующая фосфорилирование глюкозы, примерно в 4 раза активнее, чем фруктозы, имеет  $K_M 10^{-2}$  М, так что ее полунасыщение происходит лишь при повышении окружающей концентрации глюкозы до 180 мг/100 мл. Различия  $K_M$  этих двух ферментов играют решающую роль, поскольку в физиологических условиях гексокиназа всегда функционирует в состоянии, близком к насыщению, тогда как степень насыщенности глюкокиназы увеличивается при физиологическом увеличении концентрации глюкозы в плазме. Активность гексокиназы в разных физиологических условиях весьма стабильна, а активность глюкокиназы снижается при голодании или диабете и повышается под влиянием инсулина. В мышцах и жировой ткани, непроницаемых для глюкозы, присутствует только гексокиназа обладающая низкой  $K_M$ . В этих тканях ограничивающим скоростью этапом метаболизма глюкозы независимо от её последующих превращений является транспорт сахара в клетку – процесс, регулируемый инсулином (см. ниже).

### **СИНТЕЗ ГЛИКОГЕНА**

Внутри клеток углеводы накапливаются в форме гликогена – полисахарида, состоящего из глюкозильных единиц, связанных 1,4-связями, с ответвлениями, начинающимися с 1,6-глюкозильных связей. Присоединение глюкозильных остатков с помощью 1,4-связей представляет собой ограничивающую скорость стадию синтеза гликогена и требует в качестве матрицы полисахаридной цепи, состоящей не менее чем из 4 остатков глюкозы. Реакция зависит от активности фермента гликогенсинтетазы, существующей в активной и не-

активной формах. Фосфорилирование гликогенсинтетазы инактивирует фермент, тогда как его активация связана с потерей фосфатных групп. Таким образом, активность гликогенсинтетазы находится в обратной зависимости от внутриклеточного уровня циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ), который способствует фосфорилированию белков, активируя протеинкиназу. Поскольку тканевой уровень цАМФ может изменяться под действием глюкорегуляторных гормонов (повышается под влиянием глюкагона и адреналина и высвобождается от такой гормональной индукции под влиянием инсулина), то активность гликогенсинтетазы представляет собой ключевой пункт регуляции отложения глюкозы в печени. В вопросе о том, опосредуются ли изменения активности гликогенсинтетазы главным образом гормонами (например, инсулином, глюкагоном или адреналином) или субстратом (глюкоза), имеются противоречия. Berg выдвинул гипотезу, согласно которой увеличение концентрации глюкозы в клетке само по себе может повышать активность гликогенсинтетазы [4]. Такой эффект глюкозы (в присутствии перmissивных концентраций инсулина) подтверждается исследованиями на перфузируемой печени, в которых повышение концентрации глюкозы с 40 до 50 мг/100 мл приводит к поглощению сахара печенью без изменения уровня инсулина. Кроме того, результаты исследования у человека *in vivo* свидетельствуют о том, что хотя выраженная гиперинсулинемия в отсутствие гипергликемии и угнетает продукцию глюкозы печенью, это сопровождается минимальным поглощением сахара печенью. В то же время одновременная гипергликемия повышает «чистое» поглощение глюкозы печенью [5]. Как будет показано, «чистый» баланс глюкозы через печень определяется, по всей вероятности, как уровнем глюкозы, так и глюкорегуляторными гормонами.

## ГЛИКОГЕНОЛИЗ

Распад гликогена до глюкозы (рис. 10-3) в начальной стадии состоит из отщепления глюкозных остатков от терминальных 1,4-связей под действием фосфорилазы, отщепляющей глюкозу путем присоединения фосфата к одному углеродному атому и высвобождения глюкозо-1-фосфата. Фосфорилаза подобно гликогенсинтетазе существует в неактивной форме, которая должна активироваться. В этом случае, однако, фосфорилирование активирует, а не инактивирует фермент. Перенос фосфата с аденозинтрифосфата (АТФ) на фосфорилазу

осуществляется фосфорилазокиназой. Этот фермент в свою очередь активируется цАМФ, который образуется из АТФ, под действием аденилатциклазы. Активация аденилатциклазы является основным фактором экспрессии эффекта многих гормонов. В данном случае последовательность реакций, приводящая к активации фосфорилазы, «запускается» адреналином или глюкагоном. Следует отметить, однако, что опосредованная адреналином стимуляция гликогенолиза может осуществляться и через  $\alpha$ -адренергические механизмы, независимые от изменений уровня цАМФ [6]. Кроме того,

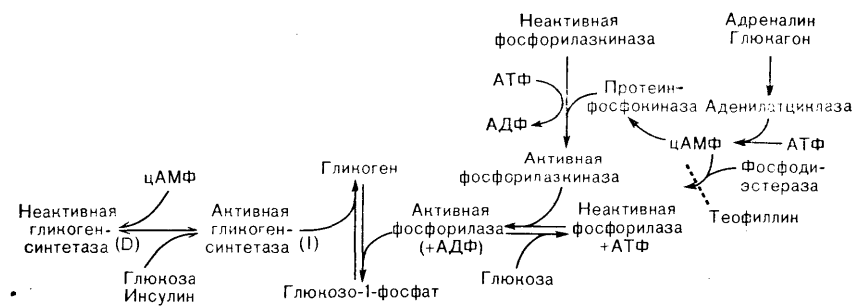


Рис. 10—3. Регуляция синтеза и распада гликогена. Образование гликогена требует активации гликогенсинтетазы и инактивации фосфорилазы. Эти процессы стимулируются глюкозой и/или инсулином. Распад гликогена требует активации фосфорилазы и инактивации гликогенсинтетазы. Эти процессы стимулируются снижением уровня глюкозы и/или инсулина и повышением концентрации глюкагона и адреналина. Глюкагон действует опосредованно с помощью механизма образования цАМФ, тогда как адреналин может действовать с помощью как этого (показано на рисунке), так и других механизмов (по Felig P.—In: Bondy P. K., Rosenberg L. (eds).— Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1979).

а активность фосфорилазы, как и гликогенсинтетазы, может влиять изменение концентрации глюкозы в крови независимо от изменения уровня гормонов или цАМФ [4]. Так, у здоровых лиц в условиях поддержания исходной концентрации инсулина повышение уровня глюкозы в плазме само по себе угнетает гликогенолиз предположительно за счет снижения активности фосфорилазы [7].

Отделившийся от гликогена глюкозо-1-фосфат превращается в глюкозо-6-фосфат, который может затем вступать на гликолитический путь (см. далее) или превращаться в свободную глюкозу. Последняя реакция катализируется глюкозо-6-фосфатазой, присутствующей в печени, но не в мышце. В результате стимуляция гликогенолиза в печеночной ткани

приводит к высвобождению свободной глюкозы. В отличие от этого гликогенолиз в мышечной ткани приводит к высвобождению лактата и пирувата, поскольку глюкозо-6-фосфат, образовавшийся при гликогенолизе, не может превращаться в свободную глюкозу, а вступает на гликолитический путь. Таким образом, в условиях адекватного действия разнообразных ферментов молекула гликогена уменьшается в размерах, а глюкоза, лактат и пируват поступают в кровоток.

## ГЛИКОЛИЗ

Гликолизом называется анаэробный распад глюкозы до пирувата и лактата. Этот катаболический процесс был первой выясненной ферментативной системой и его часто называют путем Эмбдена – Мейергофа. Он представляет собой механизм, с помощью которого химическая энергия, накопленная в виде глюкозы, становится доступной для клеточных функций в форме макроэргического фосфата АТФ в результате окислительно-восстановительных реакций, которые могут протекать в отсутствие кислорода. Конечным продуктом гликолиза в анаэробных условиях является лактат. В аэробных же условиях его конечный продукт – пируват, который, превращаясь в ацетил-СоА, проникает в цикл трикарбоновых кислот, или цикл Кребса, и окисляется до  $\text{CO}_2$ . Ферменты, принимающие участие в гликолизе, локализируются в цитоплазме и широко представлены практически во всех клетках организма. Однако в количественном отношении гликолиз представляет собой основной путь утилизации глюкозы только в клетках определенных типов: 1) эритроцитах, лишенных способности аэробного окисления; 2) скелетных мышцах, особенно в период интенсивного сокращения; 3) сердечной мышце в условиях недостаточной перфузии (например, при поражении коронарных артерий).

Общий распад глюкозы до двух молекул лактата включает три одновременных и координированных процесса: 1) распад 6-углеродного скелета глюкозы – альдегида через ряд ферментативных стадий на две молекулы 3-углеродной молочной кислоты; 2) перенос энергии, приводящий к «чистому» синтезу АТФ; 3) перенос электронов через ряд окислительно-восстановительных реакций.

Из 11 ферментативных реакций превращения глюкозы в молочную кислоту только три являются термодинамически необратимыми и тем самым представляют собой потенциально регуляторные пункты: 1) гексокиназа; 2) фосфофруктокина-

за, катализирующая образование фруктозо-1, 6-дифосфата из фруктозо-1-фосфата; 3) пируваткиназа, катализирующая образование пирувата из фосфоенолпирувата. Фосфофруктокиназа является аллостерическим ферментом, стимулируемым АДФ и АМФ и ингибируемым большими концентрациями АТФ, цитрата и длинноцепочечных жирных кислот [8]. Таким образом, в условиях избытка АТФ или ускоренного аэробного окисления, приводящего к накоплению цитрата, фосфофруктокиназа ингибируется и гликолиз тормозится (пастеровский эффект). В противоположность этому при дефиците в клетке АТФ и торможении аэробного окисления фосфофруктокиназа стимулируется. Следует отметить, что хотя гексокиназная реакция также необратима, главную роль в гликолитическом пути играет все же фосфофруктокиназная реакция, поскольку глюкозо-6-фосфат может вступать не только в процесс гликолиза, но и в другие ферментативные превращения (см. рис. 10-2). Вследствие своей необратимости, аллостерической модуляции и положения в ферментативной последовательности фосфофруктокиназная реакция представляет собой наиболее важный пункт регуляции гликолиза. Например, повышение активности фосфофруктокиназы в результате снижения уровня АТФ, вызванного сокращением мышцы, является главным механизмом, с помощью которого мышечная работа стимулирует гликолиз.

Последняя стадия гликолиза это – превращение пирувата в лактат под действием лактатдегидрогеназы. В этой восстановительной реакции НАД-Н, образованный ранее в процессе гликолиза (при окислении глицеральдегида-3-фосфата в 3-фосфоглицерат), вновь превращается в НАД. Равновесие реакции сдвинуто в сторону образования лактата. Значение этой реакции заключается в том, что она создает возможность продолжения гликолиза, поставляя НАД за счет образования лактата. Молочная кислота, образующаяся при гликолизе, свободно диффундирует из клетки и проникает в кровотоки.

## ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ

Этим термином называют образование глюкозы из неуглеводных источников. Основными субстратами-предшественниками, из которых могла бы образоваться глюкоза, являются пируват, лактат, глицерин, жирные кислоты с нечетным числом углеродных атомов и аминокислоты. Что касается последних, то все входящие в состав тканевых белков аминокислоты, за исключением лейцина, в конце концов действительно могут превращаться в глюкозу. Однако

поглощение печенью аминокислот таково, что главным глюкогенным субстратом, высвобождаемым из периферических белковых запасов, является аланин. Жирные кислоты с четным числом углеродных атомов (составляющие более 95% от общего содержания жирных кислот) в печени млекопитающих не могут превращаться в глюкозу из-за отсутствия ферментов, необходимых для синтеза 4-углеродных дикарбоновых кислот из ацетил-CoA de novo.

За исключением глицерина любые предшественники глюко-неогенеза прежде чем превратиться в глюкозу должны превратиться в пируват и/или оксалацетат. Ферментативные стадии образования глюкозы из пирувата отличаются от тех, из которых состоит гликолиз, по трем пунктам, в которых происходят термодинамически необратимые реакции (рис. 10-4): 1) дефосфорилирование фосфоенолпирувата с образованием пирувата; 2) фосфорилирование фруктозо-1-фосфата с образованием фруктозо-1,6-дифосфата; 3) фосфорилирование глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата. Биологическая обратимость достигается с помощью четырех ферментов, принимающих участие только в глюконеогенезе: пируваткарбок-силазы, фосфоенолпируваткарбоксихиназы; фруктозо-1,6-дифосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы. Реакции, катализируемые этими ферментами, — ключевые регуляторные этапы глюконеогенеза, и протекают они в печени, почках и эпителии кишечника, но не в мышцах или в сердце. С количественной стороны наиболее важным местом глюконеогенеза в таких физиологических условиях, как голодание или физическая нагрузка, и при таких патологических состояниях, как диабет, является печень. Почки приобретают значение в качестве органа глюконеогенеза только при очень длительном голодании [9].

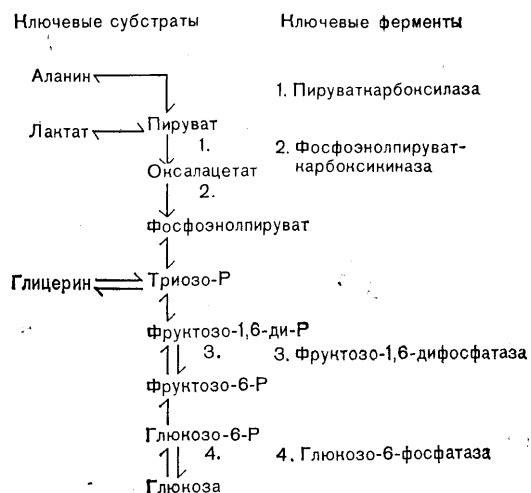


Рис. 10–4. Глюконеогенез. Основные субстраты глюконеогенеза и ключевые ограничивающие скорость ферментативные стадии.

Постоянная регуляция глюконеогенеза зависит от присутствия субстратов, активности ферментов и гормональной среды. В состоянии натошак (после ночного голодания) и при кратковременном голодании снижение уровня инсулина в сыворотке способствует увеличению распада белка и мобилизации аминокислот, что обеспечивает снабжение процесса большим количеством предшественников глюкозы. В этих условиях мобилизуются и жирные кислоты, служащие главным субстратом окисления в печени. Вследствие этого повышается внутрипеченочный уровень ацетил-СоА, что приводит к активации ключевого фермента глюконеогенеза пируваткарбоксилазы, которая аллостерически активируется ацетил-СоА. «Чистым» результатом является увеличение как уровня субстратов, так и активности ферментов, необходимых для глюконеогенеза. Однако по мере продолжения голодания в течение длительных периодов ограничивающим скорость процессом становится доступность субстрата-предшественника, так как высвобождение аланина периферическими тканями существенно уменьшается, [10].

В отличие от голодания при большом количестве углеводов (например, в состоянии сытости) интенсивность глюконеогенеза снижается. Мобилизуется меньше жира прежде всего из-за того, что повышенная секреция инсулина, вызванная углеводами, тормозит высвобождение жирных кислот из депо (см. далее). В результате образуется меньшее количество ацетил-СоА и активность пируваткарбоксилазы снижается. Кроме того, в меньшей степени мобилизуются аминокислоты. В силу этих изменений поглощение печенью и превращение в глюкозу предшественников глюконеогенеза, особенно аланина, угнетается.

Регуляторные воздействия таких гормонов, как глюкокортикоиды и глюкагон, на глюконеогенез реализуются также на этапах превращения пирувата в фосфоенолпируват (см. рис. 10–4).

При этом глюкокортикоиды влияют на глюконеогенез еще в силу своего катаболического действия на тканевые белки, что увеличивает количество аминокислот-предшественников.



## ИНТЕГРАЦИЯ ГЛИКОЛИЗА И ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА: ЦИКЛ КОРИ

Хотя в пределах конкретной ткани, например печени, преобладает движение углеродных атомов в направлении либо гликолиза, либо глюконеогенеза, в организме в целом гликолиз и глюконеогенез протекают, как правило, одновременно в разных тканях. Печень обнаруживает глюконеогенную активность, начиная примерно через 3 ч после приема содержащей углеводы пищи и сохраняя эту активность до следующего приема пищи. С другой стороны, форменные элементы крови, покоящаяся мышца и гораздо в большей степени работающая мышца непрерывно продуцируют лактат. Сочетанная активность глюконеогенеза и гликолиза, обуславливающая кругооборот углеродных скелетов глюкозы и лактата между печенью и мышцей, известна под названием цикла Кори (рис. 10–5). Глюкоза высвобождается печенью в кровоток и поглощается мышечной тканью. В мышце глюкоза подвергается гликолизу и ее углеродный скелет высвобождается в кровь в виде лактата и пирувата. Печень экстрагирует лактат и пируват из крови и в ходе глюконеогенеза вновь превращает эти субстраты в глюкозу. Подсчитано, что повторный кругооборот углеродных скелетов между лактатом и глюкозой составляет 20% от общего кругооборота каждого из этих субстратов.

Цикл Кори не может привести к образованию новых молекул глюкозы. Однако он является механизмом, с помощью которого конечные продукты гликолиза могут вступать на путь анаболизма, а не накапливаться в крови или подвергаться дальнейшему окислению. Описан также аналогичный цикл между глюкозой и аланином (глюкозоаланиновый цикл) [10], который будет проанализирован в разделе, посвященном метаболизму аминокислот.

Несмотря на быстрый кругооборот глюкозы через цикл Кори, уровень лактата и пирувата в крови в норме не достигает 1 мМ. Однако в условиях повышенного анаэробного гликолиза, будь то вследствие физиологических (например, физическая работа) или патологических (сосудистый коллапс при гиповолемии, сепсисе или кардиогенном шоке) стимулов, происходит накопление лактата. Лактат накапливается и при нарушении цикла Кори под влиянием угнетающих глюконеогенез веществ, таких, как этанол или фруктоза. Антиглюконеогенный эффект этанола обусловлен значительным увеличением отношения НАД-Н/НАД вследствие метаболизма спирта под действием фермента алкогольдегидрогеназы. В результате накопления избыточного количества НАД•Н ингибируется пре-

вращение лактата в пируват. Более того, пируват, образующийся при дезаминировании аланина, также быстро превращается в лактат. В отличие от этого глюконеогенез из глицерина, вступающий на этот путь на уровне триозофосфатов (см. рис. 10-4), этанолом не ингибируется.

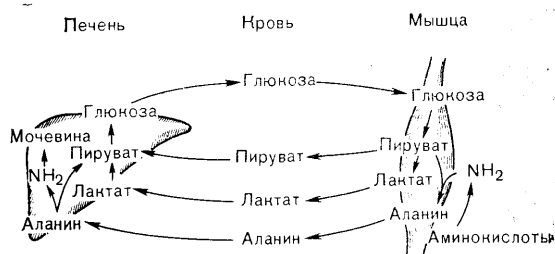


Рис. 10-5. Цикл Кори (лактат → глюкоза) и глюкозоаланиновый цикл. В обоих циклах глюкоза поглощается мышцей и превращается в пируват и лактат. Часть пирувата в мышце подвергается аминированию с образованием аланина. Образующиеся из глюкозы лактат и аланин в печени вновь превращаются в глюкозу.

Глюконеогенез — не единственный путь метаболизма для лактата, высвобождаемого в кровотоке. В печени и гораздо в большей степени в сердечной мышце и почках лактат подвергается окончательному окислению в CO<sub>2</sub>.

### ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Ферментативный процесс, с помощью которого ткани в аэробных условиях утилизируют кислород и выделяют двуокись углерода (т. е. осуществляют клеточное дыхание), называется циклом трикарбонных кислот (ТКК), или циклом Кребса. Эта последовательность метаболических превращений представляет собой общий конечный путь аэробного окисления и образования CO<sub>2</sub> из углеводов, жирных кислот и аминокислот. Ферменты, катализирующие цикл ТКК, расположены в митохондриях. В этих органеллах они находятся в тесной связи с дыхательной цепью — последовательностью белков, которая обеспечивает сопряжение энергии, высвобождающейся в различных окислительных реакциях цикла ТКК, с образованием АТФ, т. е. процесс окислительного фосфорилирования. Таким образом, с количественной стороны, цикл ТКК являет-

ся наиболее важным путем утилизации энергии, запасенной в различных субстратах метаболизма.

Реакцией, связывающей гликолиз с циклом ТКК, служит окислительное декарбоксилирование пирувата до ацетата и конденсация последнего с коферментом А, в результате чего образуется ацетил-СоА. Этот процесс катализируется пируватдегидрогеназой. Активность ее снижается в присутствии высоких концентраций АТФ. Напротив, при снижении уровня АТФ окисление пирувата ускоряется. Предполагается, что пируватдегидрогеназа является регуляторным пунктом, через который повышение окисления свободных жирных кислот препятствует окислению глюкозы (см. далее: цикл глюкоза-жирные кислоты). Кроме того, ингибиторный эффект лейцина на окисление глюкозы в мышечной ткани также относят за счет торможения пируватдегидрогеназы [11].

Все энергетические субстраты поступают в цикл ТКК в форме метаболического интермедиата – ацетил-СоА. Конечными продуктами являются две молекулы  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  и кофермент А. Таким путем происходит окончательное окисление углеродного скелета ацетил-СоА и его предшественников: глюкозы, жирных и аминокислот. Циклический характер этого пути определяется тем, что субстрат, соединяющийся с ацетил-СоА в первой реакции цикла – оксалацетат, восстанавливается в последней реакции. Продуктом этой первой реакции является цитрат – трикарбоновая кислота, что и дало наименование всему циклу – цикл трикарбоновых кислот, или цикл лимонной кислоты.

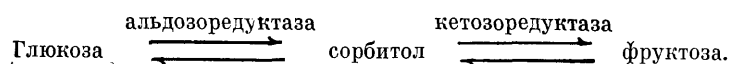
Общая активность цикла ТКК определяется присутствием АТФ и субстратов, а также активностью ферментов и гормональной средой. Эти контролирующие влияния в значительной мере взаимосвязаны. Например, при крайне низком уровне инсулина ферменты глюконеогенеза резко активируются, вследствие чего использование оксалацетата в этом процессе увеличивается в достаточной степени, чтобы ограничить активность цикла ТКК. Главной детерминантой ферментативной активности является присутствие АТФ, АДФ и АМФ. В условиях уменьшенного количества АТФ и повышения уровня АДФ активность цитратсинтетазы (фермент, катализирующий первую стадию цикла – конденсацию ацетил-СоА и оксалацетата) и изоцитратдегидрогеназы увеличивается. Наоборот, при повышении уровня АТФ и уменьшении содержания АДФ эти ферменты ингибируются. Вследствие этого использование АТФ при мышечном сокращении ускоряет окисление глюкозы, тогда как в состоянии покоя окисление глюкозы мышцей практически равно нулю.

## ПЕНТОЗНЫЙ ПУТЬ И ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ

Помимо гликолиза и аэробного окисления в цикле ТКК, глюкозо-6-фосфат может окисляться глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназой, что приводит к образованию 6-фосфоглюконата. Последний может затем через ряд промежуточных реакций превращаться в пентозы: рибулезу, рибозу и ксилулозу. Основной задачей этого пути является образование пентоз, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, и генерация восстановительных эквивалентов в форме НАДФ-Н, необходимого в восстановительном синтезе жирных кислот и стеролов. Следовательно, пентозный путь имеет определенное значение в метаболизме глюкозы в печени (основном месте биосинтеза жирных кислот у человека) и в ткани надпочечников и семенников (местах биосинтеза стеролов). Напротив, в мышечной ткани активность пентозного пути практически не выявляется.

Другое важное направление метаболизма глюкозы и прочих углеводов — их использование в биосинтезе гликопротеинов [12]. К гликопротеинам относится множество разнообразных соединений, в том числе составные части плазмы крови (фибриноген, иммуноглобулины), гормоны (гонадотропины), ферменты (рибонуклеаза В), слизистые секреты, коллаген и белки базальной мембраны. Присоединение углеводного компонента к полипептидным цепям белков базальной мембраны в качестве начальной реакции предполагает взаимодействие с уридинтрифосфатом (УТФ) и образование уридиндифосфатного производного. Затем специфические трансферазы катализируют перенос углевода на полипептид.

Глюкоза или фруктоза могут превращаться также в полигидроксильный спирт сорбитол в ходе следующих реакций



Сорбитоловый путь широко распространен в клетках млекопитающих, в том числе в специализированных структурах, как нервная ткань и эндотелий сосудов [13].

Значение этих альтернативных путей метаболизма глюкозы определяется тем обстоятельством, что их активность зависит от концентрации глюкозы в крови и не зависит от присутствия инсулина. Так, при гипергликемии и дефиците

инсулина (что наблюдают при диабете) обнаружено повышенное гликозилирование белков базальной мембраны и гемоглобина. В нервной ткани животных с диабетом наблюдалось также повышенное накопление сорбитола. Эти изменения метаболизма глюкозы могут быть причастны к нарушениям микроциркуляции и нейропатии, которые встречаются при длительно текущем диабете (см. далее).

## ОБМЕН ЖИРОВ

Жирные кислоты накапливаются в жировой ткани и других клетках (в печени) в виде эфиров тригидроксильного спирта — глицерина, которые поэтому называются триглицеридами или, что более правильно, триацилглицеролами. Триглицериды — наиболее важная из доступных организму млекопитающих форма накопления энергии, на долю которой приходится более 80% от всей накопленной энергии. Это определяется их калорической плотностью (9 кал/г по сравнению с 4 кал/г в углеводах или белках), равно как и безводной природой. Так, если бы в организме человека калории откладывались не в виде жира, а в виде углеводов (гликогена), то для накопления конкретного количества калорий ему потребовалось бы в 8 раз большая масса, чем в случае, когда это накопление происходит в виде жира.

## СИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ТРИГЛИЦЕРИДОВ

Исходным предшественником для синтеза жирных кислот является ацетил-СоА, образующийся из глюкозы через пируват в ходе пируватдегидрогеназной реакции (см. ранее) или при окислении amino- или жирных кислот (см. далее). Первой стадией синтеза жирных кислот в цитозоле является карбоксилирование ацетил-СоА с образованием малонил-СоА. Фермент, катализирующий эту реакцию — ацетил-СоА-карбоксилаза, представляет собой ограничивающий скорость пункт биосинтеза жира. Этот фермент требует присутствия биотина в качестве кофактора и аллостерически активируется цитратом. Он ингибируется свободными жирными кислотами и производными жирокислотного ацил-СоА и стимулируется инсулином. Уровень фермента снижается при голодании и диабете и повышается после потребления пищи. Малонил-СоА в свою очередь является мощным ингибитором окисления жирных кислот и кетогенеза [15]. Тем самым избегается «бесполезный» цикл одновременной стимуляции синтеза и окисления жирных кислот.

Для накопления жирных кислот в виде капелек жира в клетках необходима их эстерификация с  $\alpha$ -глицерофосфатом, образующая триглицерид. Глицерин-3-фосфат может образовываться при гликолитическом распаде глюкозы до диоксиацетона, который затем в присутствии НАД•Н восстанавливается. Глицерин-3-фосфат может образовываться и из свободного глицерина (высвобождаемого при распаде триглицеридов) в присутствии АТФ и глицерокиназы. Последняя присутствует в печени, но отсутствует в жировой ткани. Синтез триглицеридов в жировой ткани требует не только производных жирокислотного ацил-СоА (либо синтезированных *in situ*, либо извлекаемых из липопротеинов крови), но и поглощения глюкозы и ее утилизации по пути гликолиза с тем, чтобы получить глицерин-3-фосфат.

Ферменты, необходимые для синтеза жира, присутствуют в разных тканях, особенно в печени, жировой ткани и кишечнике. Однако исследования жировой ткани человека обнаружили относительно низкую скорость включения глюкозы в жирные кислоты [16]. Синтез жирных кислот у человека происходит в основном в печени, откуда они высвобождаются в виде триглицеридов в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Последние служат средством транспорта триглицеридов в жировую ткань, где липопротеиновая липаза катализирует их гидролиз до свободных жирных кислот и глицерина, проникающих в клетку. В жировых клетках протекает реакция реэстерификации между образованным из глюкозы глицерин-3-фосфатом и приносимыми липопротеинами жирными кислотами. Таким образом, синтетическая функция жировой ткани заключается прежде всего в образовании глицерин-3-фосфата, тогда как превращение ацетил-СоА в длинноцепочечные жирные кислоты происходит в печени (рис. 10-6)

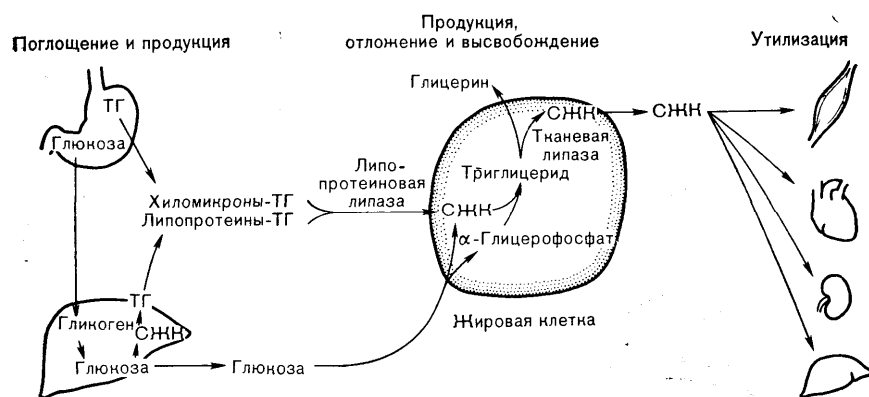


Рис. 10-6. Гомеостаз жира у человека. Жирные кислоты либо поступают в организм в виде триглицеридов (ТГ) с пищей, либо синтезируются из глюкозы в печени. Они транс-

портируются из кишечника и печени в виде хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности соответственно. Поглощение жировыми клетками прежде всего требует действия липопротеиновой липазы, которая высвобождает свободные жирные кислоты (СЖК), подвергающиеся реэстерификации внутри жировой клетки. Высвобождение из жировой клетки регулируется гормончувствительной тканевой липазой. Затем СЖК могут поглощаться мышцами, сердцем и другими тканями.

## МОБИЛИЗАЦИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Хотя жир накапливается в виде триглицеридов, его поглощение и окисление тканями (сердце, мышца, печень) требует высвобождения этих запасов из депо в виде свободных жирных кислот (СЖК), переносимых с кровью (см. рис. 10–6). Распад триглицеридов в жировой ткани регулируется тканевой липазой, катализирующей следующую реакцию триглицерид +  $3\text{H}_2\text{O} \rightarrow 3\text{СЖК} + \text{глицерин}$

Этот процесс, называемый липолизом, находится под регулирующим влиянием различных гормонов (адреналин, гормон роста, инсулин). Фермент получил название гормончувствительной липазы. Адреналин, глюкагон, гормон роста, АКТГ и тиреоидные гормоны повышают его активность, а инсулин снижает ее. Как правило, гормональная активация липазы сопровождается увеличением уровня цАМФ (что и может быть механизмом изменения активности фермента), тогда как инактивация липазы связана со снижением уровня цАМФ. Наиболее важным с физиологической точки зрения активатором гормончувствительной липазы является адреналин, а наиболее важным ингибитором ее – инсулин. Маловероятно, чтобы АКТГ или глюкагон играли роль в физиологической модуляции липолиза, поскольку для повышения активности липазы требуются чрезвычайно высокие концентрации этих гормонов.

На скорость липолиза влияет также утилизация глюкозы жировой тканью. Как показано на рис. 10–6, ресинтез триглицеридов может продолжаться до тех пор, пока имеющийся глицерин-3-фосфат обеспечивает возможность эстерификации СЖК. Поскольку в жировой ткани отсутствует глицерокиназа, количество глицерин-3-фосфата определяется скоростью гликолиза. В условиях повышения утилизации глюкозы мобилизация жирных кислот снижается из-за увеличения количества субстрата их эстерификации независимо от изменений активности гормончувствительной липазы.

## ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Процесс, с помощью которого жирные кислоты окисляются и обеспечивают продукцию макроэргического фосфата в виде АТФ, называется  $\beta$ -окислением, поскольку в нем происходит окисление  $\beta$ -углеродного атома с образованием  $\beta$ -кетокислоты, подвергающейся расщеплению с выходом ацетил-СоА и укороченной на два углеродных атома жирной кислоты. Этот процесс повторяется до тех пор, пока вся жирная кислота не окислится до ацетил-СоА, который поступает в цикл ТКК для последующего окисления до  $\text{CO}_2$ .

Начальной стадией окисления жирных кислот является их активация в цитозоле путем образования ацил-СоА-производного. Однако длинноцепочечные ацил-СоА-производные (12 углеродных атомов или более) не в состоянии проникнуть через митохондриальную мембрану. Для этого необходима молекула-переносчик, которой служит карнитин. Ацилкарнитинтрансфераза I катализирует образование жирного ацилкарнитинового производного, пересекающего внутреннюю мембрану митохондрий. Жирная ацильная группа переносится на внутримитохондриальный СоА под действием ацилкарнитинтрансферазы II. Карнитин высвобождается и тем самым становится доступным для переноса других ацильных остатков жирных кислот в митохондрии. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что именно это является лимитирующей скоростью ферментативным этапом процесса  $\beta$ -окисления [15]. Кроме того, ацилкарнитинтрансфераза I ингибируется малонил-СоА — первым интермедиатом на пути биосинтеза жирных кислот (см. ранее).

## КЕТОГЕНЕЗ И УТИЛИЗАЦИЯ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ

При повышенном окислении жирных кислот в печени скорость, с которой образуется ацетил-СоА, может превышать скорость его окисления в цикле ТКК. В таких условиях ацетил-СоА используется для продукции ацетоуксусной,  $\beta$ -оксимасляной кислот и ацетона. Эти вещества носят собирательное название кетонных тел. Присутствуя в избыточных количествах, например при голодании или некомпенсированном диабете, ацетоацетат и  $\beta$ -оксибутират обуславливают метаболический ацидоз (т. е. «голодательный» кетоз или диабетический кетоацидоз). Большие количества ацетона, имеющиеся при различных формах кетоза, не играют роли в раз-



витии метаболического ацидоза, но способствуют появлению у больного характерного фруктового запаха при дыхании.

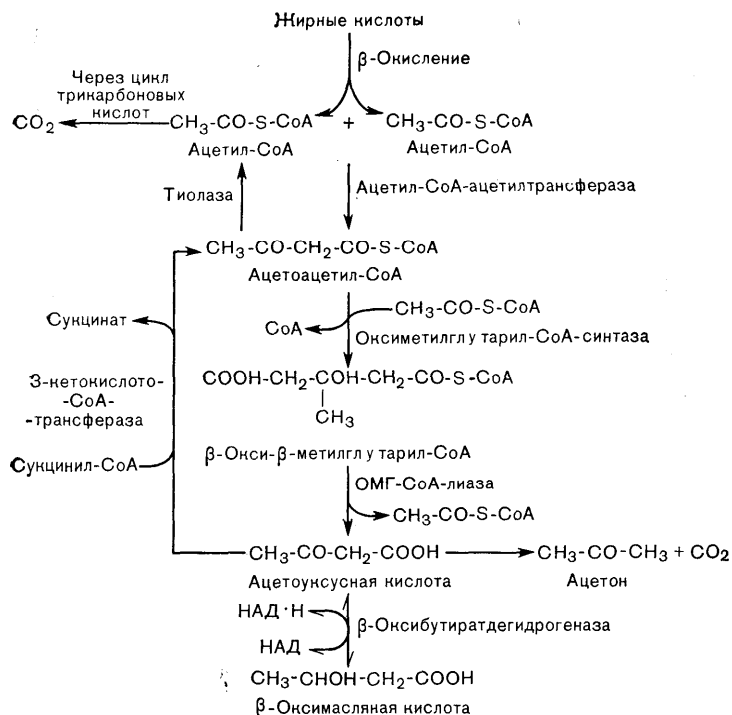


Рис. 10-7. Метаболические пути образования кетоновых тел (ацетоуксусной и β-оксимасляной кислоты) из ацетил-СоА и их окисления до CO<sub>2</sub>. Ограничивающая скорость стадия образования кетонов предшествует образованию ацетил-СоА и локализуется на этапе переноса жирного ацил-СоА через митохондриальную мембрану к месту расположения ферментов, участвующих в β-окислении (см. рис. 10-8). Образование ацетоуксусной кислоты из ацетоацетил-СоА требует вначале образования β-окси-бета-метилглутарил-СоА.

Синтез кетоновых тел из ацетил-СоА (рис. 10-7) в качестве начального этапа предполагает конденсацию двух молекул ацетил-СоА с образованием ацетоацетил-СоА. Превращение ацетоацетил-СоА в ацетоуксусную кислоту требует его начального превращения в β-окси-бета-метилглутарил-СоА, который расщепляется на ацетоуксусную кислоту и ацетил-СоА. Образование β-оксибутирата из ацетоацетата включает обратимую окислительно-восстановительную реакцию, кофактором которой служит НАД•Н. Ацетон образуется из ацетоацетата путем неферментативного спонтанного декарбоксилирования.

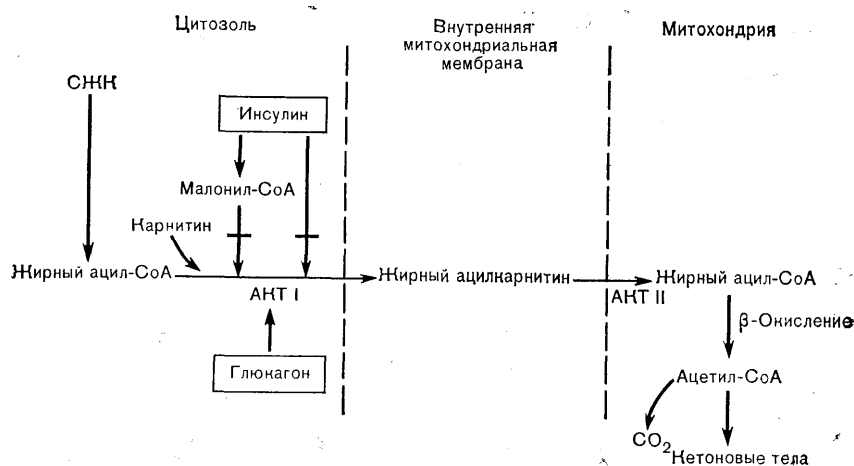


Рис. 10—8. Внутривнутрипеченочная регуляция кетогенеза. Главным ограничивающим скорость этапом является перенос жирных ацильных производных через митохондриальную мембрану, осуществляемый ферментами ацилкарнитинтрансферазой (АКТ) I и II. АКТ I тормозится при повышении уровня инсулина, уменьшающего доступность карнитина и увеличивающего доступность малонил-СоА—прямого ингибитора АКТ I. Наоборот, снижение уровня инсулина и повышение уровня глюкагона приводит к увеличению содержания карнитина, снижению содержания малонил-СоА и повышению активности АКТ-I (по McGarry J. D., Diabetes, 1979, 28, 517, с модификациями). СЖК — свободные жирные кислоты.

Что касается факторов, регулирующих скорость кетогенеза, то важнейшим из них, очевидно, является увеличение доставки жирных кислот в печень (повышенный липолиз). Однако доставка субстрата — это не единственная детерминанта скорости процесса, поскольку у здоровых лиц повышение уровня СЖК в крови, вызываемое приемом жирной (содержащей триглицериды) пищи одновременно с введением активатора липопротеиновой липазы (гепарин), не приводит к кетозу (17а). Вторым требованием является увеличение скорости β-окисления в митохондриях печени. Только при этом поступающие в печень жирные кислоты будут использоваться для образования ацетил-СоА, а не для синтеза триглицеридов. Как уже отмечалось, ограничивающей скоростью стадией β-окисления жирных кислот является ацилкарнитинтрансферазная реакция. Эта реакция ускоряется при повышении уровня свободного карнитина и снижении уровня малонил-СоА — ближайшего интермедиата в процессе синтеза жира. Оба эти условия (повышение уровня карнитина в печени и уменьшение

содержания малонил-СоА) выполняются при снижении уровня инсулина и в некоторой степени при увеличении содержания глюкагона [15]. Таким образом, кетогенез стимулируется как повышенным липолизом в жировой ткани, так и активацией процесса  $\beta$ -окисления в печени (рис. 10–8).

При повышенной продукции кетоновых тел в печени не обязательно тормозится эстерификация жирных кислот (т. е. образование триглицеридов) или окисление ацетил-СоА в цикле ТКК. Больше того, на фоне повышенной продукции печенью кетоновых тел образование триглицеридов может даже увеличиться, если резко увеличивается доставка жирных кислот. Вследствие этого при недостаточном компенсированном диабете частой находкой является ожиревшая, перегруженная триглицеридами печень. С другой стороны, при повышенной продукции кетоновых тел в печени синтез жирных кислот из ацетил-СоА не происходит.

Образуемые в печени ацетоацетат и  $\beta$ -оксибутират попадают в кровоток и циркулируют в отношении примерно 1:3 соответственно. Циркулирующие кетоновые тела подвергаются окислению в мышечной ткани, а в условиях очень длительного голодания поглощаются и окисляются в ткани мозга [16]. Первый этап распада кетоновых тел — это окисление  $\beta$ -оксибутирата в ацетоацетат. Затем в процессе трансферазной реакции с сукцинил-СоА или с помощью тиюкиназы, требующей АТФ, образуется ацетоацетил-СоА. Последний распадается с образованием двух молекул ацетил-СоА (см. рис. 10–7). Эти реакции происходят в мышце, головном мозге и зародышевой, но не зрелой печени.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

Конвергенция путей жирового и углеводного обмена на общем интермедиате (ацетил-СоА) и влиянии интермедиатов одного процесса на ферментативные реакции другого обуславливают разнообразие регуляторных взаимоотношений между метаболизмом жиров и углеводов. Эти взаимоотношения наиболее ярко иллюстрируются, во-первых, влиянием повышенной утилизации углеводов на жировой обмен и, во-вторых, влиянием повышенной утилизации жира на углеводный обмен. Наблюдаемые взаимодействия суммированы в табл. 10–2.

При увеличении снабжения углеводами (например, после приема содержащей углеводы пищи) и стимуляции использования

Таблица 10-2. Взаимоотношения между жировым и углеводным обменом

Условия	Эффект	Механизм
Утилизация углеводов	↓ Липолиз ↑ Синтез жира ↓ Кетогенез	↑ Глицерин-3-фосфат ↑ Гормончувствительная липаза ↑ Ацетил-СоА-карбоксилаза ↓ Липолиз ↓ Ацилкарнитинтрансфераза
Утилизация жира	↑ Глюконеогенез ↓ Синтез жира ↓ Окисление глюкозы?	↑ Пируваткарбоксилаза ↑ Ацетил-СоА-карбоксилаза ↓ Фосфофруктокиназа ↓ Пируватдегидрогеназа

глюкозы меня-

ется жировой обмен в отношении липолиза, синтеза жирных кислот и кетогенеза. Усиление поглощения глюкозы способствует снижению высвобождения жирных кислот из жировой ткани за счет увеличения количества глицерин-3-фосфата. Этот интермедиат, образующийся в процессе гликолиза, обеспечивает реэстерификацию СЖК с образованием триглицеридов. Кроме того, повышение уровня глюкозы в крови стимулирует секрецию инсулина, наиболее мощного ингибитора гормончувствительной липазы в жировой ткани. Таким образом, антилиполитическое действие углеводов опосредуется как самим субстратом, так и гормоном.

Утилизация углеводов способствует также синтезу длинноцепочечных жирных кислот. При приеме с пищей углеводов увеличивается активность ацетил-СоА-карбоксилазы, катализирующей ограничивающий скорость этап этого процесса. Этот эффект опосредуется гормональными изменениями (повышение уровня инсулина), равно как и субстратными изменениями—повышением уровня цитрата, активатора фермента, и уменьшением содержания СЖК, ингибирующего фермент. Утилизация глюкозы по пентозному пути обеспечивает процесс и НАДФ•Н, необходимым для биосинтеза жира.

Утилизация углеводов резко тормозит и кетогенез. Этот эффект опосредуется угнетением липолиза, что снижает уровень жирных кислот для окисления в печени. Кроме того, повышение синтеза жира увеличивает содержание малонил-СоА, ингибирующего ацилкарнитинтрансферазу I. Гормональные изменения, сопровождающие утилизацию углеводов (повышение уровня инсулина, снижение уровня глюкагона), также уменьшают количество свободного карнитина, необходимого

для транспорта жирного ацильного производного через митохондриальную мембрану.

При повышении утилизации жира, что происходит при ограничении поступающих с пищей углеводов, при полном голодании и диабете, наблюдаются изменения как в продукции, так и в утилизации глюкозы. Повышенную утилизацию жира и кетогенез обычно сопровождает усиление глюконеогенеза. Механизм, с помощью которого окисление жира стимулирует глюконеогенез, заключается, вероятно, в том, что ацетил-СоА аллостерически активирует пируваткарбоксилазу, катализирующую первую стадию глюконеогенеза (см. рис. 10-4). Таким образом, хотя жирные кислоты (если не считать относительно редко встречающиеся производные с нечетным числом углеродных атомов) не могут обеспечить поставку углеродных скелетов для синтеза глюкозы, но их окисление за счет активации фермента все же повышает глюконеогенез.

Увеличение окисления жира сопровождается также торможением синтеза жира из образуемого из глюкозы (или из жирных кислот) ацетил-СоА. Высокий уровень СЖК и гормональные изменения (уменьшение секреции инсулина), сопровождающие снижение уровня углеводов, понижают активность ацетил-СоА-карбоксилазы.

В исследованиях на перфузируемом сердце крысы наблюдали также ингибиторный эффект СЖК на утилизацию глюкозы по гликолитическому и аэробному пути. Утилизация глюкозы тормозилась на стадиях, катализируемых фосфофруктокиназой (ограничивающий скорость фермент гликолиза) и пируватдегидрогеназой – ферментом, необходимым для образования ацетил-СоА из пирувата. Эти взаимоотношения получили название цикла глюкоза – жирные кислоты, подразумевающее, что повышение уровня СЖК в крови препятствует окислению глюкозы [18]. Не совсем ясно, реализуются ли эти взаимоотношения в скелетной мышце человека *in vivo*. Например, при физической нагрузке усиление утилизации глюкозы происходит на фоне повышения уровня СЖК в крови и ускорения окисления жира сокращающимися мышцами. Тем не менее реципрокные отношения между окислением жира и глюкозы все же могут ограничивать утилизацию последней при физической нагрузке.

## **ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ**

Устойчивые концентрации аминокислот в крови определяются равновесием между их высвобождением из эндогенных белковых источников и утилизацией различными тканями. По-

сколько более 50% от общего запаса свободных аминокислот в организме приходится на долю мышечной ткани, а ферменты мочевиного цикла, необходимые для накопления азота, сосредоточены в печени, то следует ожидать, что эти два органа играют главную роль в определении уровня в крови и кругооборота аминокислот [19].

В состоянии натошак (т. е. после 12–14-часового ночного голодания) преобладает высвобождение аминокислот из мышечной ткани (рис. 10–9, а). Это высвобождение отличается своеобразием: выход аланина и глутамин превышает выход всех других аминокислот и определяет высвобождение более 50% общего  $\alpha$ -аминоазота. Отрицательный баланс аминокислот в мышечной ткани уравнивается их поглощением тканями брюшной полости. Как и при высвобождении на периферии, именно аланин и глутамин преимущественно поглощаются этими тканями. Действительно, существует очень тесная корреляция между относительным выходом большинства аминокислот из периферических тканей и их поглощением тканями брюшной полости. Среди последних местом поглощения аланина служит печень, а местом утилизации глутамин — кишечник. Большинство аминокислот глутамин, экстрагируемого кишечником, высвобождается опять-таки в виде аланина или свободного аммиака. Главным местом элиминации глутамин являются почки, в которых из азота образуется аммиак.

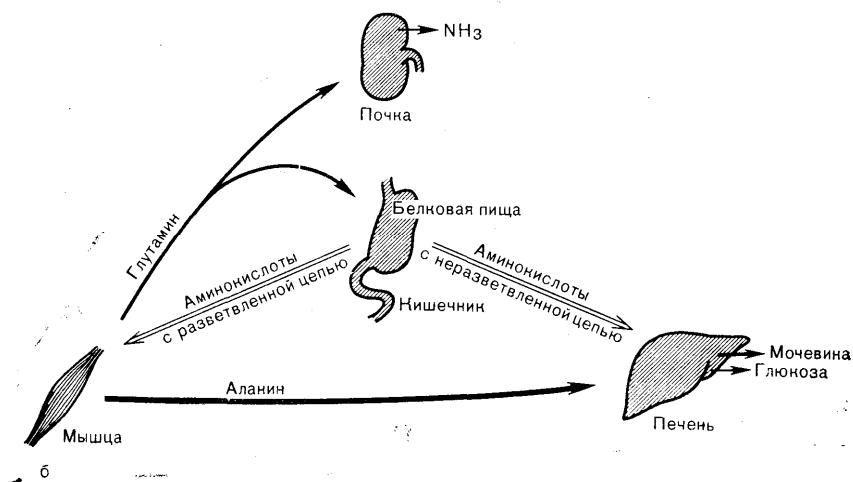
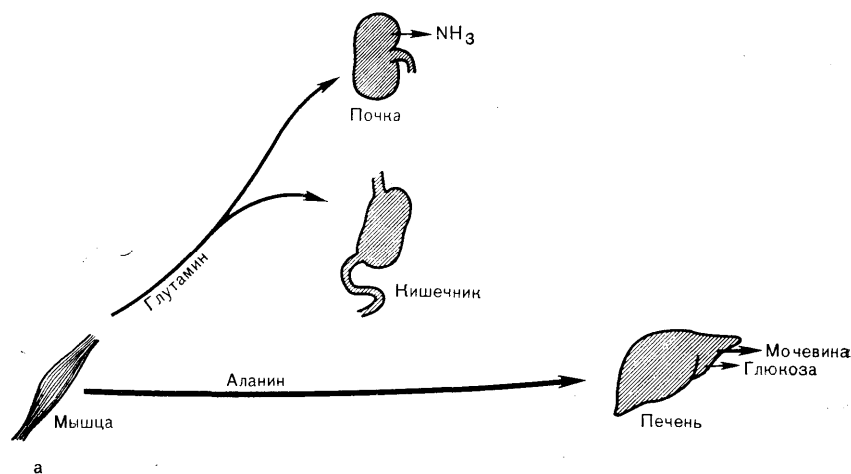


Рис. 10-9. Влияние белковой пищи на межорганный обмен аминокислотами. Натощак преобладает выход аминокислот главным образом аланина и глутамина из мышц (а). После приема белковой пищи (б) аминокислоты с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин) из переваренного белка доставляются в мышцы, где используются для синтеза белка и в качестве окисляемого энергетического материала. В отличие от этого лишь небольшая часть всех других аминокислот поглощается мышцей. Они экстрагируются в основном печенью, где превращаются в глюкозу, окисляются или используются для синтеза белка.

## ГЛЮКОЗОАЛАНИНОВЫЙ ЦИКЛ

Преобладание аланина среди всех доступных и поглощаемых печенью аминокислот, а также быстрота, с которой печень превращает его в глюкозу, указывают на значение этой аминокислоты в качестве ключевого предшественника глюкозы, имеющего белковое происхождение. Преобладание аланина

среди аминокислот, высвобождаемых мышцей, нельзя объяснить, исходя из его количества как составной части клеточных белков, поскольку на долю аланина приходится не больше 7–10% аминокислотных остатков мышечных белков. Это несоответствие заставило предположить, что в мышечной ткани аланин синтезируется *de novo* за счет аминирования пирувата, и сформулировать представление о глюкозоаланиновом цикле [20]. Согласно этому представлению, аланин синтезируется в мышце путем трансаминирования образующегося из глюкозы пирувата и переносится в печень, в которой его углеродный скелет вновь превращается в глюкозу (см. рис. 10–5). В качестве источника аминокислот для синтеза аланина в мышце предполагаются аминокислоты с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин), поскольку внепеченочные ткани, особенно мышцы, служат местом их окисления.

Исследования с  $^{14}\text{C}$ -глюкозой позволили определить, что углеродный скелет аланина, высвобождаемого мышцей, на 60% состоит из экзогенной глюкозы, тогда как углеродные атомы катаболизируемых в мышце других аминокислот не участвуют в построении этого скелета. Количественные оценки показали, что скорость кругооборота углеродных скелетов в глюкозоаланиновом цикле (в качестве конечного продукта утилизации глюкозы на периферии и предшественника глюкозы, продуцируемой печенью) составляет примерно 50% от скорости цикла Кори (лактат–глюкоза) [10, 19].

Хотя глюкозоаланиновый цикл не дает новых углеродных атомов для синтеза глюкозы *de novo*, он играет важную роль в гомеостазе глюкозы, как и в метаболизме азота и энергии. Дефицит аланина имеет значение в патогенезе ускоренного голодания, наблюдаемого при беременности [21], гипогликемии с кетозом у новорожденных [22] и гипогликемии при синдроме мочи кленового сиропа [23]. Аланин служит также одним из средств детоксикации аммиака при переносе в печень аминокислот, образующихся в мышцах в процессе катаболизма аминокислот с разветвленной цепью. Гипераланинемия наблюдается при различных нарушениях ферментов мочевинового цикла, когда она может смягчать выраженность гипераммониемии [10].

Глюкозоаланиновый цикл может также иметь отношение к продукции АТФ. Превращение глюкозы в аланин обеспечивает образование 8 молекул АТФ, тогда как при ее превращении в лактат образуются лишь две молекулы АТФ. Кроме того, поскольку образование аланина облегчает окисление аминокислот с разветвленной цепью, он обеспечивает образование



дополнительных 30–40 молей АТФ на 1 моль окисленной аминокислоты.

## **ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА БЕЛКА И БЕЛКОВОЕ ПИТАНИЕ**

Поскольку в состоянии натошак азотистый баланс в мышечной ткани отрицателен, восстановление количества мышечного белка определяется преобладанием поглощения аминокислот при приеме белка с пищей. Потребление белковой пищи (например, нежирное мясо) приводит к значительному выходу аминокислот (преимущественно аминокислот с разветвленной цепью) из органов брюшной полости [24]. Валин, изолейцин и лейцин вместе составляют более 60% от общего количества аминокислот, поступающих в системную циркуляцию, несмотря на то что на их долю приходится лишь 20% всех аминокислот, содержащихся в белковых продуктах питания. Одновременно с высвобождением аминокислот из органов брюшной полости обмен большинства аминокислот в периферической мышце изменяется таким образом, что преобладание их выхода, наблюдаемое в исходном состоянии, сменяется на преобладание их поглощения. Как это характерно и для обмена в органах брюшной полости, поглощение аминокислот тканью периферических мышц наиболее выражено применительно к аминокислотам с разветвленной цепью [24]. Поскольку они составляют лишь 20% аминокислотных остатков в мышечном белке, постольку очевидно, что для синтеза белка используются не только эти аминокислоты, но и те, которые образовались в процессе катаболизма в самой мышце.

Описанные эффекты белкового питания на межорганый обмен аминокислотами и ключевая роль аминокислот с разветвленной цепью представлены на рис. 10–9, б. При этом наблюдается азотистый «цикл», когда в состоянии сытости аминокислоты с разветвленной цепью обеспечивают восстановление содержания азота в мышечной ткани. Получаемый таким образом азот как в голодном, так и в сытом состоянии высвобождается в виде аланина и глутамин. Повышение уровня аминокислот с разветвленной цепью в крови и внутри клеток, вызываемое белковым питанием, может иметь значение не только в качестве способа доставки азота. Аминокислоты с разветвленной цепью, особенно лейцин, могут играть регуляторную роль, стимулируя синтез белка [25]. Кроме того, общее поглощение таких аминокислот мышцей регулируется инсулином и при диабете нарушается [24].

## ИНСУЛИН

### ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

В 1899 г. фон Меринг и Минковский показали, что удаление поджелудочной железы у собак приводит к развитию тяжелых нарушений обмена глюкозы с повышением ее концентрации в крови и клинической картиной сахарного диабета. Предположение о том, что этот эффект является следствием выпадения действия необходимого гормона, было подтверждено в 1921 г., когда

Бантинг и Бест приготовили экстракт поджелудочной железы, способный снижать уровень сахара в крови. Это вещество, названное инсулином, было получено в кристаллическом виде Абелем в 1926 г. Sanger определил аминокислотный состав инсулина – первого белка, последовательность которого была полностью расшифрована. В 1965 г. Katsouanpis сумел осуществить химический синтез инсулина. В 1969 г. с помощью методик рентгенодифракции была определена трехмерная структура инсулина. Steiner в 1967 г. обнаружил проинсулин – биологический предшественник инсулина более крупного размера. Позднее с помощью методик рекомбинаций ДНК удалось добиться синтеза инсулина бактериями.

### ХИМИЯ

Молекула инсулина состоит из двух полипептидных цепей, обозначаемых как А- и В-цепи, соединенные двумя дисульфидными мостиками. Кроме того, имеется дисульфидный мостик между 6-м и 11-м аминокислотным остатком А-цепи (рис. 10–10). Полная молекула содержит 51 аминокислоту и обладает относительной молекулярной массой 5800 и изоэлектрической точкой 5,35; 1 мг чистого вещества содержит 24 МЕ. Аминокислотный состав инсулина у разных видов постоянен, за исключением остатков в положениях 4, 8, 9 и 10 А-цепи и 1, 2, 3, 27, 29 и 30 В-цепи. Чаще всего применяемыми в клинических целях инсулинами являются гормоны, экстрагируемые из поджелудочных желез свиней и крупного рогатого скота. Свиной инсулин отличается от гормона человека только присутствием аланина вместо треонина в терминальном положении В-цепи, тогда как между бычьим и человеческим инсулином существуют еще два различия [в 8-м (аланин) и 10-м (валин) положениях А-цепи] (см. рис. 10–10). Согласно результатам рентгенокристаллографических исследова-

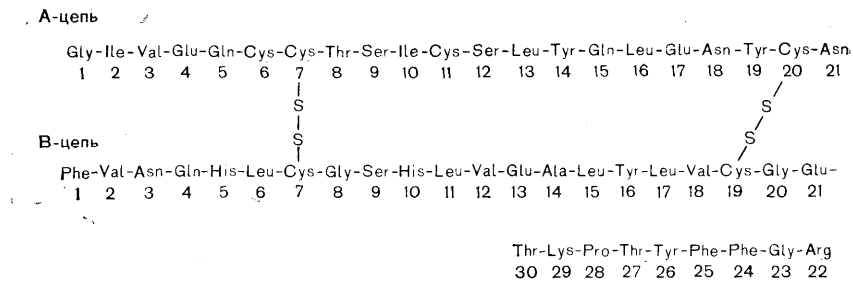


Рис. 10—10, Аминокислотная последовательность инсулина человека. Свиной инсулин в качестве терминальной аминокислоты В-цепи содержит не треонин, а аланин. Бычий инсулин отличается от инсулина человека тем, что содержит аланин в положении 30 В-цепи, а также аланин (вместо треонина) в положении 8 и валин (вместо изолейцина) в положении 10 А-цепи.

ий, единичная ячейка кристаллического свиного инсулина состоит из инсулинового гексамера, построенного из трех димеров, расположенных вокруг оси, на которой лежат два атома цинка. Содержание цинка в большинстве кристаллических препаратов инсулина составляет примерно 0,4—0,5%. В слабых растворах инсулин адсорбируется на стекле или пластмассе (например, на стенках системы для внутривенных инфузий). Эту адсорбцию удастся свести к минимуму путем добавления альбумина.

Расщепление инсулина на составляющие его А- и В-цепи путем окисления или восстановления дисульфидных мостиков приводит к полной потере им биологической активности. С другой стороны, удаление амидной группы аспарагина на карбоксильном конце А-цепи или терминального аланина В-цепи практически не влияет на активность молекулы инсулина. При удалении всего аспарагина (или аспартата) из карбоксильного конца А-цепи и аланина из соответствующего участка В-цепи теряется примерно 95% активности гормона. Удаление последовательности из 8 аминокислот (с 23-го по 30-й остаток) с карбоксильного конца В-цепи (инсулин-дезоксиоктапептид) с помощью трипсинового гидролиза приводит к исчезновению всей определяемой активности. Считается, что участок между 22-м и 26-м остатком В-цепи имеет решающее значение для связывания инсулина с его рецептором, как и для действия инсулина вообще [27].

## БИОСИНТЕЗ

Инсулин синтезируется  $\beta$ -клетками островков Лангерганса в виде одноцепочечного предшественника – проинсулина с молекулярной массой около 9000 [28]. Современные исследования на бесклеточных системах показывают, что ближайшим продуктом трансляции проинсулиновой мРНК является более крупный пептид с молекулярной массой 11 500, содержащий 23 дополнительных аминокислотных остатка на аминоконце молекулы. Этот предшественник получил название препроинсулина, и считают, что он быстро (в течение нескольких минут после синтеза) расщепляется микросомными протеазами до проинсулина. Дополнительный пептид в препроинсулине по своему размеру, содержанию отдельных аминокислот и положению на аминоконце сходен с дополнительными последовательностями, найденными в продуктах трансляции *in vitro* мРНК различных гормонов, таких, как пропаратиреоидный гормон и гормон роста, равно, как и негормональных белков, таких, как легкие цепи иммуноглобулинов [29].

Проинсулин представляет собой спиральную молекулу, в которой А- и В-цепи составляют единую последовательность за счет соединяющего пептида (С-пептида), состоящего из 26–31 аминокислотного остатка (рис. 10–11). Если аминокислотные последовательности А- и В-цепей у разных видов имеют небольшие различия, то строение соответствующих С-пептидов различается го-

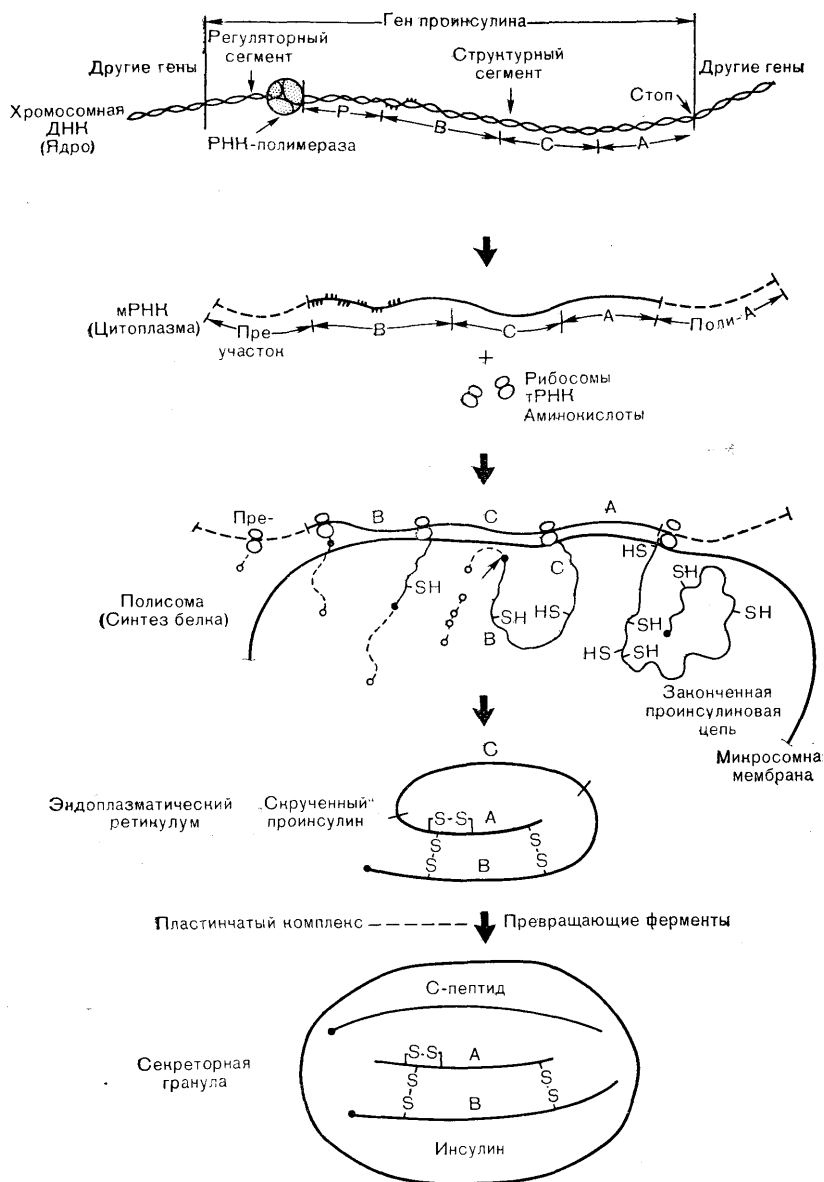


Рис. 10–11. Схематическое изображение биосинтеза проинсулина, его превращения в инсулин и С-пептид. Ген проинсулина представлен в верхней части рисунка. Эти гены содержат интроны, продукты которых исключаются из состава зрелой мРНК. Транскрипция препроинсулиновой мРНК требует присутствия фермента РНК-полимеразы. Эта мРНК служит матрицей для образования цепей препроинсулина на полирибосомах. Препроинсулин расщепляется до проинсулина (средняя часть рисунка), который затем переносится в аппарат Гольджи (пластинчатый комплекс), где и происходит его превращение в инсулин (по Steiner D. F., *Diabetes*, 1977, **26**, 322). раздо больше. Так, инсулин свиньи отличается от инсулина человека только одной аминокислотой, тогда как С-пептид человека — цепь из 23 аминокислотных остатков с молекулярной массой 3021 — отличается от свиного С-пептида 10 остатками и содержит на 2 аминокислоты меньше

[30]. Столь высокая «мутабельность» согласуется с отсутствием у С-пептида специфической гормональной функции. Хотя проинсулин обнаруживает небольшую перекрестную реакцию с антителами к инсулину, он обладает всего 3–5% от биологической эффективности нативного инсулина. Не ясно, принадлежит ли эта небольшая биологическая активность непосредственно проинсулину, или она обусловлена его превращением тканями-мишенями в инсулин.

Синтез препроинсулина в клетке и его быстрое? расщепление—до проинсулина происходит на полисомах шероховатого эндоплазматического ретикулума. Затем в ходе энергозависимого процесса проинсулин переносится в пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи), где происходит его упаковка в микропузырьки с гладкой поверхностью, в форме которых и осуществляется хранение и секреция (см. рис. 10–11). С момента попадания в пластинчатый комплекс и в секреторных гранулах мембранные протеазы расщепляют проинсулин на эквивалентные количества инсулина и С-пептида. Инсулин вместе с цинком накапливается в центральной области созревающей секреторной гранулы, приобретающей все большую электронную плотность; С-пептид локализуется в периферическом прозрачном пространстве секреторной гранулы.

Высвобождение содержимого зрелых секреторных гранул происходит путем постепенного их продвижения к плазматической мембране клетки, вслед за чем инсулин и С-пептид выталкиваются наружу. Движение гранул к плазматической мембране в цитозоле  $\beta$ -клеток направляется микротрубочками — структурами, имеющими диаметр 24 нм и состоящими из димерных субъединиц белка с молекулярной массой 120 000, известного под названием тубулин. Вблизи плазматической мембраны, окружая секреторные гранулы, располагается сеть микронитей — структур с диаметром 4–8 нм и состоящих, как полагают, из сократительного белка актина. Принято считать, что на конечном общем этапе секреции  $\beta$ -клеток начинается поступление кальция внутрь клетки, что приводит к сокращению микронитей [31]. В результате секреторные гранулы приближаются к поверхности клеток, где их мембраны сливаются с плазматической мембраной, а их содержимое выбрасывается во внеклеточное пространство. Этот процесс слияния мембран называется эмицитозом или экзоцитозом.

Недавняя разработка методов химического синтеза ДНК в сочетании с использованием рекомбинаций ДНК обусловила возможность получения крысиного проинсулина или отдельных А- и В-цепей инсулина человека с помощью бактериальных

клеток (*Escherichia coli*) [26, 32]. План синтеза предполагает либо обратную транскрипцию проинсулиновой мРНК с тем, чтобы полу-

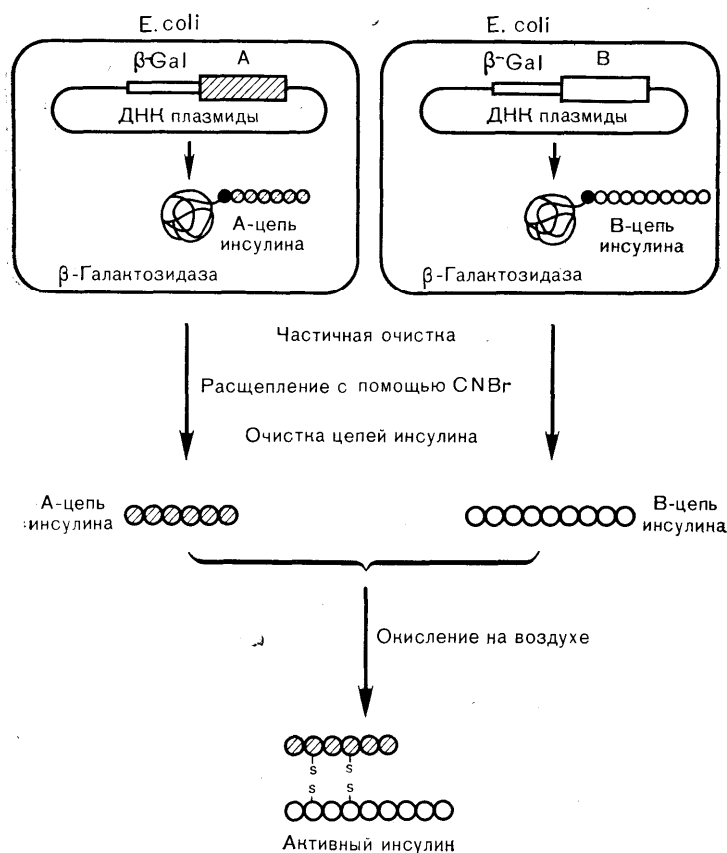


Рис. 10–12. Схематическое изображение синтеза А- и В-цепей инсулина бактерий (*E. coli*) с помощью методики рекомбинации ДНК (по Riggs A., Itakura K., *Am. J. Hum. Genet.*, 1979, 31, 351). читать кДНК (ДНК-«копию») для проинсулина, либо химический синтез меньших фрагментов ДНК, кодирующих А- и В-цепи инсулина человека. Синтетические гены затем объединяются с геном, в норме экспрессированном в клетке *E. coli* (например, геном пенициллиназы или  $\beta$ -галактозидазы), что обеспечивает эффективную транскрипцию и трансляцию, т. е. образование стабильного белка-предшественника, или (в случае периплазматического белка, такого, как пенициллиназа) способствует транспорту продукта из клетки. Векторами, применяющимися для внесения чужеродной и бактериальной ДНК в бактериальную клетку, служат либо бактериофаги, либо плазмиды. Бактерия, содержащая плазмиду, транскрибирует свой собственный ген, равно, как и внедренную последовательность, продуцируя тем самым нужный полипептид (рис, 10–12). Тот факт, что последовательность эукариотической ДНК удастся клонировать и экспрессировать в прокариотических (бактериальных)

клетках, может найти наиболее быстрое применение в области использования бактериального синтеза для продукции инсулина человека, нужного для лечения больных с инсулинозависимым диабетом. Такая технология тем самым может обеспечить создание альтернативного источника инсулина и в конце концов вытеснить современные способы получения гормона, заключающиеся в экстракции свиных и бычьих поджелудочных желез.

## СЕКРЕЦИЯ

### Исходные концентрации

Концентрация инсулина в плазме периферической венозной или артериальной крови здоровых лиц после ночного голодания составляет обычно 10–20 мкЕД/мл (0,4–0,8 нг/мл). Как уже отмечалось, в процессе секреции инсулина освобождаются эквимольные количества С-пептида, концентрация которого натощак составляет 0,9–3,5 нг/мл. Относительно большие количества С-пептида по сравнению с инсулином объясняются более медленным метаболическим клиренсом этого вещества [30]. Поскольку секрет островков поджелудочной железы поступает в воротную вену и поскольку печень элиминирует 50–60% поступающего в нее инсулина, концентрация его натощак в крови воротной вены в 3 раза выше, чем в периферической крови. При резких «всплесках» секреции (например, в ответ на введение глюкозы или аминокислот) градиент уровней инсулина воротная вена – периферическая кровь может повышаться до 10:1. Этот градиент концентраций инсулина может отчасти объяснять тот факт, что небольшой прирост секреции инсулина изменяет метаболизм глюкозы в печени без изменения периферической утилизации глюкозы [33].

Хотя в плазме периферической крови и можно обнаружить проинсулин, обычно на его долю приходится менее 15% от общей иммунореактивности инсулина в циркуляции. Недавно описан бессимптомный генетический дефект – семейная гиперпроинсулинемия с аутосомно-доминантной наследуемостью, при которой на долю проинсулина приходится 65–90% от общей иммунореактивности инсулина в плазме [34]. Отражает этот дефект нарушение превращения проинсулина в инсулин или нарушение биосинтеза проинсулина – неизвестно. Повышение уровня проинсулина в плазме наблюдается и у больных с инсулиномами (см. следующую главу), а также в сочетании



с гипокалиемией. У больных диабетом повышение уровня проинсулина встречается довольно редко и не может объяснить нарушения толерантности к глюкозе, наблюдаемое при различных гиперинсулинемических состояниях (например, при ожирении, беременности, гиперкортицизме).

У получающих инсулин больных диабетом присутствие антител препятствует определению инсулина в крови обычными радиоиммунологическими методами. В таких условиях можно оценивать остаточный резерв секреции инсулина с помощью определения С-пептида. Кроме того, у больных с гипогликемией и гиперинсулинемией определение С-пептида может дать ответ на вопрос, имеет ли циркулирующий инсулин эндогенное происхождение (повышение уровня С-пептида) или симптомы связаны с тайным введением инсулина (снижение уровня С-пептида).

Скорость секреции инсулина, необходимая для поддержания нормальной исходной концентрации гормона, колеблется от 0,25 до 1,5 ЕД/ч. Роль исходной секреции (которая в норме происходит в интервалах между приемами пищи) подчеркивается результатами недавно проведенных исследований, свидетельствующими о том, что программированные системы инфузии инсулина, которые обеспечивают как исходный уровень гормона, так и его повышение перед едой, гораздо более эффективны в отношении; нормализации гликемии при ювенильном диабете, чем только введение повышенных доз инсулина перед едой [35].

## **Углеводы**

Среди различных факторов, способных стимулировать секрецию инсулина, наиболее важным с физиологической точки зрения является глюкоза. Это находит свое отражение в том, что ежесекундные колебания уровня инсулина в плазме повторяют колебания содержания глюкозы в ней (рис. 10–13). Однако точный механизм, с помощью которого глюкоза действует на  $\beta$ -клетки, вызывая высвобождение инсулина, не совсем ясен. Предложены две альтернативные теории, одна из которых исходит из роли метаболизма глюкозы в островковых клетках, а другая – из взаимодействия молекулы глюкозы с мембранным рецептором – «глюкорепцептором». В пользу метаболической теории свидетельствуют следующие наблюдения: 1) метаболизируемые сахара (гексозы или триозы) являются более мощными стимуляторами секреции инсулина, чем неметаболизируемые углеводы (например, манноза); 2) глюкоза увеличивает концентрацию интермедиатов гликолиза в

островковых клетках; 3) вещества, угнетающие метаболизм глюкозы (манногептулоза и 2-дезоксиглюкоза), препятствуют секреции инсулина.

С другой стороны, имеются наблюдения, результаты которых свидетельствуют в пользу существования механизма распознавания глюкозы за счет активации ею мембранного рецептора (глюкорецептор), вследствие чего «запускается» процесс высвобождения инсулина. Эту гипотезу подтверждают данные о том, что с помощью блокаторов ферментов (йодацетат) высвобождение инсулина можно отделить от метаболического потока глюкозы по гликолитическому пути и что  $\alpha$ -аномер глюкозы служит более эффективным стимулом секреции инсулина, чем  $\beta$ -аномер, хотя

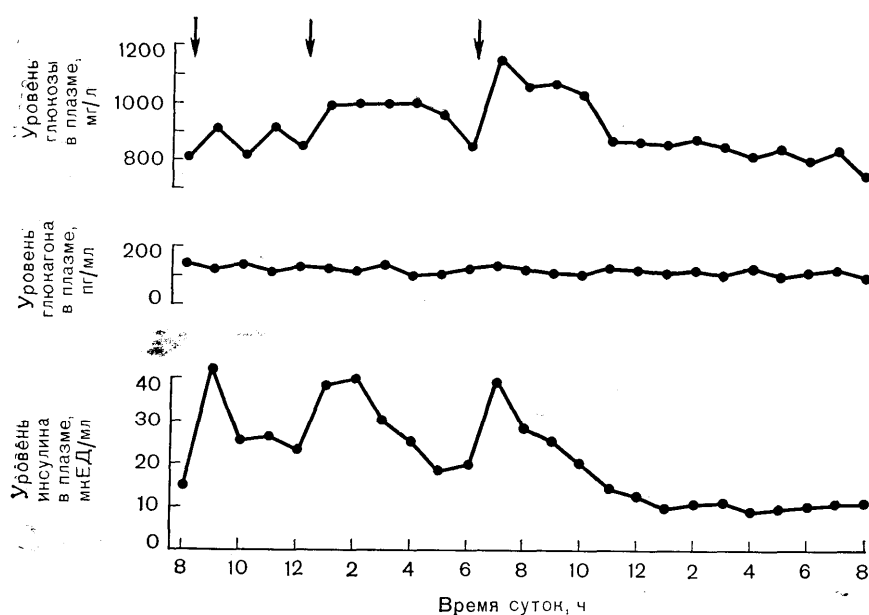
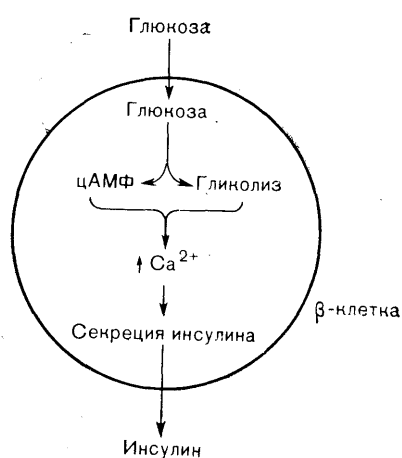


Рис. 10—13. Колебания уровня глюкозы, глюкагона и инсулина в плазме в течение суток у здоровых лиц, потребляющих смешанную пищу. Максимальные размахи уровня глюкозы в плазме за 24 ч обычно не достигают 300 мг/л. Малая степень колебания уровня глюкозы в плазме является следствием обратной связи с секрецией инсулина и повышения секреции инсулина под действием гормонов желудочно-кишечного тракта, выделяющихся в ответ на прием пищи. В отличие от уровня инсулина уровень глюкагона при потреблении смешанной пищи совершенно не меняется (по Tasaka Y. et al., Ногш. Metab. Res., 1975, 7, 205, с модификациями). Стрелками показано время приема пищи. оба аномера подвергаются, по-видимому, одинаковому метаболизму в островковых клетках. Хотя результаты этих наблюдений указывают на стереоспецифичность действия глюкозы, согласно результатам более поздних ис-

следований,  $\alpha$ -аномер служит более подходящим субстратом гликолиза в островковых клетках, чем  $\beta$ -аномер, причем стереоспецифичность играет роль на этапе, катализируемом изомеразой фосфоглюкозы [36]. Кроме того, в поздние проведенных исследованиях с йодацетатом были получены данные, которые на самом деле согласуются с метаболической гипотезой [37]. В механизме, с помощью которого гликолиз стимулирует секрецию инсулина, может принимать участие увеличение в клетке уровня НАД-Н и НАДФ-Н, равно как и концентрации  $R$  [38].

В процессе стимуляции секреции инсулина, как и во многих других внутриклеточных процессах, принимает участие цАМФ. Считается, что повышение уровня цАМФ выступает прежде всего в качестве положительного модулятора этапа секреции, чувствительного к глюкозе. Тот факт, что теофиллин (ингибитор фосфодиэстеразы) повышает уровень цАМФ, но очень слабо влияет на секрецию инсулина в отсутствие глюкозы, свидетельствует о том, что само по себе увеличение цАМФ является недостаточным условием для стимуляции секреции инсулина.



**Рис. 10–14.** Внутриклеточная последовательность стимулирующего эффекта глюкозы на секрецию инсулина  $\beta$ -клеткой. Проникновение глюкозы в  $\beta$ -клетку усиливает гликолиз и повышает уровень цАМФ. Эти сдвиги приводят к увеличению внутриклеточного содержания кальция, «запускающего» выброс инсулина.

Как уже отмечалось, конечным этапом триггерного механизма, с помощью которого глюкоза или другие стимулы приводят к высвобождению инсулина из  $\beta$ -клеток, считается уве-

личение внутриклеточного уровня кальция. Эти изменения кальциевого баланса определяются тормозящим влиянием глюкозы на выход кальция из клетки и мобилизацией внутриклеточных запасов кальция под влиянием цАМФ. На значение изменений внутриклеточного кальция отчетливо указывают результаты исследований с ионофорами—молекулами, действующими в качестве мембранных переносчиков ионов. В присутствии гетероциклической монокарбоновой кислоты A23187 — специфического ионофора двухвалентных катионов, который транспортирует кальций через биологические мембраны, добавление кальция к  $\beta$ -клеткам приводит к «всплеску» секреции инсулина даже без повышения уровня глюкозы или внутриклеточного уровня цАМФ [39].

Общую цепь событий можно суммировать следующим образом: проникновение глюкозы в  $\beta$ -клетку усиливает гликолиз, вследствие чего повышается уровень восстановленных пиридиновых нуклеотидов (НАД-Н и НАДФ-Н) и содержание цАМФ. Эти изменения приводят к накоплению кальция, который «запускает» высвобождение инсулина (рис. 10–14).

Характерной особенностью реакции инсулина на глюкозу является ее двухфазность (рис. 10–15). Начальный быстрый «всплеск» секреции начинается в пределах 1 мин после введения глюкозы, достигает максимума в пределах 2 мин и снижается в последующие 3–5 мин. Вторая фаза, характеризующаяся более постепенным приростом уровня инсулина, начинается спустя 5–10 мин после начала инфузии глюкозы и продолжается в течение

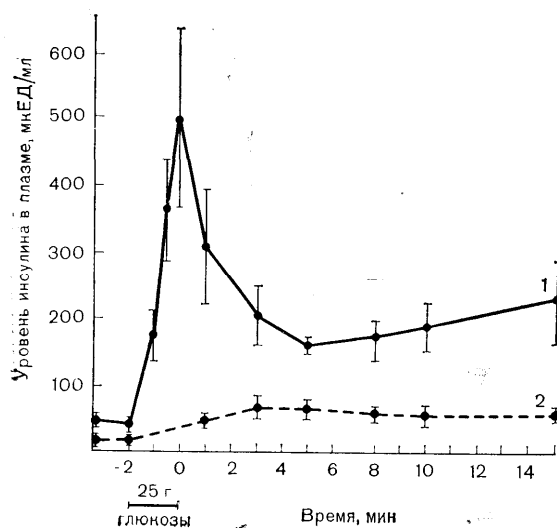


Рис. 10–15. Концентрации иммунореактивного инсулина в плазме крови из воротной и периферической вены до внутривенного введения глюкозы и после него. Натощак концентрация

инсулина в плазме воротной вены (1) в 3 раза превышает его уровень на периферии (2), а сразу же после введения глюкозы может превышать периферический уровень в 10 раз (7 наблюдений). Изменения концентрации инсулина в плазме воротной вены указывают на двухфазность реакции  $\beta$ -клеток, в ходе которой резкое увеличение выброса инсулина сменяется более медленным и длительным приростом его (по Blackard W. G., Nelson N. C., Diabetes, 1970, 19, 302).

последующего часа. В опытах на перфузируемой поджелудочной железе ингибитор синтеза белка пурамицин ослабляет выраженность второй фазы, но не влияет на раннюю фазу секреции инсулина. Эти данные позволили предположить, что в  $\beta$ -клетке содержатся два пула инсулина [40]. Остро высвобождаемый пул, содержащий ранее синтезированный инсулин, быстро опустошается в 1-ю фазу секреции. Второй хронический высвобождаемый пул, содержащий вновь синтезируемый инсулин и небольшие количества проинсулина, пополняющие запасы преформированного инсулина, постепенно опустошается во 2-ю фазу. Глюкоза стимулирует синтез инсулина на посттранскрипционном уровне независимо от синтеза новых молекул мРНК [41].

## **Гормоны желудочно-кишечного тракта**

Еще в 1906 г. Моорге и др. [42] предположили, что двенадцатиперстная кишка производит «химический раздражитель внутренней секреции поджелудочной железы». Впоследствии и La Bagge обнаружил гипогликемическую реакцию на введение неочищенных препаратов секретина и в 1926 г. постулировал существование «инкретина» – фактора, продуцируемого желудочно-кишечным трактом и стимулирующего внутреннюю секрецию поджелудочной железы. В дальнейшем интерес к «инкретинам» резко понизился, пока исследования с применением радиоиммунологических методов не продемонстрировали, что реакция инсулина плазмы на пероральную нагрузку глюкозой в 2 раза или более превосходит его реакцию на внутривенную нагрузку, несмотря

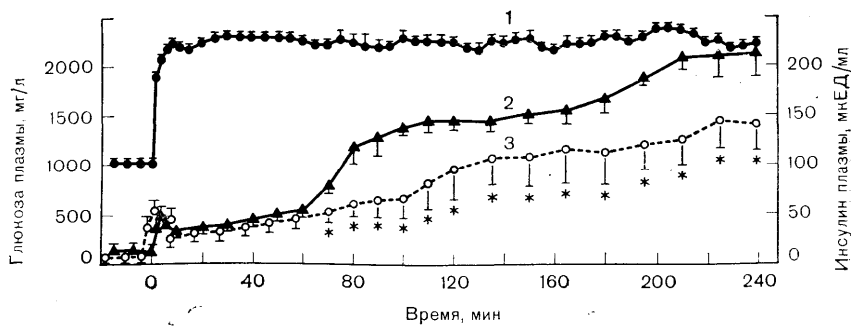


Рис. 10—16. Реакция инсулина плазмы на гипергликемию, вызванную введением глюкозы внутрь. Гипергликемию вызывали и поддерживали на постоянном уровне (1) путем изменения скорости внутривенной инфузии глюкозы. Через 60 мин внутрь вводили дополнительно порцию глюкозы при поддержании того же уровня ее в крови. Несмотря на постоянство уровня глюкозы в плазме, содержание инсулина после пероральной нагрузки увеличивалось значительно больше (2), чем при поддержании гипергликемии только за счет внутривенного введения глюкозы (3) (по DeFronzo R. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1978, **75**, 5173).

на меньший или равный уровень глюкозы в плазме (рис. 10–16). Влияние желудочно-кишечного трактанасекрецию инсулина может осуществляться с помощью трех механизмов: 1) всасывания пищевых веществ и поступления их в системную циркуляцию; 2) высвобождения желудочно-кишечных гормонов; 3) нейрогенных сигналов, вызываемых приемом пищи (рис. 10–17). Точный характер желудочно-кишечного гормона (или гормонов) у повышающего глюкозозависимую секрецию инсулина, является предметом интенсивных исследований [43]. Среди пептидов, функция которых в качестве кишечных гормонов установлена, кандидатами на эту роль считают желудочный ингибиторный полипептид (ЖИП), гастрин, секретин, холецистокинин (ХЦК) и вазоактивный интестинальный полипептид (ВИН). Для того чтобы доказать роль пептида в качестве физиологического регулятора секреции инсулина, необходимо показать: 1) его прирост после-приема пищи; 2) стимуляцию им глюкозозависимой секреции инсулина в физиологических концентрациях (т. е. при уровне в плазме, сравнимом с тем, который наблюдается после приема пищи). Из различных кишечных гормонов только ЖИП полностью удовлетворяет необходимым критериям по отношению к приему глюкозы. После приема глюкозы внутрь не отмечается повышения уровня в плазме ни секретина, ни ХЦК, ни ВИП. Концентрация гастрина в плазме после приема глюкозы несколько увеличивается, однако инфузия этого гормона лишь уме-

ренно влияет на функцию  $\beta$ -клеток в присутствии глюкозы. Гастрин может иметь большее значение для повышения реакции инсулина на белковую пищу (см. далее).

Что касается ЖИП, то уровень этого гормона в сыворотке повышается одновременно с увеличением содержания инсулина в

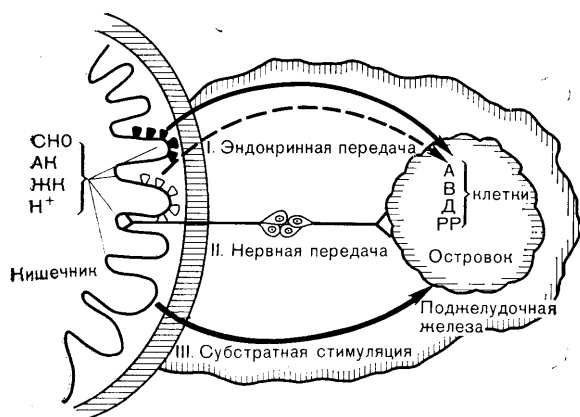


Рис. 10—17. Энтероинсулярная ось. Попадание пищевых веществ в кишечник влияет на секрецию гормонов островковыми клетками с помощью трех механизмов: 1) эндокринной передачи (высвобождения желудочного ингибиторного полипептида); 2) нервной передачи (возбуждение блуждающего нерва); 3) стимуляции субстратом (всасывание глюкозы, приводящее к гипергликемии).

ОНО — углеводы, АК — аминокислоты. ЖК — жирные кислоты (по Creutzfeldt W., Diabetologia, 1979, 16, 75). сыворотке или даже до этого. Внутривенная инфузия очищенного ЖИП в таких количествах, которые создают концентрацию в плазме, сравнимую с наблюдаемой после приема глюкозы внутрь (1 нг/мл), вызывает повышение глюкозозависимой секреции инсулина [44]. Кроме того, инсулинотропный эффект эндогенного ЖИП подтверждается данными о том, что прием кукурузного масла — мощного стимулятора секреции ЖИП — увеличивает реакцию инсулина на внутривенно введенную глюкозу. Возможно, однако, что инсулинотропным действием обладает не ЖИП, а другие факторы. Повышенная реакция инсулина на прием глюкозы внутрь сохраняется у больных, перенесших резекцию привратника желудка, двенадцатиперстной кишки, проксимальных отделов тощей кишки и головки поджелудочной железы (операция Уиппла). Кроме того, введение активной антисыворотки к ЖИП снижает, но не снимает усиления инсулиновой реакции на глюкозу, вводимую в двенадцатиперстную кишку [43]. Эти данные свидетельствуют о возможности существования нескольких «инкретинов», продуцируемых

участками кишечника, расположенными дистальнее тощей кишки.

## **Аминокислоты и другие субстраты**

Прием белка или инфузия одной или многих аминокислот стимулирует секрецию инсулина. Как и в отношении глюкозы, стимуляция секреции инсулина аминокислотами, принятыми внутрь, превышает таковую при внутривенном введении аминокислот, что указывает на повышение секреции инсулина под воздействием желудочно-кишечных гормонов [45]. Этот эффект может опосредоваться стимулируемой белком секретацией гастрина. Что касается механизма, с помощью которого аминокислоты стимулируют секрецию инсулина, то показано, что неметаболизируемые аналоги лейцина и аргинина сохраняют способность стимуляции секреции инсулина. Это свидетельствует о том, что триггером секреции инсулина может служить мембранное распознавание (взаимодействие с рецептором), а не внутриклеточный метаболизм аминокислот.

Что касается субстратов – производных жира, то у тучных людей одномоментная инъекция ацетоацетата вызывает небольшой подъем уровня инсулина в плазме, но у лиц, страдающих ожирением, этого не наблюдается [46]. У здоровых лиц наблюдали небольшой прирост уровня инсулина после приема внутрь триглицеридов со средней длиной цепи жирных кислот. Однако все же не существует веских доказательств важной роли СЖК или кетонных тел в регуляции секреции инсулина у человека.

## **Нервная и нейрогуморальная регуляция**

Катехоламины – адреналин и норадреналин – тормозят глюкозозависимую секрецию инсулина за счет действия, опосредуемого  $\alpha$ -рецепторами островковых клеток. На присутствие в этих клетках и  $\beta$ -рецепторов указывает стимулирующее действие изопротеренола (изадрин), которое, в свою очередь, ингибируется  $\beta$ -адреноблокатором пропранололом (анаприлин). Несмотря на двойную систему рецепторов в  $\beta$ -клетках, преобладает  $\alpha$ -адренергический эффект адреналина, и «чистым» результатом его действия является торможение глюкозозависимой секреции инсулина, особенно в отношении остро высвобождаемого пула. Адренергические рецепторы островковых клеток опосредуют влияния на секрецию инсулина, по-видимому, путем изменения внутриклеточного уровня цАМФ [47].



Регуляторная роль автономной нервной системы и циркулирующих катехоламинов в контроле за секрецией инсулина проявляется физиологической гипоинсулинемией, сопровождающей физическую нагрузку, а также в патологических условиях, например при стрессорной гипергликемии. При умеренной или тяжелой физической нагрузке снижение уровня инсулина в плазме коррелирует с повышением содержания в ней катехоламинов. При стрессорной гипергликемии (например, при тяжелых ожогах тела или сложных переломах) отсутствие повышения исходного уровня инсулина на фоне увеличения содержания глюкозы в крови является, по всей вероятности, следствием действия катехоламинов. Катехоламины принимают участие также в снижении инсулиновой реакции, наблюдаемой у больных с феохромоцитомой. С другой стороны, весьма умеренный прирост уровня адреналина в плазме (в 2–3 раза, что наблюдают, например, при легкопротекающих вирусных заболеваниях) приводит к нарушению толерантности к глюкозе за счет препятствия эффекту инсулина, а не угнетения его секреции [48] (см. далее).

В отличие от действия адреналина стимуляция парасимпатической нервной системы (например, блуждающего нерва) приводит к увеличению секреции инсулина. Однако введение атропина слабо влияет на секрецию инсулина у человека.

Об участии ЦНС в регуляции секреции инсулина свидетельствуют реакции на стимуляцию или разрушение гипоталамических ядер. Стимуляция вентромедиальных ядер подавляет секрецию инсулина. Этот эффект не проявляется в условиях адреналэктомии, что свидетельствует о его/опосредовании катехоламинами мозгового слоя надпочечников. В отличие от этого разрушение вентромедиальных ядер приводит к гиперинсулинемии и гиперфагии [49].

К другим нейрогуморальным агентам, обнаруженным в островковой ткани и влияющим на секрецию инсулина, относятся серотонин и дофамин [50]. Реакция на серотонин видоспецифична: стимуляция или отсутствие влияния на секрецию инсулина у собаки и человека и угнетение ее у золотистого хомячка и кролика. В отношении дофамина показано, что он снижает высвобождение инсулина *in vitro*.

У собаки и человека наблюдали ингибиторное действие простагландина А на секрецию инсулина. В недавно опубликованной работе сообщается, что снижение секреции инсулина при инсулинонезависимом диабете может отчасти быть опосредовано синтезом простагландинов f [51].

## Соматостатин

Соматостатин представляет собой тетрадекапептид, выделенный впервые из гипоталамуса в качестве фактора, ингибирующего высвобождение гормона роста, а впоследствии идентифицированный с помощью иммунофлуоресцентных методов в островковых клетках поджелудочной железы, а также в желудочно-кишечном тракте: клетках привратника желудка и тощей кишки [52]. Помимо своего тормозящего влияния на высвобождение гормона роста, соматостатин является мощным ингибитором секреции как инсулина, так и глюкагона. Этот эффект соматостатина на островковые гормоны служит проявлением его прямого действия, что показано в опытах *in vitro*. В островках Лангерганса соматостатин локализуется в D-клетках ( $A_1$ -клетках), расположенных по периферии островков. У крыс со стрептозотоциновым диабетом, а также при некоторых формах генетического диабета у экспериментальных животных наблюдали увеличение содержащих соматостатин клеток.

Что касается механизма, с помощью которого соматостатин влияет на секрецию инсулина, то противоречивость имеющихся данных пока не позволяет решить, снижает ли соматостатин концентрацию цАМФ в  $\beta$ -клетках, изменяет ли он приток кальция или увеличивает  $\alpha$ -адренергическую активность [52].

Соматостатин не только изменяет секрецию островковых клеток, но и угнетает высвобождение различных гормонов желудочно-кишечного тракта, в том числе гастрин, панкреозимина и секретина [52]. Отмечалось также торможение всасывания глюкозы и белка, снижение кровотока в органах брюшной полости [53] и угнетение перистальтики кишечника. Кроме того, у больных с островковоклеточными опухолями, состоящими из содержащих соматостатин клеток (соматостатинома), ведущим симптомом является стеаторея [54].

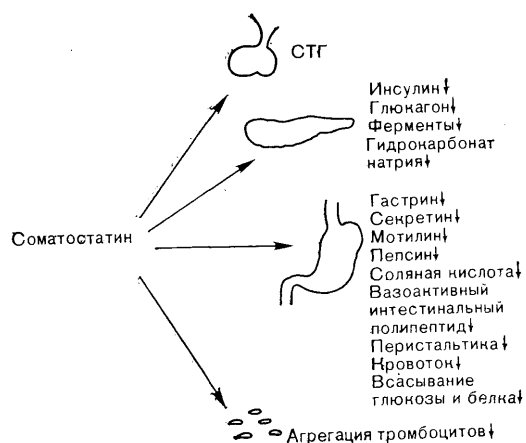


Рис. 10—18. Мультисистемные ингибиторные эффекты соматостатина, угнетающего не только секрецию гормона роста, инсулина и глюкагона, но и различные функции желудочно-кишечного тракта, в том числе секрецию желудочно-кишечных гормонов, кровотоков в брюшной полости, перистальтику и всасывание глюкозы и аминокислот.

Главный нерешенный вопрос касается физиологической роли соматостатина в регуляции секреции инсулина и глюкагона, а также всасывания пищевых веществ. Результаты проведенных до сих пор исследований трудно интерпретировать из-за отсутствия специфического радиоиммунологического метода определения соматостатина. Тем не менее сообщалось о повышении уровня соматостатина после приема глюкозы и жира, что рассматривалось как механизм модуляции всасывания пищевых веществ [55]. Предполагается также, что соматостатин является регулятором секреции инсулина и глюкагона при выделении в интерстициальное пространство  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток. Этот феномен был назван паракринным эффектом [52]. Несомненно, что многочисленные ингибиторные эффекты соматостатина на эндокринную секрецию и функцию желудочно-кишечного тракта (секреция, всасывание и перистальтика), по крайней мере частично, имеют фармакологический характер (рис. 10—18).

## Другие гормоны

У карликов с дефицитом гормона роста наблюдается снижение исходной, глюкозо- и аргининзависимой секреции инсулина. Напротив, при акромегалии характерным признаком считают гиперинсулинемию. На перфузируемой поджелудочной железе был продемонстрирован стимулирующий эффект глюка-

гона на секрецию  $\beta$ -клеток. Однако небольшой прирост уровня инсулина в плазме, наблюдаемый при инфузии физиологических доз глюкагон» *in vivo*, является, вероятно, результатом сопутствующего повышения содержания глюкозы в плазме.

Гиперинсулинемию наблюдали при экзогенном введении или эндогенном повышении уровня адренокортикостероидов, эстрогенов, прогестиннов и паратиреоидного гормона. Поскольку во всех этих случаях уровень глюкозы не снижался, можно полагать, что соответствующие гормональные нарушения сопровождаются резистентностью к инсулиновым эффектам. Не ясно поэтому, оказывают эти гормоны непосредственное влияние на секрецию инсулина или некий сигнал от инсулинорезистентных тканей по механизму обратной связи оказывается инсулилотропным стимулом для  $\beta$ -клеток. В отношении кортикостероидов, например, не удастся показать прямого эффекта на ткань поджелудочной железы.

## Ожирение

Ожирение – наиболее частое гиперинсулинемическое состояние у человека. . Повышенный уровень инсулина наблюдается как натощак, так и после приема пищи. О том, что гиперинсулинемия является следствием, а не причиной ожирения, свидетельствует тот факт, что уменьшение массы тела приводит к снижению уровня инсулина, тогда как увеличение ее сопровождается повышением уровня инсулина в плазме. К факторам, определяющим величину гиперинсулинемии при ожирении, относятся: 1) степень ожирения; 2) калорическая ценность потребляемых пищевых продуктов и содержание углеводов в них; 3) степень физической активности. Между уровнем инсулина в плазме и массой тела наблюдается прямая корреляция, если только увеличение массы тела обусловлено ожирением, а не ростом мышечной ткани (например, у спортсменов-тяжеловесов). С другой стороны, уменьшение содержания углеводов в потребляемой пище или общее ограничение ее калоража приводит к нормализации уровня инсулина задолго до достижения идеальной массы тела (табл. 10–3). Кроме того, физические упражнения могут способствовать снижению. инсулина независимо от уменьшения массы тела [56].

**Таблица 10–3. Исходный уровень инсулина в плазме у тучных лиц до уменьшения массы тела и после**

Обследованные		
Г. А.	М. М.	Ф. С.

Дата	10/70 1/71	9/70 12/70	10/71 1/72 12/72-
Масса тела, кг	119,5 92,3	177,3 129,5	104,5 91,4 101,8
инсулин плазмы, мкЕД/мл	70 20	58 22	56 19 37

Природа сигнала, определяющего гиперинсулинемию натощак и после еды при ожирении, точно не установлена. В качестве возможного механизма предполагали гипераминоацидемию [57]. Поскольку ожирение не сопровождается гипогликемией и, более того, связано с предрасположенностью к развитию диабета, оно, очевидно, представляет собой состояние инсулинорезистентности.

## ДЕЙСТВИЕ ИНСУЛИНА

Инсулин представляет собой основной фактор, контролирующий накопление и метаболизм поступающих в организм энергетических субстратов. Секреция инсулина после еды облегчает поглощение, утилизацию и накопление глюкозы, жира и аминокислот. Напротив, снижение циркулирующего инсулина приводит к мобилизации эндогенных энергетических субстратов и снижает всасывание поступающих пищевых веществ. Действие инсулина затрагивает все главные энергетические субстраты – углеводы, белки и жиры и реализуется в основном в печени, мышцах и жировой ткани. В каждой из них инсулин оказывает как антикатаболическое, так и анаболическое действие, усиливающее друг друга (табл. 10–4).  
Таблица 10–4. Действие инсулина

Действие	Печень	Жировая ткань	Мышцы
Антикатаболическое	↓ Гликогенолиз ↓ Глюконеогенез ↓ Кетогенез	↓ Липолиз	↓ Распад белка ↓ Выход аминокислот
Анаболическое	↑ Синтез гликогена ↑ Синтез жирных кислот	↑ Синтез глицерина ↑ Синтез жирных кислот	↑ Поглощение аминокислот ↑ Синтез белка ↑ Синтез гликогена

## Обмен углеводов

С количественной точки зрения, наиболее важным объектом действия инсулина в ликвидации гипергликемии, создаваемой перо-тральной нагрузкой глюкозой, является печень [58]. Поскольку глюкоза всасывается в воротной системе, постольку периферические ткани смогут поглотить только то ее количество, которое попадает из сосудов брюшной полости в системную циркуляцию. В течение 3 ч после приема 100 г глюкозы примерно 60 г ее поглощается печенью и используется на синтез гликогена и образование триглицеридов. Общее количество глюкозы, не захваченной за это время печенью (40 г), превышает исходную скорость выхода глюкозы из печени только на 15 г. Таким образом, общее количество глюкозы для инсулинозависимой утилизации на периферии (т. е. вне печени) составляет лишь 15% от принятой дозы.

В условиях потребления смешанной пищи уровень глюкозы в крови у здорового человека колеблется в течение 24 ч не больше чем на 30–40 мг/100 мл (см. рис. 10–13). Столь «тонкая настройка» регуляции глюкозы в крови обусловлена крайней чувствительностью печени к небольшим изменениям секреции инсулина. При повышении уровня глюкозы в крови всего на 10–15 мг/100 мл уровень инсулина на периферии повышается на 60–100%, что приводит к полному прекращению выхода глюкозы из печени (т. е. экономии печеночного гликогена) без стимуляции утилизации глюкозы на периферии [33]. Таким образом, по сравнению с печенью мышцы и жировая ткань играют относительно небольшую роль в элиминации глюкозы при значительных сахарных нагрузках и гораздо менее, чем печень, чувствительны к небольшим изменениям уровня инсулина в плазме. Однако при высокой периферической гиперинсулинемии поглощение глюкозы жировой и мышечной тканью способствует минимизации колебаний уровня глюкозы в системном кровотоке.

Ввиду проницаемости гепатоцитов для глюкозы поглощение сахара печенью не лимитирует скорость процесса. Первый потенциальный пункт контроля локализуется в начале метаболизма глюкозы, при ее фосфорилировании в глюкозо-6-фосфат. Как уже отмечалось, фосфорилирование в печени происходит под влиянием двух ферментов — гексо- и глюкокиназы. Гексокиназа при нормальных физиологических концентрациях глюкозы уже в значительной степени насыщена. С другой стороны, активность глюкокиназы достигает всего

половины насыщения при увеличении глюкозы в крови до 180 мг/100 мл. Поглощение глюкозы печенью может «подстраиваться» к меняющимся концентрациям сахара в крови за счет изменения глюкокиназной активности. Активность этого фермента зависит от присутствия инсулина и относительно высокоуглеводной диеты.

Второй важнейший этап гликолиза – это фосфорилирование фруктозо-6-фосфата фосфофруктокиназой. В отсутствие инсулина активность этого фермента снижается, что имеет значение не только для гликолиза, но и для глюконеогенеза. Снижение фосфофруктокиназной активности способствует направлению гликолитической последовательности реакций в обратном направлении с образованием фруктозо-1-фосфата и в конце концов глюкозы (см рис. 10–4).

Содержание гликогена в печени больных с диабетическим ацидозом значительно снижено и быстро восстанавливается после введения инсулина. Этот эффект инсулина обусловлен его способностью активировать гликогенсинтетазу уже через несколько минут после введения. Накоплению гликогена способствует также торможение инсулином фосфоорилазы – фермента, катализирующего ограничивающий скорость этап разрушения гликогена (см. рис. 10–3).

Инсулин тормозит выход глюкозы из печени не только за счет своего влияния на синтез и распад гликогена, но и за счет ингибиторного действия на глюконеогенез. Ключевой промежуточный этап глюконеогенеза – превращение пирувата в фосфоенолпируват – зависит от пируваткарбоксилазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы (см. рис. 10–4). Последний фермент в? присутствии глюкозы и инсулина ингибируется. Активность пируваткарбоксилазы под действием инсулина также снижается, вероятно, вследствие торможения высвобождения и распада жирных кислот (см. далее), что ограничивает количество ацетил-СоА. аллостерического активатора пируваткарбоксилазы.

Уже давно предполагали, что влияние инсулина на глюконеогенез не ограничивается регуляцией содержания жирных кислот, а включает также снижение поступления аминокислотных предшественников. Более поздние исследования, однако, не сумели подтвердить эту гипотезу. Так, экзогенный инсулин не угнетает высвобождения аланина – главного аминокислотного предшественника глюконеогенеза из периферической мышечной ткани. Подобно этому при стимуляции секреции эндогенного инсулина уровень аланина в плазме также не обнаруживает закономерного снижения. Однако стимули-

руемая глюкозой секреция инсулина обуславливает снижение поглощения аланина печенью, несмотря на нормальный уровень этой аминокислоты в артериальной крови. Таким образом, большинство данных позволяет заключить, что инсулин регулирует глюконеогенез путем влияния прежде всего на внутрипеченочные процессы, а не на снабжение предшественниками [58]. Для торможения глюконеогенеза нужны большие количества инсулина, чем для торможения гликогенолиза. Так, увеличение концентрации инсулина в сыворотке на 60–100% полностью подавляет гликогенолиз, тогда как поглощение аланина, лактата и пирувата печенью и их превращение в глюкозу при таких небольших приростах уровня инсулина продолжается [33, 59].

Главный вопрос, касающийся общего контроля за метаболизмом глюкозы в печени, заключается в оценке относительного значения гиперинсулинемии и гипергликемии в качестве регуляторных сигналов. Более 30 лет назад Soskin и Levine постулировали, что основным стимулом, определяющим поглощение или высвобождение глюкозы печенью, является концентрация глюкозы в крови. Позднее были получены данные в пользу этой гипотезы, свидетельствующие о том, что, во-первых, гликогенсинтетаза и фосфоорилаза крайне чувствительны к концентрации глюкозы [4]; во-вторых, гипергликемия, даже в отсутствие изменений концентрации инсулина, тормозит выход глюкозы из перфузируемой печени [60], а также из печени человека *in vivo* [7]; в-третьих, в отсутствие гипергликемии гиперинсулинемия не вызывает поглощения глюкозы печенью [5]. Другие данные подчеркивают значение именно инсулина в регуляции высвобождения глюкозы печени: 1) у больных с инсулинозависимым диабетом гипергликемия, вызываемая инфузией сахара, не угнетает выход глюкозы из печени [61]; 2) в перфузируемой печени инсулин активирует гликогенсинтетазу даже в отсутствие глюкозы в перфузате [62]; 3) для эффективного подавления продукции глюкозы в печени в условиях повышения уровня инсулина требуются гораздо меньший прирост концентрации глюкозы в крови (на 10–15 мг/100 мл), чем в условиях поддержания концентрации инсулина на постоянном уровне (60 мг/100 мл). Позднее было показано, что даже на фоне гипергликемии и гиперинсулинемии поглощение глюкозы печенью относительно невелико (менее 15% от общей утилизации сахара в организме), если только глюкоза не принята внутрь [5]. Эти наблюдения поднимают вопрос о возможности опосредования действия инсулина на печень гормонами желудочно-кишечного тракта.



Таким образом, все эти данные свидетельствуют о том, что в регуляции баланса глюкозы в печени принимают участие гиперинсулинемия, гипергликемия и, возможно, сигналы из желудочно-кишечного тракта. Повышение уровня инсулина отчетливо увеличивает чувствительность печени к тормозящему влиянию глюкозы на ее печеночную продукцию. Подобно этому повышение концентрации глюкозы облегчает стимуляцию инсулином поглощения глюкозы печенью и, вероятно, играет существенную роль в этом эффекте. Преобладание поглощения глюкозы печенью становится еще более выраженным при приеме сахара внутрь, а не при внутривенном его введении [5].

В отличие от ситуации с гепатоцитами скорость поглощения глюкозы мышечными клетками при ее физиологических концентрациях в плазме наиболее медленная. Основной эффект инсулина на эту ткань заключается в регуляции транспорта глюкозы через клеточную мембрану. Кроме того, инсулин повышает активность фосфофруктокиназы, вероятно, вследствие своей способности увеличивать образование АДФ и АМФ, стимулирующих этот фермент, и снижать уровень АТФ, угнетающего его. Главным конечным продуктом глюкозы, поглощаемой неработающей мышцей, является гликоген. Следует подчеркнуть, что поглощение глюкозы работающей мышцей не зависит от увеличения секреции инсулина (см. далее).

Действие инсулина в жировой клетке также сводится прежде всего к стимуляции транспорта глюкозы через клеточную мембрану. Наблюдаются и эффекты в отношении гликогенсинтетазы и фосфофруктокиназы. Главными конечными продуктами метаболизма глюкозы в жировой клетке являются жирные кислоты и  $\alpha$ -глицерофосфат. Последний играет важную роль в накоплении жира, так как обеспечивает присутствие молекулы глицерина, необходимой для синтеза триглицеридов. Как будет отмечено, у человека синтез жирных кислот из глюкозы происходит в основном не в жировой ткани, а в печени (см. рис. 10–6).

## **Обмен аминокислот и белков**

Инсулин увеличивает поглощение большинства аминокислот мышцей. Этот эффект отражает сочетанное стимулирующее действие на транспортные механизмы и синтез белка и тормозящее действие на катаболизм белка в мышце [63]. Инфузия физиологических количеств инсулина в плечевую артерию человека приводит к уменьшению выхода аминокислот из глубоких тканей предплечья. Этот эффект особенно выражен в отношении аминокислот с разветвленной цепью: лейцина и

изолейцина, а также тирозина в фенилаланина. Влияние инсулина на обмен аминокислот в мышце, вероятно, лежит в основе его способности снижать уровень аминокислот в системной циркуляции. В отсутствие нужных количеств инсулина, например у больных диабетом с кетоацидозом наблюдают повышенное содержание в плазме валина, лейцина и изолейцина. Кроме того, в отсутствие адекватных количеств инсулина снижается поглощение этих аминокислот мышцами после приема белковой пищи [24, 63]. Таким образом, стимулирующий эффект принятого с пищей белка на секрецию инсулина способствует поглощению и анаболической утилизации составляющих этот белок аминокислот.

Помимо влияния на синтез белка общий анаболический эффект инсулина определяется его способностью тормозить катаболизм белка. Инсулин угнетает также окисление аминокислот с разветвленной цепью в мышечной ткани, которое ускоряется при диабете. Таким образом, инсулин увеличивает белковые запасы организма, по меньшей мере, с помощью следующих механизмов 1) увеличивая поглощение аминокислот тканями; 2) стимулируя синтез белка; 3) тормозя распад белка; 4) снижая окисление-аминокислот.

## **Обмен жиров**

Повышение уровня инсулина в плазме стимулирует синтез жирных кислот в печени. Это действие складывается из нескольких эффектов инсулина: 1) увеличение потока субстратов по пути гликолиза в цикл ТКК повышает уровень цитрата и изоцитрата, стимулирующих липосинтетические пути, особенно активность ацетил-СоА-карбоксилазы; 2) уменьшение доставки СЖК снимает тормозное действие их на этот фермент; 3) поскольку инсулин стимулирует утилизацию глюкозы по пентозному пути, увеличивается количество восстановленного НАДФ, который служит необходимым донором водорода для многих стадий синтеза жирных кислот; 4) инсулин может оказывать непосредственное стимулирующее действие на ацетил-СоА-карбоксилазу. Общая способность инсулина стимулировать синтез жирных кислот подчеркивается тем обстоятельством, что у человека липогенез происходит главным образом в печени, а не в жировой ткани. Жирные кислоты, синтезированные в печени, транспортируются затем (в составе

ЛПОНП) в жировую ткань, где они накапливаются в виде триглицеридов (см. рис. 10–6).

Инсулин ускоряет поглощение жировой тканью циркулирующих в крови триглицеридов, образующихся из экзогенных или эндогенных источников, стимулируя липопротеиновую липазу. Кроме того, инсулин является мощным ингибитором гормончувствительной липазы в жировых клетках, которая катализирует гидролиз накопленных триглицеридов и высвобождение жирных кислот. Это антилиполитическое действие инсулин оказывает в концентрациях, которые ниже необходимых для влияния на транспорт глюкозы. Кроме того, большая часть глюкозы, поглощаемой жировыми клетками под влиянием инсулина, используется на образование  $\alpha$ -глицерофосфата, необходимого для эстерификации жирных кислот с синтезом триглицеридов. На синтез жирных кислот *in situ* расходуется меньшая часть глюкозы, поглощаемой жировой тканью под влиянием инсулина. «Чистым» результатом антилиполитического, стимулирующего синтез жира и глицерогенного эффектов инсулина является увеличение общего запаса жира в организме.

Помимо своего действия на метаболизм жирных кислот, инсулин оказывает выраженное действие на снижение уровня кетоновых тел в крови. Образование и накопление кетокислот (бета-оксибутирата и ацетоацетата) является следствием трех разных метаболических процессов: 1) доставки жирных кислот из жировой ткани; 2) окисления в печени СЖК до ацетил-СоА, превращающегося в кетоновые тела (кетогенная способность); 3) снижения утилизации кетоновых тел периферическими тканями. Как уже отмечалось, инсулин – мощный антилиполитический гормон. Кроме того, он снижает способность печени окислять жирные кислоты независимо от их количества. Это антикетогенное действие инсулина тесно связано, во-первых, с его регулирующим влиянием на уровень карнитина в печени и, во-вторых, его стимулирующим влиянием на синтез жирных кислот [15]. Окисление жирных кислот в печени усиливается при повышении уровня карнитина, необходимого для переноса жирных кислот через митохондриальную мембрану (с помощью ацилкарнитинтрансферазы) к месту локализации ферментов  $\beta$ -окисления (см. рис. 10–8).

Однако карнитинтрансфераза угнетается малонил-СоА – первым промежуточным продуктом в процессе синтеза жирных кислот из ацетил-СоА. Эффект инсулина заключается в снижении уровня в печени карнитина с одновременным увеличением (в силу стимуляции синтеза жира) уровня малонил-СоА. Конечным результатом служит уменьшение кетогенной способности печени.

Эти эффекты инсулина на мобилизацию и окисление жира сопровождаются его влиянием на утилизацию кетоновых тел. В присутствии инсулина поглощение и окисление кетокилот мышечной тканью ускоряется [64].

Разнообразные влияния инсулина на метаболизм энергетических веществ в организме усиливают друг друга (см. табл. 10–4). Так, торможение глюконеогенеза сберегает аминокислоты для синтеза белка. Подобно этому угнетение липолиза снижает уровень ацетил-СоА, необходимого для стимуляции ферментов глюконеогенеза. Повышение синтеза жира увеличивает содержание малонил-СоА, который препятствует окислению жирных кислот. Окисление жирных кислот тормозится, кроме того, и антилиполитическим действием инсулина.

## **Обмен калия и натрия**

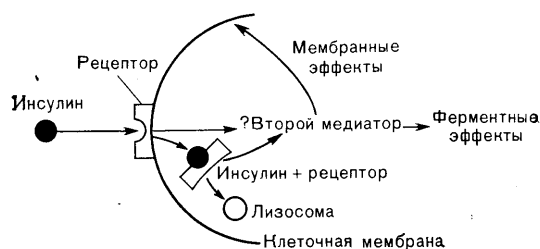
Введение инсулина извне или стимуляция секреции эндогенного Инсулина приводит к снижению уровня калия в сыворотке. Этот гипокалиемический эффект инсулина является следствием стимуляции поглощения калия мышечной и печеночной тканью, что может происходить независимо от изменений метаболизма глюкозы. Регуляторная роль инсулина в обмене калия наглядно проявляется изменениями концентрации калия в сыворотке, сопровождающимися снижением исходного уровня инсулина. При 50% снижении уровня инсулина натощак, вызываемом введением соматостатина, концентрация калия в сыворотке увеличивается на 0,5–1,0 мэкв/л [65]. Гиперкалиемический эффект инсулинопении не является следствием изменения обмена калия в почках. Чувствительность гомеостаза калия в организме к небольшим колебаниям секреции инсулина может отчасти объяснять склонность у больных диабетом к развитию гиперкалиемии в отсутствие уремии или ацидоза [66].

Инсулин влияет и на обмен натрия, хотя этот эффект (в отличие от влияния на калиевый гомеостаз) является следствием изменения секреции катиона в почках. На фоне физиологического повышения уровня инсулина в плазме экскреция натрия с мочой уменьшается в отсутствие изменений скорости клубочковой фильтрации и экскреции альдостерона. Наоборот, угнетение исходной секреции инсулина соматостатином сопровождается 50% увеличением экскреции натрия с мочой [65]. Антинатрийуретический эффект инсулина может лежать в основе отеков, которые иногда появляются у больных диабетом с гипергликемией, при нормализации уровня

глюкозы в крови с помощью инсулинотерапии. Подобно этому отеки, наблюдаемые при восстановлении питания у голодающих или недоедающих лиц, а также диурез, сопровождающий голодание, отчасти могут быть опосредованы изменением секреции инсулина.

## Рецепторы инсулина и механизм его действия

Первым этапом действия инсулина, как и других полипептидных гормонов, является его связывание со специфическими рецепторами на плазматической мембране клетки (рис.



10–19). Инсу

Рис. 10–19. Взаимодействие инсулина с рецептором. Первым этапом действия инсулина на клетку является его связывание рецептором на клеточной мембране. Это взаимодействие «запускает» один или более пока не идентифицированных внутриклеточных процессов (вторые медиаторы?), обуславливающих мембранные (увеличение транспорта глюкозы в адипоциты и мышечные клетки) и ферментные (повышение активности гликогенсинтетазы в печени) эффекты. Инсулинрецепторный комплекс проникает в клетку, где подвергается лизосомному разрушению. Необходимо ли проникновение инсулинрецепторного комплекса в клетку для «запуска» внутриклеточных эффектов инсулина (мембранных и ферментных) неизвестно.

линовый рецептор можно определить как компонент клеточной мембраны, который избирательно распознает и связывает инсулин и обладает характеристиками связывания (кинетика, оптимум pH, специфичность по отношению к аналогам), удовлетворяющими требованиям к возможности генерировать сигнал, обуславливающий биологическую реакцию [67]. Хотя химическая структура инсулинового рецептора точно не известна, считают, что он представляет собой гликопротеин с молекулярной массой от 75 000 до 300 000. Физиологической сущностью инсулинового рецептора является специфичность, с которой он связывает гормон, и тесная зависимость действия гормона от этого связывания. При изучении 40 аналогов инсулина была показана прямая за-

зависимость между сродством аналога к инсулиновым рецепторам и его биологической активностью (рис. 10–20). Хотя показано, что число инсулиновых рецепторов на клетку колеблется от 50 000 (в адипоцитах) до 250000 (в гепатоцитах), максимальные биологические эффекты наблюдаются при занятости небольшого количества их (менее 10%). Функциональный смысл существования такого «запаса рецепторов» заключается в том, что в условиях снижения числа рецепторов (например, при ожирении) при адекватном увеличении концентрации инсулина число гормонрецепторных комплексов может достигать критического уровня, необходимого для «запуска» биологической реакции (т. е. кривая доза – реакция для инсулина окажется сдвинутой вправо).

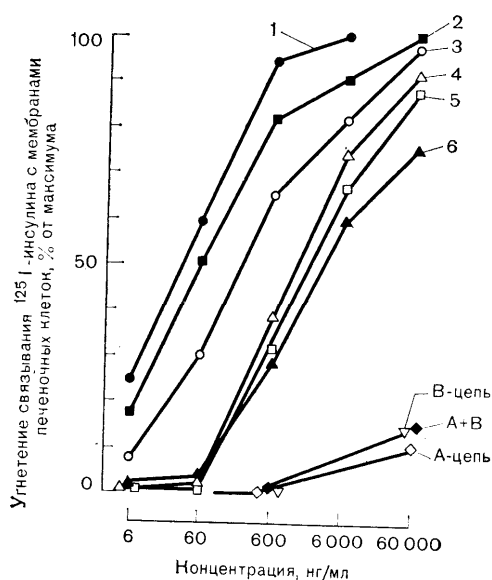


Рис. 10–20. Влияние инсулина и его аналогов на связывание  $^{125}\text{I}$ -инсулина с мембранами печеночных клеток (а); и окисление глюкозы жировыми клетками (б). Можно видеть близкую корреляцию между сродством к рецепторам (а) и биологическим эффектом (б) (по Freychet P. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1971, 68, 1833). а: **1** — инсулины свиньи, быка и человека; **2** — рыбий инсулин; **3** — проинсулин; **4** — дезоктапептид; **5** — дезала. дезаен; **6** — инсулин морской свинки,.

Взаимодействие между инсулином и его рецептором — это не простая обратимая реакция между двумя молекулами с одной константой сродства или равновесия, а процесс, имеющий более сложную природу и характеризующийся гетерогенностью сродства связывания. Указанная сложность проявля-

ется криволинейной зависимостью, получаемой при скетчардовском анализе данных по связыванию инсулина [68]. Эти данные рассматриваются как указание на отрицательную кооперативность — феномен, при котором увеличение занятости рецепторов приводит к снижению сродства вследствие взаимодействий связывающих мест между собой [67, 68]. Можно, однако, дать и другое или дополнительное объяснение, особенно применительно к адипоцитам, которое сводится к признанию существования двух разных классов рецепторов: с высоким сродством и низкой емкостью и с низким срод-

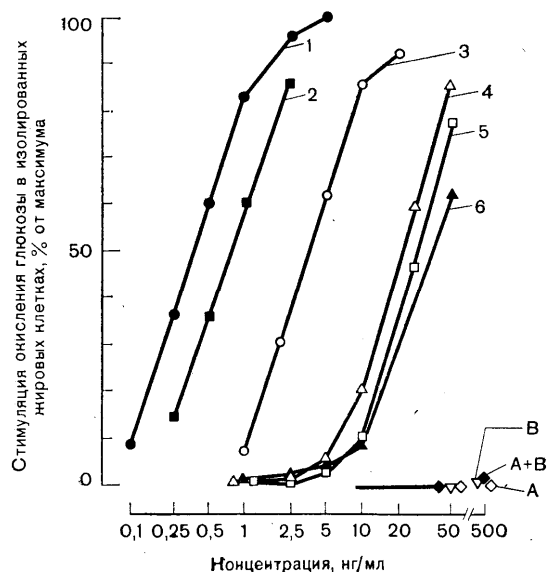


Рис. 10—20. Влияние инсулина и его аналогов на связывание  $^{125}\text{I}$ -инсулина с мембранами печеночных клеток (а) и окисление глюкозы жировыми клетками (б). Можно видеть близкую корреляцию между сродством к рецепторам (а) и биологическим эффектом (б) (по Freychet P. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1971, 68, 1833). б: 1 — свиной инсулин; остальные обозначения см. рис. 10—20, а.

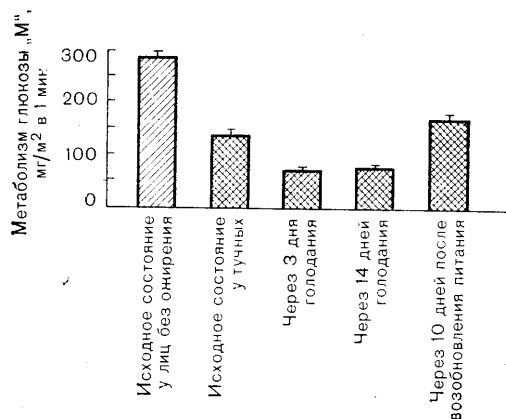


Рис. 10—21. Действие инсулина у лиц с нормальной массой тела (косо заштрихованный столбик) и у тучных людей после ночного голодания и на 3-й и 10-й день голодания. О действии инсулина судили по-скорости метаболизма глюкозы «М» в условиях физиологической гиперинсулинемии, создаваемой с помощью специальной методики введения инсулина. В исходном состоянии ослабление действия инсулина при ожирении наблюдалось на фоне снижения связывания инсулина; это указывает на то, что ограничивающим скорость инсулинового эффекта является рецепторный уровень. Напротив, после голодания эффект инсулина снижался еще больше, несмотря на, повышение его связывания, что указывает на ограничивающую скорость роль пострецепторных реакций (по данным DeFrouzo R. et al., J. Clin. Invest., 1978, 62, 204). ством и высокой емкостью [69]. Еще одно свойство инсулиновых рецепторов — их регуляция окружающей концентрацией инсулина. В условиях гиперинсулинемии (например, при ожирении) число инсулиновых рецепторов уменьшается («снижающая регуляция»), тогда как при гипоинсулинемии (например, при голодании) оно увеличивается [67, 68].

На биологическое значение инсулиновых рецепторов в качестве регуляторного фактора указывают различные состояния, при которых изменения чувствительности к инсулину сопровождаются изменением их числа и/или сродства. Изучение инсулиновых рецепторов у человека получило особый стимул после обнаружения; того факта, что связывание инсулина с циркулирующими моноцитами отражает его связывание с тканями-мишенями (печень, . мышцы и жировая ткань) и во многих случаях тесно коррелирует с биологическим действием инсулина *in vivo* (рис. 10—21).

Изменениями инсулиновых рецепторов пытались объяснить патогенез инсулинорезистентных состояний, а также состояний, . характеризующихся повышением чувствительности к инсулину (табл. 10—5) [70]. Инсулинорезистентность диагностируют обычно на основании снижения реактивности либо к эндогенному инсулину (гиперинсулинемия на фоне нормального или повышенного уровня глюкозы), либо к экзогенному инсулину (больные диабетом, нуждающиеся в получении массивных доз гормона). Наиболее распространенным инсулинорезистентным состоянием является ожирение при котором наблюдается снижение связывания инсулина с моноцитами, адипоцитами и мышечными клетками. Изменение функции рецепторов наблюдали также у больных диабетом с гиперинсулинеми-



ей, отсутствием ожирения и началом болезни в зрелом возрасте (II тип диабета), у некоторых больных липоатрофическим диабетом и у больных с синдромом *acanthosis nigricans* и резкой инсулинорезистентностью. При последнем синдроме встречается либо снижение числа рецепторов, либо присутствие антирецепторных антител в крови, препятствующих связыванию инсулина [70]. Наоборот, у тренированных спортсменов, при нервной анорексии [71] и дефиците гормона роста или глюкокортикоидов повышение чувствительности к инсулину сопровождается увеличением его связывания.

Однако снижение связывания инсулина может быть не единственным или даже не самым главным механизмом инсулинорезистентности данной клетки-мишени. Например, при различных формах ожирения у экспериментальных животных можно обнаружить дефект внутриклеточного окисления глюкозы при максимальных концентрациях инсулина, что невозможно отнести за счет снижения связывания гормона [72]. Кроме того, при голодании связывание инсулина с моноцитами и адипоцитами увеличивается, тогда как внутриклеточная утилизация глюкозы уменьшается [73]. Эти данные свидетельствуют о том, что инсулинорезистентность может быть обусловлена различными механизмами, связанными с нарушениями на рецепторном и/или пострецепторном внутриклеточном уровне. Таблица 10–5. Корреляция между связыванием и действием инсулина

### **1. Инсулинорезистентность — снижение связывания инсулина** **Ожирение**    **Диабет**    **взрослых**

Тяжелая инсулинорезистентность и *acanthosis nigricans*    Избыток гормона роста    Избыток глюкокортикоидов    Липоатрофический диабет

### **2. Гиперчувствительность к инсулину — повышение связывания инсулина** **Тренированные спортсмены**    **Нервная анорексия** **Дефицит глюкокортикоидов**

Главный нерешенный вопрос в отношении механизма действия инсулина заключается в идентификации внутриклеточных процессов, «запускаемых» инсулинрецепторным взаимодействием и приводящих к биологическому эффекту (изменение транспортной и ферментативной активности) (см. рис. 10–19). Электронно-микроскопические исследования позволили получить прямое доказательство того, что после связывания инсулина со своим рецептором гормонрецепторный ком-

плекс проникает в клетку и подвергается затем разрушению лизосомами [74]. Однако не выяснено, является ли такая интернализация инсулина необходимой для его непосредственного воздействия на функцию мембраны (например, транспорт глюкозы и аминокислот) и активность ферментов (например, гликогенсинтетазы). Альтернативная гипотеза предполагает существование «второго медиатора» (аналогичного цАМФ, опосредующего действие глюкагона), активация которого «запускается» образованием гормонрецепторного комплекса (см, рис. 10–19). Однако природа этого «второго медиатора» остается; неясной.

Хотя первые исследования показали, что инсулин может противодействовать повышению цАМФ, вызываемому глюкагоном и адреналином, в других опытах четкий биологический эффект инсулина (например, стимуляция гликогенсинтетазы) наблюдали в отсутствие изменений уровня цАМФ [62]. В качестве альтернативного механизма действия инсулина предполагалось увеличение уровня циклического гуанозин-3-монофосфата (цГМФ); однако другие авторы показали отсутствие связи между повышением содержания цГМФ и стимуляцией инсулинчувствительных внутриклеточных процессов (липлиз, гликогенолиз). Инсулин мог бы влиять на активность ферментов и мембранный транспорт не путем изменения уровня циклических нуклеотидов, а непосредственно изменяя активность различных протеинкиназ и/или фосфатаз, расположенных внутри клетки и на плазматической мембране. Инсулин стимулирует фосфорилирование крупного пептида с молекулярной массой 123 000 в жировой ткани и с молекулярной массой 46 000 в печени независимо от изменения уровня цАМФ [75]. С другой стороны, инсулин генерирует химический медиатор, контролирующий процессы фосфорилирования а также дефосфорилирования [76, 77].

## **РАЗРУШЕНИЕ ИНСУЛИНА**

Период биологической полужизни инсулина находится в пределах 4–5 мин. Основным местом разрушения инсулина является печень, которая извлекает 40–60% гормона из крови за один пассаж. Как отмечалось, после связывания с рецепторами инсулин подвергается интернализации в печени и локализуется в лизосомах – месте средоточия в клетке разнообразных ферментов разрушения. Обнаружены по меньшей мере два фермента с инсулиндеградирующей активностью. Одним из них является глутатион-инсулинтрансгидрогеназа – восстанавливающий фермент, который расщепляет дисульфидные свя-

зи, высвобождая интактные А- и В-цепи. Идентифицированы также протеазы, инактивирующие инсулин, расщепляя пептидные связи [78].

В почках происходит распад 15–20% инсулина. Почечный клиренс инсулина превышает скорость клубочковой фильтрации, что указывает на элиминацию гормона из крови не только за счет фильтрации, но и за счет канальцевых механизмов. У больных с недостаточностью функции почек поглощение инсулина в почках может снижаться до 9% [79]. Это объясняет отчасти снижение потребности в инсулине, наблюдаемое иногда у больных с диабетическим гломерулосклерозом.

## ГЛЮКАГОН

### ХИМИЯ И БИОСИНТЕЗ

Глюкагон представляет собой одноцепочечный полипептид, насчитывающий 29 аминокислотных остатков с молекулярной массой 3485. Недавно проведенные исследования взаимоотношений между структурой и активностью показали, что остатки, расположенные на аминоконце молекулы, необходимы для связывания и клеточного действия гормона. Однако высокое сродство к своему рецептору, позволяющее гормону действовать в физиологических концентрациях, придает глюкагону карбоксильный конец молекулы. В отличие от инсулина глюкагон сохраняет одну и ту же аминокислотную последовательность у всех изученных видов млекопитающих.

Местом биосинтеза глюкагона являются  $\alpha$ -клетки островков, Лангерганса. Иммунофлуоресцентные исследования показывают, что эти клетки располагаются по внешнему краю островков и составляют 75% от общей популяции островковых клеток [80]. В самих островковых клетках синтез глюкагона проходит вначале стадию образования более крупного предшественника (проглюкагона), молекулярная масса которого определена в 9000 и который лишен гликогенолитической активности. После расщепления этой молекулы до глюкагона содержимое секреторных гранул в  $\alpha$ -клетке выделяется в процессе экзоцитоза (эмиоцитоза), который аналогичен таковому для инсулина.

У лиц с удаленной поджелудочной железой глюкагон исчезает из крови [81]. В отличие от этого у депанкреатизи-

рованных собак, не получающих инсулин, в крови сохраняется глюкагон, что объясняется присутствием секретирующих глюкагон клеток в желудке. Внепанкреатическую продукцию истинного глюкагона у депанкреатизированных собак не следует путать с продукцией желудочно-кишечной глюкагоноподобной иммунореактивности (ГПИ). Это вещество обнаруживает перекрестную иммунологическую реакцию с глюкагоном поджелудочной железы и продуцируется клетками, расположенными в тонком кишечнике. Однако оно лишено гипергликемической активности, которой обладают как глюкагон поджелудочной железы, так и внепанкреатический глюкагон, продуцируемый у собак после панкреатэктомии. Структура и функция ГПИ точно не известны.

## **ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ ГЛЮКАГОН**

Успехи в изучении физиологии глюкагона во многом были обусловлены разработкой Unger радиоиммунологического метода его определения в плазме. Хотя этот метод специфичен для глюкагона панкреатического происхождения, но, как показало применение гель-фильтрации, только 40–50% от общей глюкагоновой иммунореактивности, определяемой с помощью большинства соответствующих методов, приходится на долю биологически активного гормона (с молекулярной массой 3485). Большая часть остальной глюкагоновой иммунореактивности в плазме здорового человека элиминируется в пустом объеме (с белками плазмы), и ее молекулярная масса определена в 160000. Эта фракция получила название «большой глюкагон плазмы» (БГП) и, по всей вероятности, лишена биологической активности. В плазме здоровых лиц идентифицированы небольшие количества и двух дополнительных фракций с молекулярной массой примерно 9000 и 8000. Биологическое значение этих фракций еще предстоит выяснить, хотя считают, что вещество с молекулярной массой 9000 представляет собой проглюкагон. Эта фракция увеличивается в количественном отношении у больных с хронической почечной недостаточностью, по-видимому, вследствие нарушения почечных процессов элиминации [82].

Хотя исходный уровень иммунореактивного глюкагона (75–150 пг/мл) представлен как биологически активным, так и неактивными компонентами, описанными выше, изменения иммунореактивности в крови, появляющиеся в ответ на физиологическую-стимуляцию (например, аминокислотами) или подавление (например, глюкозой), как правило, отражают изменения в содержании биологически активного компонента

иммунореактивности. Таким образом, изменения уровня глюкагона в плазме в ответ на физиологические стимуляторы или ингибиторы, судя по результатам определения доступными в настоящее время методами, вероятно, являются показательными в отношении изменений содержания истинного панкреатического глюкагона. Семейная гиперглюкагонемия представляет собой редкий бессимптомный аутосомно-доминантный дефект, при котором общая иммунореактивность глюкагона в плазме повышена в 2–10 раз, но 85% ее приходится на долю биологически неактивного компонента с высокой молекулярной массой.

## СЕКРЕЦИЯ

У здоровых лиц, потребляющих смешанную пищу, секреция глюкагона на протяжении дня колеблется в очень узких пределах (см. рис. 10–13). Таким образом, относительно постоянный уровень глюкагона отличается от уровня инсулина, претерпевающего отчетливые колебания при приеме смешанной пищи или даже при еще меньших изменениях (100–200 мг/л) содержания глюкозы в крови (см. рис. 10–13). Основными физиологическими стимулами секреции глюкагона у здорового человека служат белковая пища, инфузия аминокислот или физическая нагрузка, особенно, если она велика или длительна. Увеличение секреции глюкагона наблюдали также при острой гипогликемии, после инфузии больших доз адреналина и при гиперкортицизме [84]. Гиперглюкагонемия, сопровождающая голодание, обусловлена в основном снижением катаболизма гормона, а не повышением его секреции (см. далее).

Подавление секреции глюкагона происходит после приема или инфузии глюкозы. Снижающий уровень глюкагона в крови эффект глюкозы может зависеть от опосредованного инсулином ее поглощения  $\alpha$ -клетками. У больных диабетом глюкоза не угнетает секрецию глюкагона, но на фоне инсулинотерапии этот эффект восстанавливается [85]. Как уже отмечалось, мощным ингибитором секреции глюкагона, а также инсулина является соматостатин. Действительно, тормозящее действие соматостатина на функцию  $\alpha$ -клеток явилось основой его применения в качестве дополнительного средства лечения инсулинозависимого диабета [52].

## ДЕЙСТВИЕ

Хотя глюкагон был обнаружен почти 60 лет назад в качестве гипергликемизирующего фактора, присутствующего в неочищенных препаратах инсулина, его физиологическая роль выяснилась лишь недавно. Ранние исследования наталкивались на невозможность воспроизведения чистого глюкагонодефицитного состояния без одновременного создания дефицита инсулина, а также на отсутствие данных об уровне в крови и скорости секреции глюкагона. Разработка радиоиммунологических методов и открытие соматостатина способствовали выяснению роли глюкагона в гомеостазе глюкозы.

Физиологические приросты содержания глюкагона вызывают повышение уровня глюкозы в крови за счет стимуляции гликогенолиза и глюконеогенеза в печени (рис. 10–22). Наоборот, снижение концентрации глюкагона ниже исходного уровня приводит к снижению в печени продукции глюкозы [86]. Если прирост уровня глюкагона сопровождается небольшим (на 50–150%) приростом уровня инсулина в крови, продукция глюкозы в печени остается неизменной. Последний феномен определяет значение бигормональной реакции (повышение секреции как глюкагона, так и инсулина) на прием белковой пищи (рис. 10–23). Реакция инсулина, вызываемая белковой пищей, обеспечивает поглощение и утилизацию клетками содержащихся в ней аминокислот. Однако само по себе повышение уровня инсулина должно было бы снизить выход глюкозы из печени и тем самым вызвать гипогликемию. Одновременный же прирост уровня глюкагона препятствует проявлению такого эффекта инсулина и обеспечивает сохранение продукции глюкозы на стабильном уровне (см. рис. 10–23). Поскольку при приеме смешанной пищи не изменяется содержание глюкагона (см. рис. 10–13), можно предположить, что глюкагон в ходе эволюции приобрел роль регулятора гликемии главным образом при потреблении мяса.

В отличие от инсулина, влияние которого на различные ткани-мишени продолжается до тех пор, пока не возникнет гипогликемия, глюкагон оказывает лишь кратковременное действие на печеночную продукцию глюкозы, продолжающееся всего 30–

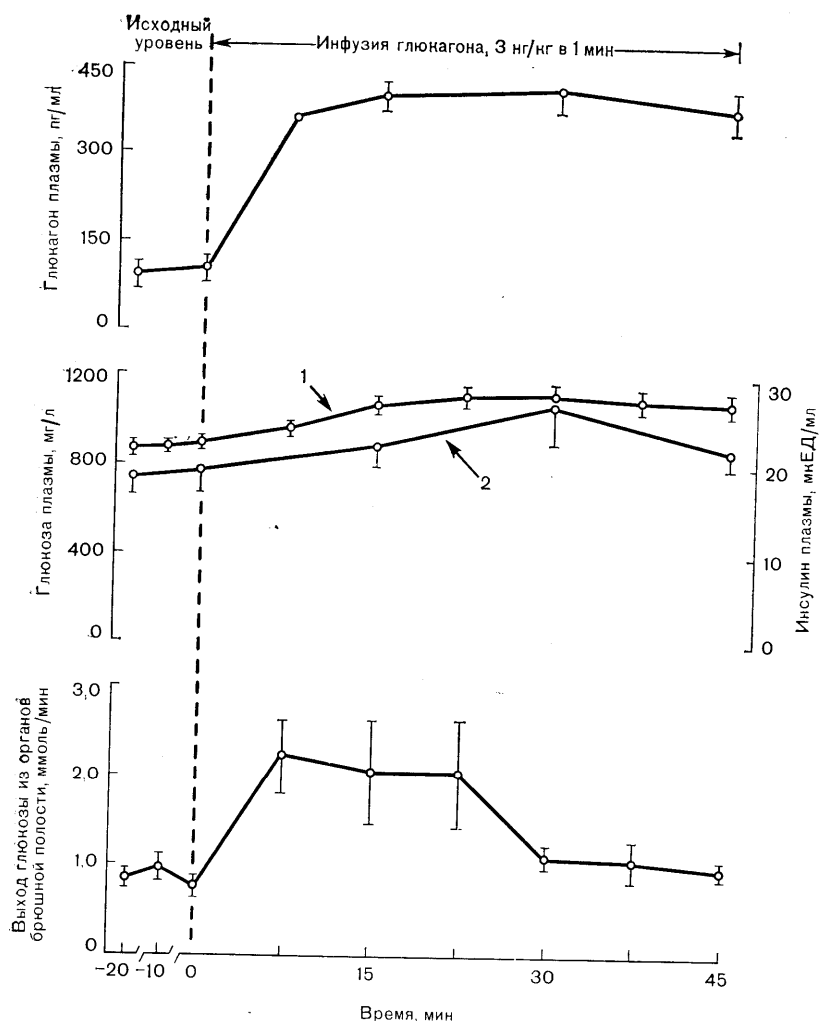


Рис. 10—22. Стимулирующее влияние глюкагона на продукцию глюкозы органами брюшной полости (печенью) у здорового человека. Физиологическая гиперглюкагонемия вызывает быстрое повышение печеночной продукции глюкозы. Однако этот эффект является кратковременным, сохраняясь в течение менее 45 мин. Стимулирующее действие глюкагона на продукцию глюкозы, таким образом, определяется не абсолютной его концентрацией, а изменениями последней (по Felig P. et al., *Diabetes*, 1976, **25**, 1901). 1 — глюкоза: 2 — инсулин.

60 мин (см. рис. 10—22) [84]. Однако, если по достижении данного уровня глюкагона в плазме произойдет его дальнейшее повышение или снижение, то соответственно повысится или снизится продукция глюкозы. Таким образом, глюкагон влияет на метаболизм глюкозы в печени путем изменения своего уровня, а не абсолютной концентрацией. Следовательно, печень сохраняет чувствительность к изменениям уровня глюкагона в крови, но эффект любого данного изменения этого уровня оказывается кратковременным, продолжаясь обычно 60 мин или менее [87].

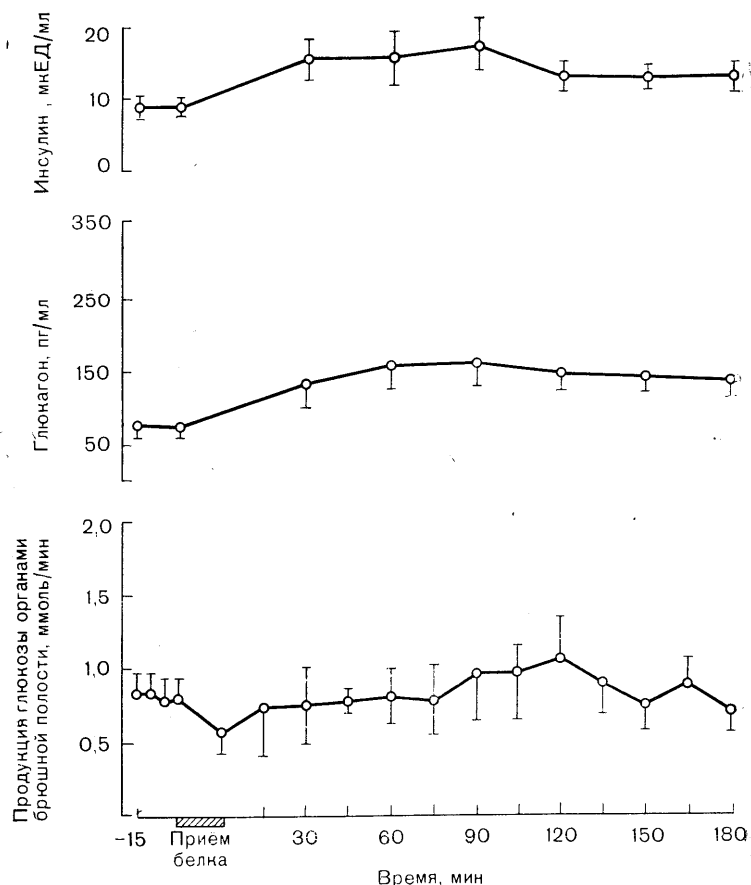


Рис. 10—23. Влияние приема белковой пищи на уровень инсулина и глюкагона в плазме, а также на спланхническую (печеночную) продукцию глюкозы у здорового человека. Повышение содержания глюкагона, вызываемое белковой пищей, необходимо для поглощения и анаболической утилизации содержащихся в ней аминокислот (см. рис. 19—9) (по данным Wharen J., Felig P., Hagenfeldt L. J., Clin. Invest., 1976, 58, 761).

Учитывая противоположность эффектов инсулина и глюкагона на печень, а также тот факт, что глюкоза подавляет секрецию глюкагона, но стимулирует секрецию инсулина, Unger и соавт. постулировали, что общий углеводный гомеостаз управляется не концентрацией каждого из этих гормонов порознь, а молярным соотношением инсулин/глюкагон (И/Г) [88, 89]. Применимость датой гипотезы к целому организму была поставлена под серьезное сомнение Sherwin и соавт., проводившими исследования с инфузией физиологических доз глюкагона. Эти исследования показали, что повышение глюкагона в плазме до уровня 300—400 пг/мл (сопоставимого с наблюдающимся при различных гиперглюкагонемии-



ческих состояниях) не изменяет толерантности к глюкозе у здоровых лиц. Таким образом, несмотря на выраженное уменьшение соотношения И/Г (с 34:1 до 6:1), изменений толерантности к глюкозе не появляется [84]. Это означает, что глюкагон может нарушать глюкозотолерантность только либо в условиях абсолютной недостаточности инсулина, либо при введении его в фармакологических дозах, либо, наконец, при глюкагонпродуцирующей опухоли (глюкагонома). Кроме того, хотя введение глюкозы в норме подавляет секрецию глюкагона, но пока секреция инсулина остается в пределах нормы, сохранение нормальной скорости исчезновения глюкозы из крови не требует гипоглюкагонемии [90, 91].

Помимо влияния на углеводный обмен, глюкагон участвует и в регуляции кетогенеза. В печени крыс, получавших физиологические дозы глюкагона, повышается продукция кетонных тел из жирокислотных предшественников [15]. *In vivo* гиперкетонемия может встречаться и при отсутствии глюкагона, как, например, у больных с удаленной поджелудочной железой [81]. Однако у больных инсулинодефицитным диабетом гиперглюкагонемия еще больше увеличивает кетогенную способность печени (см. рис. 10–8).

Эффекты глюкагона, заключающиеся в повышении уровня сахара в крови и кетоза, целиком определяются его действием на печень. При физиологических приростах уровня глюкагона не изменяются ни периферическое (внепеченочное) поглощение глюкозы, ни липолиз. Первый этап действия глюкагона на печень это – его связывание с рецепторами клеточной мембраны. Пока не ясно, однако, является ли рецепторный уровень существенным для модуляции действия этого гормона.

Вторым медиатором эффекта глюкагона служит повышение содержания цАМФ. Это происходит путем стимуляции гормончувствительной аденилатциклазы в плазматической мембране. Повышение уровня цАМФ «запускает» реакцию фосфорилирования, приводящего к повышению активности ключевого фермента гликогенолиза – фосфорилазы и одновременному торможению гликогенсинтетазы (см. рис. 10–3). Что касается глюконеогенеза, то чувствительный к глюкагону этап этого процесса расположен на уровне превращения пирувата в фосфоенолпируват (см. рис. 10–4).

Введение глюкагона снижает уровень калия и кальция в сыворотке крови, секрецию соляной кислоты и ферментов поджелудочной железы, повышает секрецию гормона роста и

увеличивает сократимость миокарда. Однако все эти эффекты требуют фармакологических доз гормона.

## **РАЗРУШЕНИЕ**

В отличие от инсулина глюкагон разрушается в основном не в печени, а в почках. Вследствие этого уровень глюкагона в плазме при уремии повышается, несмотря на отсутствие его гиперсекреции [84]. Элиминация глюкагона почками обычно превышает его фильтрацию, что указывает на роль перитубулярного поглощения в его почечном клиренсе. Снижение распада глюкагона является также основной причиной гиперглюкагонемии, наблюдаемой при кратковременном (3-дневном) голодании [84]. Хотя гиперглюкагонемия наблюдалась и при циррозе печени, особенно сопровождающемся в воротной системе гипертензией, главной причиной повышения уровня глюкагона в плазме у таких больных является не торможение распада, а повышение его секреции [92].

## **КАТЕХОЛАМИНЫ**

Как уже говорилось, повышенная секреция адреналина и норадреналина тормозит глюкозозависимую секрецию инсулина через  $\alpha$ -адренергический механизм. Однако наблюдения, проведенные за больными с травмой шейного отдела спинного мозга, показывают, что исходный уровень катехоламинов в плазме и активность симпатической нервной системы не играют существенной роли в регуляции исходной и глюкозозависимой секреции инсулина в состоянии покоя.

*Помимо изменения секреции инсулина, катехоламины повышают уровень сахара в крови еще по меньшей мере с помощью четырех механизмов: 1) стимулируя гликогенолиз и глюконеогенеза 2) тормозя опосредованное инсулином поглощение глюкозы; 3) повышая липолиз; 4) стимулируя секрецию глюкагона.*

Гликогенолитический эффект адреналина значительно превосходит соответствующий эффект норадреналина и проявляется не только в печени, но и в мышечной ткани. Поскольку в мышцах отсутствует глюкозо-6-фосфатаза, распад гликогена в них приводит к повышению уровня сахара в крови лишь через ряд опосредующих механизмов. Повышенный гликогенолиз в мышце, сопровождаясь ускорением гликолиза, обуславливает высвобождение лактата. Последний переносится в печень, где выступает в роли субстрата глюконеогенеза. Гликогенолитический эффект адреналина в мышечной тка-

ни опосредуется  $\beta$ -адренергическими рецепторами и повышением уровня цАМФ (см. рис. 10–3). В печеночной ткани, однако, гликогенолиз не обязательно опосредуется  $\beta$ -адренорецепторами, а может «запускаться» через  $\alpha$ -адренорецепторы [6]. Как и в отношении глюкагона, стимулирующий эффект адреналина на продукцию глюкозы весьма непродолжителен [93].

Адреналин не только стимулирует распад гликогена, но и препятствует опосредованному инсулином поглощению глюкозы.

Физиологическое повышение уровня адреналина в плазме (500 пг/мл) на 60–90% снижает скорость исчезновения глюкозы на фоне прироста содержания инсулина в плазме после еды (100 мкЕД/мл) [94]. Этот эффект опосредуется  $\beta$ -адренорецепторами. Препятствующее инсулиновому эффекту действие адреналина наблюдается также при минимальных приростах его уровня (25–50 пг/мл), сравнимых с теми, которые встречаются при легких вирусных заболеваниях и недостаточны для торможения секреции инсулина [48]. Снижение клиренса глюкозы (отношение скорости элиминации глюкозы к ее уровню в плазме), вызываемое адреналином, и обуславливает, что он обладает гораздо большим гипергликемизирующим эффектом, чем сравнимые дозы глюкагона, хотя последний заметнее увеличивает продукцию глюкозы [95].

Адреналин является мощным липолитическим агентом так как он стимулирует гормончувствительную липазу в жировой ткани. Снижение поглощения глюкозы, вызываемое адреналином, ограничивает также доступность глицерин-3-фосфата для эстерификации СЖК.

В отличие от тормозящего действия на секрецию инсулина адреналин стимулирует секрецию глюкагона. Гипергликемизирующий эффект адреналина ослабляется в условиях предотвращения гиперглюкагонемии путем одновременного введения соматостатина. Однако этот эффект соматостатина сохраняется и при введении глюкагона в замещающих дозах, что указывает на способность соматостатина снижать печеночную реакцию на адреналин и независимо от присутствия глюкагона [96].

Основными стимулами секреции катехоламинов и повышения активности симпатической нервной системы являются физическая нагрузка, травма, лихорадка, хирургические вмешательства и гипогликемия. Гомеостатические реакции на гипогликемию зависят от интактности симпатической нервной

системы и ослабляются, хотя и не полностью исчезают, у больных с удаленными надпочечниками [97].

## ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

После классических экспериментов Long и Lukens, проведенных в 30-х годах, выяснилось, что продукты секреции коркового слоя надпочечников обладают диабетогенным действием. При последующих исследованиях Long и сотр. обнаружили способность надпочечниковых кортикостероидов стимулировать глюконеогенез, что и определило появление термина «глюкокортикоиды». Эти гормоны стимулируют протеолиз, повышая одновременно глюконеогенез и образование гликогена.

Глюкокортикоиды повышают уровень сахара в крови и за счет снижения чувствительности мышечной и жировой ткани и инсулиновой стимуляции поглощения глюкозы. По крайней мере отчасти этот эффект глюкокортикоидов опосредуется снижением связывания инсулина с его рецепторами [98]. Противоинсулиновый эффект кортизола сопровождается обычно повышением уровня инсулина в сыворотке крови. Так, при синдроме Кушинга спонтанного или ятрогенного происхождения характерными симптомами являются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. Разовьется ли у таких больных диабет, зависит отчасти от способности их островковой ткани секретировать инсулин в количествах, соответствующих потребностям их инсулинорезистентных тканей.

В отличие от противоинсулинового действия адреналина, которое проявляется в течение нескольких минут, эффекты глюкокортикоидов для своего полного развития требуют нескольких часов или дней. Такое развитие эффекта во времени свидетельствует о его опосредованности через изменение синтеза различных белков, принимающих участие в транспорте и метаболизме глюкозы.

## ГОРМОН РОСТА

Гормон роста снижает утилизацию глюкозы, способствуя одновременно образованию белка и стимулируя липолиз. Антагонистические влияния гормона роста на стимуляцию инсулином поглощения глюкозы могут опосредоваться изменением рецепторов инсулина [70]. Как правило,  $\beta$ -цитотропный эффект гормона роста приводит к соответствующему повышению уровня инсулина, так что толерантность к глюкозе остается

в пределах нормы. Однако при достаточно больших количествах гормона роста, будь то гипофизарного или экзогенного происхождения, или в условиях нарушения секреции инсулина (например, при генетической предрасположенности к диабету) концентрация глюкозы в крови может достигать патологических уровней, а ранее существующий диабет может приобрести более тяжелое течение.

Уровень глюкозы в крови при голодании у карликов с дефицитом гормона роста снижается резче, чем у здоровых лиц [99]. Таким образом, гормон роста играет важную роль в поддержании исходной концентрации глюкозы в крови (эффект «глюкостата»).

В отличие от противоинсулинового действия длительного или повторного введения гормона роста ранняя острая реакция на *T* от гормон характеризуется уменьшением уровня глюкозы в крови и другими инсулиноподобными эффектами. Это действие гормона роста может определяться продукцией под его влиянием вторичных соединений, названных вначале сульфлирующим фактором, а позднее идентифицированных в качестве семейства веществ — соматомединов. Соматомедины опосредуют стимулирующее влияние гормона роста на синтез белка и рост. В настоящее время имеются надежные доказательства тесной связи или идентичности соматомединов компоненту плазмы, обладающему инсулиноподобной активностью, но не подавляемому антителами к инсулину и растворимому в кислом этаноле (НИПАР). Показано также, что при стрептозотоциновом диабете у крыс соматомединовая активность сыворотки снижается и что это снижение предупреждается или ликвидируется при инсулинотерапии. Таким образом, отставание в росте при диабете может быть связано со снижением активности соматомединов [100].

## **НЕПОДАВЛЯЕМАЯ ИНСУЛИНОПОДОБНАЯ АКТИВНОСТЬ**

До появления методов радиоиммунологического анализа инсулин в сыворотке определяли *in vitro* по поглощению глюкозы эпидидимальной жировой тканью или диафрагмой крыс. Последующие определения показали, что только 10% от общей инсулиноподобной активности, находимой с помощью биологических методов, соответствует истинному инсулину поджелудочной железы, судя по результатам применения радиоиммунологических методов. Остальная присутствующая в крови инсулиноподобная активность сохранялась после панкреатэктомии или при добавлении инсулиновых антител и поэтому получила название неподдаваемой инсулиноподобной

активности (НИПА). По растворимости в кислом этаноле были выделены два компонента НИПА: НИПАр – меньший компонент, растворимый в кислом этаноле, и НИПАН – более крупный полипептид (с молекулярной массой приблизительно 100 000), не растворимый в кислом этаноле.

Недавно НИПАр была очищена в большей степени, причем оказалось, что она состоит из двух полипептидов (с молекулярной массой около 7500), обладающих инсулиноподобной стимулирующей рост активностью на фибробластах куриного эмбриона (ускорение размножения клеток и синтез ДНК), и поэтому получили название инсулиноподобных факторов роста I и II (ИФР I и II) [101]. Неожиданной находкой оказалась широкая гомология между ИФР I и II, с одной стороны, и первичной структурой А- и В-цепей инсулина, с другой. (рис. 10–24). Отмечена также гомология третичных структур, за счет чего и происходит перекрестная реакция с, инсулиновыми рецепторами..

В жировой ткани ИФР I и II проявляют 1/60 долю биологической активности инсулина и действуют за счет своего слабого сродства к инсулиновым рецепторам. В отличие от этого в мышце и фибробластах их активность более высока и опосредуется взаимодействием с собственными рецепторами ИФР.

Синтез ИФР происходит в печени и контролируется секрецией гормона роста. Уровень ИФР в плазме снижается при гипопитуитаризме и повышается при акромегалии. Кроме того, как уже отмечалось, ИФР очень близки или идентичны соматомединам – семейству соединений, выступающих в роли медиаторов действия гормона роста на различные клетки-мишени. Как и соматомедины, ИФР I и II стимулируют поглощение сульфата хрящевой тканью (являясь «сульфирующими факторами»), обладают митогенной активностью, и их синтез зависит от присутствия гормона роста. Выяснение первичной структуры соматомединов должно помочь точной оценке их близости к ИФР I и II.

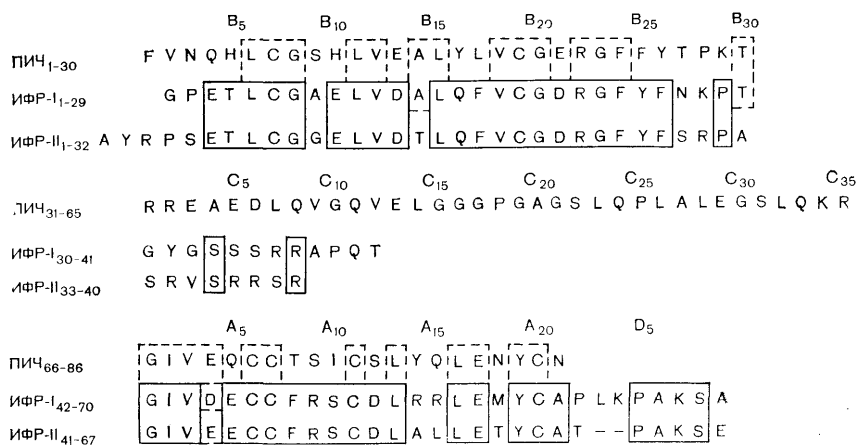


Рис. 10–24. Первичная структура проинсулина человека (ПИЧ) и инсулиноподобных факторов роста (ИФР) I и II. Участки, ограниченные сплошными линиями, включают одинаковые аминокислотные остатки в ИФР I и II; участки, ограниченные пунктирными линиями, включают аминокислотные остатки, одинаковые в ПИЧ и ИФР I и/или II (по Zapf J. et al., Metabolism, 1978, 27, 1803).

Предполагалось, что гипогликемия у больных с внепакреатическими опухолями в отсутствие повышения радиоиммунологически определяемого инсулина обусловлена НИПАр [102]. Однако с помощью более специфических методов определения эти данные подтвердить не удалось [101].

## ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПОЛИПЕПТИД

В 1975 г. Chance и соавт, сообщили об экстракции кислым этанолом из поджелудочной железы человека с последующим выделением из этих экстрактов соединения, состоящего из 36 аминокислотных остатков. С помощью иммуногистохимических исследований это вещество, названное панкреатическим полипептидом, было найдено в островковых клетках, отличающихся от  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\Delta$ -клеток. Применив радиоиммунологический метод, Floyd и сотр. показали, что прием пищевой пищи, голодание, физическая нагрузка и гипергликемия способствуют увеличению содержания этого полипептида в плазме. Повышение его уровня наблюдали также при диабете и у больных с инсулиномами [103]. Физиологические эффекты панкреатического полипептида в обмене веществ пока не установлены.

## РЕГУЛЯТОРНЫЕ И КОНТРЕГУЛЯТОРНЫЕ ГОРМОНЫ

Большое число гормонов, влияющих на обмен энергетических субстратов в организме, можно подразделить на способствующие либо накоплению, либо расходованию энергии. В этом отношении уникальная роль принадлежит инсулину, поскольку он способствует накоплению всех основных видов энергетических веществ (глюкоза, жир и белок). В отличие от него адреналин, глюкагон, кортизол, гормон роста и тиреоидный гормон способствуют расходованию запасов жира, гликогена и/или белка в организме. Эти гормоны можно классифицировать также с точки зрения влияния глюкозы плазмы на их секрецию по принципу обратной связи и с позиций их действия на гликемию. Инсулин – единственный гормон, на секрецию которого влияют нормальные ежесекундные колебания уровня сахара в крови (см. рис. 10–13) и который вызывает снижение последнего. Напротив, каждый из «энергорасходуемых» гормонов (за исключением тиреоидного) вызывает повышение уровня сахара в крови. Кроме того, повышение их секреции требует либо явной гипогликемии, либо вмешательства сигналов, не имеющих прямого отношения к изменению уровня глюкозы в крови (например, прием белковой пищи, физическая нагрузка, стресс). В отношении контроля за гликемией инсулин обычно рассматривают как главный регуляторный гормон, тогда как глюкагон, катехоламины, кортизол и гормон роста называют общим термином «контррегуляторные гормоны» [104] (табл. 10–6). Повышающее гликемию действие контррегуляторных гормонов может отражать их прямое влияние на метаболизм гликогена и/или глюконеогенез или влияние, препятствующее инсулиновой стимуляции поглощения глюкозы (см. табл. 10–6).

**Таблица 10–6. Регуляторные и контррегуляторные гормоны в контроле за гликемией**



	Секреция	Действие
Регуляторный гормон Инсулин	Ежесекундные колебания гликемии	↓ Гликемия ↑ Поглощение глюкозы ↑ Синтез гликогена ↓ Гликогенолиз ↓ Глюконеогенез ↑ Гликемия
Контррегуляторные гормоны	Резкая гипогликемия (<500 мг/л), работа, стресс, прием белковой пищи	↑ Гликогенолиз ↑ Глюконеогенез ↑ Гликогенолиз ↓ Поглощение глюкозы ↑ Глюконеогенез ↓ Поглощение глюкозы ↓ Поглощение глюкозы
Глюкагон		↑ Гликогенолиз ↑ Глюконеогенез
Катехоламины		↑ Гликогенолиз ↓ Поглощение глюкозы
Кортизол		↑ Глюконеогенез ↓ Поглощение глюкозы
Гормон роста		↓ Поглощение глюкозы

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ СУБСТРАТАМИ И ГОРМОНАМИ

Регуляция обмена веществ в организме в норме основана не только на контролируемых ферментами метаболических путях и разнообразии гормональных сигналов, но и на тонко координированных субстрат-гормональных взаимодействиях. Последние легче всего понять, проанализировав изменения, возникающие в присутствии субстратов (состояние сытости), потребности в субстратах (голодание, физическая работа) или нарушения равновесия субстратов («стрессорная» гипергликемия). Однако перед анализом развивающихся нарушений необходимо рассмотреть нормальный состав тела (т. е. запасы субстратов) и условия при исходном состоянии.

## СОСТАВ ТЕЛА

Из калорий, входящих в состав типичной диеты американцев или европейцев, 40–45% приходится на долю углеводов, 40% — на долю жира и 15–20% — на долю белка. Однако состав тела человека сильно отличается от состава потребляемой пищи (табл. 10–7). В виде углеводов накапливается незначительное количество калорий. Совместная калорическая ценность гликогена печени (70 г), мышц (200 г) и глюкозы, циркулирующей в крови (200 г), составляет приблизительно 1100 ккал, что существенно ниже общих суточных калорических затрат даже в исходном состоянии. Тем не менее гликоген печени служит важным источником углеводов, идущих на покрытие потребности мозга в исходном состоянии и потребности мышц при работе (см. ниже). С позиций целе-

сообразности ограниченность углеводных запасов оправдана не только их низкой калорической ценностью (4 ккал/г по сравнению с 9 ккал/г для жира), но и необходимостью высокого содержания тканевой воды, входящей в состав запасов гликогена (4 мл/г).

Таблица 10–7. Состав тела и энергетические резервы у здорового человека с массой тела 70 кг

Субстрат	Ткань	Масса, кг	Масса тела, кг	Энергетическая ценность, ккал
Жир	Жировая ткань	11–17	15–25	100 000–150 000
		8–12	12–17	32 000–48 000
Белок	В основном мышцы			
Углеводы	Гликоген печени	0,070	1	280
	Гликоген мышц	0,200	1	800
	Глюкоза крови	0,020	1	80

Наибольшие резервы энергетических субстратов в организме представлены жиром, накопленным в виде триглицеридов. В отсутствие ожирения запасы жира у человека составляют 20% от общей массы тела и содержат 130000–140000 ккал, т. е. 80% от общего запаса энергетических субстратов в организме. Этого количества калорий могло бы хватить для покрытия исходных потребностей в калориях в течение приблизительно 2 мес. У тучных людей жировая ткань может запасать более 500000 ккал. Независимо от степени ожирения жир несомненно служит наиболее расходуемым и наиболее богатым источником энергетических субстратов для человека.

Основным источником белка в организме является мышечная ткань, в которой накапливается 10 кг (исключая тканевую воду) или 40 000 ккал. В силу роли белка в строении тела, мышечном сокращении и катализе (ферменты), уменьшение его количества на 30–50% оказывается несовместимым с

жизнью, несмотря на сохранение остаточной поддающейся мобилизации жировой ткани. Смерть при голодании наступает не от гипогликемии, а от истощения белковых запасов — прекращения функционирования дыхательной мускулатуры, что ведет к терминальной пневмонии.

При анализе гомеостатических реакций на потребность в энергетических веществах особую важность приобретает рассмотрение их взаимопревращений в организме. Белки организма (т. е. составляющие их аминокислоты, кроме лейцина) легко превращаются в глюкозу (глюконеогенез). По мере истощения запасов гликогена в печени снабжение углеводами тканей, облигатно зависящих от глюкозы (например, мозг), не прекращается. С другой стороны, жирные кислоты, содержащие четное число углеродных атомов (на долю которых приходится более 95% всех жирных кислот, накопленных в виде триглицеридов), не могут превращаться в глюкозу, так как ткани млекопитающих лишены ферментов, необходимых для глюконеогенеза из ацетил-СоА. Таким образом, в условиях окончательного исчерпания запасов глюкозы (окисление ее в мозге), требующего восполнения ее уровня за счет глюконеогенеза, обязательно происходит истощение белковых запасов.

## ИСХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ

Исходное состояние натошак представляет собой переход от состояния сытости к состоянию голодания и может сохраняться в течение 6–12 ч после приема пищи (рис. 10–25). Хотя этот интервал и не отражает стабильного состояния, но тем не менее он является легко установимой точкой отсчета различных отклонений. В исходных условиях из жировой ткани высвобождаются жирные кислоты для удовлетворения энергетических потребностей мышц, сердца и паренхиматозных органов (печень, почки). Дыхательный коэффициент мышцы в покое близок к 0,7, что свидетельствует об окислении ею практически только жира. Углеводы утилизируются главным образом мозгом, в котором окисляется глюкоза до конца со скоростью 125 г/сут. Меньшие количества глюкозы утилизируются покоящейся мышцей и облигатно анаэробными тканями, такими, как форменные элементы крови и мозговой слой почек (рис. 10–26).

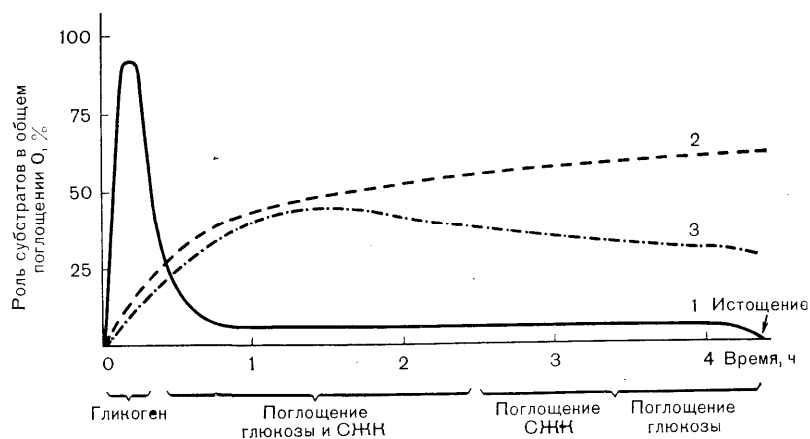


Рис. 10–25. Характер утилизации субстратов мышцами при физической нагрузке различной продолжительности. В первые несколько минут работы главным «топливом», используемым для образования АТФ, служит мышечный гликоген (1). Между 10-й и 40-й минутой работы по 40% всех окисляемых субстратов приходится на долю приносимых с кровью глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК). Затем (т. е. при очень длительной работе) происходит прогрессивное увеличение утилизации СЖК (2) и снижение поглощения глюкозы (3) из крови. Хотя мышечный гликоген играет небольшую роль в качестве утилизируемого «топлива» при длительной работе, его полное истощение сопровождается развитием утомления.

Если в утилизации глюкозы принимают участие несколько тканей, то продукция ее ограничена печенью. Поддержание эугликемии зависит от высвобождения глюкозы печенью со скоростью, равной скорости ее утилизации в мозге и периферических тканях вместе (150–250 г/сут, 2–3 мг/кг в 1 мин, 6–10 г/ч). Примерно 15% глюкозы, высвобождаемой после ночного голодания, образуется из гликогена, остальное количество — при глюконеогенезе из лактата, аланина и в меньшей степени пирувата и глицерина [10]. При полном отсутствии продукции глюкозы в печени уровень сахара в крови должен был бы снизиться вдвое в течение 40–60 мин. Поступление жирных кислот в печень приводит к образованию кетоновых тел. Однако скорость кетогенеза в исходном состоянии может обеспечить только не превышающий 0,5 мМ уровень кетокислот в крови.

Гормональным сигналом, позволяющим начаться гликогенолизу, глюконеогенезу и кетогенезу, в исходном состоянии служит снижение уровня инсулина в плазме с 30–100 мкЕД/мл (в состоянии сытости) до 10–20 мкЕД/мл. Таким образом, утилизация

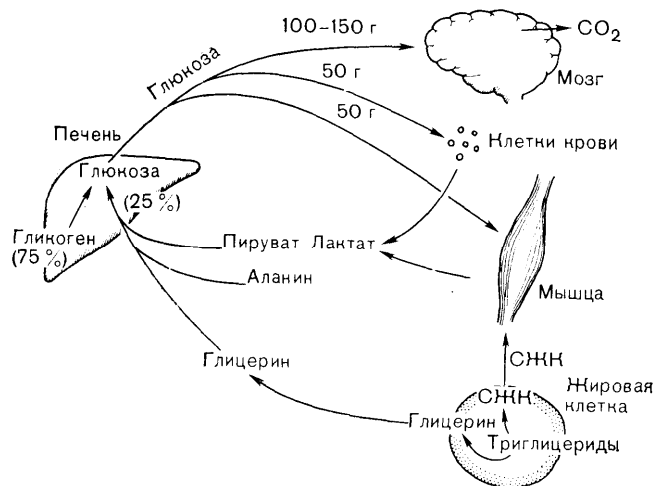


Рис. 10–26. Кругооборот глюкозы в состоянии покоя (после ночного голодания) у здорового человека. Единственным местом продукции глюкозы за счет гликогенолиза (75%) и глюконеогенеза (25%) является печень. Главным местом утилизации глюкозы, потребляющим ее со скоростью 100–150 г/сут, является мозг. Меньшие количества глюкозы поглощаются форменными элементами крови и покоящейся мышцей, служащей источником предшественников глюкозы в виде аланина и интермедиатов гликолиза–лактата и пирувата. Небольшие количества глицерина для глюконеогенеза поставляются адипоцитами. Глюкозы в исходном состоянии не зависит от инсулина и почти полностью происходит в мозге. С другой стороны, сохранение исходного уровня инсулина (и исходной скорости его секреции 0,25–1,5 ЕД/ч) удерживает продукцию глюкозы и кетоновых тел на уровне, не превышающем скорости их утилизации, что предотвращает развитие гипергликемии и гиперкетонемии. При уменьшении скорости секреции инсулина (например, при ювенильном диабете) или в условиях гормональных изменений, препятствующих действию исходного уровня инсулина (см. ниже, раздел «Стрессорная гипергликемия»), концентрация глюкозы и кетоновых тел в крови увеличивается.

## ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ СУБСТРАТЫ: СОСТОЯНИЕ СЫТОСТИ

Гормональная реакция на состояние сытости отчасти определяется характером потребленного субстрата (табл. 10–8). При потреблении чистой глюкозы начинается мультигормональная реакция, включающая повышение уровня инсулина и снижение содержания глюкагона и гормона роста. При потреблении чистого белка мультигормональная реакция включает в себя повышение уровня не только инсулина, но и

глюкагона и гормона роста. В отличие от этого при потреблении смешанной пищи (обычная

**Таблица 10–8. Гормональная реакция на изменение содержания энергетических субстратов или потребности в них**

Состояние	Инсулин	Глюкагон	Гормон роста	Адреналин	Кортизол
Присутствие энергетических субстратов					
Потребление глюкозы	↑	↓	↓	±	±
Потребление белка	↑	↑	↓	±	±
Смешанная пища	↑	±	±	±	±
Потребность в энергетических субстратах					
Голодание	↓	↑	↑ или ±	↑ или ±	↓
Острая гипогликемия	↓	↑	↑	↑	↑
Физическая работа	↓	↑	↑	↑	↑

Примечание, ↑ — повышение секреции; ↓ — снижение секреции; ± — отсутствие изменений. диета) увеличивается содержание только инсулина. Независимо от потребляемого субстрата повышение уровня инсулина служит ключевым сигналом, изменяющим метаболизм в состоянии сытости за счет стимуляции поглощения клетками глюкозы, аминокислот или того и другого вместе и за счет торможения липолиза. Если повышение содержания инсулина не сопровождается повышением уровня глюкагона (прием глюкозы или смешанной пищи), выход глюкозы из печени тормозится и начинает преобладать поглощение ее печенью. Одновременное снижение уровня гормона роста может усиливать антилиполитические эффекты инсулина. При увеличении содержания как инсулина, так и глюкагона (прием белка) скорость выхода глюкозы из печени сохраняется на исходном уровне (см. рис. 10–23). Значение этого феномена обуславливается тем, что потребленный белок сам по себе не может удовлетворить энергетические потребности мозга. Следует помнить, что прием пищи не приводит к внезапным изменениям секреции катехоламинов или кортизола (см. табл. 10–8).

## ПОТРЕБНОСТЬ В ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СУБСТРАТАХ

### Голодание

Если исходное состояние не изменится (потребление пищи), то метаболические реакции прогрессируют до уровня, характерного для голодания (см. главу 11). Основными гормональными сигналами, определяющими характерные для голо-

дания нарушения обмена, служат снижению уровня инсулина и (в меньшей степени) повышение уровня глюкагона. Прогрессирующее уменьшение содержания инсулина обуславливается небольшим снижением уровня глюкозы в крови, но может «запускаться» и калорическим дефицитом как таковым [105]. Гипоинсулинемия приводит к усилению липолиза и стимуляции окисления жирных кислот в печени, вследствие чего прогрессивно усиливается кетогенез. Отток аминокислот из мышцы (особенно аланина), а также глюконеогенез в печени стимулируются. Это поддерживает продукцию глюкозы в печени, несмотря на то что запасы гликогена в ней истощаются в течение 24 ч.

При очень длительном голодании (5–6 нед) скорость глюконеогенеза и утилизации глюкозы заметно снижается. В этих условиях важным субстратом для мозга становятся кетонные тела (заменяющие глюкозу), что может служить сигналом для снижения скорости распада белка и высвобождения аланина в мышцах [106]. Хотя при голодании уровень гормона роста повышается, это повышение транзиторно и не является существенным для липолитической или кетогенной реакции.

## **Физическая нагрузка**

Как в сытом, так и в голодном состоянии работа мышц обуславливает резкое повышение потребности в энергетических субстратах. Какой субстрат (углеводы или жир) будет использоваться главным образом, зависит как от продолжительности, так и от интенсивности выполняемой работы [107] (см. рис. 10–25). При очень кратковременной физической нагрузке (бег на короткие дистанции, продолжающийся всего несколько минут) основным утилизируемым субстратом является гликоген мышц. При более длительной нагрузке, продолжающейся в течение 1–2 ч, 40% или более используемых субстратов приходится на долю глюкозы, поступающей с кровью. Скорость поглощения глюкозы мышцей превышает уровень ее в покое в 40 раз, тогда как общий кругооборот глюкозы в организме может увеличиться в 3–4 раза. При продолжительной работе зависимость мышечной энергетике от глюкозы прогрессивно снижается, а утилизация жира усиливается.

Стимулирующий эффект физической нагрузки на утилизацию глюкозы проявляется на фоне уменьшения концентрации инсулина. Мультигормональная реакция на работу (см. табл. 10–8), таким образом, направлена в основном на создание

среды, благоприятствующей печеночному гликогенолизу и глюконеогенезу, а также липолизу. Подробнее реакция на физическую нагрузку обсуждается далее в разделе «Лечение диабета».

## **Гипогликемия**

При резком снижении уровня глюкозы в крови вследствие экзогенного введения инсулина немедленно появляется необходимость в восстановлении ее уровня, иначе могут произойти необратимые нарушения функций мозга (см. главу 11). Гомеостатическая реакция включает резкое повышение секреции всех контррегуляторных гормонов и торможение секреции эндогенного инсулина (см. табл. 10–8). В результате через 15–30 мин после одномоментной инъекции инсулина наблюдается прекращение его ингибиторного действия на продукцию глюкозы в печени. Само по себе снижение уровня глюкозы в крови независимо от повышения уровня контррегуляторных гормонов может играть роль в ликвидации действия инсулина на печень [108].

## **НАРУШЕНИЕ РАВНОВЕСИЯ МЕЖДУ СУБСТРАТАМИ И ГОРМОНАМИ**

### **Стрессорная гипергликемия**

Гормональная реакция, характерная для острой потребности в энергетических субстратах (снижение уровня инсулина, повышение уровня глюкагона, катехоламинов, кортизола и гормона роста), иногда наблюдается и в отсутствие голодания, физической нагрузки или гипогликемии. У больных с различными видами стресса (обширные ожоги тела, сложные переломы, сепсис и др.) часто отмечают повышение уровня контррегуляторных гормонов и низкую концентрацию инсулина в плазме. В отсутствие стимулов к утилизации глюкозы (например, работа) такие гормональные нарушения обуславливают повышение уровня сахара в крови («стрессорная гипергликемия»). Этот феномен определяется избыточной продукцией, а также снижением утилизации глюкозы и является следствием синергического взаимодействия различных контррегуляторных гормонов [95, 104]. Так, если глюкагон, адреналин или кортизол при изолированном повышении их уровня вызывают лишь небольшое повышение содержания глюкозы в крови, то эффект мультигормональной реакции значительно превышает сумму их изолированных воздействий (рис. 10–27). В основе синергизма лежит тот факт, что, хотя



кортизол сам по себе слабо влияет на продукцию глюкозы, он превращает кратковременные печеночные эффекты повышенного уровня глюкагона и адреналина в стойкую гиперпродукцию глюкозы. Кроме того, адреналин, угнетая секрецию инсулина и обладая антагонистическими свойствами по отношению к инсулину, увеличивает гипергликемическую реакцию путем торможения утилизации глюкозы. Если уровень инсулина уже снижен, что бывает при диабете, эффект такой мультигормональной реакции заключается в усугублении диабетического состояния.

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**

### **ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК**

Вероятно, наиболее раннее упоминание о сахарном диабете [109] содержится в сочинениях, приписываемых древнему автору Hindu Susruta (600 лет до н. э.): «Когда врач находит у больного сладкую мочу, он считает, что болезнь неизлечима». Более по-

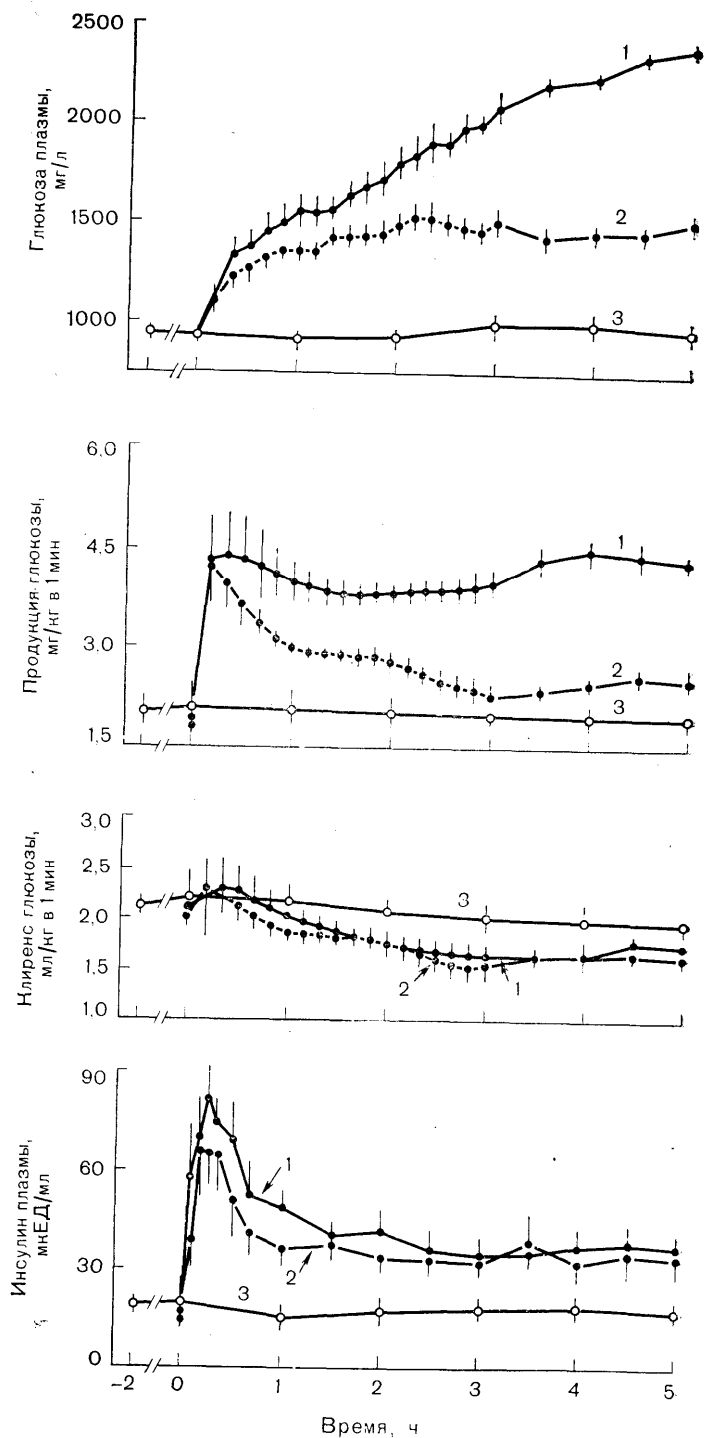


Рис. 10—27. Синергические эффекты кортизола, глюкагона и адреналина в повышении уровня глюкозы в плазме, стимуляции продукции глюкозы и снижении ее клиренса. Гипергликемическая реакция на одновременную инфузию всех трех гормонов (1) намного превышает простую сумму реакций на эти гормоны, вводимые порознь, на любую комбинацию двух гормонов (2) или один гормон (3). Развитие «стрессорной гипергликемии» является следствием гормонального синергизма, в котором участвует и гормон роста (по Eigler N. et al., J. Clin. Invest., 1979,

03, 114). дробное клиническое описание, включающее упоминание об «истаивании плоти в мочу», выраженной жажде и повышенном мочеотделении, содержится в трудах Aretaeus из Каппадокии (81–138 гг. н. э.).

Что касается патогенеза диабета, то еще в 1682 г. Brunner отметил, что частичное удаление поджелудочной железы у собак приводит к тому, что животные начинают много пить и обильно мочиться. В 1877 г. Lancereaux на основании обследования двух больных предположил существование причинно-следственной связи между повреждением поджелудочной железы и диабетом у человека. Однако только Минковский в 1889 г. показал, что удаление поджелудочной железы вызывает развитие диабета. Гистологические исследования Орие в 1901 г. позволили предположить, что повреждения поджелудочной железы, обуславливающие заболевание диабетом у человека, локализуются в островках Лангерганса. В 1920 г. Moses Ваггоп предположил, что островки секретируют гормон, регулирующий углеводный обмен. Наконец, в декабре 1921 г. Banting и Best опубликовали свои данные о том, что инъекции экстракта поджелудочной железы, полученной через 6–8 нед после перевязки ее протока, приводят к исчезновению гипергликемии и глюкозурии у животных с диабетом.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Сахарный диабет представляет собой хроническое нарушение обмена веществ, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, характеризующееся гипергликемией после еды и/или натошак и сопровождающееся при наиболее выраженных формах кетозом и белковым истощением. При большой длительности заболевания оно осложняется поражением мелких сосудов (микроангиопатии), особенно сетчатки и почечных клубочков (нефропатия), и ускоренным развитием атеросклероза. Клинически сахарный диабет может варьировать от бессимптомно текущего, выявляемого только на основании изменения содержания глюкозы, до скоротечного, потенциально катастрофического состояния, при котором развивается шок и/или кома (например, диабетический кетоацидоз).

Уже давно, исходя из специфических клинических особенностей заболевания (возраст начала, инсулинозависимость), диабет разделяли на два основных типа: ювенильный и диабет взрослых.

Значительное перекрывание возрастов начала заболевания у инсулинозависимых и инсулинонезависимых больных диабетом указывает на то, что эти описательные термины, хотя и освящены временем, но часто неточны. Кроме того, традиционная точка зрения, согласно которой различные клинические формы спонтанного диабета представляют собой просто градации единого патологического процесса, по-видимому, не верна. Более поздние исследования, особенно те, в которых изучалась роль генетических и приобретенных факторов в этиологии диабета, свидетельствуют о том, что первичный диабет не является единым заболеванием, а представляет собой синдром, гетерогенный как в плане этиологии, так и в плане патогенеза. Эти данные свидетельствуют о необходимости учитывать при классификации потенциальные этиологические факторы, такие, как присутствие антител к островковым клеткам и специфические гаплотипы HLA (гистосовместимость) (см. далее). В соответствии с этим в июле 1979 г. Национальный институт здоровья (США) рекомендовал новую классификацию. Она включает пять основных разновидностей диагноза: спонтанный диабет, который может быть инсулинозависимым или инсулинонезависимым, вторичный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и диабет беременных (табл. 10—9).

Таблица 10—9. Классификация сахарного диабета

### *1. Спонтанный сахарный диабет*

Тип I, или инсулинозависимый диабет (ранее называвшийся ювенильным)

Тип II, или инсулинонезависимый диабет (ранее называвшийся диабетом взрослых)

### *2. Вторичный диабет*

Заболевания поджелудочной железы (панкреопривный диабет, например, панкреатэктомия, недостаточность функции железы, гемохроматоз)

Гормональные нарушения: избыточная секреция контринсулярных гормонов (например, акромегалия, синдром Кушинга, феохромоцитома)

Лекарственный (например, выводящие калий диуретики, контринсулярные гормоны, психотропные вещества, дифенилгидантоин)

Связанный со сложными генетическими синдромами (например, атаксия-телеангиэктазия, синдром Лоренса — Муна — Бидля, миотоническая дистрофия, атаксия Фридрейха)

3. Нарушение толерантности к глюкозе (ранее называвшееся химическим, бессимптомным, латентным и субклиническим диабетом): нормальный уровень глюкозы в крови натощак, а через 2 ч после приема глюкозы

>1400 мг/л, но <2000 мг/л 4. Диабет беременных: нарушение толерантности к глюкозе, начавшееся при беременности

**Примечание.** Источник: National Diabetes Data Group. — *Diabetes*, 1970, 28, 1039.

Более чем в 90% случаев диабет является спонтанным заболеванием, которое не удается отнести к какому-либо другому более раннему патологическому процессу. Известны два главных типа спонтанного диабета: тип I, или инсулинозависимый диабет, (раньше называвшийся ювенильным), и тип II, или инсулинонезависимый диабет (раньше называвшийся диабетом взрослых). Клинические, генетические и иммунологические особенности этих двух типов диабета суммированы в табл. 10–10. Инсулинозави-

**Таблиц а 10–10. Клинические, генетические и иммунологические особенности инсулинозависимого (тип I) и инсулинонезависимого (тип II) диабета**

	Инсулинозависимый диабет	Инсулинонезависимый диабет
Синонимы	Тип I, ювенильный	Тип II, диабет взрослых
Возраст начала	Обычно до 30 лет	Обычно после 40 лет
Кетоз	Часто	Редко
Масса тела	Ожирение отсутствует	Ожирение (в 80% случаев)
Распространенность	0,5%	2-4%
Генетика	Связь с HLA, показатель конкордантности у близнецов 40—50%	Связь с HLA отсутствует, показатель конкордантности у близнецов 95—100%

	Инсулиноза- висимый диа- бет	Инсулиноне- зависимый диабет
Антитела в крови к ост- ровковым клеткам	50-85%	<10%
Лечение ин- сулином	Необходимо	Обычно не требуется
Осложнения	Часто	Часто

симый диабет характеризуется абсолютной потребностью в лечении инсулином, выраженной склонностью к кетозу, началом заболевания обычно (но не всегда) в возрасте до 40 лет, отсутствием у большинства больных ожирения и присутствием в крови у 80% больных или более антител к островковым клеткам, обнаруживаемых в момент диагностики заболевания. Инсулинонезависимый диабет развивается обычно в возрасте старше 40 лет, не приводит к кетозу и часто (но не всегда) не требует лечения инсулином; в 80% случаев у больных отмечается ожирение, а антитела к островковым клеткам в крови отсутствуют. Недавно Fajans и соотр. привлекли внимание к особой форме инсулинонезависимого диабета, которую они назвали диабетом взрослых в юности (ДВЮ). При этой форме диабета отсутствуют кетоз, зависимость от инсулина, но у детей, подростков и молодых лиц наблюдается бессимптомная гипергликемия, связанная с аутосомно-доминантной наследуемостью. Независимо от типа спонтанного диабета с увеличением продолжительности болезни прогрессивно нарастают сосудистые и неврологические осложнения.

Вторичный диабет (на долю которого приходится менее 5–10% всех случаев) представляет собой форму заболевания, встречающуюся у больных с первичными патологическими процессами в поджелудочной железе, гиперсекрецией гормонов — антагонистов инсулина, а также развивающегося после приема лекарственных средств, нарушающих углеводный обмен, или в связи со сложными генетическими синдромами, для которых характерна гипергликемия (см. табл. 10–9). Клиническая картина в этих случаях варьирует, а связь с отдаленными осложнениями часто трудно установить.

Наконец, больных, у которых нарушение гомеостаза глюкозы удается выявить только с помощью глюкозотолерантного

теста (т. е. уровень глюкозы в крови натощак находится в пределах нормы, а через 2 ч после начала исследования не достигает 2000 мг/л, но превышает цифру 1400 мг/л), относят к группе нарушения толерантности к глюкозе, а не к группе больных с явным диабетом. Основанием для выделения этой группы служит тот факт, что явный диабет развивается у больных с частотой, не превышающей 1–5% в год, и что нарушение толерантности к глюкозе может и не сопровождаться повышением риска развития отдаленных осложнений в виде микроангио- и нейропатии. Критерии диагноза явного диабета и нарушения толерантности к глюкозе подробнее обсуждаются далее (см. раздел «Диагноз»). Если нарушение толерантности к глюкозе впервые появляется при беременности, то эти случаи относят к диабету беременных (гестационный) (см. раздел «Беременность и диабет»).

## ЭТИОЛОГИЯ

Не удалось обнаружить единого причинного фактора, который лежал бы в основе этиологии спонтанного диабета. На самом деле, накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что диабет представляет собой гетерогенную группу расстройств с различной этиологией. Основными идентифицированными факторами являются наследственность, аутоиммунные процессы, вирусные инфекции и питание [111, 112].

## ГЕНЕТИКА

Уже давно был установлен семейный характер диабета. В больших популяционных исследованиях было обнаружено, что распространенность заболевания среди родственников больных диабетом в 4–10 раз превышает таковую среди лип контрольной группы. Кроме того, диабет с необычно высокой частотой может встречаться у представителей определенных этнических групп (например, у индейцев Пима). Однако такая высокая распространенность может отражать и общность факторов внешней среды (например, диета), а не наследуемость. Более убедительные данные в пользу наследственной передачи заболевания были получены в исследованиях на близнецах. У однояйцевых близнецов показатель конкордантности диабета варьирует от 45 до 96%, что существенно выше, чем у двуяйцевых близнецов (показатель конкордантности 3–37%).

Предполагались поистине все возможные способы наследования, но против каждого из них можно выдвинуть возражения. Например, чаще всего постулируется простое менделевское рецессивное наследование. Однако при исследовании распространенности диабета среди потомства обоих больных диабетом родителей было выявлено всего 30–50% больных вместо предполагаемых 100% [111]. Трудность определения характера наследственной передачи обусловлена двумя факторами. Во-первых, отсутствует маркер, который позволял бы идентифицировать диабетический генотип у лиц, не страдающих диабетом. Во-вторых, до недавнего времени отсутствовала возможность распознавать генетическую гетерогенность различных клинических типов диабета и внутри них. В связи с этим можно было бы и не ожидать 100% встречаемости диабета у потомства обоих больных родителей, если они страдают разными формами диабета, поскольку разные генные мутации могли бы локализоваться на разных локусах. Данные о генетической гетерогенности диабета были получены при исследовании близнецов, типировании HLA у больных диабетом и изучении разных способов наследования ДВЮ [111, 113, И4].

При разделении пар однояйцевых близнецов по возрасту начала диабета оказалось, что если у пробанда диабет начинается в возрасте 40 лет и старше, то показатель конкордантности составляет 92%, а для диабета, диагностируемого в возрасте до 40 лет, этот показатель не достигает 50%. Разные показатели конкордантности не только указывают на различия между диабетом I и II типов в отношении роли генетического фактора, но и позволяют предположить большую роль факторов среды (приобретенных) в развитии диабета I типа (инсулинозависимого). На различие генетики двух основных типов диабета указывает и тот факт, что распространенность диабета II типа у предков больных диабетом I типа не превышает таковой в семьях, в которых отсутствуют больные диабетом.

Вторую группу доказательств генетических различий у больных диабетом I и II типов и даже у больных I типом составляют получаемые при изучении главных антигенов гистосовместимости (HLA). Комплекс HLA представлен у человека четырьмя генными локусами (A, B, C и D) на 6-й хромосоме, которые кодируют главные антигены гистосовместимости. У больных диабетом I типа (инсулинозависимый) наблюдают значительное увеличение встречаемости HLA-антигенов B8, Bw15, Dw3 и Dw4 [111, 112, 114, 115]. Присутствие одного из этих гаплотипов повышает относительный риск появ-



ления ювенильного диабета в 2–6 раз (табл. 10–11). Ситуация в отношении диабета II типа резко отличается. В этом случае не удастся выявить связи между отдельными видами HLA и распространенностью заболевания. Кроме того, даже связанный с HLA диабет I типа, по всей вероятности, не является единой генетической группой, а представляет собой гетерогенное в этом отношении состояние, судя по ад-

Таблица 10–11. Относительный риск развития диабета I типа (инсулинозависимый) при различных HLA-фенотипах

	B8	Bw15	B8+ +Bw1 5	Dw3	Dw4
Относительный риск	3,1	2,5	9,8	3,7	4,9

Примечание. Источник: Nrup J. et al. — *Diabetes*, 1978, 27 (Suppl. I), 247. тивности влияния аллелей B8 и Bw15 на развитие диабета и более высокой частоте встречаемости антител к островковым клеткам и микроангиопатии у больных с антигеном B8 по сравнению с больными, у которых присутствует антиген Bw15.

Что касается роли в патогенезе диабета, то различные аллели HLA сами по себе могут и не определять предрасположенности к заболеванию, а находиться в неравновесной связи с другими генами, имеющими более непосредственное отношение к подверженности этому заболеванию. Связь системы HLA со специфическими генами, определяющими иммунный ответ, могла бы водить роль диабетического генотипа к созданию возможности взаимодействия вируса (см. далее) со специфическими антигенами на мембране  $\beta$ -клеток [112]. Остается неизвестным, однако, требует ли такая предрасположенность присутствия двух генов диабета (как при рецессивном наследовании) или только одного связанного с HLA диабетогенного гена.

Сравнительные исследования характера наследования ДВЮ (подкласс диабета II типа) и диабета I типа (инсулинозависимый) дали дополнительные доказательства генетической гетерогенности диабета. Есть данные, что у лиц женского пола с ДВЮ заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу: 1) почти у половины женщин обнаружива-

ется вертикальная передача заболевания в трех поколениях; 2) у 85% больных родители страдают диабетом; 3) диабет встречается у половины сибсов. В отличие от этого у больных диабетом I типа наследуемость в трех поколениях, заболевание у родителей или сибсов встречаются менее чем в 10% случаев.

Итак, следует заключить, что генетические факторы играют роль в развитии всех клинических форм спонтанного диабета. Но каждый клинический тип, по всей вероятности, характеризуется специфическим способом наследования. У больных ДВЮ установлен аутосомно-доминантный характер наследственной передачи. У больных диабетом I и, возможно, II типа точный характер наследования не выяснен, хотя очевидно, что факторы внешней среды играют большую роль при диабете I типа. Кроме того, ген восприимчивости к диабету I (но не II) типа связан с системой HLA. Из-за отсутствия точных знаний о характере наследования в большинстве случаев в настоящее время невозможно осуществлять генетическое консультирование и проспективную идентификацию «предиабета».

## **ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ**

Высокий показатель дискордантности (50%) диабета у однойцевых пар близнецов, когда у пробанда диабет развился в возрасте до 40 лет, указывает на существующую роль негенетических (т. е. приобретенных) факторов в этиологии диабета I типа. Особый интерес из потенциальных средовых причин представляют вирусные инфекции. Указания на вирусную этиологию диабета дают гистологические и эпидемиологические исследования, а также в самое последнее время – прямые наблюдения за передачей диабета от человека экспериментальным животным [112, 116].

Гистологическая картина островков у умерших от диабета I типа характеризуется инфильтрацией мононуклеарами, особенно лимфоцитами, и дегенерацией островковых клеток. Такая воспалительная реакция, называемая инсулитом, соответствует представлению о вирусном и/или аутоиммунном процессе. Дальнейшим косвенным доказательством вирусной этиологии являются сезонные колебания частоты развития диабета I типа, максимальной осенью или зимой и минимальной весной или: ранним летом.

Что касается отдельных вирусов, то в качестве возможных этиологических агентов назывались вирусы эпидемического паротита, краснухи и Коксаки. В многочисленных опи-

саниях отдельных случаев диабета, равно, как в эпидемиологическом обзоре округа Эри, Нью-Йорк, была отмечена временная связь с ранее перенесенным паротитом. При врожденном синдроме краснухи также наблюдался диабет, причем его частота достигала 20%. Роль вируса Коксаки В4 предполагалась вначале на основании высоких титров нейтрализующих антител в сыворотке больных со «свежим» диабетом. Дальнейшие исследования показали, что вирусы паротита и Коксаки (В3 и В4) способны к репликации в культуре  $\beta$ -клеток поджелудочной железы человека. Кроме того, повторный пассаж вируса Коксаки В4 в культурах мышинных  $\beta$ -клеток позволил выделить диабетогенную линию, которая при введении интактным мышам вызывала гипергликемию.

Наиболее убедительное доказательство вирусной этиологии по крайней мере некоторых случаев диабета I типа были получены Уоп и соавт. [116]. Эти исследователи выделили вирус из поджелудочной железы 10-летнего мальчика, умершего на 7-й день после развития диабетического кетоацидоза. Этот вирус обладал свойствами, аналогичными диабетогенному варианту вируса Коксаки В4. Инокуляция его мышам вызвала у нее гипергликемию, а также воспаление и некроз островков Лангерганса (рис. 10–28); в  $\beta$ -клетках мышам присутствовал вирусный антиген. В сыворотке крови больного также был повышен титр нейтрализующих антител к диабетогенной линии вируса.

Хотя приведенные данные удовлетворяют постулатам Коха, они оставляют нерешенным вопрос о том, почему диабет I типа развивается менее чем у 0,5% населения, тогда как признаки

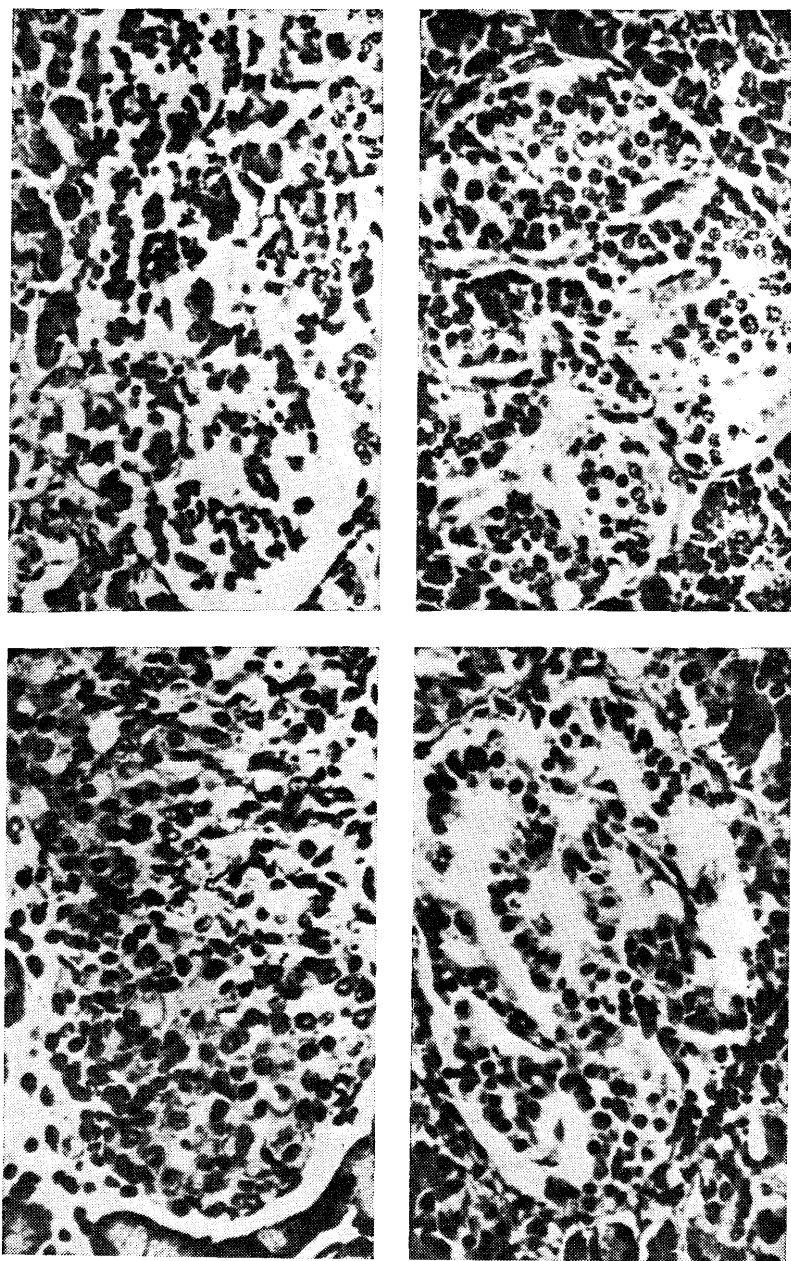


Рис. 10—28. Инсулит у человека, погибшего от вирусного диабета. а — неизменная поджелудочная железа человека с одним островком Лангерганса. На срезах поджелудочной железы больного обнаруживается умеренное накопление воспалительных клеток по периферии островка (б); выраженная воспалительная инфильтрация с утратой нормального строения островков и дегенерацией островковых клеток (в); г—срез поджелудочной железы мыши через 7 дней после заражения ее материалом, полученным от человека: видны воспалительные клетки и выраженная дегенерация островковых клеток (не Yoon J. et al., N. Engl. J. Med., 1979, 300, 1173)\*- инфицированности вирусом Коксаки В4 встречаются почти у половины населения. Существует возможность, что  $\beta$ -тропные варианты вируса

вызывают клинически выраженное заболевание очень редко. Исследования с мышинным вирусом энцефаломиокардита (ЭМК) позволяют дать и иное объяснение. Инокуляция вируса ЭМК мышам вызывает инсулит и гипергликемию только в случаях соответствующей генетической предрасположенности, определяемой одним рецессивным геном или более [112]. Таким образом, как свидетельствуют результаты обследований близнецов, вероятность деструкции  $\beta$ -клеток могут определять как наследственные факторы, так и вирусная инфекция.

Еще одним агентом окружающей среды, который может играть роль причинного фактора в развитии диабета, является производное нитрофенилмочевины Vasog – средство против грызунов. Описано более 20 случаев заболевания инсулинзависимым диабетом после случайного отравления этим препаратом [112]. Значение этих наблюдений заключается в том, что они доказывают возможность диабетогенного действия различных химических факторов внешней среды.

## АУТОИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

На возможность значения аутоиммунного-» процесса [115] в развитии диабета косвенно указывает ряд данных: 1) присутствие в островках поджелудочной железы у больных со «свежим» диабетом I типа инфильтратов, состоящих из мононуклеарных клеток (инсулит); 2) давно известная клиническая связь между диабетом и аутоиммунными эндокринопатиями [болезнь Аддисона, множественная эндокринная недостаточность (синдром Шмидта) и болезнь Грейвса], а также не эндокринными аутоиммунными заболеваниями (злокачественная миопатия и пернициозная анемия) ; 3) связь между диабетом и главным комплексом гистосовместимости (HLA) (см. ранее). Позднее были получены данные об аутоиммунности, направленной против эндокринной части поджелудочной железы и опосредуемой антителами и клетками.

С помощью иммунофлуоресцентных методов и свежей поджелудочной железы, полученной от трупа, антитела к островковым клеткам были обнаружены у 60–85% больных диабетом I типа в момент установления диагноза. В течение 3 лет после этого частота обнаружения антител снижалась до 20%. В отличие от этого у больных диабетом II типа антитела к островковым клеткам были обнаружены менее чем в 10% случаев, а у здоровых лиц – только в 1 % случаев. Эти антитела принадлежат к классу IgG, являются органоспецифическими и реагируют с островковыми клетками всех типов. Они взаимодействуют не с гормонами островковых клеток

(инсулин, глюкагон), а с цитоплазматическими органеллами. Описаны также органо-, но не видоспецифические, антитела, реагирующие с островковыми клетками крыс [117]. Если присутствие этих антител, как правило, транзиторно и тесно связано с моментом начала диабета, то у больных с сопутствующей аутоиммунной полиэндокринопатией (синдром Шмидта) высокий титр антител может сохраняться постоянно и опережать развитие клинического диабета.

При диабете I типа с помощью теста торможения миграции лейкоцитов был обнаружен и противопанкреатический клеточный иммунитет. В таких исследованиях миграция лимфоцитов при инкубации с гомогенатами поджелудочной железы свиньи или человека оказывалась заторможенной в 50–65% случаев. Наблюдались также цитолитические эффекты лимфоцитов больных диабетом на клетках инсулиномы человека в культуре [118].

Патогенетическая роль антител и опосредованной клетками аутоиммунности к островковым клеткам в развитии диабета точно не установлена. Остается неясным, являются ли эти аутоиммунные феномены первичными процессами, вторичными эффектами повреждения  $\beta$ -клеток вследствие какой-то другой причины. или медиаторами гистопатологических взаимодействий между генетически предрасположенными  $\beta$ -клетками и каким-то средовым агентом (например, вирус). В пользу последней возможности свидетельствуют опыты с диабетогенным антибиотиком стрептозотоцином. При повторном введении в малых дозах стрептозотоцин вызывает диабет, сопровождающийся инсулитом и признаками активации мышинового вируса (тип C) у генетически предрасположенных крыс. Предварительное введение антилимфоцитарной сыворотки оказывает защитное действие, что свидетельствует об иммунном механизме развития диабета у предрасположенных животных. Остро развившийся диабет у человека, вызванный случайным приемом средства от грызунов (Vasor), также сопровождается появлением антител к островковым клеткам [120]. Эти наблюдения могут указывать на то, что антитела к островковым клеткам опосредуют эффекты токсических для  $\beta$ -клеток веществ или просто отражают повреждение  $\beta$ -клеток.

У некоторых больных с синдромом тяжелого инсулинорезистентного диабета и гиперпигментацией наблюдается ещё одна очень редкая форма аутоиммунности, при которой присутствующие в крови антитела к инсулиновым рецепторам препятствуют связыванию гормона с его рецепторами на

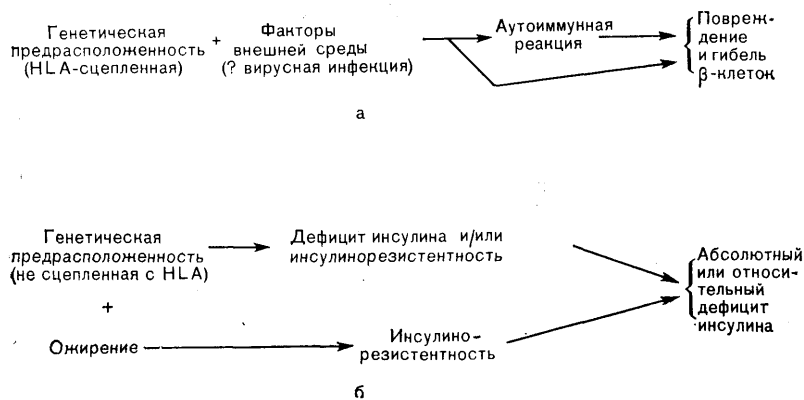
клетках-мишенях (см. «Инсулинорезистентность» в разделе «Лечение»).

## **ОЖИРЕНИЕ И ПИТАНИЕ**

В отличие от инсулинозависимого диабета I типа, при котором потенциальными этиологическими факторами могут служить вирусы и аутоиммунные процессы, при диабете II типа главным приобретенным фактором, участвующим в патогенезе заболевания, является ожирение. Ожирением страдают 80% и более больных диабетом II типа. Кроме того, у тучных лиц наблюдается повышенная распространенность диабета, зависящая от продолжительности, а не степени ожирения. Механизм, с помощью которого ожирение предрасполагает к развитию диабета, тесно связан с инсулинорезистентностью, сопровождающей избыточную прибавку массы тела (см. ниже). Так, у генетически предрасположенных лиц с ограниченной способностью секретировать инсулин развитие ожирения создает такие потребности в гормоне, которые превышают секреторную способность  $\beta$ -клеток, в результате чего развивается диабет. Изменения секреции и действия инсулина при диабете II типа более подробно обсуждаются в разделе «Патогенез». Если ожирение постоянно предшествует развитию диабета, то нельзя исключить возможности того, что генетический вклад в развитие диабета II типа включает нарушение механизма регуляции аппетита. Не показано, чтобы потребление сахара или других углеводов повышало вероятность развития диабета, кроме как за счет чрезмерной прибавки массы тела.

## **РЕЗЮМЕ В ОТНОШЕНИИ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

Как с этиологической, так и с клинической точки зрения диабет не является единой нозологической формой. При диабете I типа генетическая предрасположенность, связанная с системой HLA, имеет определенное значение, но может оказаться недостаточной для того, чтобы обусловить развитие заболевания. Большую роль играют, вероятно, приобретенные факторы, такие, как вирусная инфекция и/или аутоиммунные процессы. Однако эти факторы могут вызвать диабет только у генетически предрасположенных



Тис. 10–29. Этиологические факторы при диабете: а) I типа (инсулинозависимый) и б) II типа (инсулинонезависимый). При диабете I типа необходимы генетическая предрасположенность (которая часто связана с системой HLA) и некоторые приобретенные факторы внешней среды. Последние могут быть представлены вирусной инфекцией, которая либо непосредственно, либо через аутоиммунную реакцию приводит к повреждению и гибели  $\beta$ -клеток. При диабете II типа генетические факторы имеют еще большее значение. Генетическая предрасположенность обуславливает секреторную недостаточность  $\beta$ -клеток и/или резистентность к инсулину, которая усиливается при ожирении (развивающемся в 80% случаев) и приводит к абсолютному или относительному дефициту инсулина. лиц. Можно постулировать такую последовательность событий—у генетически предрасположенных лиц вирусная инфекция «запускает» аутоиммунный процесс, приводящий к повреждению  $\beta$ -клеток (рис. 10–29). При диабете II типа наследственность играет большую роль. В этом случае наиболее частой причиной клинического проявления недостаточности инсулина является ожирение, которое увеличивает потребность в его секреции генетически неполноценными  $\beta$ -клетками (см. рис. 10–29).

## ПАТОГЕНЕЗ

Важнейшая роль недостаточности внутрисекреторной функции поджелудочной железы в патогенезе диабета была доказана еще исследованиями Минковского на панкреатэктомированных животных и последующим открытием инсулина Бантингом и Бестом. Однако последующая демонстрация гипергликемических эффектов гормона роста и глюкокортикоидов и позднее интерес к глюкагону позволили предположить участие и других гормонов. Кроме того, в развитии диабета II типа играют роль и изменения тканевой чувствительности к



инсулину (инсулинорезистентность). Имеющиеся данные отчетливо указывают на недостаточность секреции инсулина как на основной патогенетический фактор при диабете I типа. Избыток глюкозы может усиливать эффекты недостаточности инсулина у таких больных. При диабете II типа секреция инсулина имеет неоднородный характер. Чаще всего встречается недостаточная секреция инсулина. Однако у некоторых больных резистентность к инсулину может играть более важную роль, чем недостаточность его секреции.

## СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА

Разработка радиоиммунологического метода определения уровня инсулина в плазме обеспечила возможность непосредственной оценки количества циркулирующего гормона при различных диа-

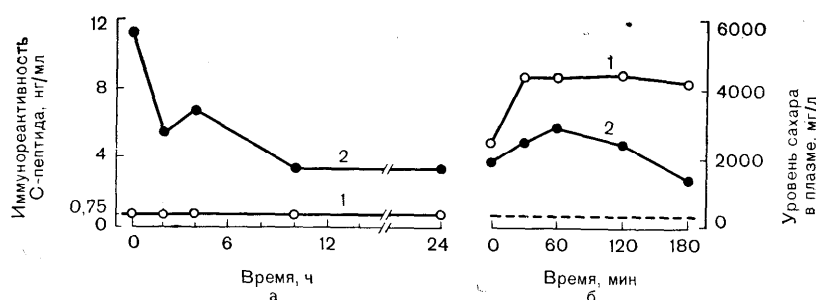
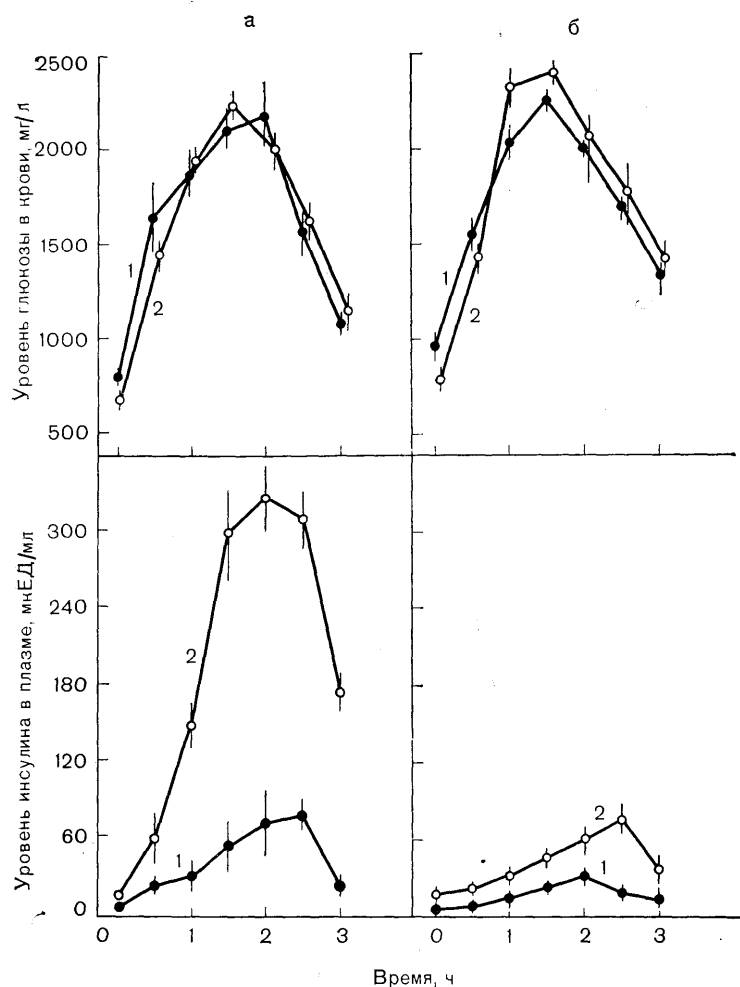


Рис. 10-30. Изменение иммунореактивности С-пептида (1) или лечения выраженной гипергликемии при диабете I типа (а) и в ответ на пероральную нагрузку глюкозой (2) в период ремиссии (б)

Прерывистая линия отражает нижнюю границу чувствительности метода определения С-пептида. Данные свидетельствуют об отсутствии эндогенной секреции инсулина у больных диабетом I типа с усмеренной или резко выраженной гипергликемией (а). В транзитной фазе ремиссии наблюдается восстановление секреции инсулина (б).



**Рис. 10—31.** Реакция инсулина плазмы на «диабетический» уровень глюкозы в крови (создаваемый внутривенным введением глюкозы) у здоровых лиц (а) без ожирения (1) и с ожирением (2) и у больных диабетом (б) без ожирения (1) и с ожирением (2) (по Perley M., Kipnis D. M., J. Clin. Invest. 1967,46, 1954).

диабетических состояниях. При диабете I типа, характеризующемся склонностью к кетозу, легко показать абсолютную недостаточность инсулина. Этот дефект секреции инсулина затрагивает как раннюю, так и позднюю фазы высвобождения гормона. У детей со свежевыявленным диабетом I типа часто наблюдается транзиторная ремиссия заболевания — так называемая фаза медового месяца, связанная с восстановлением секреции инсулина [30] (рис. 10—30). В конце концов наступает необратимое прекращение его секреции и возобновляется гипергликемия. Тем не менее дефект секреции инсулина при диабете I типа, как правило, не означает полной недостаточности функции  $\beta$ -клеток. При исследованиях, в которых определяли уровень С-пептида, обнаружили признаки остаточной секреции инсулина у получающих гормон больных с давно развившимся диабетом. На самом деле, сохраняющаяся эндогенная секреция инсулина может являться основным

условием легкости, с которой гликемию удается регулировать путем экзогенного введения гормона [121].

При диабете II типа изменения секреции инсулина менее закономерны, но ее снижение никогда не достигает столь резкой степени, которая характерна для больных диабетом I типа. Первые сообщения о том, что концентрация инсулина при диабете II типа равна с таковой у здоровых лиц, свидетельствовала о нарушении действия, а не секреции инсулина. Однако в этих исследованиях не учитывалось значение ожирения и гликемии [122]. При сравнении больных диабетом II типа (большинство из которых страдают ожирением) со здоровыми лицами с той же массой тела выявляют снижение секреции инсулина у больных, особенно в ранней ее фазе (рис. 10-31). Кроме того, при воспроизведении у здоровых лиц гипергликемической сахарной кривой, характерной для таких больных, реакция инсулина у них явно превышает реакцию у больных. Таким образом, кажущаяся гиперинсулинемия у большинства больных диабетом II типа обусловлена либо ожирением, либо запаздыванием раннего выброса инсулина, что приводит к гипергликемии и вторичному повышению уровня инсулина на поздних стадиях глюкозотолерантного теста. Однако характер секреции инсулина у больных диабетом II типа без ожирения неоднороден. У некоторых больных без ожирения на фоне гипергликемии наблюдается значительное увеличение инсулиновой реакции [110, 123] (рис. 10-32). У таких больных более важным патогенетическим фактором является инсулинорезистентность (см. далее).

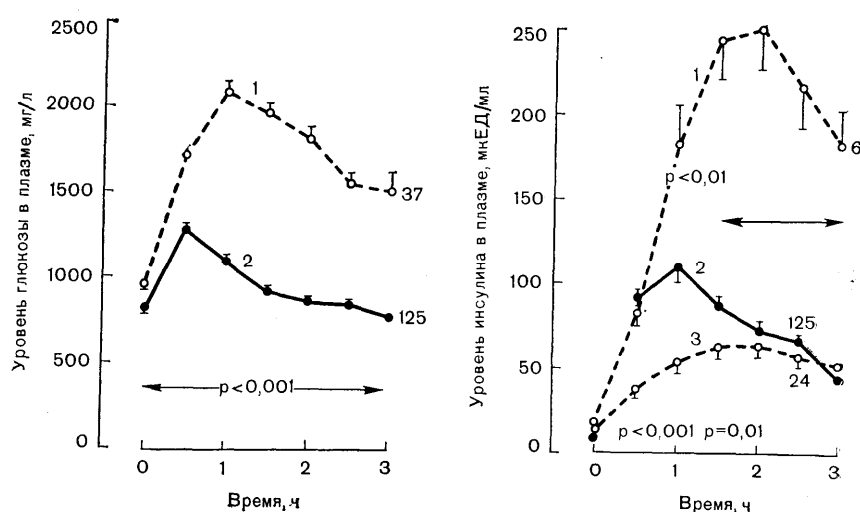


Рис. 10-32. Гетерогенность инсулиновой реакции на пероральную нагрузку глюкозой у больных инсулиннезависимым (тип II) диабетом.

Слева: 1—уровень глюкозы в плазме у больных диабетом в возрасте 18—25 лет (в среднем 22 года); 2 — у здоровых лиц в возрасте 18—25 лет (в среднем 22,3 года); справа: два типа реакции: гипер- (1) и гипоинсулинемическая (3) у больных после нагрузки глюкозой (по Fajans S. S., Diabetes, 1978, 27, 1112).

Что касается механизма снижения секреции инсулина, наблюдаемого у большинства больных диабетом II типа, то предполагается нарушение распознавания и/или метаболизма глюкозы. без иных дефектов секреторного процесса в  $\beta$ -клетках. Указания ни подобное нарушение получены в исследованиях, обнаруживших исчезновение ранней острой фазы секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, несмотря на сохранение нормального секреторного ответа на изопротеренол (изадрин), секретин и аргинин [124]. Снижение глюкозозависимой секреции инсулина может опосредоваться адренергической нервной системой, о чем свидетельствует благоприятный эффект  $\alpha$ -адренергической блокады и введения индометацина — ингибитора синтеза простагландинов [51]. Хотя гормоны желудочно-кишечного тракта, особенно ЖИП, могут служить секретогонами инсулина, у больных диабетом II типа наблюдалось повышение, а не снижение их уровня [44].

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ

Одновременное существование гипер- или нормогликемии и повышенного уровня инсулина в плазме свидетельствует о снижении чувствительности к инсулину, или инсулинорезистентности. Более прямым доказательством инсулинорезистентности является? снижение эффективности экзогенного инсулина в отношении стимуляции поглощения глюкозы различными тканями-мишенями *in vivo* [72]. По этим критериям ожирение наверняка чаще всего встречается у человека с инсулинорезистентным состоянием. Его сочетание с диабетом II типа в 80% случаев и более подчеркивает значение ожирения в проявлении метаболических последствий врожденной недостаточности функции  $\beta$ -клеток (см. рис. 10-29).

У некоторых больных диабетом II типа гиперинсулинемия на фоне гипергликемии регистрируется даже в отсутствие ожирения [123]. Дальнейшее доказательство инсулинорезистентности у таких больных было получено в исследованиях,

в которых определяли реакцию на экзогенный инсулин. Reaven и соавт. [123] разработали методику сравнения влияний гиперинсулинемии на поглощение глюкозы у здоровых лиц и у больных диабетом II типа. Согласно методике этих авторов, эндогенная секреция инсулина подавляется путем сочетанной инфузии адреналина и пропранолола (анаприлин). Инсулин вводят со скоростью 80 мЕД/мин, а глюкозу — со скоростью 6 мг/кг в 1 мин. После

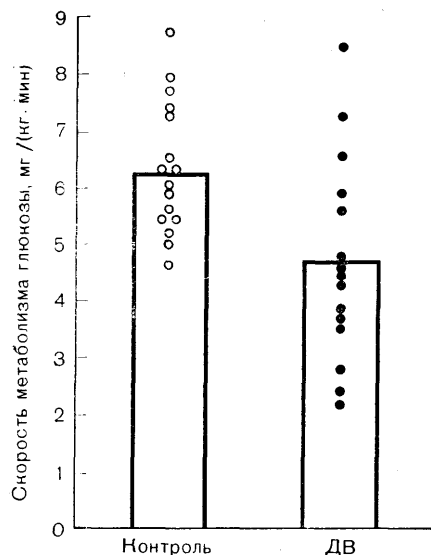


Рис. 10—33. Гетерогенность тканевой чувствительности к инсулину при инсулинонезависимом (тип II) диабете взрослых (ДВ). Чувствительность к инсулину определяли по скорости опосредованного инсулином метаболизма глюкозы в условиях физиологической гиперинсулинемии, создаваемой с помощью методики фиксированного введения инсулина. Примерно у половины больных диабетом обнаружено снижение чувствительности к инсулину по сравнению со здоровыми лицами (по DeFronzo R. et al.. J. Clin. Invest., 1979, 63, 939). установления близких постоянных концентраций инсулина в плазме постоянный уровень глюкозы в плазме служит показателем инсулинорезистентности: чем он выше, тем больше инсулинорезистентность. У здоровых лиц эти исследователи обнаружили постоянный уровень глюкозы в плазме, равный приблизительно 1250 мг/л, тогда как у больных диабетом II типа (инсулинонезависимым) он колебался от 2000 до 3500 мг/л. Альтернативным подходом, позволяющим избежать необходимости инфузии адреналина и пропранолола (анаприлин) (агенты, которые сами по себе могут менять чувствительность к инсулину), служит методика «фиксированного введения инсулина». По этой методике осуществляют инфузию инсулина в фи-

зиологических дозах, а эугликемию поддерживают с помощью инфузии глюкозы с разной скоростью. Поскольку вся вводимая глюкоза должна метаболизироваться, скорость ее инфузии является показателем опосредованного инсулином поглощения глюкозы. С помощью этой методики DeFronzo и соавт. [125] обнаружили 30–40% снижение чувствительности к инсулину при диабете II типа. Однако анализ индивидуальных реакций выявил гетерогенность чувствительности к инсулину при этом заболевании. Тканевая реактивность по отношению к инсулину снижена примерно у половины больных, тогда как у остальных она остается в пределах нормы (рис. 10-33).

## **Инсулиновые рецепторы при диабете**

Как уже отмечалось, первым этапом действия инсулина является связывание гормона с его рецепторами на плазматической мембране. Данные об инсулинорезистентности, по крайней мере у некоторых больных диабетом II типа, поставили вопрос о том, не обусловлены ли нарушения чувствительности к инсулину изменением инсулиновых рецепторов. Судя по определению связывания инсулина с адипоцитами и циркулирующими в крови моноцитами, резистентность к действию инсулина при ожирении коррелирует со снижением связывания гормона с рецепторами [67, 72]. Снижение связывания инсулина наблюдали также у больных с гиперинсулинемическим диабетом II типа в отсутствие ожирения [72]. Это снижение обусловлено уменьшением числа инсулиновых рецепторов на каждой клетке, а не изменением их связывающего свойства. Интересно, что снижение связывания инсулина тесно коррелировало с уменьшением чувствительности к гормону только при гиперинсулинемии у больных диабетом II типа [72]. Как уже отмечалось, число инсулиновых рецепторов регулируется окружающей концентрацией инсулина [67, 68], Таким образом, снижение связывания инсулина и сопутствующее уменьшение чувствительности к нему, наблюдаемое у некоторых больных диабетом II типа, могут быть следствием имеющейся у них гиперинсулинемии, а не первичным нарушением.

Снижение связывания инсулина имеет значение и в некоторых редких случаях инсулинорезистентности в сочетании с *acanthosis nigricans*. У этих больных связывание инсулина уменьшается на 50–99%. Анализ клинических проявлений и функции рецепторов позволили разделить этих больных на две группы [70]. Тип А встречается у более молодых больных, у которых обнаруживают некоторые признаки вирилиза-

ции. Типом В страдают больные более старшего возраста, у которых обнаруживают иммунологические нарушения, в том числе антирецепторные антитела, обуславливающие снижение связывания инсулина.

## **Негормональные антагонисты инсулина**

Vallance Owen описала связанный с альбумином плазмы антагонист инсулина, получивший название синальбумин. Другие исследователи не сумели воспроизвести эти данные. Предполагалось, кроме того, что антагонистический эффект синальбумина может быть артефактом, связанным с методом его получения [126]. Имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают роли синальбумина в патогенезе инсулинорезистентности. Как уже отмечалось, в отсутствие инсулина ускоряется липолиз и повышается уровень СЖК в плазме. Randle предположил, что повышение уровня СЖК в плазме больных диабетом обуславливает резистентность к сниженному уровню инсулина и тем самым усиливает имеющиеся нарушения. Эти взаимодействия были описаны под названием цикла глюкоза – жирные кислоты [18]. Хотя данная гипотеза и привлекательна, но ослабление эффекта инсулина под действием СЖК было показано главным образом на перфузируемом сердце, а в других тканях оно играет, вероятно, меньшую роль [127].

## **СЕКРЕЦИЯ ГЛЮКАГОНА**

Unger постулировал, что метаболические расстройства при диабете определяются не только дефицитом инсулина, а что диабет представляет собой бигормональное нарушение, при котором важное значение имеет относительная или абсолютная гиперглюкагонемия [88]. Доказательства важности изменения секреции глюкагона в патогенезе диабета были получены в различных исследованиях. У больных диабетом глюкоза не подавляет секрецию глюкагона, а введение белка или аминокислот вызывает гиперсекрецию его [24] (рис. 10–34). В отличие от этого реакция глюкагона на гипогликемию у больных диабетом I типа снижена, что указывает на дефект рецепторов глюкозы на поверхности  $\alpha$ -клеток [128]. Кроме того, у экспериментальных животных диабет, вызываемый панкреатэктомией, сопровождается чрезмерной продукцией внепанкреатического глюкагона [88]. Далее, снижение уровня глюкагона в плазме, вызываемое соматостатином,

приводит к уменьшению степени диабетической гипергликемии [52].

Несмотря на привлекательность бигормональной теории, некоторые данные вызывают серьезные сомнения в значимости глюкагона или первичного нарушения функции  $\alpha$ -клеток при спонтанном диабете у человека [84, 89]. Повышение уровня глюкагона в плазме (вызываемое инфузией этого гормона) до его уровня при диабете или других состояниях, сопровождающихся гиперглюкагонемией, не нарушает толерантности к глюкозе у здоровых лиц и не снижает степени компенсации гликемии у больных диабетом, пока они получают инсулин [129]. У лиц с удаленной поджелудочной железой внепанкреатический глюкагон не образуется, однако гипергликемия и кетоз все же развиваются [81]. Подобно этому, длительное подавление секреции глюкагона и инсулина с помощью соматостатина вызывает транзиторную гипогликемию, сменяющуюся гипергликемией натощак и избыточной продукцией глюкозы (т. е. диабетическое состояние), несмотря на продолжающееся подавление секреции глюкагона [89]. У больных с инсулинозависимым диабетом, у которых соматостатин существенно снижает уровень глюкозы после еды, этот эффект определяется в основном торможением всасывания углеводов и белков, а не повышением утилизации углеводов [53]. Наконец, лечение инсулином приводит к ликвидации гиперглюкагонемии при диабете у человека и к восстановлению функции  $\alpha$ -клеток при экспериментальном диабете [85].

Таким образом, основная роль глюкагона при диабете заключается в том, что он усиливает последствия дефицита инсулина. Согласно этому, вызываемая приемом пищи секреция глюкагона у больного при некомпенсированном диабете увеличивает степень гипергликемии после еды. Кроме того, гиперглюкагонемия при диабетическом кетоацидозе усиливает кетогенез в печени [15].

Первичную роль в развитии гипергликемии глюкагон играет у больных с синдромом глюкагономы (см. далее).



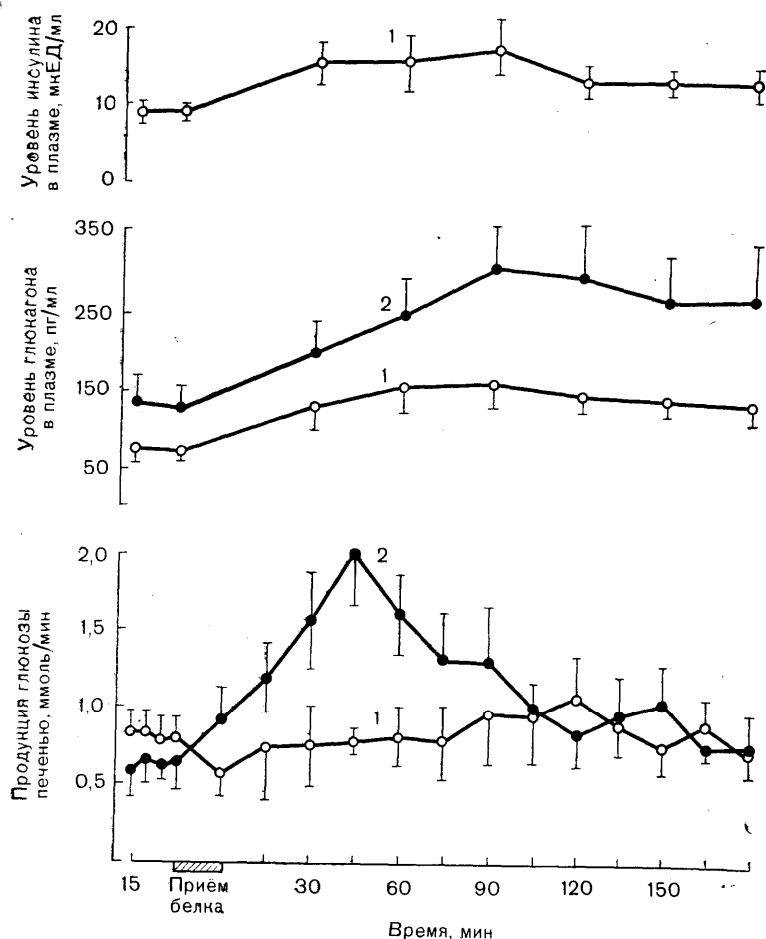


Рис. 10–34. Влияние белковой пищи на уровень глюкагона в плазме и продукцию глюкозы органами брюшной полости (печенью) у здоровых лиц (1) и больных инсулинозависимым (I тип) диабетом (2). Содержание инсулина в плазме больных не определяли, поскольку они предварительно получали его. Белковая пища обусловила выраженное повышение продукции глюкозы у больных диабетом, но не у здоровых лиц. Это различие было следствием чрезмерного повышения уровня глюкагона в плазме на фоне абсолютного дефицита инсулина (по данным Wharen J., Felig P., Hagenfeldt L., J. Clin. Invest., 1976, 57, 987).

## ДРУГИЕ ГОРМОНЫ

Хроническая гиперсекреция глюкокортикоидов (синдром Кушинга) или гормона роста (акромегалия) часто приводит к развитию вторичного диабета (см. далее). При обоих этих состояниях гипергликемия является следствием индуцируемой гормонами инсулинорезистентности, опосредуемой, по крайней мере отчасти, снижением связывания инсулина [70]. В отличие от этого при первичном спонтанном диабете (будь

то тип I или тип II) уровень гормона роста, кортизола и катехоламинов обычно не превышает норму. Однако при диабетическом кетоацидозе и при физической работе у больных некомпенсированным диабетом наблюдается чрезмерный прирост содержания всех контррегуляторных гормонов. Вторичный характер этих нарушений доказывается тем фактом, что нормализация уровня глюкозы в плазме под влиянием инсулинотерапии нормализует и уровень контррегуляторных гормонов как в покое, так и после физической нагрузки [30]. Тем не менее при хирургическом или других видах стресса гиперсекреция контррегуляторных гормонов может утяжелять диабетическое состояние или вызывать транзиторную гипергликемию у здоровых лиц (см. раздел «Стрессорная гипергликемия »)

## **ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ**

Наблюдаемые при диабете метаболические нарушения отражают прежде всего степень абсолютной или относительной недостаточности инсулина. Поскольку инсулин является основным анаболическим гормоном, уже минимальная его недостаточность приводит к снижению способности организма пополнять запасы энергетических веществ из-за недостаточного накопления потребляемых пищевых продуктов. При выраженном дефиците инсулина нарушается не только накопление энергетического материала в состоянии сытости, но происходит и чрезмерная мобилизация эндогенных его запасов в состоянии голода (например, гипергликемия, гиперраминоацидемия и гиперлипацидемия натощак). В большинстве случаев тяжелой формы диабета (диабетический кетоацидоз) наблюдается чрезмерная продукция глюкозы, а также выраженное ускорение катаболических процессов (липолиза, протеолиза).

## **ОБМЕН УГЛЕВОДОВ**

Наиболее легким нарушением углеводного обмена при диабете является снижение толерантности к глюкозе на фоне нормальной концентрации ее в крови натощак. В этих условиях принятая глюкоза не вызывает адекватной реакции инсулина (либо из-за нарушения секреции, либо из-за тканевой резистентности к нему) и поэтому «избегает» поглощения печенью и медленнее метаболизируется периферическими тканями. С количественной точки зрения, если у здорового человека печень утилизирует 60% из 100 г принятой внутрь глюкозы, то при нерезко выраженном диабете только 40%

этого количества метаболизируется печенью. Действительно, гипергликемия после еды у больных инсулинонезависимым диабетом (II тип) на 75% определяется снижением способности печени, а не периферических тканей утилизировать глюкозу [131]. Эти данные подчеркивают роль печени в качестве главного органа элиминации глюкозы и действия инсулина в нормальных условиях.

При абсолютной или относительной недостаточности инсулина в исходном состоянии повышается уровень глюкозы натощак. В этой ситуации может сохраняться нормальный исходный уровень инсулина, но только ценой гипергликемии натощак. У таких больных продукция глюкозы (определяемая либо с помощью радиоактивной метки, либо по балансу в органах брюшной полости) обычно не изменена или незначительно повышена [61], тогда как 4)рационный кругооборот глюкозы (отношение утилизации глюкозы к ее концентрации в плазме) снижен. Поскольку у здорового человека для угнетения выхода глюкозы из печени достаточно слегка выраженной гипергликемии (в силу сопутствующего повышения уровня инсулина) [33], больной диабетом с гипергликемией натощак постоянно находится в состоянии относительной или абсолютной гиперпродукции глюкозы. Кроме того, вдвое повышается относительная роль глюконеогенеза в общей продукции глюкозы печенью [61]. Повышение глюконеогенеза при умеренной недостаточности инсулина согласуется с тем, что для угнетения глюконеогенеза требуются сравнительно большие количества инсулина, чем для угнетения гликогенолиза [33, 59]. Помимо этого, снижение способности печени поглощать глюкозу после еды обуславливает истощение запасов гликогена в этом органе.

В крайней ситуации полной недостаточности функции  $\beta$ -клеток даже выраженная гипергликемия натощак не может вызвать секреторного ответа этих клеток. В отсутствие «сдерживающего» влияния, оказываемого исходным количеством инсулина, продукция глюкозы печенью в 3 раза и более превышает норму главным образом за счет ускорения глюконеогенеза. Хотя почки также содержат ферменты, необходимые для глюконеогенеза, при диабете у человека не наблюдается дополнительного поступления глюкозы в кровоток из почек [132]. Клиническим эквивалентом этих нарушений является выраженная гипергликемия, наблюдаемая при диабетическом кетоацидозе или гиперосмолярной коме, не сопровождаемой кетозом.

## ОБМЕН БЕЛКОВ И АМИНОКИСЛОТ

Выраженный дефицит инсулина сопровождается отрицательным азотистым балансом и резким белковым истощением. При ювенильном инсулинозависимом диабете частым осложнением в случае некомпенсированного заболевания является задержка роста. Такие нарушения не вызывают удивления, ибо инсулин, если он присутствует в нормальных количествах, стимулирует синтез белка и поглощение аминокислот мышцами и тормозит распад белка и высвобождение аминокислот мышечной тканью. Изменения белкового обмена сказываются и на глюконеогенезе, поскольку избыточная продукция глюкозы при диабете, сопровождающемся кетозом, отчасти зависит от повышения утилизации образующихся из белка предшественников. Однако изменения обмена аминокислот, характерные для диабета, наблюдаются даже в отсутствие выраженного дефицита инсулина и сохраняются как в состоянии натощак, так и после приема белковой пищи.

При инсулинозависимом диабете с легко или умеренно выраженной гипергликемией изменяется содержание аминокислот в крови, их поглощение печенью и высвобождение мышцами. При спонтанном диабете у человека [63] и экспериментальном диабете у животных неоднократно отмечали снижение концентрации аланина в плазме и повышение концентрации аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин). Несмотря на снижение уровня аланина в плазме, поглощение этой глюкогенной аминокислоты и других предшественников глюкозы печенью увеличивается в 2 раза и более [61]. Вследствие такого повышения поглощения субстратов на долю глюконеогенеза приходится более 30–40% от общей продукции глюкозы печенью, тогда как у здорового человека эта величина составляет 15–20%. Поскольку содержание аланина в крови при диабете снижается, увеличение его поглощения печенью обусловливается повышением фракционной экстракции этой аминокислоты. В отсутствие нормального «сдерживающего» эффекта инсулина на глюконеогенез печень выступает в роли сифона, снижающего концентрацию аланина в артериальной крови.

В отличие от аланина, содержание которого в крови снижается, уровень аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин и изолейцин) при диабете натощак повышен. Несмотря на повышение их содержания в крови, как показывают опыты на животных, окисление лейцина, изолейцина и валина после их попадания в мышечную ткань при диабете ускоряется [133]. Нарушения метаболизма аминокислот с разветвлен-

ной цепью после приема белковой пищи проявляются еще более отчетливо.

У больных диабетом количество азотистых продуктов в мышце после приема белковой пищи восстанавливается труднее, чем в норме. В отличие от интенсивного и длительного поглощения аминокислот с разветвленной цепью мышечной тканью, сопровождающее прием белковой пищи у здорового человека, у больных диабетом наблюдается лишь транзиторное поглощение их. Вследствие этого снижается общее поглощение аминокислот мышцами, а уровень аминокислот с разветвленной цепью в плазме после приема белковой пищи чрезмерно повышается [24, 63]. Это согласуется с известным стимулирующим влиянием инсулина на поглощение мышцами аминокислот, особенно с разветвленной цепью. Увеличение концентрации в артериальной крови и снижение поглощения аминокислот после приема белковой пищи указывают на то, что диабет характеризуется нарушением толерантности не только к глюкозе, но и к белку. Нарушения белкового обмена при диабете усугубляются тем, что аминокислоты, захваченные мышечной тканью, не включаются в белок, а преимущественно распадаются.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ И УГЛЕВОДОВ**

Прием белковой пищи усиливает не только проявления нарушений обмена аминокислот, но и изменения в гомеостазе углеводов, характерные для диабета. У здорового человека после приема белковой пищи уровень глюкозы в крови и продукция ее печенью меняются, несмотря на повышение концентрации инсулина в плазме (см. рис. 10–23 и 10–34). Такое постоянство продукции глюкозы печенью и гликемии обусловлено белковой стимуляцией секреции глюкагона, противодействующего эффектам одновременного повышения уровня инсулина в плазме. При диабете положение резко меняется. Прием белковой пищи приводит к 150% повышению продукции глюкозы печенью (см. рис. 10–34), а также к чрезмерному увеличению содержания глюкозы в плазме [24]. Стимулирующий эффект белковой пищи на печеночную продукцию глюкозы является, по всей вероятности, следствием повышения концентрации глюкагона в плазме, которая при диабете резко увеличивается, причем это происходит на фоне отсутствия инсулина. Однако несмотря на продолжающуюся гиперглюкагонию, увеличение продукции глюкозы печенью при диабете сохраняется в течение короткого времени (см. рис. 10–34). Такая транзиторная реакция со стороны печени

коррелирует с быстропреходящим стимулирующим влиянием физиологического прироста уровня глюкагона на продукцию глюкозы [84, 90]. Таким образом, прогрессирующее увеличение концентрации глюкозы в крови, сопровождающее прием белковой пищи у больных инсулинзависимым диабетом, не отражает продолжающейся стимуляции глюкагоном печеночной продукции глюкозы. Скорее гипергликемия отражает хроническое снижение способности организма (обусловленное дефицитом инсулина) метаболизировать повышенные количества поступающей на периферию глюкозы вследствие кратковременного увеличения этим органом продукции сахара.

## **ОБМЕН ЖИРОВ**

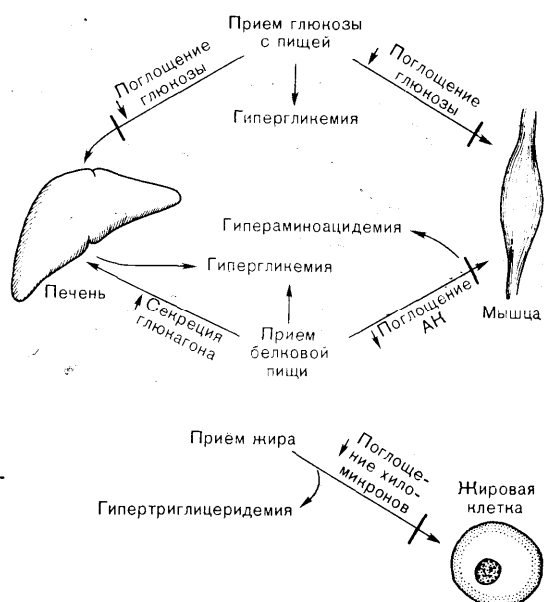
При декомпенсированном диабете часто повышается содержание в плазме СЖК, триглицеридов и холестерина. Распространенность гиперлипидемии при ювенильном диабете может достигать 50% [134]. Увеличение концентрации СЖК является следствием их усиленного высвобождения из жировых депо, так как скорость образования новых жирных кислот у больных диабетом снижена. Таким образом, при диабете увеличен приток СЖК из жировых депо в печень и другие ткани. Усиление липолиза происходит в результате выпадения нормального тормозного влияния инсулина на гормончувствительную липазу в жировой ткани. Кроме того, снижение утилизации глюкозы приводит к уменьшению содержания глицерин-3-фосфата, необходимого для реэстерификации жирных кислот в самой жировой клетке.

Механизм гипертриглицеридемии при диабете более сложен [135]. В норме богатые триглицеридами липопротеины попадают в плазму либо в виде хиломикронов, образующихся из жира, содержащегося в пище, либо в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), синтезируемых в печени и кишечнике. Высвобождение жирных кислот из триглицеридов обоих видов и их поглощение жировой тканью зависят от дигипропротеиновой липазы, содержащейся в эндотелии капилляров и активирующейся инсулином. При нелеченом или недостаточно компенсированном диабете снижение активности липопротеиновой липазы обуславливает повышение уровня триглицеридов в плазме, что влияет на содержание хиломикронов, ЛПОНП или чаще обоих классов липопротеинов. В повышении синтеза триглицеридов может играть роль и увеличенная доставка жирных кислот в печень, поскольку в этом органе образование эфиров между жирными кислотами и глицерином при диабете не нарушается. В результате у боль-

ного декомпенсированным диабетом, несмотря на практически полное прекращение синтеза жирных кислот, может увеличиваться перегруженная жирами печень и повышаться уровень триглицеридов в крови. Гипертриглицеридемия наблюдается также при легком инсулинонезависимом диабете, особенно при ожирении. У больных в этих случаях гиперинсулинемия может стимулировать печеночную продукцию ЛПОНП [135].

Как частота, так и механизм повышения уровня холестерина при диабете остаются невыясненными [136]. По данным различных исследований, распространенность гиперхолестеринемии при инсулинозависимом диабете колеблется от <3 до >50%. Закономерная зависимость между контролем гликемии и уровнем холестерина в сыворотке отсутствует. Кроме того, при некомпенсированном диабете общий синтез стеролов повышается не всегда. Непостоянство связи нарушений холестеринового обмена с другими метаболическими показателями при диабете может определяться тем фактом, что инсулин стимулирует синтез холестерина в кишечнике, но подавляет холестериногенез в печени. В любом случае гиперхолестеринемия является, вероятно, одним из факторов, обуславливающих ускорение развития атеросклероза при диабете.

При резко выраженной недостаточности инсулина изменения жирового обмена в жировой ткани, печени и мышцах обуславливают накопление кетонных тел (бета-оксибутират, ацетоацетат и ацетон). Как уже отмечалось, нормальный «сдерживающий» эффект инсулина на кетонемия обуславливается его способностью тормозить липолиз, снижать окисление жирных кислот до кетонных тел в печени и стимулировать утилизацию последних мышцами. При тяжелой инсулиновой недостаточности увеличивается



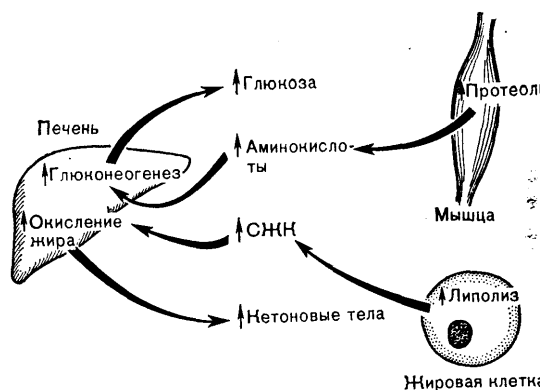
**Рис. 10—35.** Патологическая физиология метаболических нарушений в состоянии сытости у больных диабетом. Снижение поглощения глюкозы печенью и мышцами приводит к гипергликемии после приема углеводной пищи. После потребления белковой пищи развивается гипераминоацидемия из-за снижения поглощения аминокислот (АК) мышцей; гипергликемия обуславливается не встречающимся противодействием эффектом чрезмерного повышения уровня глюкагона в плазме. После приема жирной пищи сниженная активность липопротеиновой липазы определяет уменьшение клиренса хиломикрон и снижение поглощения свободных жирных кислот (СЖК) жировой тканью, что приводит к гипертриглицеридемии. Может наблюдаться и увеличение продукции триглицеридов печенью вследствие повышенной доставки СЖК в этот орган. как доставка жирных кислот в печень, так и активность фермента, ограничивающего скорость окисления жирных кислот в данном органе (ацилкарнитинтрансфераза). Изменения активности этого фермента в печени опосредуются повышением содержания карнитина и снижением уровня малонил-СоА (первый промежуточный продукт синтеза жирных кислот), который в норме ингибирует ацилкарнитинтрансферазу [15]. Дополнительную роль в механизме гиперкетонемии играет снижение утилизации кетоновых тел мышцами.

## РЕЗЮМЕ

Слегка или умеренно выраженный дефицит инсулина характеризуется невозможностью восстановления или увеличе-



ния запасов энергетических веществ в организме при потреблении пищи (рис. 10–35). При потреблении пищи, содержащей глюкозу, отсутствие поглощения ее печенью и в меньшей мере мышцами обуславливает гипергликемию. При поступлении белка дефицит инсулина приводит к снижению поглощения аминокислот мышцами и развитию гипераминоацидемии. Гиперсекреция глюкагона в ответ на белковое питание вызывает гипергликемию. При потреблении пищи, содержащей жир, появляется гипертриглицеридемия после еды, обусловленная недостаточной элиминацией



**Рис. 10–36.** Патологическая физиология метаболических нарушений в состоянии натошак у больных инсулинозависимым диабетом. Гипер-гликемия определяется повышением глюконеогенеза, стимулируемого отчасти ускоренным протеолизом и высвобождением аминокислот из мышцы, что лежит и в основе гипераминацидемии. Повышенный липолиз приводит к увеличению уровня свободных жирных кислот (СЖК) в плазме. Гиперкетонемия является результатом повышенной доставки СЖК в печень, равно как и усиленной стимуляции  $\beta$ -окисления в печени (см. рис.10–9).

жирных кислот из циркулирующих хиломикроннов вследствие снижения активности липопротеиновой липазы.

При более выраженном дефиците инсулина наблюдается повышение уровня в крови всех этих энергетических веществ: глюкозы, аминокислот, жирных кислот, а также кетонных тел не только в состоянии сытости, но и натошак (рис. 10–36). Повышение содержания субстратов в крови происходит вследствие ускоренного опустошения запасов энергетических веществ в организме (повышенный протеолиз и липолиз), а также чрезмерной продукции глюкозы и кетонных тел из соответствующих предшественников (аминокислот и жирных кислот), в избытке поступающих в кровотоки.

## ДИАГНОСТИКА

Несмотря на многочисленные данные о нарушении секреции инсулина и/или чувствительности к нему при диабете, клиницист обосновывает диагноз этого заболевания фактом гипергликемии. При явной симптоматике (полидипсия, полиурия, полифагия и исхудание) гипергликемия у больного, по всей вероятности, наблюдается не только после приема пищи, но и натощак. Однако в отсутствие симптомов у больного с нормальным уровнем глюкозы в плазме натощак критерии диагностики и показания к проведению глюкозотолерантных тестов остаются предметом разногласий [137]. Независимо от применяемых критериев точная интерпретация лабораторных данных требует правильного понимания методических и физиологических факторов, влияющих на результаты определения концентрации глюкозы.

После внедрения автоматических лабораторных методов для определения содержания глюкозы обычно используют не цельную кровь, а плазму. Меньшая концентрация глюкозы в эритроцитах по сравнению с внеклеточной жидкостью объясняет тот факт, что при определении в цельной крови уровень ее составляет 85% от уровня глюкозы в плазме. Из химических методов для определения глюкозы в плазме наиболее широко применяются феррицианидная методика Гоффмана (используемая в автоанализаторах и не специфическая для глюкозы) или специфичные для глюкозы ферментативные методы (глюкозооксидазный или гексокиназный); методики, основанные на восстановлении меди (например, метод Сомоджи–Нельсона), в настоящее время применяются реже. Неспецифичность феррицианидного метода обуславливает получение ложно завышенных показателей «гликемии» в присутствии восстанавливающих веществ в плазме больных с уремией или у больных, принимающих большие дозы аскорбиновой кислоты. Если концентрацию глюкозы нельзя определить немедленно с помощью глюкозоанализатора, то пробы крови следует отбирать в пробирки, содержащие фторид натрия (ингибитор гликолиза) и центрифугировать не позднее чем через 4 ч, сохраняя плазму до проведения анализа в замороженном виде.

## СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В ПЛАЗМЕ НАТОЩАК

У здоровых лиц концентрация глюкозы в плазме натощак (после ночного в течение 10–14 ч голодания), как правило, ниже 1100 мг/л. Уровень глюкозы в плазме натощак, превышающий 1400 мг/л – это наверняка отклонение от нормы, и

если он обнаруживается при повторном исследовании (чтобы исключить лабораторную ошибку или забывчивость человека в отношении приема пищи), то это позволяет поставить диагноз диабета. Многие из рассматриваемых далее факторов, влияющих на толерантность к глюкозе (например, возраст, диета, физическая активность), слабо влияют на уровень глюкозы в плазме натощак. С другой стороны, интеркуррентные заболевания в силу своих «стрессорных» эффектов (см. раздел «Стрессорная гипергликемия») могут вызывать гипергликемию натощак, которая исчезает после ликвидации патологического процесса. Однако такие лица могут быть более подвержены развитию в последующем спонтанного хронического диабета.

## **ПЕРОРАЛЬНЫЙ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ**

Если уровень глюкозы в плазме натощак находится в пределах нормы или между 1100 и 1400 мг/л, то углеводный обмен все же может оказаться нарушенным, о чем свидетельствует реакция гликемии в ответ на нагрузку глюкозой, введенной внутрь или внутривенно. Чаще всего для оценки состояния углеводного обмена используют оральный глюкозотолерантный тест. Для того чтобы правильно интерпретировать результаты этого теста, необходимо стандартизовать его условия. Тест следует проводить по утрам, после ночного (в течение 10–14 ч) голодания. Во время проведения теста больной должен сидеть или лежать на спине и не курить. После отбора пробы крови натощак ему дают раствор глюкозы (обычно коммерческий препарат), который он должен выпить в течение 5 мин (в расчете 1,75 г глюкозы на 1 кг массы тела до максимальной дозы 100 г). Результаты не меняются, если за максимальную дозу принимают 75 г. Затем берут пробы венозной крови через 60, 90 и 120 мин. У больных с подозрением на гипогликемию берут дополнительные пробы крови через 3, 4 и 5 ч, а также в любой момент, когда больной сообщит о появлении симптомов.

В прошлом в качестве необходимой подготовки для исключения нарушений глюкозотолерантности, связанных с состоянием, сходным с голоданием, рекомендовалось в течение по крайней мере 3 дней перед проведением теста потреблять высокоуглеводную диету (300 г углеводов в день). Однако уменьшение содержания углеводов в диете даже до 100 г в день не снижает толерантности к глюкозе [138]. Повышать потребление углеводов перед началом пробы нужно только в

том случае, если больной находился на очень ограниченном в отношении диеты режиме.

## **Факторы, влияющие на глюкозотолерантность**

На способность метаболизировать глюкозу после сахарной нагрузки влияют возраст человека, его физическая активность, диета, лекарственные средства и интеркуррентные заболевания (табл. 10-12).

Таблица 10-12. Факторы, влияющие на результаты глюкозотолерантного теста

Возраст (повышение уровня глюкозы на 100 мг/л за каждое 10-летие после

50 лет)

Отсутствие физической активности Диета (если менее 100 г углеводов в день) Лекарственные вещества

Выводящие калий диуретики

Дилантин

Алкоголь (большие количества)

Кортикостероиды

Оральные контрацептивы

Психотропные вещества Интеркуррентные заболевания

Эндокринные

Почечная недостаточность

Цирроз печени

Неспецифический тяжелый стресс Инфаркт миокарда Сепсис

Возраст представляет собой один из наиболее важных факторов, влияющих на результаты глюкозотолерантного теста [139]. По сравнению с более молодыми людьми у лиц в возрасте старше 50 лет прогрессивно повышаются показатели глюкозотолерантного теста на 1-м и 2-м часу. Главным фактором, определяющим возрастное снижение толерантности к глюкозе, является уменьшение чувствительности тканей к инсулину [140]. Хотя в этом могут играть роль снижение физической активности и малая масса тела, процесс старения сам по себе обуславливает развитие инсулинорезистентности. Вообще говоря, количество глюкозы в течение 1-2 ч при проведении глюкозотолерантного теста в каждые 10 лет после возраста 50 лет увеличивается на 100 мг/л. Если ди-

агностические критерии (см. далее) не учитывали бы возраст, то к больным диабетом пришлось бы отнести 70% лиц в возрасте старше 70 лет.

Отсутствие физической активности при длительном постельном режиме (несколько недель и более) также приводит к повышению уровня глюкозы в плазме после нагрузки. Как и в отношении возраста, эффект отсутствия активности сводится к снижению чувствительности к инсулину, а не его секреции. В противоположность этому значительное повышение физической активности (например, у спортсменов) увеличивает чувствительность к инсулину. При этом, однако, обнаруживают нормальный прирост уровня глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста, но лишь минимальное повышение уровня инсулина в плазме [141]. Углеводный обмен колеблется в течение суток: ранним вечером и утром наблюдается некоторое замедление исчезновения введенной глюкозы. Как уже отмечалось, резкое ограничение углеводов в диете (менее 100 г в день) снижает толерантность к глюкозе.

На толерантность к глюкозе могут влиять и разнообразные лекарственные вещества. При любой возможности их применение следует прекратить за 3 дня до проведения глюкозотолерантного теста. Толерантность к глюкозе снижают большие количества алкоголя, тиазиды и другие выводящие калий диуретики (например, фуросемид и хлорталидон) и высокие дозы дилантина (которые снижают секрецию инсулина). Оральные контрацептивы (эстрогенпрогестины) нарушают толерантность к глюкозе главным образом за счет своего эстрогенового компонента. Такие психотропные вещества, как фенотиазины и трициклические антидепрессанты [амитриптилин, имипрамин (имизин), нортриптилин], уменьшают скорость исчезновения глюкозы. Однако и само по себе состояние депрессии сопровождается снижением глюкозотолерантности, нормализующейся по мере улучшения настроения. Частота выявления случаев нарушения толерантности к глюкозе повышается при различных эндокринных заболеваниях, например при акромегалии и спонтанном или ятрогенном синдроме Кушинга, а также при почечной недостаточности и циррозе печени. Патогенетическими факторами при почечной недостаточности являются резистентность к инсулину, гиперглюкагонемия и повышение чувствительности к глюкагону [84]. При циррозе печени шунтирование крови между воротной системой и большим кругом кровообращения приводит к снижению поглощения глюкозы печенью, инсулинорезистентности, снижению секреции инсулина и гиперглюкагонемии, что

может определять нарушение глюкозотолерантности [92]. Толерантность к глюкозе может снижаться также вследствие неспецифических стрессорных эффектов при любом остром заболевании (например, инфаркт миокарда, сепсис) (см. раздел «Стрессорная гипергликемия»).

## Диагностические критерии

Критерии, рекомендуемые для установления диагноза диабета на основании глюкозотолерантного теста, широко варьируют. В прошлом наиболее широко были распространены критерии, предложенные Fajans и Conn (табл. 10–13). Однако даже при учете возраста на основании этих критериев нельзя надежно установить диагноз диабета.

Таблица 10–13. Критерии для диагноза диабета, разработанные на **основании перорального глюкозотолерантного теста**

(концентрация глюкозы в плазме, мг/л)

Время после приема глюкозы, мин	Fajans—Conn	Международная рабочая группа ("Национальный институт здоровья США, 1979) <sup>1</sup>	
		явный диабет	нарушенная толерантность к глюкозе
30	1		
60	195	Одно из значений	Одно из значений
90	165 J	>200	>200
120	1402	>200	>1402, но <200

National Diabetes Data Group: Diabetes, 1979, 28, 1939.

<sup>2</sup> У обследуемых в возрасте старше 50 лет на каждое 10-летие следует прибавлять по 100 мг/л.

Во-первых, в крупных обзорах сообщается, что в большинстве популяционных групп не удалось выявить бимодального распределения показателей гликемии (четкая группи-

ровка цифр вокруг нормального и патологического пика распределения). В результате любые используемые критерии так или иначе произвольны (например, два стандартных отклонения выше средней). Во-вторых, при повторении глюкозотолерантного теста у многих лиц встречается превышение «нормальных границ» при первом исследовании и нормализация при повторном. В-третьих, в течение 10 лет явный диабет (гипергликемия натощак) развивается не более чем у 10–50% лиц, отнесенных к патологической группе на основании критериев Faјans – Conn или близких показателей (1–5% в год) [142]. Примерно у той же части обследованных при повторном проведении теста обнаруживают нормализацию сахарной кривой. В-четвертых, хотя у больных с незначительными нарушениями глюкозотолерантного теста существует повышенный риск макроангиопатий (атеросклероза), но у них не развивается микроангиопатия (ретинопатия, нефропатия), наблюдаемая у больных с явным диабетом [143]. Наконец, недавно проведенные среди индейцев Пима исследования обнаружили бимодальное распределение по результатам глюкозотолерантного теста: показатель гликемии, через 2 ч превышающий цифру 2000 мг/л, позволял разграничивать больных диабетом и здоровых лиц [144]. У лиц, у которых этот показатель превышал 2000 мг/л, развивались отдаленные осложнения диабета, такие, как ретинопатия и нефропатия.

Учитывая все эти данные, Международная исследовательская группа от имени Национального института здоровья США рекомендовала новые критерии для диагностики диабета у лиц, у которых отсутствует гипергликемия натощак (см. табл. 10–13). В отсутствие гипергликемии диагноз диабета ставят в том случае, если уровень глюкозы через 2 ч превышал 2000 мг/л, а одно из значений (на 30-й и 60-й или 90-й минуте) также превышал 2000 мг/л. Если уровень глюкозы в плазме занимает промежуточное положение между нормой и явным диабетом (через 2 ч от 1400 до 2000 мг/л плюс одно из значений между 30-й и 90-й минутой больше 2000 мг/л), то ставят диагноз нарушенной толерантности к глюкозе. Раньше этих лиц относили к группам «химического», «латентного» или «субклинического» диабета. Этими терминами не следует пользоваться потому, что они оставляют сомнения в существовании реального заболевания диабетом. Тем не менее у таких лиц чаще, чем в общей популяции, наблюдается развитие сердечно-сосудистой патологии и явного диабета.

**Уплощенная сахарная кривая.** Диабетологу часто приходится консультировать больных по поводу уплощенной сахар-

ной кривой, при которой в первые сроки глюкозотолерантного теста наблюдают лишь минимальное повышение уровня глюкозы в крови. Этим больным иногда ставят ошибочный диагноз гипогликемии, легко протекающего диабета или нарушения всасывания глюкозы. Следует помнить, что после приема 100 г глюкозы ее уровень в крови через 1 ч остается ниже 1000 мг/л почти у 35% здоровых лиц и не превышает 900 мг/л в 19% случаев [145]. В отсутствие других подтверждающих признаков такие уплощенные кривые не следует интерпретировать как показатель гипогликемии, нарушений всасывания или глюкозотолерантности.

### **Показания к проведению глюкозотолерантного теста**

У больных с гипергликемией натощак нет необходимости проводить глюкозотолерантный тест для диагностики диабета. Не нужно также проводить этот тест без разбора у всех лиц с нормальным уровнем глюкозы натощак. Хотя сам по себе глюкозотолерантный тест не представляет непосредственной опасности для больного, но в настоящее время выяснены различные отрицательные стороны гипердиагностики диабета. Гипердиагностика может снизить шансы больного на трудоустройство, вызвать отказ к страхованию жизни или медицинском страховании, нанести психическую травму больному и его семье и обусловить неоправданное применение противодиабетических средств. Значение этих потенциальных опасностей подчеркивается следующими наблюдениями: 1) у большей части (до 50%) лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе повторно проведенный тест обнаруживает нормализацию соответствующих показателей; 2) назначение препаратов сульфонилмочевины не уменьшает частоту перехода нарушенной глюкозотолерантности в явный диабет [146]. Глюкозотолерантный тест не должен применяться в качестве средства массового или даже индивидуального скрининга; его применение следует ограничить ситуациями, в которых существует вероятность положительного эффекта определенных мероприятий.

Выявление нарушенной толерантности к глюкозе при ожирении может явиться стимулом (как для больного, так и для врача) к применению снижающей массу тела диеты, поскольку нормализация массы тела обычно приводит к нормализации углеводного обмена. При беременности (см. далее) адекватное лечение гестационного диабета инсулином, особенно у больных в возрасте старше 25 лет, повышает жизнеспособность плода. У лиц с высокой генетической предрасположен-



ностью к диабету (например, при явном диабете у обоих родителей) неизменные результаты глюкозотолерантного теста могут иметь прогностическое значение и ликвидировать беспокойство (поскольку за последующие 5–10 лет явный диабет развивается менее чем у 2% лиц с нормальной толерантностью к глюкозе). Наконец, глюкозотолерантный тест может оказаться полезным при обследовании больных с нефротическим синдромом, периферической нейропатией или преждевременным атеросклерозом, поскольку эти синдромы в качестве осложнений диабета могут проявляться раньше развития гипергликемии натощак.

## **ВНУТРИВЕННЫЙ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ**

Внутривенный глюкозотолерантный тест применяется менее широко, чем пероральный, но может обладать преимуществом у лиц, у которых нагрузка глюкозой вызывает тошноту или они страдают желудочно-кишечными заболеваниями с нарушением всасывания. Глюкозу вводят внутривенно в виде 50% раствора в течение 2–4 мин, либо в стандартной дозе 25 г, либо в дозе 0,5 г/кг идеальной массы тела. Затем с интервалами в 10 мин в течение 60 мин берут пробы крови.

Принцип пробы основан на предположении о том, что кривая исчезновения глюкозы из крови подчиняется логарифмической зависимости и может быть представлена в виде уравнениям  $C_t = C_0 e^{-kt}$ , где  $C_0$  — концентрация глюкозы в нулевой момент,  $C_t$  — концентрация глюкозы в момент  $t$ , а  $k$  — константа скорости или скорость снижения уровня глюкозы в процентах за 1 мин. Расчет  $k$  упрощается при определении  $t_{1/2}$ , т. е. времени, необходимого для снижения уровня глюкозы наполовину, с использованием формулы  $k = 0,69 / t_{1/2} \cdot 100$ .

У здоровых лиц значение  $k$  превышает 1, 2. При нарушенной глюкозотолерантности  $k$  становится меньше 1.

## **ДРУГИЕ ТЕСТЫ НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ**

При пограничном диабете для повышения диагностической чувствительности был предложен глюкозотолерантный тест с кортизоном. Хорошо известно, что кортикостероиды препятствуют действию инсулина. Тем не менее у здоровых лиц происходит адекватное увеличение секреции инсулина, обеспечивающее сохранение толерантности к глюкозе. Однако в условиях даже очень небольшого повреждения  $\beta$ -клеток можно было бы ожидать, что секреторная реакция инсулина, хотя и

адекватна в обычных обстоятельствах, но недостаточна для удовлетворения потребностей, создаваемых приемом глюкокортикоида. Как впервые предложил Fajans, 50 мг кортизона ацетата (или 10 мг преднизона) вводят накануне вечером и повторно за 2 ч до проведения глюкозотолерантного теста. На практике, однако, эта методика не обнаружила большей чувствительности, чем стандартный пероральный тест.

В прошлом для диагностики диабета рекомендовали проведение толерантного теста с использованием толбутамида (бутаמיד). По этой методике реакцию глюкозы крови определяют через 20 и 30 мин после внутривенного введения 1 г бутамида натрия. Однако при этом значительно перекрываются результаты теста у здоровых лиц и лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (судя по данным перорального или внутривенного глюкозотолерантного теста). В связи с этим указанный тест мало полезен для диагностики диабета.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНСУЛИНА

При проведении глюкозотолерантных тестов в исследовательских целях, связанных с изучением секреции инсулина и/или чувствительности к инсулину, часто определяют уровень этого гормона в плазме или сыворотке. В клинической практике такие определения не дают дополнительной информации, которая облегчала бы диагностику диабета или нарушенной глюкозотолерантности. Это особенно справедливо в отношении инсулинонезависимого (тип II) диабета в результате гетерогенности инсулиновой реакции, а также потому, что эти больные страдают ожирением, которое само по себе повышает уровень инсулина в крови. Определение инсулина следует ограничить научными исследованиями или случаями подозрения на гипогликемию вследствие островковоклеточной опухоли.

## ГЛЮКОЗА В МОЧЕ

В клинике определение глюкозы в моче осуществляют либо с помощью таблеток, содержащих реагенты, необходимые для восстановления сульфата меди (клинитест), либо с помощью бумажных полосок, пропитанных специфическими для глюкозы ферментами (тестейп, клинистикс). Таблетки с сульфатом меди применяют для определения глюкозы в концентрациях 0,25–2%. Однако они неспецифичны для глюкозы и в присутствии других восстанавливающих веществ, например лактозы (появляющаяся иногда при беременности), пентоз

(при семейной пентозурии), гомогентистиновой кислоты (при алкаптонурии), аскорбиновой кислоты (у лиц, принимающих большие дозы витамина С), салицилатов, цефалотина и налидиксовой кислоты, могут давать ложноположительные результаты. С другой стороны, бумажные полоски более специфичны, но в присутствии в моче различных ингибиторов ферментов, например аскорбиновой кислоты, салицилатов, L-дофа, могут давать ложноотрицательные результаты. Кроме того, они настолько чувствительны, что с их помощью можно обнаружить концентрации глюкозы от 0,1 до 0,25%.

Независимо от применяемой методики уровень глюкозы в моче не обязательно отражает ее концентрацию в плазме крови. Глюкоза, попадающая в гломерулярный фильтрат, полностью реабсорбируется до тех пор, пока не будет превышена максимальная способность канальцев к элиминации сахара. У здорового человека это происходит при концентрации глюкозы в плазме 1600–1800 мг/л, что и составляет почечный порог. Однако этот порог варьирует у разных лиц и меняется при изменении почечной функции. У лиц с низким почечным порогом глюкоза может появляться в моче даже при ее нормальном содержании в плазме, а у некоторых больных с заболеваниями почек даже высокие концентрации глюкозы в крови могут не сопровождаться глюкозурией. Кроме того, уровень сахара в пузырной моче в любое данное время отражает его концентрацию в крови в момент секреции мочи почками, а не в момент выделения мочи из пузыря. В связи с этим если обследуемый не мочился в течение нескольких часов, степень глюкозурии может быть слабо связана с гликемией в момент мочеиспускания. Диагноз никогда не следует устанавливать только на основании однократного или даже повторного определения глюкозы в моче; необходимо знать уровень сахара в плазме или цельной крови. Однако у больных с установленным диабетом уровень глюкозы в моче (так называемая мочева фракция) является показателем контроля гликемии. Этот показатель особенно полезен при использовании проб второй порции мочи (т. е. проверяется моча, выделяемая в пределах 30 мин после предыдущего мочеиспускания).

## **ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН**

В течение уже более 10 лет известно, что эритроциты больных диабетом содержат больший процент минорного компонента гемоглобина, который элюируется при катионно-обменной хроматографии перед главным пиком А-гемоглобина

и называется гемоглобином  $A_{1c}$ . Последующие исследования обнаружили увеличение содержания еще двух отрицательно заряженных минорных компонентов гемоглобина (гемоглобины  $A_{1a}$  и  $A_{1b}$ ). Каждый из этих гемоглобинов структурно идентичен гемоглобину А за исключением глюкозы или глюкозофосфата, связанных с валином на аминоконце  $\beta$ -цепи. Образование гликозилированного гемоглобина отражает неферментативную модификацию гемоглобинового белка после его синтеза, которая зависит от концентрации глюкозы [147]. У больных некомпенсированным диабетом содержание гликозилированного гемоглобина увеличивается до 12–15%, тогда как у здоровых лиц оно составляет 4–6% (рис. 10–37). Особый интерес представляет тот факт, что концентрация гликозилированного гемоглобина является усредненным во времени показателем уровня глюкозы в крови за период 4–6 нед, а не ее-уровня в момент взятия пробы крови. Определение гликозилированного гемоглобина может служить более надежным показателем общего контроля за глюкозой в плазме, чем отдельные определения ее. К сожалению, методы определения гликозилированного гемоглобина (будь то колоночная хроматография или колориметрия) сложны и трудоемки [149]. Кроме того, пока не доказано, что нормализация уровня гликозилированного гемоглобина служит адекватной конечной целью лечения диабета. Определение гликозилированного гемоглобина в настоящее время нельзя рекомендовать в качестве рутинной процедуры при анализе течения и оценке лечения диабета. Однако у больных с широкими колебаниями содержания глюкозы в плазме или расхождением результатов мочевых тестов, проводимых на дому, и определений уровня глюкозы в плазме измерение концентрации гликозилированного гемоглобина может способствовать уточнению степени компенсации диабета.

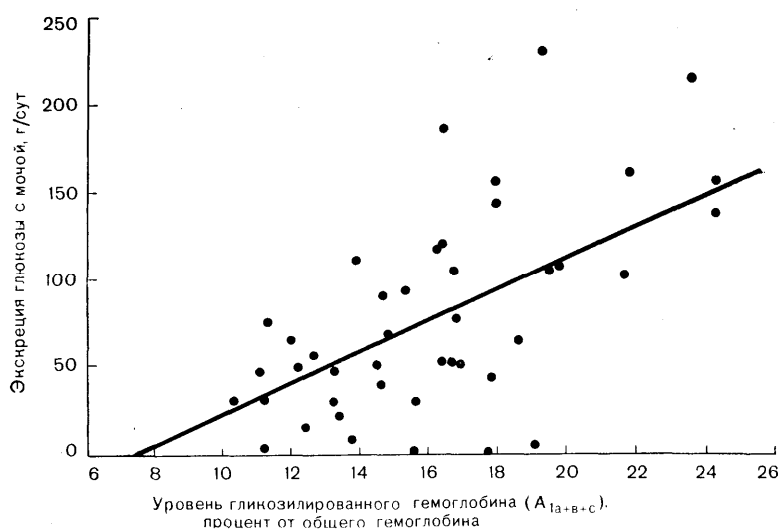


Рис. 10–37. Зависимость содержания гликозилированного гемоглобина от предшествующего в течение 2 мес (от 43 до 70 дней) уровня глюкозы в моче у больных диабетом.

$n=42$ -  $v=8$  9:  $v=66,7$ ;  $r=0,57$ :  $p<0,001$  (по Gabbay K. H. et al., J. Clin. Endocrinol. Me-tab., 1977, 44, 859).

Уровень гемоглобина  $A_{1c}$  коррелирует с повышением уровня глюкозы в плазме при проведении глюкозотолерантного теста [147]. Однако сложность методик определения и отсутствие исследований по оценке чувствительности и специфичности повышения гликозилированного гемоглобина у лиц без явного диабета препятствуют применению этого метода в качестве диагностического теста при диабете.

## РЕЗЮМЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ

Диагноз диабета основывается на выявлении, во-первых, гипергликемии натощак (уровень глюкозы в плазме превышает 1400 мг/л) более чем при однократном определении и, во-вторых, уровня глюкозы в плазме на 2-м часу перорального глюкозотолерантного теста (плюс в один из предыдущих сроков) более 2000 мг/л. Цифра между 1400 и 2000 мг/л, полученная на 2-м часу перорального глюкозотолерантного теста, указывает на нарушение толерантности к глюкозе. У больных с этим диагнозом следует ожидать развития явного диабета с частотой 1–5% в год, а без такого перехода они обычно не составляют группу повышенного риска в отношении

развития микроангиопатии. Терминами «химический», «латентный» и «бессимптомный», или «субклинический» диабет, ранее применявшимися в отношении больных с нарушенной толерантностью к глюкозе, пользоваться не следует. Термин «предиабет» можно использовать в отношении лиц с совершенно нормальной глюкозотолерантностью, у которых предопределено развитие явного диабета. Из-за сложности и неоднородности генетических и окружающих факторов, играющих роль в развитии диабета, состояние предиабета может быть с определенностью идентифицировано только ретроспективно. Гестационным диабетом называют диабет или нарушение толерантности к глюкозе при беременности, часто исчезающий после родов. Подробнее этот вопрос рассматривается в разделе «Беременность и диабет».

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Распространенность диабета следует оценивать лишь с учетом относительной произвольности критериев, применяющихся при диагностике. Недавняя программа массового скрининга в Кливленде, Огайо (США), в которой положительным в отношении диабета показателем считали уровень глюкозы в капиллярной крови на 2-м часу проведения теста, равный 140 мг/100 мл или выше, выявила общую распространенность диабета у 4,1 % населения [150]. Однако явный диабет встречается только у 2% населения. Распространенность инсулинозависимого диабета (I тип) составляет приблизительно 0,5%.

Распространенность диабета широко варьирует в разных этнических группах. Он никогда не встречается у эскимосов и, напротив, достигает наибольшей частоты у индейцев Пима, у которых, согласно общепринятой трактовке результатов перорального глюкозотолерантного теста, диагноз диабета был установлен у 50% населения. Это не является специфической прерогативой индейцев, поскольку у индейцев другого племени (Кокона) частота диабета гораздо меньше, несмотря на примерно такую же распространенность у них ожирения. Как уже отмечалось, индейцы Пима отличаются от других популяционных групп бимодальным распределением показателей глюкозотолерантного теста с четкой границей раздела между здоровыми и больными диабетом лицами, проходящей между 2000 и 2500 мг/л [144].

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Цветущий диабет (т. е. диабетический кетоацидоз) может развиваться и в отсутствие каких бы то ни было патогномоничных повреждений, обнаруживаемых при гистологическом исследовании. Это особенно справедливо в отношении больных, которые страдают диабетом в течение относительно короткого времени (несколько месяцев). Однако у большинства умерших от диабета наблюдаются гистологические изменения в островках Лангерганса, а при длительно текущем диабете имеются патогномоничные повреждения в мелких кровеносных сосудах (микроангиопатия) и периферических нервах (нейропатия).

## ОСТРОВКИ ЛАНГЕРГАНСА

Как уже отмечалось (см. раздел «Этиология»), у больных, умерших через несколько дней или недель после развития инсулинозависимого диабета (I тип), часто наблюдается лимфоцитарная инфильтрация островков (инсулит). Эти данные упоминались в качестве доказательства аутоиммунной и/или вирусной этиологии диабета I типа (см. рис. 10–28). Помимо инфильтративных изменений, иммуноцитохимические исследования обнаруживают уменьшением числа  $\beta$ -клеток, тогда как число  $\alpha$ - и D-клеток не изменяется [151]. Если со времени установления диагноза диабета прошло 5 лет и более, то находят уменьшение количества островков, их размеров и числа  $\beta$ -клеток в них. По мере прогрессирования заболевания примерно у 40% больных в конце концов развивается гиалнновое перерождение, проявляющееся аморфными отложениями (с характеристиками окрашивания, свойственными амилоиду) вокруг кровеносных сосудов и между клетками. Эти отложения могут быть незначительными, но могут и полностью замещать островок, так что остаются только аморфный материал и кровеносные сосуды. Гиалнновое перерождение у больных диабетом в возрасте старше 40 лет встречается чаще, чем у более молодых больных, и не менее, чем у половины больных, страдающих диабетом более 10 лет.

Примерно у 25% больных отмечается фиброз. Он начинается с утолщения капсулы и инвазии в островки фиброзной ткани, которая в конце концов полностью замещает функционирующие клетки. Процесс распространяется и за пределы островков, в значительной мере захватывая иногда и внешнесекреторную ткань поджелудочной железы. Хотя гиалиниза-

ция и фиброз повреждают как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -клетки, последние страдают сильнее.

У небольшого процента больных обнаруживают гликогеноз островков, проявляющийся крупными вакуолизированными клетками. О таких изменениях, раньше называемых гидропической дегенерацией, в настоящее время известно, что они обычно являются своеобразным отражением тяжелой персистирующей гипергликемии.

У некоторых больных с инсулинонезависимым диабетом (II тип) гистологические изменения в островках минимальны или отсутствуют. Однако тщательное определение объема островков обнаруживает уменьшение массы островковых клеток практически у всех больных диабетом [151].

## КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ

У больных диабетом артериосклероз встречается чаще и в более молодом возрасте, чем у лиц, не страдающих диабетом [1]. Однако что касается поражений коронарных артерий и крупных периферических сосудов (две основные сосудистые области, патология которых обуславливает клинические проявления — инфаркт миокарда и гангрену), то их гистологический характер (образование атероматозных бляшек) не отличается от того, что наблюдается в общей популяции.

Тем не менее диабет предрасполагает к развитию специфических сосудистых поражений, называемых микроангиопатией. Этот термин обусловлен тем, что раньше всего повреждения появляются в капиллярах и прекапиллярных артериолах. Характерным признаком ранней диабетической микроангиопатии является утолщение базальной мембраны капилляров, (рис. 10—38). При световой микроскопии это утолщение определяется накоплением ШИК-положительного материала, состоящего из гликопротеинов. Утолщение базальной мембраны может наблюдаться практически во всех тканях (включая кожу и мышцы), но приобретает особое значение при локализации в почечных клубочках (диабетическая нефропатия) и в сетчатке (диабетическая ретинопатия). Вопреки начальным утверждениям, утолщение базальной мембраны в мышечной ткани связано с продолжительностью клинически явного диабета и отсутствует у здоровых однояйцевых близнецов, больных диабетом [152].



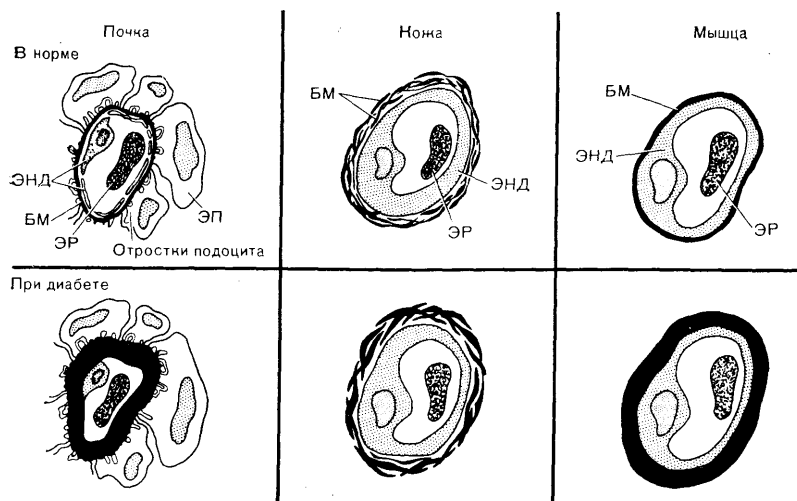


Рис. 10—38. Схематическое изображение базальной мембраны (БМ) капилляров почечных клубочков, кожи и мышц здорового человека и больного диабетом. Утолщение БМ является наиболее ранним признаком диабетической микроангиопатии.

ЭНД — эндотелиальная клетка, ЭП — эпителиальная клетка, ЭР — эритроцит (по Siperstein M., Adv. Intern. Med., 1972, 18, 325).

## ПОЧКИ

У больных со «свежим» диабетом I типа увеличены размеры почек (судя по результатам рентгенографии) и объем клубочковых петель, что обнаруживают при биопсии. Уже через несколько месяцев после начала инсулинотерапии наблюдается уменьшение размеров почек до нормы.

Утолщение базальной мембраны клубочков и присутствие ШИК-положительного материала (подобного веществу базальной мембраны) выявляются при электронно-микроскопическом исследовании почечных биоптатов, полученных через 2 года после клинического проявления диабета. Это утолщение может прогрессировать, так что в конфе концов весь клубочек замещается слоем аморфного вещества. В других случаях, которые впервые были описаны Kimmelstiel и Wilson, в клубочке собираются узелковые массы, что весьма характерно для сахарного диабета. Повреждения при синдроме Киммельштиля-Вильсона заключаются в отложении ацидофильных и ШИК-положительных сферических гиалиновых масс внутри клубочковых петель (рис. 10—39). Аналогичное утолщение базальной мембраны, но выраженное в меньшей степени в редких случаях обнаруживается и до развития клинически явно-

го диабета. Эти данные используют как доказательство отсутствия причинно-следственной связи между нарушением углеводного обмена и микрососудистыми повреждениями, но нельзя исключить возможность того, что у таких больных развитию указанных повреждений предшествовали легкие колебания толерантности к глюкозе. Кроме того, как уже отмечалось, даже при явном диабете ни с помощью светового, ни с помощью электронного микроскопа не выявляется утолщение базальной мембраны без того, чтобы метаболические нарушения (например, гипергликемия) продолжались по крайней мере в течение 2 лет.

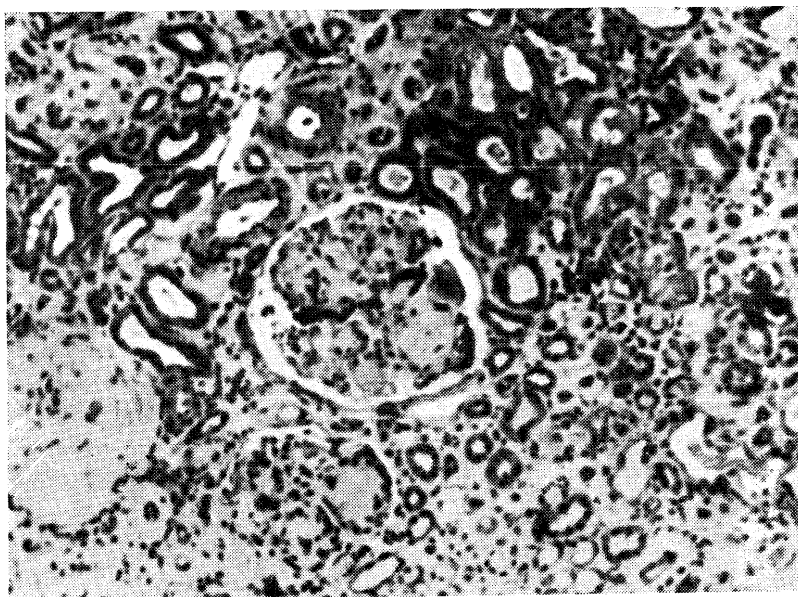


Рис. 10–39. Срез почки больного диабетом I типа. Виден межкапиллярный гломерулосклероз (синдром Киммельштиля–Вильсона), характерный для диабетической нефропатии (предоставлено М. Kashgarian).

## ОРГАН ЗРЕНИЯ [154]

Наиболее ранними гистологическими изменениями при диабетической ретинопатии являются микроаневризмы: круглые или веретенообразные выпячивания стенок капилляров. Эти повреждения часто сопровождаются исчезновением перicyтов (пристеночные клетки, в норме окружающие эндотелиальные клетки) и появлением по соседству участков закупорки капилляров. Является ли закупорка причиной или следствием микроаневризм – неизвестно. Желтые экссудаты, выявляемые при исследовании глазного дна, состоят из очаговых экстравазатов жира и белка в глубоких слоях сетчат-

ки. В глубоких слоях наблюдаются и кровоизлияния (имеющие круглую форму). Проллиферативная ретинопатия характеризуется неоваскуляризацией, т. е. образованием новых сосудов, которые вновь подвергаются регрессии и рубцеванию, приводя к появлению фиброзно-сосудистой ткани, образующей сращения со стекловидным телом. Сокращение рубцовой ткани вызывает кровоизлияния из нежных сосудов, стекловидного тела или отслойку сетчатки, которые являются двумя основными причинами слепоты при диабетической ретинопатии. Слепота может развиться и в тех случаях, когда кровоизлияния в сетчатке захватывают область зрительного пятна.

## **НЕРВНАЯ СИСТЕМА**

У больных с диабетической периферической полинейропатией отмечаются сегментарная демиелинизация, пролиферация лимфоцитов и разрастание соединительнотканых элементов, тогда как *vasa nervorum* сохраняют свою функцию и не обнаруживают значительных изменений. В отличие от этого морфологической основой парезов черепных нервов и сложной мононейропатии, связанных с диабетом, являются ишемические повреждения, обусловленные патологией питающих сосудов. [155].

## **ПРОЧИЕ ТКАНИ**

У больных некомпенсированным диабетом часто наблюдается гепатомегалия вследствие жировой инфильтрации печени. Если она сочетается с гиперхолестеринемией и (в редких случаях) признаками воротной гипертензии, говорят о синдроме Мориака [156].

При диабете находили остеопению [157]. Однако механизм уменьшения костной массы не выяснен.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Симптомы и признаки диабета можно разделить на три группы: 1) непосредственно связанные с повышением уровня глюкозы в плазме (например, полидипсия и полиурия); 2) обусловленные специфическими отдаленными проявлениями диабета [например, микроангиопатия (особенно в глазах и почках) и нейропатия]; 3) связанные с ускорением развития или повышенной предрасположенностью к патологическим процессам, встречающимся в общей популяции (например, атеросклероз, а также кожные и мочевые инфекции). Кроме того,

диабетический синдром может протекать клинически скрыто; выявить его можно при обнаружении гипергликемии или глюкозурии в ходе обычного медицинского обследования или в процессе каких-либо иных патологических процессов. Иногда существование диабета заставляет предположить преждевременное развитие инфаркта миокарда ил» поражений периферических сосудов. В редких случаях первыми клиническими проявлениями диабета служит ретинопатия или нефропатия.

## **СИМПТОМЫ ГИПЕРГЛИКЕМИИ**

Если гипергликемия выражена настолько, что приводит к постоянной глюкозурии (обычно выше 1800 мг/л на протяжении всего-дня или ночи), то должны появиться характерные «поли»-признаки диабета: полидипсия, полиурия и полифагия. Несмотря на повышенное потребление пищи, больные худеют из-за бесполезной потери калорий (глюкоза) с мочой. У больных с высоким почечным порогом в отношении глюкозы (вследствие диабетической нефропатии или других форм почечной патологии, сопровождающейся уменьшением скорости клубочковой фильтрации) может быть постоянная и достаточно выраженная гипергликемия, не приводящая, однако, к глюкозурии. В таких условиях независимо от уровня глюкозы в крови масса тела перестает быть критерием компенсации диабета. Повышение уровня глюкозы в крови после еды определяет сонливость, на которую часто жалуются. Больные недостаточно компенсированным диабетом.

Усиление глюконеогенеза, играющее роль в развитии гипергликемии натошак, приводит к белковому истощению и увеличению потери азота с мочой. Эти изменения в белковом обмене обуславливают отставание в росте, наблюдающееся у детей с нелеченым или недостаточно компенсированным инсулинзависимым диабетом. Белковое истощение может определять и мышечную слабость, а также играет роль в плохом заживлении ран.

Резкие колебания концентрации глюкозы в крови могут, вызывать затуманивание зрения. Это обуславливается изменениями содержания воды в хрусталике в ответ на изменения осмоляльности плазмы. После начала инсулинотерапии симптомы со стороны зрения могут причинять особое беспокойство. Больного следует успокоить, объяснив ему, что зрительные нарушения в данном случае транзиторны и не обусловлены ретинопатией. Кроме того, пока не стабилизируется уровень глюкозы в крови, не следует подбирать очки.

Хроническая глюкозурия у женщин часто сопровождается вульвовагинитом, который проявляется зудом и зловонными выделениями из влагалища. Привлечь внимание к возможной гипергликемии могут также рецидивирующие или тяжёлые кожные инфекции (фурункулез) и целлюлит.

Клинические проявления диабетического кетоацидоза и гиперосмолярной комы, не сопровождающейся кетозом, рассматриваются далее.

## **ОРГАН ЗРЕНИЯ: ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ**

Помимо нарушений аккомодации, связанных с колебаниями уровня глюкозы в крови, зрительные симптомы при диабете могут быть результатом катаракты, глаукомы и чаще всего микроангиопатии в сетчатке, называемой обычно диабетической ретинопатией. Значение диабетической ретинопатии подчеркивается тем фактом, что в США диабет является ведущей причиной слепоты из всех слепых, больных диабетом, 85% ослепли в результате ретинопатии [158]. Абсолютный риск слепоты зависит как от возраста начала диабета, так и от его продолжительности. Если диабет диагностирован в возрасте 20 лет, то риск слепоты в возрасте около 40 лет в 23 раза выше, чем у людей, не страдающих диабетом. Если диабет диагностирован в возрасте 40 лет, то вероятность ослепнуть к 70 годам в 15 раз выше, чем в общей популяции. Общая частота слепоты среди всех больных диабетом составляет примерно 2% [154].

Клиническую оценку диабетической ретинопатии проводят на основании данных исследования глазного дна и по показаниям данных исследования со щелевой лампой и флюоресцентной ангиографии сетчатки. Изменения в сетчатке, наблюдаемые у больных диабетом, делят обычно на простую и пролиферативную ретинопатию [158]. Такое разделение имеет как диагностическое, так и терапевтическое значение.

Простая ретинопатия представляет собой самое раннее офтальмологическое проявление диабета и означает присутствие микроаневризм, точечных и пятнистых кровоизлияний, экссудатов и отека сетчатки (рис. 10–40). При офтальмоскопическом исследовании часто нельзя решить, являются ли маленькие красные пятнышки, видимые на заднем полюсе глазного дна, микроаневризмами или точечными кровоизлияниями. Образующиеся при диабете экссудаты могут быть «твердыми», желтого цвета с четкими краями или «мягкими», белыми, ватообразными, т. е. серовато-белыми образованиями с размытыми краями. Раньше считали, что ватообразные

экссудаты — это следствие гипертензии, но в настоящее время известно, что они встречаются у больных диабетом и при нормальном артериальном давлении и соответствуют зонам микроинфарктов в поверхностном слое нервных волокон.

Простая ретинопатия, как правило, не приводит к нарушению зрения, если только отек сетчатки, бляшка твердого экссудата или кровоизлияние в сетчатке не распространяются на желтое пятно (макулопатия). Частота простой ретинопатии увеличивается с возрастом больных и длительностью заболевания. Так, она очень редко встречается у больных, диабет у которых диагностирован в возрасте до 30 лет и которые болеют менее 5 лет. С другой стороны, у больных, страдающих диабетом в течение 10 лет и более, ее частота достигает 50%, при длительности диабета 15 лет—65%, а при длительности заболевания более 30 лет—80% независимо от возраста в момент установления диагноза заболевания [154]. Повреждения при простой ретинопатии непостоянны. При наблюдении за больным в течение многих лет можно заметить, что эти повреждения появляются и исчезают непредсказуемым образом.

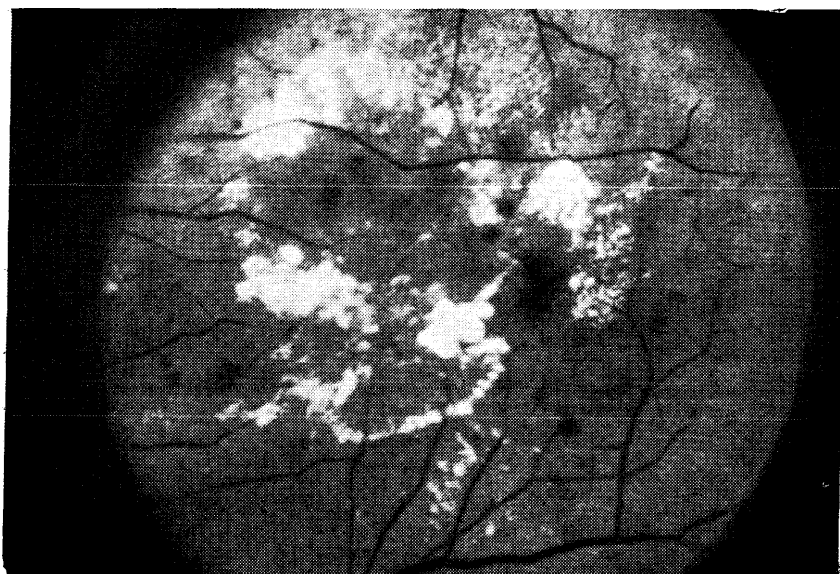


Рис. 10—40. Фотография глазного дна, на которой видны кровоизлияния и экссудаты, характерные для простой ретинопатии при диабете (предоставлено J. Puklin).

Более тяжелой и опасной формой поражения сетчатки является пролиферативная ретинопатия. Она сводится к неоваскуляризации, или образованию новых сосудов (рис. 10—41). Эти сосуды растут из сетчатки (в стекловидное тело) и

склонны к кровоизлияниям, особенно в тех случаях, когда они располагаются вблизи диска зрительного нерва. Это приводит к разрастанию фиброзной ткани, распространяющейся в стекловидное тело. Кровоизлияния в стекловидном теле вначале могут быть мелкими и рассасываться в течение нескольких дней или недель, вызывая лишь частичные и временные нарушения зрения. Однако при массивном кровоизлиянии или сокращении фиброзных пучков, приводящем к отслойке сетчатки, зрение резко теряется. Этот вид ретинопатии встречается преимущественно, но не исключительно при инсулинозависимом диабете, начинающемся в детстве. Так, хотя инсулинозависимый диабет (I тип) встречается только у 15% всех больных диабетом, примерно у 50% больных, обращающихся за лечением по поводу пролиферативной ретинопатии, диабет развивается в возрасте до 20 лет и только у 15% в возрасте после 50 лет [158].

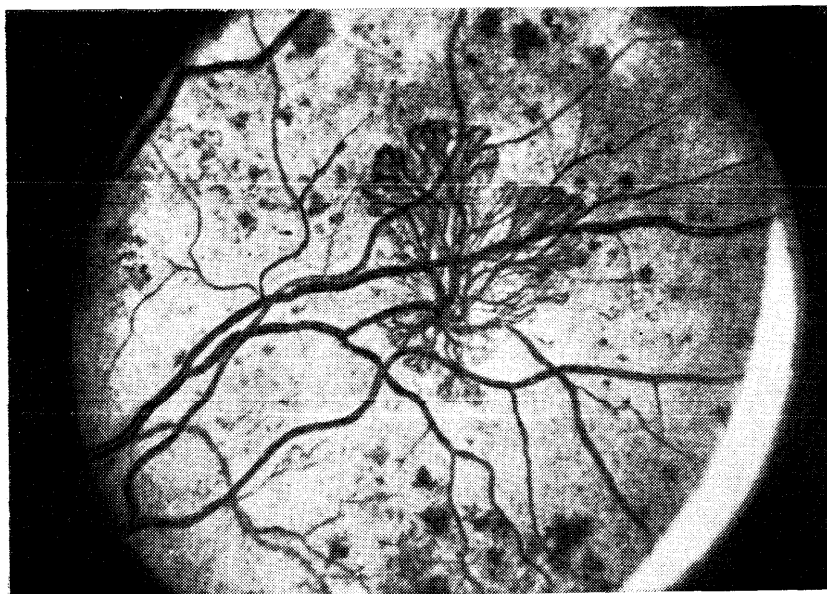
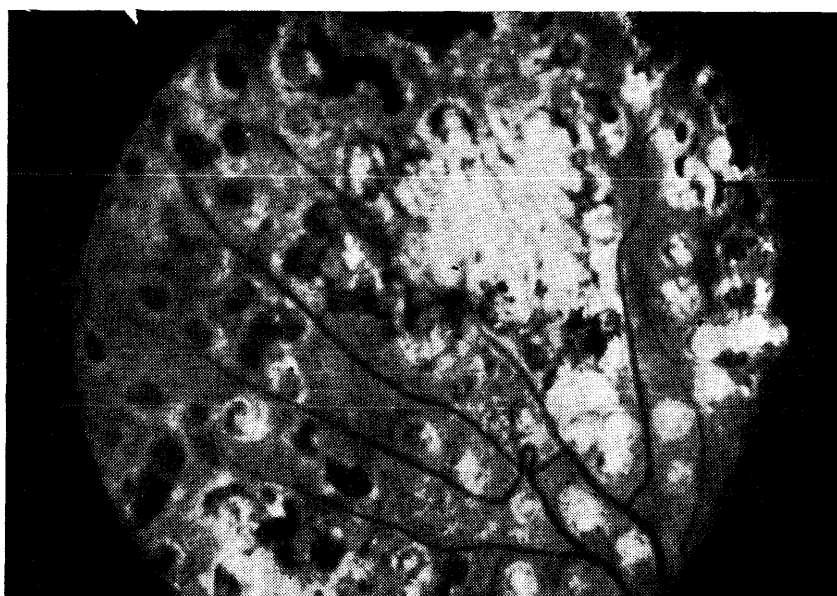


Рис. 10-41. Фотография глазного дна. Видна пролиферативная ретинопатия, характеризующаяся образованием новых сосудов и рубцовой ткани (предоставлено J. Puklin).

С клинической точки зрения, основного внимания требует идентификации больных, которые при отсутствии лечения составляют группу наибольшего риска в отношении потери зрения. Проспективное исследование показало, что кровоизлияния в сетчатке в сочетании с новообразованием сосудов на диске зрительного нерва или независимо от локализации, но достигающие умеренной или выраженной степени, увеличивают частоту резкой потери зрения за 2 года с 3-4 до 25-

35% [159]. Приведенные данные подчеркивают значение флюоресцентной ангиографии для оценки ретинопатии, поскольку эта методика позволяет обнаруживать новые сосуды, часто остающиеся невыявленными при офтальмоскопическом исследовании. Кроме того, с помощью флюоресцентной ангиографии [160] удастся различить фазу более выраженной простой ретинопатии, так называемую препролиферативную ретинопатию. Препролиферативная ретинопатия включает такие нарушения, как крупные, обширные очаги закупорки капилляров (связанные с ватообразными экссудатами) или венозные нарушения в виде расширения капиллярных соединительных сосудов. Эти признаки указывают на ранний переход в пролиферативное состояние.



**Рис. 10-42.** Фотография глазного дна. Видны повреждения, вызванные фотокоагуляционной терапией по поводу диабетической ретинопатии (предоставлено J. Puklin).

Для лечения диабетической ретинопатии чаще всего применяют метод фотокоагуляции [158]. Принцип этого метода заключается в том, что поглощение света пигментированными клетками сетчатки и его превращение в тепло приводят к денатурации белка и терапевтическому ожогу (рис. 10-42). После заживления раны места просачивания жидкости из сосудов герметизируются, участки неоваскуляризации могут облитерировать, а дальнейшая неоваскуляризация приостанавливается, вероятно, из-за снижения кислородных потребностей тканей, питаемых поврежденными сосудами. В качестве источников света применяют ксеноновую дугу или аргоновый лазер. Последний в 2-3 раза эффективнее, чем ксеноно-



вая дуга, повышает температуру эпителия сетчатки и обеспечивает большую безопасность воздействия на такие чувствительные участки, как диск зрительного нерва и области истечения жидкости из пораженных микрососудов вблизи желтого пятна. Положительные эффекты фотокоагуляции при диабетической ретинопатии отчетливо документируются различными данными. В крупном исследовании, проведенном в нескольких центрах, было показано, что у больных с тяжелой пролиферативной ретинопатией, у которых лечению подвергался только один глаз, частота доказанной слепоты нелеченого глаза за период наблюдения в 2 года составила 16,3%, а леченого глаза — только 6,4%; различие составило 61%. Исходя из этих обнадеживающих результатов, в настоящее время рекомендуют проводить фотокоагуляцию в следующих случаях: 1) при умеренной или резко выраженной неоваскуляризации, распространяющейся со зрительного нерва или соседних областей; 2) при нерезко выраженной неоваскуляризации, распространяющейся со зрительного нерва с кровоизлиянием в стекловидное тело; 3) при умеренно выраженной периферической неоваскуляризации с кровоизлиянием в стекловидное тело. Учитывая, что лечение тем более эффективно, чем оно раньше начато, однако не лишено риска, современные исследования направлены на решение вопроса о целесообразности фотокоагуляции у больных с умеренной или препролиферативной простой ретинопатией.

Другим крупным успехом в лечении диабетической ретинопатии явилась разработка операции витрэктомии [158]. Эта операция заключается в удалении стекловидного тела через разрез в плоской части позади хрусталика. Появление в практике инструментов очень малого размера для круговых сечений, которые всасывают стекловидное тело, отрезают его и замещают удаленный объем солевым раствором, позволило производить витрэктомию, не сопровождающуюся осложнениями со стороны роговицы и сетчатки, развивавшихся при прежних операциях. В настоящее время витрэктомию считают показанной больным с массивным кровоизлиянием в стекловидное тело, не рассасывающимся в течение 1 года. Перед витрэктомией производят ультразвуковую эхографию и электроретинографию, чтобы убедиться в отсутствии отслойки сетчатки и ее нормальном функционировании. Результаты операции, имеющиеся на сегодняшний день, свидетельствуют об улучшении зрения в 50–75% случаев.

Поскольку у больного с тяжелой ретинопатией наблюдалась ремиссия после спонтанного инфаркта гипофиза, возникло предположение, что удаление этой железы может привести к

улучшению состояния или предотвращать прогрессирование диабетической ретинопатии. Гипофизэктомия, будь то хирургическая или лучевая (имплантация радиоактивной пилюли или источника тяжелых частиц) или перерезка ножки гипофиза, была особенно распространена в 60-х годах. Обследовали как неоперированных больных (контроль), так и больных, перенесших гипофизэктомию того или иного вида. У некоторых больных с максимальной степенью разрушения гипофиза микроаневризмы, неоваскуляризация-и кровоизлияния были выражены слабее, чем у неоперированных лиц или больных с легко протекающим гипопитуитаризмом, однако острота зрения повышалась незначительно. По сравнению с фотокоагуляцией гипофизэктомия чревата гораздо большими опасностями, а ее положительный эффект гораздо меньше. В связи с этим в настоящее время гипофизэктомию для лечения диабетической ретинопатии практически не применяют.

Остается нерешенным вопрос о зависимости прогрессирования диабетической ретинопатии от уровня глюкозы в крови. Эта проблема подробнее обсуждается в разделе «Патогенез осложнений».

У больных диабетом отмечается предрасположенность к развитию глаукомы. Она может принимать форму узкоугольной вследствие неоваскуляризации радужной оболочки (рубцов радужной оболочки). Кроме того, у больных диабетом, особенно в отсутствие пролиферативной ретинопатии, более распространена первичная открытоугольная глаукома.

Расхожее представление о большем распространении катаракты среди больных диабетом по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием, документировать достаточно трудно. Для больных диабетом характерен особый вид катаракты — «снежная», которая чаще всего встречается у детей или подростков с лабильной формой заболевания. Аналогичные «сахарные катаракты» развиваются у крыс с экспериментально вызванной гипергликемией, а также могут быть воспроизведены *in vitro* при сохранении органной культуры кроличьих хрусталиков в среде с высокой концентрацией глюкозы. Считается, что эти катаракты являются следствием накопления в хрусталике сорбитола (полиол, образующийся из глюкозы), что приводит к увеличению осмоляльности и вторичной имбибиции хрусталика водой [13]. Повышенная активность полиолового пути и осмотическая гипотеза привлекались также для объяснения патогенеза диабетической нейропатии (см. ниже).

## **ПОЧКИ: ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ**

Микроангиопатия, распространяющаяся на почки (диабетическая нефропатия), является основной причиной заболеваемости и смертности среди больных диабетом. У больных ювенильным инсулинозависимым диабетом в возрасте старше 20 лет протеинурия развивается в 70% случаев, а почечная недостаточность обуславливает 40–50% случаев смерти. Как уже отмечалось, гистологические изменения, специфичные для поражения почек при диабете, заключаются в утолщении базальной мембраны и мезангия с накоплением особого материала, в результате чего могут образоваться узелковые отложения, называемые повреждениями Киммельштиля–Вильсона (см. рис. 10–38). Функциональным коррелятом этих морфологических изменений является повышение проницаемости клубочков, приводящее к протеинурии и сменяющееся прогрессирующим снижением клубочковой фильтрации и общей функции почек.

На самых ранних стадиях ювенильного диабета как размеры почек (судя по результатам радиографических исследований), так и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) могут быть увеличены. После начала инсулинотерапии размеры почек и СКФ нормализуются. Наиболее ранним клиническим проявлением почечной патологии является развитие бессимптомной протеинурии. Интересно, что гистологические признаки диабетической нефропатии могут на несколько лет опережать развитие протеинурии, однако обратные соотношения не наблюдаются [161].

У некоторых больных протеинурия прогрессивно нарастает достигая через разные промежутки времени значений, превышающих 3–5 г/сут, что приводит к гипоальбуминемии и отекам т. е. нефротическому синдрому. В классических случаях у больного диабетом с нефротическим синдромом развиваются также гипертония и гиперхолестеринемия. Независимо от того, разовьется нефротический синдром или нет, постоянная протеинурия служит грозным признаком, предвещающим развитие почечной недостаточности в среднем через 5 лет. Если уровень креатинина в сыворотке достигает 80 мг/л (700 мкмоль/л), средняя продолжительность жизни (при условии, что больному не проводят лечения с помощью гемодиализа или трансплантации почки) составляет 6–7 мес. У больных с почечной недостаточностью средний интервал между постановкой диагноза диабета и повышением уровня азота мочевины в крови составляет 12–15 лет, но при ювенильном инсулинозависимом диабете он колеблется от 8 лет до 21

года, а при инсулинонезависимом диабете взрослых—от 2 до 35 лет [162]. После появления азотемия прогрессирует в явную уремию в среднем в течение 3–4 лет.

Диабетическая нефропатия осложняется гипертонией более чем у 70% больных. В большинстве случаев гипертония появляется после развития почечной недостаточности, а не до нее. У больных диабетом часто находят низкие показатели ренина в плазме; это свидетельствует о том, что гипертония не обуславливается повышением активности системы ренин — ангиотензин, а может быть следствием расширения сосудистого объема. Помимо гипертонии и нефротического синдрома, увеличение объема жидкости часто проявляется периодическим отеком легких. Почти во всех этих случаях встречается диабетическая ретинопатия, которая нередко быстро прогрессирует, вероятно, вследствие одновременного развития гипертонии или применения гепарина при лечении гемодиализом. Иногда, однако, может встретиться лишь легко выраженная простая ретинопатия. У больных с почечной недостаточностью часто отмечается и тяжелая нейропатия, причем далеко не всегда у них удается разграничить уремическую нейропатию от диабетической. У больных диабетом даже при умеренно выраженной азотемии (азот мочевины в крови менее 600 мг/л) и отсутствии ацидоза нередко наблюдается гиперкалиемия. Предложено несколько объяснений этого синдрома безацидозной безуремической гиперкалиемии при диабете [66]. У некоторых больных выявляется гипоренинемический гипоальдостеронизм, развивающийся, по видимому, вследствие интерстициального нефрита. Альтернативным объяснением служит сама по себе гипоинсулинемия которая, если учитывать роль исходного уровня инсулина в поддержании нормального гомеостаза калия, могла бы в условиях недостаточной функции почек предрасполагать к накоплению калия в сыворотке [65].

Поскольку больные диабетом особенно восприимчивы ко всем другим заболеваниям почек, которые могут встречаться и у лиц, не страдающих диабетом, у многих из них развиваются гломерулярный нефрит, хронический пиелонефрит и другие заболевания, также иногда являющиеся причиной нефротического синдрома. Часто у больных диабетом наблюдается бессимптомная бактериурия. Некроз почечных сосочков почти никогда не наблюдают у лиц, не страдающих диабетом, а у больных диабетом, хотя и редко, он может встретиться (у 1% больных в последней стадии почечной недостаточности). Не исключено, однако, что во многих случаях некроз сосоч-

ков не диагностируется при жизни, поскольку при аутопсии эта патология обнаруживается в 10% случаев.

Хотя единственной процедурой, дающей уверенность в диагнозе диабетической нефропатии, является биопсия почек, у больных диабетом с тяжелым или терминальным поражением почек необходимость в ней возникает редко. Диагностические мероприятия должны быть направлены на выявление обратимых изменений, например, бактериальной инфекции или обструктивной уропатии, часто осложняющих диабетическую нефропатию. Внутривенную пиелографию следует проводить с большой осторожностью. У больных диабетом, у которых уровень креатинина в сыворотке превышает 40–60 мг/л, внутривенная пиелография или ангиография могут привести к необратимому ухудшению почечной функции и олигурии [163]. У больных с выраженной диабетической нефропатией и уремией часто наблюдается уменьшение потребности в инсулине по сравнению с таковой до развития почечной недостаточности. Однако при тщательном обследовании большого числа больных с этим осложнением было показано, что повышение потребности в инсулине происходит у того же числа лиц, что и снижение потребности в нем; поэтому поверхностное впечатление о том, что выраженная почечная недостаточность способствует снижению потребности в инсулине, доказать невозможно. Вполне вероятно, что в случаях, когда это действительно так, снижение потребности в инсулине определяется анорексией и уменьшением потребления калорий в той же мере, что и утратой разрушающей инсулин функции почек [79].

До развития выраженной уремии лечение заболевания почек у больных диабетом направлено на снижение артериального давления с помощью гипотензивных средств, ликвидацию отеков с помощью диуретиков, ограничение потребления с пищей соли и, по возможности, белка. В конечном счете приходится рассматривать вопрос о необходимости проведения диализа или пересадки почки. Первоначально опыт гемодиализа свидетельствовал о весьма мрачных перспективах в отношении как выживания, так и реабилитации больных. При этом 60–70% больных погибали в течение 1–2 лет, причем у выживших в большом проценте случаев отмечалось ухудшение зрения. Смерть наступала обычно вследствие атеросклеротического поражения сердца или сепсиса. Применение гемодиализа осложняли и механические проблемы, связанные с необходимостью сохранить доступность сосудов. Однако в дальнейшем были получены более обнадеживающие результаты. В настоящее время показатель выживаемости в течение 1 года

после гемодиализа или трансплантации почки превышает 70% [164]. Кроме того, осложнения со стороны зрения удалось ограничить 10–15% больных. Таким образом, диабет даже при тяжелой ретинопатии несомненно не является противопоказанием к проведению гемодиализа или пересадке почки. Пока не установлено, какой из этих методов обладает преимуществами и при какой степени нарушения функции почек (например, при какой концентрации креатинина в сыворотке или скорости его клиренса) следует начинать гемодиализ. Что касается выбора метода лечения, то необходимо помнить, что при пересадке больным диабетом здоровой почки в ней через 2–4 года появляются гистологические изменения, соответствующие поражению сосудов при диабете [165].

Зависимость диабетической нефропатии от мероприятий по нормализации уровня сахара в крови при диабете обсуждается в разделе «Патогенез осложнений диабета».

## **НЕРВНАЯ СИСТЕМА: ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ**

Поражения нервной системы при диабете могут приобретать форму клинических синдромов вследствие процессов, специфичных для диабета (например, симметричная дистальная полинейропатия), или в результате ускорения развития атеросклероза, приводящего к инфаркту спинного или головного мозга с появлением очаговой неврологической симптоматики (например, параплегии). Синдромы, обусловленные нарушением функции соматических или автономных нервов, носят собирательное название диабетической нейропатии. Истинная распространенность нейропатии у больных диабетом неизвестна и в определенной мере зависит от диагностических критериев. Например, при лабораторном исследовании скорости проведения возбуждения по нервам нарушение их функции было найдено у 71% больных диабетом, не подвергавшихся специальному отбору [166]. Распространенность клинически выраженной нейропатии намного меньшая, причем она не представляет собой потенциальной угрозы для жизни, что характерно для поражения почек при диабете. Тем не менее нейропатия может причинять тяжелые страдания, являясь причиной болей, мышечной слабости или нарушения функций кишечника и мочевого пузыря. Кроме того, она может лежать в основе повторной травматизации голеней и стоп (вследствие утраты чувствительности), что приводит к появлению незаживающих язв, требующих в конце концов ампутации конечности.

Разнообразные формы нейропатии можно объединить в три основные категории (табл. 10–14) в зависимости от того, имеется симметричное множественное поражение периферических нервов (симметричная периферическая полинейропатия), поражение одного или нескольких конкретных нервных стволов (монойропатия или сложная монойропатия) или поражение автономной нервной системы (автономная нейропатия). Эти синдромы отличаются друг от друга клиническими проявлениями, гистологическими изменениями и прогнозом. Общим характерным для всех форм диабетической нейропатии феноменом является повышение содержания белка в спинномозговой жидкости. На самом деле, увеличение количества белка в спинномозговой жидкости может быть обнаружено у больных диабетом и в отсутствие клинически выраженной нейропатии.

### **Таблица 10–14. Клиническая классификация диабетической нейропатии**

Симметричная периферическая полинейропатия	Монойропатия
Изолированная или множественная	
Краниальная или дистальная	Автономная нейропатия

### **Симметричная периферическая полинейропатия**

Эта наиболее часто встречающаяся форма диабетической нейропатии характеризуется развитием симметричной потери чувствительности, наиболее выраженной в дистальных отделах нижних конечностей. Реже наблюдается выпадение и моторной функции, а также вовлечение в процесс верхних конечностей. Симптомы данного осложнения часто появляются незаметно, при этом развиваются ощущения онемения, покалывания и позднее парестезии, чувство жжения и острые стреляющие боли. Боли особенно усиливаются по ночам. Несмотря на чувство онемения, больные часто жалуются и на гиперестезию, в силу которой даже легкое прикосновение к телу постельного белья может вызвать резкое ощущение жжения. При физическом обследовании наиболее рано выявляются потеря вибрационной чувствительности и отсутствие пяточного рефлекса. В конце концов при распространении процесса на весь нервный ствол может наступить потеря всех видов чувствительности: тактильной, болевой, позиционной.

При выраженной потере чувствительности вследствие полинейропатии могут развиваться вторичные изменения из-за повторных неощущаемых травм стопы. В области образования костной мозоли могут возникать нейропатические язвы, часто пенетрирующие на большую глубину. Наблюдалось также образование суставов Шарко (нейропатическая артропатия). Характерными находками являются безболезненные припухлости и деформации стоп в сочетании с «неустойчивостью» суставов и рентгенологическими признаками разрушения суставных поверхностей и деминерализацией костей. Нейропатия играет роль и в развитии инвалидности, обусловленной поражением периферических сосудов (см. ниже) вследствие большей вероятности повторной травматизации стопы у больных с утратой чувствительности (например, ожоги кожи из-за применения чрезмерно горячей воды для купания; попадание инфекции из-за ходьбы по острым предметам).

Патогенез нейропатии (как и другие осложнения диабета), особенно в отношении инсулинзависимых изменений содержания полиолов в нервах, подробнее обсуждается ниже [155]. Как уже отмечалось, гистологические изменения заключаются в сегментарной демиелинизации на фоне интактных *vasa nervorum*. Интересно, что субклиническая полинейропатия в виде снижения нервной проводимости у больных диабетом I типа может существовать уже в момент установления диагноза; после начала инсулинотерапии нервная проводимость нормализуется [167]. Однако эффект инсулина в отношении клинически выраженной нейропатии не установлен. Таким образом, нейропатию лечат только симптоматически с помощью анальгетиков. Хотя в прошлом рекомендовали применять высокие дозы тиамина и фенитоина (дилантин), стабильно положительные эффекты всех этих веществ не доказаны.

## **Мононейропатия**

Поражение нервной системы может ограничиваться одиночным клинически идентифицируемым нервным стволом или несколькими отдельными нервными стволами. В последнем случае используют термин «сложная мононейропатия». Чаще всего поражаемыми периферическими нервами являются бедренный, запирательный и седалищный, а также срединный и локтевой. Место повреждения соответствует точкам наружного давления на нерв или прохождения его в узких каналах (например, для срединного нерва – запястный канал). Повреждение начинается остро и проявляется слабостью, боля-



ми и атрофией мышц. Распределение мышечной слабости соответствует ходу пораженного нервного ствола (например, опущение кисти при поражении локтевого нерва). Диабетическая амиотрофия представляет собой синдром поражения тазового или реже плечевого пояса, при котором наблюдают резкую слабость, атрофию, фасцикуляции и боли, но клинически явная потеря чувствительности отсутствует.

Мононейропатия может также принимать форму изолированных или множественных параличей черепных нервов. Чаще всего поражаются III, VI и IV пары нервов (в порядке уменьшения частоты).

В отличие от демиелинизации, наблюдаемой при симметричной периферической нейропатии, мононейропатии имеют, по-видимому, сосудистое происхождение [155, 168]. Попытки «улучшить» компенсацию гликемии не влияют на течение этих поражений. Тем не менее прогноз обычно благоприятный; восстановление функций и исчезновение болей наступают через 6–18 мес.

## **Автономная нейропатия**

Нарушения автономной нервной системы часто встречаются при длительном течении диабета, особенно у больных с периферической полинейропатией. Следствием этой патологии является нарушение регуляции артериального давления и расстройство мочеполовых и желудочно-кишечных функций. Ортостатическая гипотензия отражает потерю вазомоторного тонуса при переходе больного из горизонтального положения в вертикальное, равно как и отсутствие стимуляции высвобождения ренина в плазму [169]. Другим частым признаком является сниженная потливость нижних конечностей в сочетании с усиленной потливостью верхней половины тела.

Дисфункция мочеполовой системы приобретает форму импотенции (почти у 40–50% больных диабетом) [170], ретроградной эякуляции (отражающей слабость внутреннего пузырного сфинктера), недержания мочи и неполного опорожнения мочевого пузыря. В результате мочевой пузырь расширяется и становится атоничным, что может играть роль в развитии хронических инфекций мочевого тракта.

Желудочно-кишечные расстройства проявляются субклиническими или клиническими нарушениями моторики. Часто нарушается перистальтика пищевода, что сопровождается задержкой времени опустошения и отсутствием (или недостаточностью) его первичных сокращений. Очень часто замедляется также опорожнение желудка. Иногда эти осложнения мо-

гут явиться причиной задержки больших объемов жидкости в расширенном желудке (*gastroparesis diabeticorum*). Столь же часто наблюдается аналогичное расширение желчного пузыря. Обычно эти нарушения протекают бессимптомно, но могут обуславливать тошноту, рвоту и дисфагию. Применение холинергического агента метоклопрамида может ослаблять эти симптомы [171]. Нарушения моторики затрагивают также тонкий и толстый кишечник, но обычно активность этих отделов повышается, что приводит к диарее. Для последней характерны обострения в ночное время. Она может сопровождаться недержанием кала. Кишечный стаз способствует развитию у некоторых больных патологической бактериальной флоры в верхней части тощей кишки, причем могут появиться признаки, напоминающие синдром «слепой петли». В сочетании с диабетической диареей часто наблюдается стеаторея, но в большинстве случаев внешнесекреторная функция поджелудочной железы не изменяется, а гистологическая картина слизистой оболочки, как и мышечного и сосудистого аппарата кишечника, также не обнаруживает изменений. Поскольку диабетическая диарея обычно сопровождается нарушением всасывания, могут оказаться полезными витаминные добавки. Применения панкреатических ферментов, как правило, не требуется. У некоторых больных ослабления диареи и улучшения всасывания можно добиться с помощью введения невсасывающихся антибиотиков.

У некоторых больных с комбинированной периферической и автономной нейропатией может наблюдаться заметная потеря массы тела. Этот синдром, называемый диабетической нейропатической кахексией, обычно ограничивается самопроизвольно, но может вызвать подозрение на злокачественную опухоль. Как правило, симптомы спонтанно ослабевают и через 6–18 мес может начаться увеличение массы тела [172].

## **ПОРАЖЕНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

У больных диабетом атероматозные поражения коронарных артерий встречаются чаще и в более молодом возрасте по сравнению с общей популяцией [173]. Проспективные популяционные исследования обнаружили превышение показателей летальности, связанной с «внезапной смертью» и инфарктом миокарда [174]. Повышенный риск развития инфаркта миокарда особенно характерен для больных диабетом молодых женщин (в возрасте до 40 лет), которые утрачивают «защиту» от коронарных поражений, присущую индивидуумам женского

пола в норме. Риск смертельного исхода в связи с инфарктом миокарда у больных диабетом также выше, чем у лиц, не страдающих диабетом. Предполагается, что в момент инфаркта загрудинные боли у больных диабетом менее часты и менее интенсивны, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием. Однако объективные данные, которые могли бы подтвердить большую распространенность среди больных диабетом «немых» инфарктов миокарда, отсутствуют.

Факторы, обуславливающие ускорение развития атеросклероза у больных диабетом, выяснены не полностью. У них чаще встречается гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия [134, 135]. Механизм, с помощью которого недостаточность инсулина приводит к повышению уровня холестерина и триглицеридов в плазме, рассматривался выше (см. раздел «Патофизиология»). Однако прогностическое значение гиперлипидемии в отношении поражений коронарных артерий варьирует [174]. Современные теории в отношении патогенеза атеросклероза придают большое значение слипанию и агрегации тромбоцитов на участках повреждения эндотелия. У больных диабетом наблюдались нарушения функций тромбоцитов (повышение адгезивности и чувствительности к агрегирующим агентам), что может играть роль в ускорении атерогенеза [175]. Независимо от конкретного механизма поражения коронарных сосудов существенное увеличение риска их развития определяет целесообразность ограничения содержания холестерина в диете больных диабетом.

## **ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ: «ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА»**

Вторым после коронарных артерий основным местом клинического проявления атеросклероза у больных диабетом являются сосуды нижних конечностей. Сосудистые нарушения в голени и/или стопе обуславливают главным образом следующие синдромы: перемежающаяся хромота, изъязвление стоп и гангрена. Последняя у больных диабетом встречается в 50 раз чаще, чем у лиц, не страдающих диабетом. Поражение периферических сосудов может приводить к появлению перемежающейся хромоты, а в более тяжелых случаях – болей в покое и некрозов. У больных диабетом чаще облитерируют более мелкие (большеберцовые и коленные) артерии, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием (у которых патологический процесс чаще затрагивает подвздошные и бедренные артерии), причем пораженные сегменты сосудов часто имеют

и большую протяженность, что создает трудности для реконструктивных операций [176].

Изъязвление стоп развивается вследствие ишемии, периферической полинейропатии или чаще сочетания обеих причин. Язвы могут обуславливать развитие гангрены и/или инфекции. В инфицированных некротических массах при рентгеноскопии могут обнаруживаться признаки газа. Они не обязательно указывают на присутствие клостридий и могут определяться присутствием *E. coli*, анаэробного стрептококка или бактериоидной инфекции. Лечение септического некроза сводится к соблюдению постельного режима и введению массивных доз антибиотиков широкого спектра действия. При неэффективности этих мер может развиваться приводящая к смерти генерализованная септицемия, что определяет необходимость ампутации конечности. Основным принципом, которым следует руководствоваться при ампутации, заключается в максимально возможном сохранении конечности с обеспечением заживления культи.

Гангренозные поражения и язвы в основном развиваются вследствие случайных и остающихся незамеченными (из-за нейропатии) травм. В связи с этим строжайший уход за ногами и максимальное оберегание их от травм являются важнейшей стороной повседневного поведения больного диабетом. Принципы ухода за ногами, которые должны соблюдаться больными диабетом, заключаются в следующем: 1) ежедневно осматривать стопы на предмет выявления изъязвлений, изменения цвета и появлений трещин на мозолях; 2) отказаться от ношения неподходящей обуви, которая может оказывать давление или вызывать потертости; 3) никогда не ходить босиком; 4) ежедневно пользоваться кожными кремами для профилактики появления или уменьшения уже появившихся мозолей; 5) аккуратно стричь ногти на ногах (исключить возможность врастания ногтей) и при необходимости (например, при нарушенном зрении) прибегать к услугам специалистов по педикюру. Главный принцип, которому должен следовать врач, сводится к обязательному обследованию ног больного при каждом посещении его.

## **КОЖА**

Кожные изменения у больных диабетом могут быть связаны с поражением крупных или мелких сосудов, метаболическими нарушениями (например, гипертриглицеридемией) и инфекцией [177].

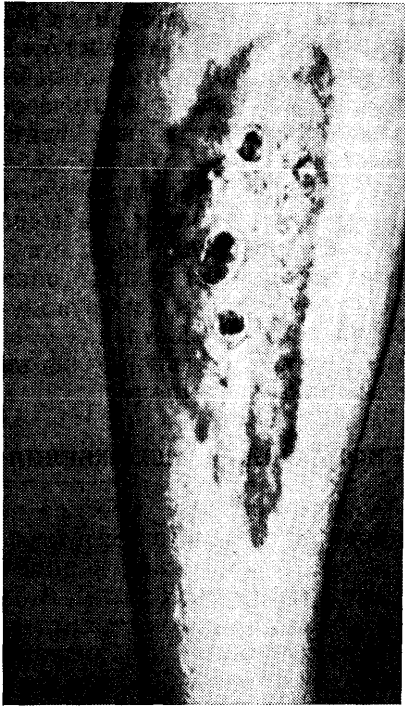


Рис. 10—43. Диабетический липоидный некробиоз. Повреждение проявляется бляшкоподобными пятнами в претибиальной области с блестящей атрофичной поверхностью, центром красно-коричневого цвета, постепенно приобретающим желтый цвет, телеангиэктазией сосудов и участками изъязвлений, покрытыми коркой (предоставлено I. Braverman).

Нечастым, но очень характерным повреждением является диабетический липоидный некробиоз, проявляющийся четко очерченными бляшками с эритематозными краями и красно-коричневым блестящим центром, желтеющим по мере отложения липидов (в том числе каротина) (рис. 10—43). В центральной части повреждения нередко наблюдаются покрытые корочкой изъязвления и расширенные кровеносные сосуды. Размеры бляшек варьируют от 0,5 до 15 см; они часто выглядят плоскими эритематозными медленно расширяющимися пятнами. Более чем в 90% случаев эти повреждения локализуются на голени (в претибиальной области). У женщин они встречаются в 3 раза чаще, чем у мужчин. Гистопатологические изменения, сопровождающие диабетический липоидный некробиоз, характеризуются микроангиопатией, наблюдающейся и в других тканях. При этом отмечается вторичный некроз коллагена. У некоторых больных кожные изменения опережают клинические проявления диабета, причем в редких случаях не удается выявить даже нарушения глюкозотолерантности.

Диабетическая дермопатия проявляется крупными, атрофичными, гиперпигментированными шелушащимися пятнами, ко-

торые начинаются с появления красно-коричневых папул. Эти повреждения почти всегда локализуются в претиббиальной области. Неизвестно, являются ли они следствием микроангиопатии.

У больных диабетом с выраженной гипертриглицеридемией могут встречаться ксантоматозные высыпания. Эти повреждения неотличимы от наблюдаемых при семейных или первичных гипертриглицеридемических состояниях и проявляются красно-желтыми папулами с эритематозным основанием, локализующимися главным образом в области локтевых суставов, на ягодицах и задних поверхностях бедер. У больных диабетом при этом нарушения обмена веществ обычно почти не компенсированы (выраженная гипергликемия и исхудание), а дополнительным проявлением имеющейся у них гипертриглицеридемии служит липемия сосудов сетчатки. Повышение уровня холестерина в плазме при нормальной концентрации триглицеридов (т. е. увеличение содержания липопротеинов очень низкой плотности) не вызывает ксантоматозных высыпаний.

## **ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**

Больные диабетом особенно подвержены различного рода инфекционным заболеваниям и не потому, что они чаще заражаются, а потому, что их организм хуже борется с попавшей инфекцией, чем организм здоровых людей. Например, у большинства здоровых лиц периодически могут появляться фурункулы, но они обычно не прогрессируют до карбункулов или диссеминированного фурункулеза, тогда как у больных диабетом такая динамика является правилом. Бессимптомная бактериурия у больных диабетом встречается не чаще, чем у лиц контрольных групп, независимо от того, исследуют госпитализированных больных или наблюдаемых в амбулаторных условиях пациентов, но наиболее быстро прогрессирующая стадия пиелонефрита – некротизирующий папиллит – обнаруживается почти только у больных диабетом и лиц с obstructивными поражениями мочевого тракта. У больных диабетом бактериемия является более частым осложнением инфекций мочевого тракта, чем у лиц, не страдающих диабетом.

При диабете инфекция относительно непатогенными организмами может принимать прогрессирующие и угрожающие формы течения. Например, *E. coli* может вызвать картину газовой гангрены. У больных диабетом быстрее прогрессирует туберкулез, причем на течение туберкулезной инфекции слабо влияет лечение диабета, по крайней мере профилактика

кетацидоза. Несмотря на компенсацию диабета под влиянием противотуберкулезного лечения, прогноз туберкулеза при диабете менее благоприятен, чем в его отсутствие.

Грибы-сапрофиты из отряда Mucorales у больных диабетом могут вызывать прогрессирующий и обычно приводящий к смерти мукормикоз. Как правило, процесс начинается с околоносовых пазух и распространяется на глазницу и полость черепа, вызывая неврологические нарушения и в конце концов смерть. Вначале появляются гнойные выделения из полости носа и гангрена слизистой оболочки носа; позднее выявляется односторонняя офтальмоплегия и экзофтальм, свидетельствующие о поражении глазницы. Примерно у 1/3 больных обнаруживается гематогенное вовлечение в процесс сердца, почек и других органов. Грибы могут поражать и легочную ткань (куда они попадают обычно с воздухом) или, кожу. Грибковую инфекцию иногда можно ликвидировать с помощью амфотерицина В и тщательной компенсации диабета [178].

Что касается механизмов, обуславливающих более тяжелое течение инфекционных процессов при диабете, то в настоящее время отсутствуют данные, указывающие на нарушение образования антител; однако нарушается мобилизация воспалительных клеток, а у больных с диабетическим кетацидозом отчетливо нарушается и фагоцитарная функция лейкоцитов [179]. Даже в отсутствие кетоза при диабете выявляются признаки нарушения фагоцитоза и активности клеток-киллеров. Причины таких нарушений неизвестны. Гипертонические растворы *in vitro* препятствуют фагоцитозу, но степень требующейся для этого гиперосмоляльности настолько велика (около 400 мосмоль, или 7000 мг/л глюкозы), что этим фактором обычно можно пренебречь. Определенную роль несомненно играют ацидоз и дегидратация. Все эти наблюдения оправдывают вывод о том, что прогрессирование инфекции можно, вероятно, ограничить путем тщательной компенсации диабета.

## **ПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА**

Один из наиболее важных и нерешенных вопросов диабетологии касается патогенеза хронических микрососудистых и неврологических осложнений [180]. Вообще говоря, существует два главных представления в этой области. Одно из них исходит из того, что микроангиопатиями нейропатия являются следствием гипергликемии и/или других метаболических нарушений, обусловленных недостаточностью инсулина

(«метаболическая» гипотеза [181]). Согласно второму представлению, эти повреждения генетически обусловлены, возникают независимо от гипергликемии или недостаточности инсулина и в действительности могут опережать любые метаболические сдвиги («генетическая» гипотеза) [182]. Эта проблема имеет не только теоретическое значение, поскольку она тесно связана с вопросами лечения диабета. Сторонники «метаболической» гипотезы обычно считают, что нормализация уровня глюкозы в крови должна предотвратить или свести к минимуму осложнения диабета и поэтому ратуют за «жесткий контроль» инсулинозависимого диабета. В противоположность этому сторонники «генетической» гипотезы пропагандируют «свободный контроль», поскольку (по их представлениям) степень гипергликемии не влияет на развитие осложнений. Указанные разногласия сохраняются и по сей день, когда накоплено много данных, свидетельствующих в пользу как той, так и иной точки зрения. Для решения этой проблемы исследователи используют различные подходы, включающие биопсию тканей, изучение метаболизма в пораженных тканях и оценку влияния лечения на развитие осложнений (табл. 10–15).

Таблица 10–15. Данные, подтверждающие две основные теории патогенеза осложнений диабета

Метод исследования	«Метаболическая» гипотеза	«Генетическая» гипотеза
Изучение биоптатов	Отсутствие изменений в клубочках в первые 2 года заболевания диабетом Сосудистые изменения в интактных почках, пересаженных больным диабетом Гломерулопатия при вторичном диабете	Утолщение базальной мембраны у лиц с пре-диабетом Повреждения в трансплантированной почке могут быть неспецифическими Гломерулопатии при вторичном диабете развиваются редко
Изучение обмена веществ	Повышенное содержание глюкозы в базальной мембране клубочков Повышение уровня гликозилированного гемоглобина Повыше-	Нормальное содержание глюкозы в базальной мембране клубочков Причинно-следственная связь между метаболическими нару-



Метод исследования	«Метаболическая» гипотеза	«Генетическая» гипотеза
--------------------	---------------------------	-------------------------

ние уровня сорбитола в нервной ткани Снижение содержания миоинозитола в нервной ткани

шениями и функциональными и гистологическими нарушениями в пораженных тканях не установлена

Эффект лечения

Меньшая выраженность ретинопатии у больных, получающих небольшие дозы инсулина Предотвращение ретинопатии у леченных инсулином собак, больных диабетом Регрессия клубочковых повреждений у крыс после трансплантации островков

Данные клинических исследований недостаточно отчетливы Сосудистые повреждения у животных, больных диабетом, могут быть несравнимыми с таковыми у человека

## ИССЛЕДОВАНИЕ БИПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА

Как уже отмечалось, у больных диабетом утолщается базальная мембрана в коже и мышцах, а также в органах, в которых проявляются осложнения диабета – почечных клубочках и сетчатке (см. рис. 10–38). Доступность мышечной ткани для игольчатой биопсии позволила исследовать базальную мембрану капилляров у здоровых людей, у лиц, предрасположенных к заболеванию диабетом, но имеющих нормальную толерантность к глюкозе, и у больных диабетом при различной продолжительности явной гипергликемии. С помощью такого подхода Sipperstein и соавт. [183] обнаружили электронно-микроскопические признаки утолщения базальной мембраны у потомства обоих больных диабетом родителей (т. е. у лиц с предиабетом), хотя у обследуемых не было выявлено нарушений глюкозотолерантности. В отличие от этого Williamson и соавт. [184] показали, что утолщение базальной мембраны капилляров в мышцах у лиц с явным диабетом зависит от продолжительности гипергликемии. Кроме того, при исследовании пары однояйцевых близнецов, дискордантных по диабету, базальная мембрана оказалась утолщен-

ной у больного близнеца, но не была изменена у здорового [152]. Результаты обследования индейцев Пима также свидетельствуют в пользу той точки зрения, что утолщение базальной мембраны мышечных капилляров появляется после развития явного диабета, а не опережает его [185].

Хорошо известно, что независимо от состояния базальной мембраны мышечных капилляров клинические признаки поражения капилляров сетчатки и почечных клубочков зависят от длительности течения диабета. Изучение биоптатов показало также, что гистологические изменения в почках отсутствуют в течение не менее 2 лет после развития инсулинзависимого диабета [153, 161]. Важные данные в пользу «метаболической» гипотезы получены и при обследовании больных вторичным диабетом (хронический панкреатит), а также больных первичным диабетом, которым была пересажена почка здорового донора. У больных хроническим панкреатитом и вторичным диабетом наблюдали узелковый и диффузный гломерулосклероз [186], а в здоровых почках, трансплантированных больным диабетом, гиалиноз артериол развивается чаще, чем в почках, трансплантированных лицам, не страдающим диабетом [165]. Аргументы, выдвигаемые против этих наблюдений, заключаются в том, что гломерулопатия при вторичном диабете встречается достаточно редко, чтобы ее можно было уподоблять той, которая сопровождает первичный диабет [187], и что гиалиноз артериол в трансплантированных почках не идентичен диабетическому гломерулосклерозу.

## **ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА**

Вторым подходом к решению вопроса о патогенезе осложнений диабета является изучение метаболизма в пораженных тканях (базальной мембране, периферических нервах). Такие исследования направлены на поиски метаболического звена, связывающего инсулиновую недостаточность и/или гипергликемию с осложнениями диабета [188]. Weisswenger и Spiro [189] сообщили о большем содержании оксипролина и оксипролина, а также глюкозы и галактозы в базальной мембране капилляров у больных диабетом (аутопсийный материал) по сравнению с таковым у лиц, не страдающих этим заболеванием. Поскольку повышенное содержание глюкозы в гликопротеинах может изменять их форму и ха-

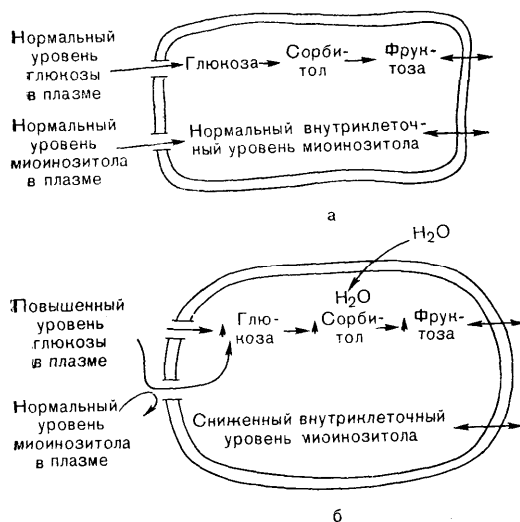


Рис. 10—44. Схематическое изображение предполагаемого механизма, с помощью которого гипергкемия приводит к развитию диабетической нейропатии. а — шванновская клетка при нормальном уровне глюкозы и миоинозитола в плазме: б — то же при гипергкемии, которая обуславливает высокий уровень глюкозы в клетке, в силу чего накапливаются сорбитол и фруктоза. В ответ на осмотический эффект накопления сорбитола в клетку поступает вода, что приводит к ее набуханию. Показано также предполагаемое конкурентное ингибирование (гипергкемией) транспорта миоинозитола в шванновскую клетку, что приводит к ее обеднению миоинозитолом (по Clements R. C. «Гг., Diabetes, 1979, 28, 604).

рактир упаковки, было выдвинуто предположение, согласно которому избыточное отложение глюкозы может также изменять проницаемость мембраны и играть роль в патогенезе протеинурии. Кроме того, известно, что отложение глюкозы в базальной мембране не зависит от инсулина, в силу чего можно было бы ожидать, что оно увеличивается по мере повышения уровня глюкозы в крови. Несмотря на привлекательность таких представлений, в ряде последующих работ не удалось подтвердить факт увеличения содержания глюкозы или оксигенина в базальной мембране почечных клубочков у больных диабетом [153]. Причина такого расхождения результатов неясна.

Изучали также химический состав и синтез миелина в ткани периферических нервов у животных с экспериментально вызванным диабетом. Gabby и соавт. [13] обнаружили повышенное содержание сорбитола в нервной ткани крыс с диабетом. Сорбитол представляет собой полигидроксилированный спирт (полиол), образующийся из глюкозы под действием фермента альдозоредуктазы (см. выше раздел «Углеводный

обмен»). Этот фермент присутствует в нервной ткани и его активность не зависит от инсулина и не насыщается при повышенной концентрации глюкозы в крови. Осмотическая теория, предложенная Gabbaу и соавт., заключается в том, что накопление сорбитола приводит к набуханию леммоцитов, в силу чего клетки погибают и демиелинизируются (рис. 10–44). Эту гипотезу подтверждают данные, свидетельствующие о снижении содержания сорбитола в нервной ткани под действием инсулинотерапии, а также о том, что ингибиторы альдозоредуктазы могут предупреждать накопление полиолов, как и замедление нервной проводимости у крыс, которым скармливают галактозу.

Однако предположение о набухании леммоцитов не нашло подтверждения при изучении содержания воды в цитоплазматических элементах нервной ткани [155].

В отличие от сорбитола, количество которого увеличилось, содержание миоинозитола (полиоловое производное циклогексана) у крыс с экспериментальным диабетом снижалось (см. рис. 10–44). Потенциальное значение этих данных определяется тем, что восстановление содержания миоинозитола путем его добавления к диете восстанавливало скорость проведения возбуждения по нервам у животных с тяжелым диабетом до нормы [190]. Однако при легкой форме диабета у животных содержание миоинозитола в нервах оставалось нормальным, а его добавка к корму не улучшала нервной проводимости. Кроме того, ограниченные данные в отношении человека не подтверждают ни уменьшения содержания миоинозитола в нервной ткани (материал аутопсии), ни закономерного клинического эффекта миоинозитола, получаемого с продуктами питания больными с нейропатией [155]. Интересно, что данные о повышении тканевого уровня миоинозитола привлекались для объяснения патогенеза и уремической нейропатии.

При диабете в нервах отмечались также изменения в содержании и синтезе миелина. Хотя химический состав миелина остается неизменным, его общее количество у животных с экспериментальным диабетом снижено. Кроме того, уменьшается и включение лейцина в белки миелина, причем при добавлении инсулина *in vitro* оно увеличивается [191].

К патогенезу осложнений диабета может иметь отношение и тот факт, что у больных диабетом увеличивается количество гликозилированного гемоглобина (см. выше) [147]. Гликозилированные гемоглобины (гемоглобины  $A_{1a}$ ,  $A_{1b}$  и  $A_{1c}$ ) представляют собой отрицательно заряженные минорные ком-

поненты гемоглобина. Они отличаются от гемоглобина А присутствием глюкозы или глюкозофосфата, присоединенных к валину на аминоконце  $\beta$ -цепи так, что появляется основание Шиффа, которое подвергается перегруппировке Амадори с образованием более стабильной кетоаминной связи (Рис. 10–45). Реакция конденсации глюкозы с остатком валина протекает без участия ферментов и зависит от окружающей концентрации глюкозы. Так, при недостаточно компенсированном диабете общее содержание гемоглобина  $A_1$  превышает 12%, тогда как у здоровых лиц и у больных диабетом с менее выраженной гипергликемией его уровень обычно не достигает 6% [148, 149].. Особого упоминания заслуживают данные, свидетельствующие о том, что гликозилирование гемоглобина не ограничивается аминоконцом  $\beta$ -цепи, а захватывает и эпсилон-аминогруппу нескольких лизиновых остатков как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -цепи [149]. Кроме того, лизиновые остатки в кристаллике при инкубации его с повышенными концентрациями глюкозы или глюкозо-6-фосфата также подвергаются, неферментативному гликозилированию [192a]. Таким образом, относительная неспецифичность мест гликозилирования позволяет предположить существование более общего феномена, который заключается в том, что гипергликемия обуславливает постсинте-

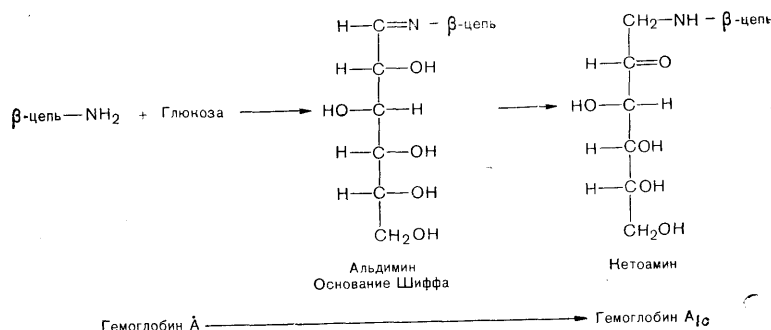


Рис. 10–45. Химические реакции, приводящие к неферментативному превращению гемоглобина А (HbA) в гликозилированный HbA<sub>1c</sub>. В первой реакции аминоконцевая (валин) аминогруппа  $\beta$ -цепи HbA конденсируется с глюкозой, образуя основание Шиффа. Затем оно подвергается перегруппировке Амадори с образованием более стабильного кетоаминного соединения HbA<sub>1c</sub>. тическую модификацию различных белков, включающих, возможно, белки базальной мембраны и миелина периферических нервов.

Против этих многочисленных данных, свидетельствующих о химических изменениях в инсулиннезависимых тканях, говорит отсутствие прямых доказательств причинно-следственной

связи между этими нарушениями и развитием микроангиопатии или нейропатии [182].

Еще одним метаболическим механизмом, с помощью которого дефицит инсулина мог бы обуславливать развитие осложнений диабета, является нарушение секреции гормона роста. У больных при недостаточной компенсации диабета в покое и даже при средней степени компенсации при физической нагрузке наблюдается гиперсекреция гормона роста. При нормализации гомеостаза глюкозы с помощью инсулина эти изменения исчезают [130]. Merimee [192b] обнаружил, что у карликов с дефицитом гормона роста и сосуществующим диабетом не развивается ни микроангиопатия, ни нейропатия, несмотря на гипергликемию. Учитывая, однако, этиологическую гетерогенность диабета [110–112], неясно, сам ли по себе дефицит гормона роста или какие-либо другие генетические факторы оказывают у больных диабетом карликов защитное действие в отношении хронических осложнений этого заболевания.

## **ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ**

Главный вывод из «метаболической» гипотезы заключается в том, что лечение диабета, приводящее к нормализации содержания глюкозы в крови, должно предотвращать сосудистые и неврологические осложнения. К сожалению, данные, полученные при обследовании больных диабетом, недостаточно четки. Обзор ретроспективных исследований зависимости между «контролем» гликемии и осложнениями диабета не сумел выявить четкого положительного эффекта «жесткого контроля» [193]. Более позднее проспективное исследование, имеющее целью показать положительный эффект дробных инъекций суточной дозы инсулина в отношении профилактики ретинопатии, не успело завершиться, как уже было подвергнуто критике со стороны других исследователей [194].

Однако невозможность обнаружить постоянный положительный эффект «жесткого контроля» гликемии в отношении профилактики осложнений диабета еще не обязательно говорит против существования причинно-следственной связи между гипергликемией и этими осложнениями. В настоящее время известно, что уровень глюкозы в плазме здоровых лиц крайне жестко регулируемый параметр, колебания которого в течение суток редко выходят за пределы 700–1200 мг/л [195]. В то же время даже в самых лучших условиях обычное или даже дробное введение инсулина не снижает среднюю суточную концентрацию глюкозы в плазме или ее колебания до

нормальных значений [196, 197]. В связи с этим невозможность предупредить развитие осложнений при диабете может отражать неадекватность принятого в настоящее время лечения, а не неотвратимость прогрессирования генетически обусловленных нарушений в кровеносных сосудах и нервах.

При изучении влияния инсулинотерапии на осложнения у экспериментальных животных с диабетом получают более постоянные результаты, но соответствие этих осложнений микроангиопатии и нейропатии у человека не доказано. У собак с аллоксановым диабетом инсулинотерапия уменьшает частоту ретинопатии [198]. Кроме того, поражения почечных клубочков у крыс со стрептозотоциновым диабетом подвергаются обратному развитию после трансплантации островковых клеток [199]. Однако исходные изменения (до трансплантации) заключаются главным образом в отложении иммуноглобулинов, а не в специфическом утолщении базальной мембраны, наблюдаемом при диабетической нефропатии у человека. После инсулинотерапии у животных с диабетом улучшается и нервная проводимость [155]. Однако поскольку у таких животных отсутствуют неврологические нарушения, сравнимые с диабетической полинейропатией у человека, значение этих данных остается неясным.

## **РЕЗЮМЕ**

Подводя итог, можно считать, что микрососудистые изменения в сетчатке и почках развиваются после (по меньшей мере, через 2 года), а не до развития явного сахарного диабета. Аналогичные изменения появляются при вторичном диабете и, возможно, в нормальных почках, пересаженных больным диабетом. Разнообразные биохимические изменения, в том числе неферментативное гликозилирование и изменение обмена полиолов, могут являться метаболическим звеном, связывающим инсулиновую недостаточность и/или гипергликемию, с одной стороны, и вторичное развитие осложнений диабета, с другой. Тем не менее окончательное доказательство роли именно метаболических, а не генетических факторов в патогенезе осложнений диабета отсутствует. Действительно, обе гипотезы, вероятно, не исключают друг друга. При инсулинозависимом диабете (I тип), продолжающемся в течение 25–30 лет, Knowles [200] обнаружил прогрессивное увеличение числа случаев микроангиопатии, достигающее максимума распространенности в 80%. Те 20% больных, у которых это осложнение отсутствовало, не отличались от остальных по степени компенсации диабета, но мог-

ли отличаться от них по гаплотипу HLA [110, 114]. У этих больных, вероятно, отсутствует какой-то генетический компонент, необходимый для развития осложнений, или, наоборот, присутствует какой-то генетический компонент, обуславливающий «защиту» от этих осложнений. У остальных же 80% больных метаболические изменения, такие, как гипергликемия и/или другие последствия инсулиновой недостаточности, могут играть роль необходимого 1-го этапа клинической экспрессии их генетической предрасположенности к развитию микроангиопатии и нейропатии. К сожалению, нельзя заранее определить больных, обладающих «защитой» от осложнений. В свете современных знаний позиция в отношении лечения должна заключаться в стремлении к максимально возможному восстановлению нормальной метаболической среды без риска развития гипогликемии или нарушения психосоциальной адаптации.

## СМЕРТНОСТЬ

За последние 50–60 лет произошло резкое изменение ожидаемой продолжительности жизни, а также причин смерти у больных диабетом. В доинсулиновую эру больные с инсулинозависимым диабетом редко жили больше нескольких месяцев или лет после установления диагноза, а смерть более чем в 40% случаев наступала от диабетического кетоацидоза. В настоящее время на долю кетоацидоза и гиперосмолярной комы приходится только 1 % случаев смерти больных диабетом. Главной причиной смерти является почечная недостаточность (особенно при инсулинозависимом диабете I типа) и поражение коронарных артерий (особенно при инсулинонезависимом диабете II типа).

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных диабетом имеет целью: 1) нормализовать углеводный, жировой и белковый обмен; 2) профилактику хронических осложнений (например, микроангиопатии, нейропатии); 3) обеспечить нормальную психосоциальную адаптацию больного; 4) исключить гипогликемию или другие осложнения лечения. Несмотря на то что опыт применения инсулинотерапии насчитывает 60 лет, эти цели в своем полном объеме остаются недостижимыми и в настоящее время. Тем не менее правильное применение инсулина, диеты, физической нагрузки и, когда необходимо, сульфонилмочевинных



препаратов может облегчить симптоматику и значительно улучшать метаболическую среду у большинства больных.

В основе всех видов лечения диабета лежит представление о нарушении равновесия между содержанием эндогенного инсулина (т. е. секрецией  $\beta$ -клеток) и количеством инсулина, которое необходимо тканям-мишеням для поддержания нормальной утилизации и мобилизации глюкозы, жира и белка. Нормализация этих метаболических процессов требует приведения в соответствие «предложения и спроса» инсулина. У больных с инсулинонезависимым диабетом (II тип), из которых у 80% (или более) отмечаются ожирение и инсулинорезистентность, потребность в инсулине увеличивается на фоне сниженной (но неисчерпанной) секреторной способности  $\beta$ -клеток. Лечение в этих случаях направлено на снижение потребности в инсулине путем назначения низкокалорийной диеты для уменьшения массы тела. Если диетические мероприятия не приводят к успеху или недостаточны, в ограниченном числе случаев может оказаться полезной стимуляция эндогенной секреции инсулина с помощью препаратов сульфонилмочевины. В отличие от этого у больных с инсулинозависимым, склонным к кетозу, диабетом I типа без ожирения отмечается абсолютная недостаточность инсулина, не поддающаяся коррекции при введении сульфонилмочевины или существенно не смягчающаяся диетическими мероприятиями. У таких больных краеугольным камнем лечения служит инсулинотерапия.

Лечение различных осложнений диабета (например, фотоконгуляция при ретинопатии, гемодиализ при почечной недостаточности) рассматривалось выше.

## **ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ**

Из всех больных диабетом только 15–25% нуждаются в инсулинотерапии. К этой категории относятся: 1) больные инсулинозависимым, склонным к кетозу, диабетом (I тип) независимо от возраста начала заболевания; 2) больные инсулинонезависимым диабетом взрослых (II тип) с гипергликемией, не поддающейся коррекции при соблюдении диеты и/или при введении препаратов сульфонилмочевины; 3) больные инсулинонезависимым диабетом в периоды интеркуррентных «стрессов» (например, хирургическое вмешательство, острые воспалительные заболевания и др.), при которых наблюдается транзиторное снижение метаболизма. Правильное лечение всех этих больных требует детального знания имеющихся препаратов инсулина, а также индивидуального под-

хода, соответствующего метаболическим, психическим и социальным нуждам больного.

## Препараты инсулина

Наиболее широко применяющимися препаратами инсулина являются препараты промежуточного срока действия – изофан (NPH) и инсулин-ленте, а также быстродействующие – обычный

Таблица 10–16. Препараты инсулина

Препарат инсулина	Действие	Ма КС	Дл и- тел ь- но сть де йст ви я, ч	Буфер	Белок
Обычный (ней- траль- ный)	Быстрое	1– 3	5– 7	—	—
Семилен- те	То же	3– 4	10– 16	Аце- тат- ный	—
NPH	Промежу- точное	6– 14	18– 28	Фос- фат- ный	Про- тамин
Ленте	То же	6– 14	18– 28	Аце- тат- ный	—
Ультра- ленте	Пролон- гирован- ное	18– 24	30– 4С	То же	

и семилен-те (табл. 10–16). Кроме того, для продления эффекта инсулина-ленте иногда применяют длительно дейст-

вующий препарат — ультраленте. Эти препараты инсулина, применяемые порознь или в комбинации, обычно обеспечивают нужды практически всех больных инсулинозависимым диабетом. Протамин-цинк-инсулин и глобин-инсулин, которые все еще имеются в продаже, в современной клинической практике используются реже. Каждый из этих препаратов инсулина представляет собой смесь свиного и бычьего инсулина, хотя для применения в определенных случаях (см. ниже, разделы «Аллергия к инсулину», «Инсулинорезистентность») имеются также инсулины одного биологического вида (например, чистый свиной или чистый бычий инсулин).

Совершенствование промышленного производства инсулина за последние 10 лет увеличило чистоту различных его препаратов [201]. «Монопиковым» инсулином называют инсулин, который при гель-хроматографии дает в основном один пик. Такой инсулин имеет 98% чистоту и содержит меньшее количество макромолекулярных соединений (например, проинсулин), чем препараты, поступавшие в продажу раньше. В настоящее время достигается еще большая степень чистоты препаратов инсулина, имеющих в продаже. Монокомпонентный инсулин — это инсулин, подвергшийся дальнейшей очистке с помощью хроматографии на DEAE-целлюлозе, обеспечивающей удаление всех, за исключением лишь мельчайших, количеств макромолекулярного материала, что позволяет достичь 99% чистоты и более. Преимущества монокомпонентного инсулина проявляются обычно только у больных с аллергией к инсулину или липоатрофией (см. ниже).

Приблизительные данные о проявлении активности применяемых в настоящее время препаратов инсулина приведены в табл. 10–16. Хотя эти данные характерны для большинства больных диабетом, у некоторых из них нередко отмечаются более медленное начало и большая продолжительность действия того или иного препарата, чем следовало бы ожидать. Отчасти это объясняется появлением антител к инсулину. Таким образом, показатели активности отдельного препарата во времени следует оценивать индивидуально. Кроме того, продолжительность действия инсулина должна зависеть от вводимой дозы. Чем большие количества инсулина вводят, тем длительнее поддерживается его критический уровень, необходимый для стимуляции метаболизма глюкозы в области рецепторов.

Быстродействующую форму инсулина — обычный инсулин (кристаллы цинк-инсулина в прозрачном растворе) до недавнего времени готовили в виде кислого раствора (рН 2,8–3,5), обеспечивающего стабильность гормона. Однако ус-

вершенствование технологии производства позволило получить нейтральный обычный инсулин (обычный инсулин без буфера с нейтральным рН), обладающий повышенной стабильностью и обеспечивающий большую гибкость применения смесей с инсулинами промежуточного срока действия. После подкожной инъекции нейтрального обычного инсулина максимальный гипогликемический эффект (и максимальный уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке) наблюдают через 1–3 ч, а возраст уровня глюкозы в крови к исходному—через 5–7 ч. Динамика активности инсулина-семиленге сходна с таковой обычного инсулина, хотя срок наступления его максимального действия (через 3–4 ч) и продолжительность действия несколько больше. Инсулин-семиленге состоит из микрористаллов цинк-инсулина в ацетатном буфере. Именно микрокристаллическая структура определяет быстрое всасывание этого препарата. Поскольку поддержание компенсации метаболизма при применении только инсулина короткого действия требует частых инъекций в течение суток, инсулинотерапию почти всегда проводят с использованием препаратов более длительного действия.

Потребность в практических равномерно поступающих в организм препаратах инсулина привела Хагедорна к созданию смесей обычного и протамин-цинк-инсулина в стехиометрических соотношениях, что обеспечивает присутствие инсулина в крови не только в течение дня, но и достаточную его концентрацию ночью, т. е. профилактику развития тяжелой гипергликемии натощак в ранние утренние часы. Этот препарат — NPH-инсулин обнаруживает максимальную активность через 6–14 ч после введения. В отличие от протамин-цинк-инсулина его можно смешивать с обычным инсулином без замедления эффекта последнего.

Общей особенностью препаратов группы ленте служит то, что их готовят на ацетатном (а не фосфатном) буфере. Инсулин-ленте обладает точно такой же временной динамикой действия, что и NPH-инсулин, и аналогичными преимуществами в плане возможности смешивания с быстро действующим инсулином. Инсулин-ленте представляет собой смесь быстродействующего инсулина-семиленге (30%) и длительно действующего инсулина-ультраленте (70%). Замедленное всасывание и действие инсулина-ультраленте определяются его крупнокристаллической природой, обусловленной тщательной «подгонкой» рН при изготовлении. Реакцию на инсулин-ленте можно сделать более длительной, добавив к нему препарат ультраленте; можно также усилить его ранний эффект, добавив обычный инсулин или инсулин-семиленге. Хотя инсулин-

ленте теоретически обладает преимуществом, поскольку не содержит чужеродного белка (протамин), практическое значение этого не доказано.

Хотя инсулины промежуточного срока действия обычно могут предотвращать выраженную гипергликемию на протяжении большей части дня, максимум их активности не совпадает с увеличением содержания глюкозы в крови, наступающим после еды, и тем самым у большинства больных они не обеспечивают полной ликвидации гипергликемии после еды. У некоторых больных регуляцию уровня глюкозы в крови можно улучшить с помощью смесей инсулинов (быстродействующий инсулин с инсулином промежуточного срока действия) или дробления доз комбинированных препаратов (утренняя и вечерняя дозы, каждая из которых содержит смесь инсулинов промежуточного и быстрого действия). Несмотря на все эти возможные комбинации, достичь нормализации уровня глюкозы в крови на всем протяжении суток удается редко, разве только у больных с минимальными проявлениями диабета.

### **Начальная доза инсулина и ее последующая «подстройка»**

В зависимости от тяжести метаболических нарушений, состояния больного и присутствия медицинского персонала инсулинотерапию можно начинать либо в клинике, либо в амбулаторных условиях. Предсказать заранее необходимую дозу инсулина невозможно. В связи с этим программу лечения приходится выработать эмпирически. Следует обращать особое внимание на: 1) исключение факторов, которые могут утяжелять течение диабета и коррекция которых могла бы позволить обойтись без инсулина, например болезнь Кушинга, феохромоцитомы, акромегалия, гипокалиемия; 2) определение почечного порога для сахара, что позволяет уточнить значение глюкозурии в качестве средства наблюдения за компенсацией диабета (особенно важно у пожилых людей). У больных со стабильной гипергликемией (без ацидоза) лечение можно начать с однократной дозы 15–20 ЕД инсулинов промежуточного срока действия (NPH или ленте), вводимой за 30 мин до завтрака. Больным с выраженной гипергликемией или кетозом следует дополнительно вводить быстродействующий инсулин утром и вечером, пока не будет подобрана необходимая доза инсулина промежуточного срока действия. Мочу исследуют на присутствие глюкозы (лучше методом восстановления меди) и кетоновых тел перед едой и перед сном (до ужина). Пробы мочи следует брать через 30 мин после опорожнения мочевого пузыря перед повторным мо-

чеиспусканием (проба двойного мочеиспускания). В этих условиях количество сахара в моче отражает количество его в крови за предыдущие 30 мин. У госпитализированных больных до завтрака и перед ужином определяют уровень глюкозы в плазме. Дозу инсулина промежуточного срока действия увеличивают примерно на 4–5 ЕД каждый 2-й день, пока не исчезнет глюкозурия, и содержание глюкозы в плазме не достигнет стабильного уровня 1500–2000 мг/л. В конце концов подбирают оптимальные дозы инсулина промежуточного срока действия путем их постепенной «подстройки» в условиях свойственной больному суточной физической активности (вне клиники).

Если максимальный гипогликемический эффект достигается в дневное время, то важно определить, способна ли однократная доза инсулина промежуточного срока действия поддерживать свой эффект на протяжении всей ночи. У некоторых больных введение однократно дозы NPH-инсулина или инсулина-ленте не предотвращает развития гипергликемии ночью или в ранние утренние часы, •если их не вводят в дозах, которые во 2-й половине дня или в ранние вечерние часы вызывают гипогликемические реакции. Такие больные должны получать повторную дозу инсулина промежуточного срока действия в 17–18 ч. Инсулин NPH или ленте вводят перед завтраком (65–90% от общей дозы), а остальную часть (10–35% от общей дозы) –перед ужином. О необходимости введения быстродействующего инсулина судят по концентрации глюкозы в моче и крови поздним вечером и вскоре после полудня. К утренней дозе этих препаратов инсулина часто добавляют 5–15 ЕД обычного инсулина. При этом дозу инсулина промежуточного срока действия удается снизить на 4–8 ЕД. У больных, получающих инсулин промежуточного срока действия в 17–18 ч, быстродействующий инсулин добавляют лишь при развитии гипергликемии перед сном. Больные без существенной остаточной секреции инсулина, как правило, нуждаются в дроблении суточной дозы комбинации быстродействующего и промежуточного срока действия инсулинов на два приема.

Инсулинотерапия не достигнет своих целей полностью, если не будут предприняты интенсивные меры в области санитарного просвещения больного. Инструктаж со стороны среднего медицинского персонала, подготовленного в методическом и медицинском отношениях, а также со стороны диетологов особенно важен в начальный период инсулинотерапии. При бессистемном питании или неправильной методике введения препарата инсулинотерапия окажется безуспешной.

Чрезвычайно важно периодически проводить инструктаж больных, даже если они кажутся достаточно осведомленными.

После подбора определенной дозы инсулина больной должен продолжать проверять мочу (частота необходимых анализов зависит от тяжести течения диабета и применяемого препарата инсулина); анализы крови на содержание глюкозы необходимо производить с интервалами в 1–4 мес. Как правило, потребность больного в инсулине непостоянна и поэтому ее нужно периодически пересматривать. Изменения потребности больного в инсулине со временем могут определяться различными факторами. Появление антител к инсулину может удлинять срок действия препарата по сравнению с тем, который наблюдался в начале лечения. Резкое повышение физической активности может обусловить необходимость снижения доз инсулина или увеличения плотности еды для предотвращения развития гипогликемии (см. раздел «Физическая нагрузка»). В юности потребность в инсулине обычно значительно увеличивается. Наконец, прогрессивное снижение почечной функции может привести к уменьшению необходимых доз инсулина [79]. К сожалению, тот факт, что клиницист оценивает адекватность компенсации диабета с помощью лишь случайных определений глюкозы в моче и крови, позволяет составить очень поверхностное впечатление о реальном состоянии метаболизма у больного. Новые методы, как и определение гликозилированного гемоглобина (см. выше), могут помочь более полной оценке регуляции уровня сахара в крови и способствовать компенсации обмена веществ [147]. Определение гликозилированного гемоглобина оказывается особенно полезным у больных с резкими колебаниями показателей глюкозы в крови или глюкозурии от одного дня к другому (или на протяжении дня).

У некоторых больных независимо от режима инсулинотерапии отмечаются странные необъяснимые колебания уровня сахара в крови от сильно выраженной гипергликемии до нормо- или даже гипогликемии. Причина этой «лабильности» диабета неясна. В некоторых случаях непредсказуемые колебания отношений между имеющимся инсулином и количеством поступающих в кровь углеводов могут обуславливаться несистематичностью питания. В этих случаях может помочь тщательный контроль за режимом питания больного. Например, дополнительный прием пищи между завтраком, обедом или ужином может предотвращать развитие гипогликемии и последующей реактивной гипергликемии (феномен Сомоджи, см. ниже). Иногда «лабильность» может объясняться эмоциональными воздействиями, стимулирующими чрезмерную секре-

цию катехоламинов. В таких случаях рекомендовалось применение  $\beta$ -адреноблокаторов, но общий опыт использования этих средств оказался неутешительным. Одно из объяснений «лабильности» диабета заключается в том, что у многих больных с инсулинозависимой формой заболевания сохраняется секреция некоторого количества эндогенного инсулина, судя по уровню в плазме С-пептида. Отсутствие такой остаточной эндогенной секреции инсулина может играть роль в развитии более «лабильного» состояния [121]. По той или иной причине, но состояние некоторых больных диабетом никогда не приобретает стабильности, что создает большие трудности в подборе адекватных терапевтических режимов. Чтобы предотвратить в этих случаях частое развитие выраженных гипогликемических реакций, может потребоваться применение менее жестких критериев «контроля», чем это принято в других обстоятельствах.

С целью улучшения регуляции уровня глюкозы в крови предложено осуществлять самоконтроль за ним на дому с помощью пропитанных ферментом бумажных полосок («декстростикс») и рефлектометров [197]. Эта методика предполагает необходимость 6–10 уколов в день для получения проб крови и многократных инъекций инсулина. При этом способе контроля достигается гораздо более низкая средняя концентрация глюкозы в плазме, чем при обычных способах наблюдения (регистрация глюкозурии и иногда – гликемии), но все же она остается выше нормы (средние показатели 1200–1400 мг/л). Кроме того, такая программа, вероятно, в значительной степени должна сказываться на повседневном образе жизни. Таким образом, хотя контроль за уровнем глюкозы в крови и улучшается, долговременная эффективность и психосоциальная приемлемость самоконтроля за ним на дому неясны.

## **Осложнения при инсулинотерапии**

**Гипогликемия.** Наиболее частым и потенциально наиболее серьезным осложнением при инсулинотерапии является гипогликемия. Она может развиваться при введении любой дозы или любого препарата инсулина в тех случаях, когда количество имеющегося гормона оказывается избыточным по отношению к поступлению глюкозы из эндогенных или экзогенных (пища) источников. Время наступления гипогликемии зависит от специальных условий, вызывающих приступ. Передозировка инсулина промежуточного срока действия обычно вызывает гипогликемию ранним вечером или позднее, тогда как быст-



родействующий инсулин вызывает ее .примерно через 3 ч после введения, а длительно действующий .препарат создает опасность ее развития в ранние утренние часы. Физическая нагрузка оказывает свое действие в пределах 1 ч или менее.

Симптомы гипогликемии можно разделить на две группы: эффекты низкого уровня глюкозы в крови сами по себе, которые обуславливают главным образом симптомы со стороны ЦНС (потеря сознания, нарушение поведения, депрессия, неврологические проявления, судороги и кома) и реакции организма на гипогликемию, которые включают секрецию адреналина с сопутствующим сужением сосудов, тахикардией, пиломоторной реакцией, потоотделением и субъективными ощущениями напряжения и надвигающейся беды. Чем быстрее снижается уровень сахара в крови, тем вероятнее развитие типичной симпатической реакции. Это чаще всего наблюдают у больных, получающих быстродействующий инсулин. Если гипогликемия начинается во время сна, то единственными ее симптомами могут быть ночные кошмары, потливость и головная боль при утреннем пробуждении. Недавно проведенные исследования свидетельствуют о том, что бессимптомная ночная гипогликемия (уровень глюкозы в плазме менее 360 мг/л) может встречаться почти у 30–40% больных диабетом, получающих инсулин [202].

При снижении мозгового кровотока в определенных участках (частая проблема, поскольку больные диабетом обычно страдают атеросклерозом) гипогликемия может вызывать локальные неврологические повреждения, такие, как гемиплегии, зрительные нарушения или синдромы височной и лобной доли. Обычно эти повреждения транзиторны, но могут и сохраняться, если гипогликемия существует достаточно длительное время, чтобы вызвать локальную гибель клеток головного мозга. Часто при гипогликемии развивается гипотермия, что может быть диагностическим признаком у больных, находящихся в состоянии комы. Учитывая способность сердца утилизировать не только глюкозу но и другие субстраты, неудивительно, что больные с артериосклерозом сосудов сердца могут переносить гипогликемию, хотя реактивная секреция адреналина может вызывать у них аритмии, отек легких, ангинозные боли и инфаркт миокарда.

Симптомы, субъективно не отличимые от тех, которые сопровождают абсолютную гипогликемию, иногда могут наблюдаться и в отсутствие абсолютного снижения уровня глюкозы (например, при ее концентрации в плазме 600–1200 мг/л). Предполагается, что» эти симптомы обусловлены быстрым

снижением резко повышенного уровня глюкозы в крови. Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что если у здорового человека адренергическая реакция возникает при явной гипогликемии (менее 500 мг/л), то у больного диабетом с хронической гипергликемией повышение содержания катехоламинов в плазме регистрируется при быстром снижении уровня глюкозы уже до 1000 мг/л [203]. При неясных симптомах важно убедиться в снижении уровня глюкозы в плазме, так как ошибочное снижение дозы инсулина или увеличение содержания углеводов в диете может затруднить общую компенсацию состояния.

Хотя неприятен или даже опасен любой приступ гипогликемии, основной риск определяют повторные приступы, которые могут вызывать серьезные (пусть даже и мало заметные) церебральные нарушения, сопровождающиеся снижением интеллекта и тенденцией к нарушению биологических ритмов. К сожалению, данные о распространенности мозговых повреждений вследствие гипогликемии у больных диабетом, получающих инсулин, отсутствуют [180].

Наиболее частыми причинами повторных приступов гипогликемии являются: 1) хроническая передозировка инсулина; 2) пропуск или задержка приема пищи; 3) необычно тяжелая физическая нагрузка; 4) ошибки в методике введения инсулина. Эти причины, как правило, выявляются при тщательном сборе анамнеза и сводятся к минимуму при правильном санитарном просвещении. Больным, предрасположенным к появлению гипогликемии после физической нагрузки, следует рекомендовать потреблять перед работой больше углеводов и вводить инсулин в «неработающие» участки тела (например, область живота) (см. раздел «Физическая нагрузка»). Неправильная методика введения (например, использование флакона инсулина без предварительного взбалтывания, ошибки в приготовлении смесей инсулина, случайные инъекции в мышцу или в участки, откуда инсулин всасывается неравномерно) может быть выявлена при опросе больного и исключена путем инструктажа, проводимого опытной сестрой. С другой стороны, острое начало частых приступов гипогликемии может обуславливаться: 1) развитием почечной недостаточности; 2) продолжением введения больших доз инсулина после прекращения стресса или болезни; 3) заболеваниями, сопровождающимися повышением чувствительности к инсулину (надпочечниковая или гипофизарная недостаточность); 4) началом осуществления программы снижения массы тела; 5) беременностью. У некоторых больных диабетом тяжесть и длительность гипогликемических приступов могут увеличи-

ваться в силу нарушения контррегуляторных реакций из-за автономной нейропатии или применения таких средств, как пропранолол (анаприлин). Последний приобретает особое значение, так как используется при лечении ангинальных синдромов и гипертонической болезни.

Гипогликемию лечат немедленным введением углеводов, лучше в виде подслащенного чая, воды, сиропов и др. или твердых продуктов, но при неотложных состояниях — с помощью внутривенной инъекции 50 мл или больше 50% раствора глюкозы. Иногда, когда под рукой нет глюкозы или отсутствует возможность ввести ее внутривенно (например, в отсутствие специалиста), эффективным оказывается внутримышечное введение 1 мг глюкагона, причем малый объем, в котором он растворен, делает его удобным для ношения в сумочке с лекарствами. Если введенная доза глюкагона не действует в течение 15 мин, повторное его введение бесполезно. В связи с этим при неэффективности глюкагона внутривенное введение глюкозы обязательно.

Больной инсулинозависимым диабетом должен быть проинструктирован в отношении необходимости постоянно иметь легкий доступ к источнику углеводов (например, носить с собой конфеты) и носить идентификационную карточку с указанием своего состояния. Он должен хорошо знать симптомы постепенного развития гипогликемии (невозможность сосредоточиться на чем-либо, неадекватное поведение или другие психические расстройства) и признаки появления этого осложнения во сне (ночные кошмары, головная боль по утрам или пропотевание простынь), а не только более известные симптомы дисфункции автономной нервной системы, обуславливаемые острой гипогликемией. Супруга (супругу) или родителей больного также необходимо инструктировать в отношении симптомов гипогликемии и применения глюкагона при наступлении гипогликемической комы.

### **Феномен Сомоджи.**

После введения избыточного количества инсулина может наблюдаться парадоксальное явление: гипергликемия и кетонурия. Гипергликемия «отдачи», или реактивная гипергликемия, иначе называемая феноменом Сомоджи, обуславливается выбросом катехоламинов, кортизола, гормона роста и глюкагона в ответ на острую гипогликемию и может играть роль в ухудшении состояния больного диабетом. Реактивная гипергликемия может особенно усиливаться при приеме избыточного количества пищи в связи с симптомами гипоглике-

мии. Больные, у которых наблюдается феномен Сомоджи, страдают обычно инсулинзависимым диабетом (I тип), который с трудом компенсируется однократным введением инсулина. Клиническими признаками реактивной гипергликемии являются: 1) широкие колебания уровня глюкозы и кетоновых тел в моче: от отрицательных до резко положительных показателей; 2) увеличение массы тела, несмотря на тяжелую глюкозурию. Реактивную гипергликемию можно обнаружить при тщательном наблюдении за уровнем глюкозы в крови или при определении суточной экскреции глюкозы путем сбора 3–4 порций мочи в сутки. Эта процедура особенно полезна у молодых больных диабетом, у которых невозможен частый отбор проб крови. При подозрении на феномен Сомоджи дозу инсулина, получаемую больным, следует снизить на 10–20% под тщательным наблюдением за ним. Компенсация, несмотря на снижение дозы инсулина, служит веским доказательством феномена Сомоджи. У больных, особенно предрасположенных к развитию кетоацидоза, диагноз должен быть установлен в условиях стационара с помощью многократных отборов проб крови, чтобы отрегулировать уровень глюкозы в крови при снижении дозы инсулина.

### **Инсулиновая липодистрофия.**

Это неприятное, хотя и не опасное, осложнение инсулинотерапии может проявляться в виде гипертрофии или атрофии подкожных тканей. Липогипертрофия обычно наблюдается у больных, которые многократно вводят инсулин в одно и то же место. Развивающиеся фиброзные массы снижают чувствительность к уколам и поэтому больные (особенно молодого возраста) предпочитают вводить инсулин именно таким образом, что поддерживает процесс. К сожалению, в этих случаях инсулин часто всасывается с непостоянной скоростью и неполностью, что приводит к недостаточной компенсации диабета. Механизм развития гипертрофии неясен. Имеющиеся разрастания могут регрессировать (или по крайней мере не увеличиваться) при изменении места инъекций инсулина.

В местах инъекций инсулина может развиваться и липоатрофия. Однако для этого осложнения повторные инъекции в одно и то же место необязательны. Липоатрофия развивается обычно в течение нескольких месяцев после начала инсулинотерапии и либо регрессирует, либо стабилизируется через 1–2 года. Липоатрофия особенно часто встречается у детей (обоих полов) и у взрослых женщин. В патогенезе липоатрофии играет роль местная реакция на какую-то примесь, со-

держась в препаратах коммерческого инсулина. Определенное значение может иметь иммунный механизм, так как в 15% случаев развиваются и местные аллергические реакции (затвердение, зуд). Появление препаратов инсулина с чистотой более 98% резко снизило распространенность этого осложнения. При обследовании больших контингентов больных было установлено улучшение состояния более чем у 80% больных с липоатрофией после перехода на «менопиковый» инсулин [201].

### **Аллергия к инсулину.**

Аллергические реакции на инсулин могут быть, местными или системными. Местные аллергические реакции проявляются затвердением, зудом, эритемой или болями в месте инъекции. Симптомы появляются через 30 мин – 4 ч (и более) после введения инсулина. Начало осложнения приходится обычно на 1-ю неделю или месяц инсулинотерапии. Местная аллергия немедленного типа (30–120 мин) опосредуется IgG. У большинства больных через несколько недель реакция спонтанно исчезает. При переходе на инсулин одного биологического вида (свиной) или при местном применении небольших доз глюкокортикоидов состояние улучшается.

Системная аллергия может проявляться генерализованным зудом или крапивницей, ангионевротическим отеком или острой анафилаксией. Последняя, к счастью, встречается крайне редко. У 60% больных с системной аллергией в анамнезе отмечается перерыв в инсулинотерапии с недавним ее возобновлением [201]. Считают, что аллергическая реакция опосредуется антителами класса IgE. Лечение заключается в десенсибилизации свиным инсулином в начальной дозе 0,001 ЕД [201].

### **Инсулинорезистентность.**

Нормальная суточная продукция инсулина островками Лангерганса составляет 20–40 ЕД. Следовательно, у больных, нуждающихся в большем количестве инсулина, имеется та или иная степень нечувствительности к нему. Наиболее частой причиной уменьшения реактивности к инсулину является ожирение. Интеркуррентные стрессы или заболевания также могут повышать потребность в инсулине, хотя и другим механизмом. В клинической практике инсулинорезистентностью называют потребность в 200 ЕД/сут и более в отсутствие кетоацидоза, интеркуррентной инфекции или сопутствующих эндокринных заболеваний (акромегалия, синдром Ку-

шинга) [204]. В отсутствие ожирения инсулинорезистентность может определяться тремя механизмами: присутствием антител к инсулину в крови, изменение ем рецепторов к инсулину и ускорением местного разрушения его.

Иммунологическая резистентность к инсулину обусловливается высоким титром в крови антител класса IgG против бычьего и в меньшей степени свиного инсулина [201, 204]. Хотя антитела к инсулину образуются у всех больных, только у небольшой части их титр антител достаточно высок, чтобы обусловить потребность в инсулине, превышающую 200 ЕД/сут. В большинстве случаев – это взрослые больные, получающие инсулин в течение разных сроков: от нескольких недель до 15 лет и более. Инсулинорезистентность обычно не сопровождается аллергией к инсулину. Лечение заключается в переводе больного на чистый свиной инсулин. Если это не помогает, то назначают стероиды (преднизон по 60–80 мг в день в течение 10 дней), что обычно приводит к заметному снижению потребности в инсулине. У некоторых больных оказывается полезным применение сульфатированного бычьего инсулина [204].

У молодых женщин, страдающих одновременно *acanthosis nigricans*, встречается редкая форма инсулинорезистентности, при которой титр инсулиновых антител в крови не повышается. Этот синдром подразделяется на два типа, причем в обоих случаях отмечается нарушение инсулиновых рецепторов [70]. При типе А. уменьшено число инсулиновых рецепторов, и у больных отмечаются признаки вирилизации и ускорения роста. При типе В обнаруживаются антитела к рецепторам инсулина и другие признаки; аутоиммунного процесса: повышенная скорость седиментации, гиперглобулинемия, противоядерные антитела и лейкопения.

У небольшого числа больных наблюдается сниженная реактивность к вводимому подкожно инсулину при сохранении чувствительности к внутривенному введению гормона [205]. Считают, что в основе этого нарушения лежит местное разрушение инсулина..

Инсулинорезистентность встречается также при редкой форме\* диабета, так называемом липоатрофическом диабете, который обсуждается ниже.

## **Инсулиновый отек.**

Это редкое осложнение наблюдается у больных с недостаточной компенсацией диабета, у которых «контроль» гликемии восстанавливается с помощью инсулина. Хотя задержка

натрия и воды отчасти может быть связана с коррекцией сниженного вследствие глюкозурии объема жидкости, инсулин может оказывать и непосредственное влияние на экскрецию натрия с мочой. Инфузии инсулина в дозах, приближающихся к верхним границам нормы (не меняющих уровня глюкозы в крови), заметно уменьшает экскрецию натрия с мочой без изменения количества фильтруемой в клубочках глюкозы, СКФ, почечного кровотока или секреции альдостерона [65]. Таким образом, инсулиновый отек может быть сходен с отеком, наблюдающимся у лиц, получавших нормальное питание после выраженного истощения.

## **Цели инсулинотерапии**

С давних пор существуют разногласия между сторонниками «жесткого» и «свободного» контроля гликемии у больных инсулинозависимым диабетом [181, 182]. Эти разногласия в значительной мере обусловлены различием взглядов на патогенез осложнений диабета. Как уже отмечалось, в настоящее время нельзя считать доказанной ни «метаболическую», ни «генетическую» гипотезу. Существуют также различные точки зрения в отношении частоты и последствий гипогликемии, причем по этому вопросу объективные данные отсутствуют [180]. Проблему еще больше усложняет неопределенность понятий «хорошего» и «плохого» контроля (в отношении концентрации глюкозы в плазме). Как уже отмечалось, ни одна из схем обычного введения инсулина не обеспечивает полной нормализации уровня глюкозы в крови. Кроме того, некоторые показатели уровня глюкозы могут и не отражать ежедневных колебаний гликемии.

Несмотря на все эти трудности, общий принцип, которого должны были бы придерживаться практически все диабетологи, заключается в том, что инсулинотерапия должна быть направлена на восстановление максимально близкого к норме уровня глюкозы в плазме, но не вызывать гипогликемии или нарушения психосоциальной адаптации больного.

На практике, однако, сохраняются различия в целях и задачах лечения. Например, все должны были бы согласиться с тем, что для смягчения симптомов гипергликемии следовало бы вводить инсулин в дробных дозах. С другой стороны, гораздо труднее решить, нужно ли назначать дробное введение инсулина больному, сохраняющему активность и не предъявляющему жалоб, но у которого уровень глюкозы в крови натошак составляет 1500–2000 мг/л при лечении его однократным введением гормона промежуточного срока дейст-

вия. Если повторная инъекция инсулина в день не мешает общей активности больного и его образу жизни, то ее все же следует осуществлять, поскольку большинство данных указывает на гипергликемию как на важный фактор патогенеза осложнений. Однако готовность больного перейти на новый режим инсулинотерапии, по всей вероятности, зависит от настойчивости и энтузиазма врача, которые в свою очередь определяются степенью его уверенности в справедливости «метаболической» гипотезы.

## ДИЕТОТЕРАПИЯ

Диетотерапия является краеугольным камнем лечения всех больных диабетом. Это справедливо как в отношении применения инсулина или пероральных гипогликемизирующих средств, так и в отношении больных, у которых диетические мероприятия являются единственным видом лечения. Несмотря на первостепенное значение диетотерапии, ее удается с успехом осуществлять только у некоторых больных [206]. Причины столь частых неудач нередко связаны с тем, что многие врачи и больные не понимают целей, принципов и специфики стратегии диетотерапии.

Если целью инсулинотерапии и применения пероральных гипогликемизирующих средств прежде всего является нормализация уровня глюкозы в крови, то диетотерапия преследует двойную цель: нормогликемию и достижение идеальной массы тела. Эти задачи могут быть решены при соблюдении трех принципов: 1) регулирования калорийности питания; 2) исключения концентрированных сладостей без снижения общего содержания углеводов; 3) регулярности приема пищи.

Регулирование калорийности питания направлено на достижение идеальной массы тела. Для больных инсулинонезависимым диабетом (II тип), у которых частота ожирения достигает 80%, это обычно сводится к снижению калорийности продуктов питания. Важность уменьшения массы тела у этих больных основывается на том, что ожирение обуславливает резистентность к эндогенному инсулину, которая исчезает при восстановлении идеальной массы тела [207]. При восстановлении нормальной массы тела потребность в эндогенном инсулине снижается и улучшается толерантность к глюкозе. В отличие от тучных больных с инсулинонезависимым диабетом истощенным больным с инсулинозависимым диабетом (I тип), особенно детям, показано гиперкалорийное питание. Эти больные нуждаются в увеличенном количестве кало-



рий для восстановления запасов жира и белка в организме и обеспечения нормального роста.

Общее содержание углеводов в диете не следует снижать непропорционально, но потребление концентрированных сладостей (конфеты, сахар, пирожные) нужно ограничить. Отсутствуют убедительные доказательства улучшения состояния больного диабетом при снижении содержания углеводов в диете до 30% без общего уменьшения ее калорийности. Больше того, такой подход при длительном применении может принести вред, так как калории, не поступающие в организм в виде углеводов, потребляются обычно в форме жира, что может ускорять развитие атеросклероза. Кроме того, повышение доли углеводов в диете может даже улучшать глюкозотолерантность [208]. После определения необходимой калорийности питания следует обеспечить поступление в организм 45% калорий в виде углеводов. Исключение составляют больные диабетом с индуцируемой углеводами гиперлипемией (III или IV тип), которым может быть показана диета с низким содержанием углеводов и высоким содержанием жира. Чтобы избежать резких колебаний концентрации глюкозы в крови, особенно у больных с инсулинозависимым диабетом, следует исключить из диеты простые сахара. Вместо этого следует потреблять в основном сложные углеводы или крахмал (картофель, бобы, хлеб, макаронные изделия), поскольку глюкоза, содержащаяся в этих пищевых продуктах, медленнее поступает в кровоток.

Повседневное регулирование диеты как в плане общей калорийности и содержания углеводов, так и в плане времени приема пищи важно для больных с инсулинозависимым диабетом еще и потому, что позволяет предотвратить вызываемую инсулином гипогликемию. В этом отношении особенно полезным оказывается увеличение частоты приемов пищи (второй завтрак, полдник и легкая закуска перед сном). Необходимость регулярного и частого приема пищи определяется тем, что в отличие от здоровых лиц, у которых секреция инсулина зависит от приема пищи, больные инсулинозависимым диабетом должны «подстраивать» прием пищи к непрерывному действию вводимого инсулина. Поскольку инсулин непрерывно поступает из мест инъекции, больной в идеальном случае должен бы есть часто и не допускать длительных интервалов между приемами пищи. Постоянство пищевого режима не следует распространять на те дни, в которые происходит резкое увеличение энергетических затрат в связи с умеренной или тяжелой физической нагрузкой. У здорового человека работа сопровождается снижением уровня эндогенного ин-

сулина, что обеспечивает возможность повышения выхода глюкозы из печени. У больного диабетом, получающего инсулин, такие гомеостатические изменения в уровне инсулина в крови не происходят; больше того, в действительности при работе может наблюдаться увеличение мобилизации инсулина (см. ниже). В таких случаях необходимо потреблять большее количество пищи, чтобы удовлетворить потребности работающих мышц и предотвратить гипогликемию.

Несмотря на простоту этих принципов, менее 50% больных диабетом придерживаются рекомендованного пищевого режима [206]. Это нередко связано с недостаточным пониманием больными и врачами целей и тактики диетотерапии. Врачебные предписания бывают ошибочными и могут не подходить для конкретного больного. Например, для многих врачей «диабетическая диета» почти по определению должна содержать не более 1800 ккал в день. Для энергичного больного с инсулинозависимым диабетом без ожирения при массе тела около 72 кг такая диета, очевидно, слишком ограничена и, по всей вероятности, будет иметь следующие вредные результаты: 1) больной перестанет придерживаться диеты и будет расширять ее обычно за счет концентрированных сладостей, что приведет к резким колебаниям содержания глюкозы в крови; 2) больной будет придерживаться диеты, но при этом у него должны появляться приступы гипогликемии и/или начнет уменьшаться масса тела. Диета, содержащая 1800 ккал, в равной степени не подходит и для малоподвижной женщины в возрасте 50 лет, страдающей инсулинонезависимым диабетом, если масса тела у нее составляет около 82 кг при росте около 160 см; главной задачей должно быть снижение массы тела, что достигается путем ограничения калорийности пищи.

Таким образом, диетотерапию следует начинать с точных предписаний, которые должны иметь значение как для диетолога, так и для больного. Это предполагает необходимость индивидуального подхода к каждому больному. Например, для больного с инсулинонезависимым диабетом самым главным является ограничение калорийности продуктов питания. Это следует всячески подчеркивать в беседах с больным и согласовывать общую калорийность пищи с диетологом. В отличие от этого у больного инсулинозависимым диабетом без ожирения на первый план выступают проблемы регулярности приема пищи, организации легких закусок между основными приемами пищи и исключения концентрированных сладостей, а не общее ограничение потребления калорий.

Важность санитарного просвещения при организации диетотерапии невозможно переоценить при всех формах диабета. Полезно применять «списки замены», в которых пищевые продукты разделены на шесть основных категорий (молоко, хлеб, овощи, фрукты, мясо, жиры). Важнее, однако, убедиться в том, что больной понимает задачи и стратегию диетотерапии и что диетические предписания учитывают привычки, поведение и специфические потребности конкретного больного.

Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что добавление к диете больших количеств волокнистых продуктов (неусвояемых углеводов) может снижать уровень глюкозы в крови после еды [209]. Прием гуаровой смолы (полисахарид, получаемый из бобовых) или пектина (структурный полисахарид, получаемый из яблок и цитрусовых) вместе с пищей, содержащей усвояемые углеводы, уменьшает гипергликемию после еды как у здоровых лиц, так и у больных диабетом. Реакция инсулина плазмы также снижается, что указывает на замедление или уменьшение всасывания углеводов или на повышение чувствительности к инсулину под действием пищевых волокон. Поскольку для оказания действия требуются относительно большие количества таких волокон (10–15 г на каждый прием пищи) и поскольку они ухудшают вкус пищи, общую практичность и эффективность диет, обогащенных волокнами, в лечении диабета еще предстоит оценить.

## **ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА**

Роль пероральных гипогликемизирующих средств в лечении сахарного диабета II типа подверглась резкой переоценке с момента

- опубликования в 1970 г. первого сообщения Университетской группы по изучению диабета (УГИД), свидетельствующего о том, что эти вещества повышают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [210]. За 10 лет до появления доклада УГИД было установлено, что пероральные гипогликемизирующие средства (особенно производные сульфонилмочевины) являются умеренно эффективными в отношении снижения уровня сахара в крови у многих больных инсулинонезависимым диабетом (II тип) при значительной остаточной секреции инсулина. Поскольку к этой категории относится большая часть больных диабетом и в связи с легкостью введения и отсутствием частых побочных эффектов, пероральные гипогликемизирующие средства получили широкую популяр-

ность у практикующих врачей. Поскольку продолжают публиковаться возражения против выводов и интерпретации данных, содержащихся в докладе УГИД [211], применение пероральных гипогликемизирующих средств никоим образом нельзя считать исключенным. Двумя классами гипогликемизирующих препаратов, которые применяются для лечения больных диабетом, являются производные сульфонилмочевины и бигуаниды. Эти вещества различаются по строению, действию и клинической эффективности.

## Производные сульфонилмочевины

Соединения этого класса имеют общую молекулярную структуру и различаются лишь заместителями в бензольной и мочевиной группах. Эти заместители обуславливают различия в активности, метаболизме и продолжительности действия препаратов (табл. 10–17).

Таблица 10–17. Производные сульфонилмочевины

Общее название	Фирменное название	Доза, г/день		Длительность действия, ч
		обычная	колебания	
Толбутамид (бутамид)	Ориназ	1,5	0,5–3,0	6–12 10– 24
Ацетогексамид	Димелор	0,75	0,25– 1,5 0,1–1,0	10– 24
Толазамид	Толиназ	0,25– 0,5		24– 60
Хлорпропамид	Диабинеэ	0,25	0,1–0,5	

Считается, что препараты сульфонилмочевины снижают уровень глюкозы в крови за счет повышения секреции эндо-

генного инсулина вследствие прямого действия на поджелудочную железу. Многочисленные исследования показали, что внутривенное введение этих препаратов вызывает острый выброс инсулина у человека и что реакция инсулина на прием пищи после кратковременного курса лечения препаратами сульфонилмочевины усиливается. Эта концепция получила дальнейшее подтверждение в наблюдениях, в которых было обнаружено отсутствие снижения уровня глюкозы под действием указанных средств у депанкреатизированных животных или у больных диабетом без остаточной секреции эндогенного инсулина, а также быстрое стимулирующее влияние их на секрецию инсулина изолированными островковыми клетками. Хотя эти данные убедительно свидетельствуют о том, что препараты сульфонилмочевины являются мощными секретогонами инсулина в острых условиях, хроническое гипогликемическое действие их может опосредоваться и не только изменениями секреции инсулина. Действительно, через несколько месяцев лечения секреция инсулина даже снижается, тогда как толерантность к глюкозе остается повышенной [212]. Хотя эти данные могут отражать лишь достигнутый сниженный уровень глюкозы в крови, Olefsky и Reaven [213] дали им иное объяснение. Эти авторы показали, что при инсулинонезависимом диабете (даже в отсутствие ожирения) связывание инсулина с моноцитами крови снижается, но восстанавливается до нормы при хроническом лечении хлорпропамидом. Таким образом, в основе повышения глюкозотолерантности при хроническом лечении препаратами сульфонилмочевины может лежать повышение чувствительности к инсулину без гиперинсулинемии. Кроме того, предполагается, что эти препараты могут обладать непосредственным ингибирующим влиянием на печеночную продукцию глюкозы. Однако значение этих данных применительно к обычно используемым в клинике дозам остается неизвестным.

**Препараты сульфонилмочевины** различаются прежде всего по продолжительности действия (см. табл. 10–17). Эти различия обусловлены разным характером метаболизма соответствующих препаратов [214]. Наиболее кратковременно действующее соединение толбутамид (бутамид) разрушается в печени до метаболически неактивных продуктов. С другой стороны, хотя ацетогексамид и толазамид также метаболизируются в печени, продукты их метаболизма сохраняют гипогликемизирующее действие, что и может определять более продолжительный эффект этих препаратов. Основной продукт метаболизма ацетогексамида — оксигексамид — является особенно мощным гипогликемизирующим агентом, и подобно дру-

гим активным метаболитам, элиминируется почками [215]. С другой стороны, хлорпропамид связывается с белками плазмы (что, вероятно, и определяет большую продолжительность его действия) и экскретируется почками преимущественно в неизмененном виде.

**Клинические эффекты.** Клиническая польза препаратов сульфонилмочевины ограничивается созданием резервов  $\beta$ -клеток для обеспечения эндогенной продукции инсулина в значительном количестве. Это справедливо независимо от того, действуют ли такие препараты путем повышения секреции инсулина, чувствительности к нему или тем и другим способом. Следовательно, эти препараты неэффективны у больных с инсулинозависимым диабетом, и главной областью их применения является инсулинонезависимый диабет взрослых со слабой тенденцией к развитию кетоацидоза. Однако даже из таких больных 15–40% не реагируют на указанные препараты. Более того, из тех больных, у которых с помощью этих соединений удается достичь компенсации в течение месяца и более, примерно 25–40% в конце концов перестают реагировать на них (вторичная резистентность), что связано, по-видимому, с прогрессированием вторичной недостаточности  $\beta$ -клеток. Тенденция к вторичной резистентности оказывается более выраженной у женщин, чем у мужчин, и у больных диабетом, начавшимся более чем за 1 год до начала лечения, нежели у тех, кто начал лечиться в 1-й год после выявления заболевания. Таким образом, показатель хронической удовлетворительной компенсации не превышает 20–30% [214]. Кроме того, высок показатель истощения островковых клеток. Только около 10% больных, с самого начала получавших толбутамид (бутамид), продолжают получать эту форму лечения через 6–9 лет. Хотя истощение функции островковых клеток нельзя считать результатом применения препаратов сульфонилмочевины, однако нет убедительного доказательства нормализации толерантности к углеводам или предотвращения развития выраженного диабета при профилактическом введении пероральных гипогликемизирующих средств по поводу бессимптомного нарушения глюкозотолерантности [214].

У больных диабетом, ранее не лечившихся, в начале лечения используют два метода. Некоторые врачи предпочитают лечить больных «нагрузочной дозой» (например, 2–3 г бутамида в 1-й день), а затем снижать ее (например, 0,5 г дважды в сутки) в соответствии с показателями глюкозурии и гликемии у больного. Другие начинают лечение с меньших доз (например, 0,5 г бутамида в день) и медленно подбира-

ют нужную дозу. При лечении бутамидом предпочтительнее назначать его в дробных дозах, учитывая кратковременность действия препарата. Хлорпропамид ацетогексамид или толзамид достаточно вводить однократно в день. Из-за большой продолжительности действия этих средств обычно не следует менять дозу чаще, чем раз в 3 дня в отношении ацетогексамина и раньше чем через 7–10 дней, когда речь идет о хлорпропамиде. При превышении рекомендованных максимальных доз (см. табл. 10–17) не получают преимуществ, так как нельзя ожидать большего эффекта от доз, превышающих указанный максимум. Отмечалось, что некоторые больные, не реагирующие на бутамид, могут реагировать на хлорпропамид и поэтому при неэффективности бутамида следует попытаться заменить его.

**Токсичность.** В отличие от фенформина препараты сульфонилмочевины могут иногда вызывать глубокую и длительную гипогликемию. Эти приступы гипогликемии, как правило, связаны с условиями или приемом лекарственных средств, задерживающих метаболизм препаратов сульфонилмочевины. Так, эти средства следует применять с осторожностью при развитии печеночных и/или почечных нарушений, причем последние особенно часто встречаются у пожилых больных диабетом. Кроме того, показано, что некоторые лекарственные средства потенцируют действие препаратов сульфонилмочевины путем: 1) торможения их обмена в печени (например, сульфизоксазол, диоксикумарин); 2) снижения экскреции с мочой (например, влияние фенилбутазона на экскрецию ацетогексамид); 3) оказания дополнительного гипогликемизирующего действия (например, салицилаты) [214].

Другое осложнение при лечении препаратами сульфонилмочевины заключается в развитии гипонатриемии [216]. Хотя потенциальной способностью нарушать экскрецию воды обладают и другие препараты сульфонилмочевины, клинически этот синдром наблюдается почти исключительно у больных, получающих хлорпропамид. Вероятно, это обусловлено длительностью его периода полужизни и, следовательно, отсутствием «ускользания» из-под его эффекта. Считают, что гипонатриемия обуславливается способностью хлорпропамида усиливать действие антидиуретического гормона (АДГ). Дополнительную роль может играть отсутствие у таких больных способности полностью подавлять секрецию АДГ в условиях снижения осмоляльности сыворотки крови [216].

В редких случаях у больных могут развиваться кожные высыпания, лейкопения, анемия, тромбоцитопения или желту-

ха вследствие аллергического гепатита. Суммарная частота всех этих осложнений не превышает 5%.

Наиболее важный аспект проблемы токсичности препаратов сульфонилмочевины связан с данными исследования УГИД. Это исследование, исходно направленное на оценку сравнительной эффективности бутамида, фенформина и инсулина в снижении частоты сосудистых осложнений диабета взрослых (инсулинонезависимого), привело к получению неожиданных данных, согласно которым у лиц, получающих бутаמיד и фенформин, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в действительности выше, чем среди лиц, получающих плацебо или инсулин [210]. Эти результаты встретили широкую оппозицию среди диабетологов и статистиков [211]. Отмечалось, что: 1) данные о смертности были получены лишь из нескольких лечебных центров; 2) недостаточно оценивался риск сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленный другими факторами (скудные данные о курении и применении лекарственных препаратов в анамнезе); 3) схема лечения пероральными средствами была фиксированной и поэтому не предпринимались попытки согласовать назначаемые дозы с уровнем глюкозы в крови (как это делается на практике); 4) для диагностики диабета применялись неадекватные критерии, что обусловило охват лиц с возрастным нарушением толерантности к глюкозе. Эти и другие возражения были подробно проанализированы Комитетом биометрического общества, который поддержал выводы исследования УГИД [214]. Тем не менее продолжают высказываться серьезные сомнения в отношении значимости результатов этого исследования [217].

**Показания к применению.** Учитывая неопределенность в отношении данных УГИД, трудно точно сформулировать показания к применению сульфонилмочевинных препаратов. Тем не менее, независимо от данных УГИД, следует учитывать некоторые соображения 1 – препараты сульфонилмочевины служат дополнением к диетотерапии при инсулинонезависимом диабете (диабет взрослых), а не заменителем ее.

2 – хроническая удовлетворительная компенсация с помощью этих препаратов достигается не более чем в 20–30% случаев; 3 – у многих больных, получающих препараты сульфонилмочевины в течение длительного времени, либо не нормализуется уровень глюкозы в крови, либо их недостаточно лечили одними диетическими мероприятиями.

Рекомендуется поэтому применять препараты сульфонилмочевины у больных с явным инсулинонезависимым диабетом



(II тип) только при безуспешности интенсивных усилий, приложенных для того, чтобы уровень глюкозы в крови компенсировать с помощью лишь диеты. Учитывая разногласия в отношении данных УГИД, вопрос о показаниях к применению препаратов сульфонилмочевины при бессимптомно текущей гипергликемии остается открытым.

## **Бигуаниды**

Механизм действия бигуанидов (фенформин и метформин) неясен, но совершенно очевидно, что он не связан с изменением секреции инсулина. Предполагается, что фенформин действует путем стимуляции анаэробного гликолиза и торможения глюконеогенеза. Однако дозы, необходимые для воспроизведения этих эффектов *in vitro*, обычно превышают применяемые в клинической практике. Позднее было показано, что фенформин тормозит всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте [218]. Этот эффект в сочетании со способностью препарата вызывать анорексию может во многом объяснять его слабое гипогликемизирующее действие.

Что касается токсичности, то фенформин обладает уникальной способностью увеличивать риск лактацидоза у больных диабетом [219]. Это редкое, хотя и очень грозное осложнение лечения фен-форминном может определяться его стимулирующим действием на анаэробный гликолиз (в силу чего увеличивается продукция лактата), как и его тормозным влиянием на глюконеогенез (в силу чего снижается утилизация лактата). Вероятность развития лактацидоза особенно велика в условиях торможения метаболизма препарата. При патологии печени и/или почек (фенформин выделяется почками в неизмененном виде и метаболизируется в печени) риск лактацидоза резко увеличивается. Больные, получающие фенформин, также особенно чувствительны к лактацидемп, обусловливаемой состояниями, известными своей способностью повышать продукцию лактата (гипоксия) или снижать его утилизацию (алкоголь). Из-за значительной частоты лактацидоза Федеральная диабетологическая ассоциация запретила продажу фенформина в США.

## **ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА**

Физическую нагрузку уже давно рекомендовали в качестве компонента общего лечения больных диабетом. Интерес к физической нагрузке возник после наблюдений Alien, сделанных еще в доинсулиновую эру, согласно которым при фи-

зической нагрузке снижается уровень сахара в крови. Действительно, у больных инсулинозависимым диабетом физическая нагрузка может в определенных обстоятельствах спровоцировать гипогликемию, тогда как в других случаях она усиливает гипергликемию, что отчасти зависит от степени компенсации уровня глюкозы в крови в состоянии покоя, приема пищи и места инъекции инсулина. Кроме того, повторные нагрузки (физическая тренировка) могут изменять чувствительность тканей к инсулину. Общее взаимодействие между физической работой и диабетом легче понять в сопоставлении с нормальной реакцией обмена энергетических веществ в организме на физическую нагрузку.

## **Обмен энергетических веществ при физической нагрузке у здорового человека [107]**

**Утилизация глюкозы.** В состоянии покоя мышцы удовлетворяют практически все свои энергетические потребности за счет окисления жирных кислот. На долю поглощаемой глюкозы приходится менее 10% от общего потребления кислорода покоящейся мышцей. В отличие от этого при работе главными источниками энергии для сокращающейся мышцы служат гликоген мышц и глюкоза крови. На ранней стадии физической нагрузки основным используемым «топливом» является мышечный гликоген. Скорость гликогенолиза в мышцах наиболее высока в первые 5–10 мин работы. По мере продолжения работы и увеличения кровотока в мышцах все более важными источниками энергии становятся субстраты, содержащиеся в крови. При работе, продолжающейся в течение 10–40 мин, поглощение глюкозы мышцей усиливается в 7–40 раз пропорционально интенсивности выполняемой работы. Утилизация глюкозы увеличивается в такой степени, что на долю ее окисления тратится 30–40% кислорода, поглощаемого мышцей. Таким образом, зависимость мышцы от глюкозы крови становится сравнимой с зависимостью от жирных кислот, составляющих еще 40% окисляемых субстратов.

При работе, продолжающейся в течение более 40 мин, скорость утилизации глюкозы прогрессивно нарастает, достигая максимума на 90–180-й минуте, а затем слегка уменьшается. В отличие от вторичного снижения поглощения глюкозы утилизация жирных кислот по мере увеличения длительности работы все более усиливается. Между 1 и 4-м часом работы поглощение свободных жирных кислот мышцей повышается на 70%. Вследствие этого при непрерывной работе в течение 4 ч относительное значение жирных кислот в общем

потреблении кислорода оказывается вдвое большим, чем значение углеводов. Это усиление поглощения свободных жирных кислот прямо пропорционально их доставке, т. е. производству концентрации в артериальной крови и плазматока.

Таким образом, общую утилизацию энергетических субстратов при легкой или умеренной работе в течение длительного времени можно охарактеризовать как трехфазный процесс, при котором преимущественную роль в качестве главных энергетических субстратов играют последовательно мышечный гликоген, глюкоза крови и свободные жирные кислоты (см. рис. 10–26). При тяжелой физической нагрузке существует более постоянная зависимость от мышечного гликогена. На это указывают результаты наблюдений, согласно которым истощение совпадает с истощением мышечного гликогена, но не сопровождается значительными изменениями других физиологических параметров, например частота сердечбиений, артериальное давление, уровень глюкозы в крови и концентрация лактата или электролитов в мышце. Неясно, однако, почему истощение запасов гликогена должно определять появление крайней усталости, если сохраняется доступность большого количества субстратов, содержащихся в крови в виде свободных жирных кислот.

**Производство глюкозы.** Несмотря на резкое увеличение потребления глюкозы мышцами, концентрация ее в крови при легкой или умеренной кратковременной работе изменяется незначительно. Более того, при тяжелой физической нагрузке может наблюдаться прирост уровня глюкозы в крови на 200–300 мг/л. Даже если работа продолжается в течение 90 мин или более, снижение уровня глюкозы не превышает 200–400 мг/л. Выраженная гипогликемия (уровень глюкозы в плазме менее 500 мг/л) наблюдается редко и развивается лишь у бегунов-марафонцев, у лиц, потребляющих низкоуглеводную диету, или, как описано далее, у некоторых больных диабетом, получающих инсулин.

Учитывая характерное для работы увеличение утилизации глюкозы, постоянное пополнение пула глюкозы крови может определяться только посредством увеличения продукции сахара. При кратковременной работе выход глюкозы из печени увеличивается в 2–5 раз в зависимости от тяжести нагрузки и приходит в соответствие с увеличением утилизации глюкозы мышечной тканью. Это увеличение продукции глюкозы почти целиком обусловлено ускорением гликогенолиза, поскольку поглощение предшественников глюконеогенеза сохраняется на уровне, наблюдаемом в состоянии покоя за исключением транзиторного повышения поглощения лактата. За 40 мин тя-

желой работы печень высвобождает всего 18 г глюкозы, что составляет не более 20–25% от общего запаса гликогена в печени после еды.

Если работа продолжается более 40 мин, наблюдается незначительное нарушение равновесия между печеночной продукцией и периферической утилизацией глюкозы и появляются признаки усиления глюконеогенеза. При длительной нетяжелой работе высвобождение глюкозы в первые 40 мин увеличивается в 2 раза, а затем в течение 3–4 ч остается постоянным. Поскольку утилизация глюкозы продолжает увеличиваться в течение 90 мин или более, продукция глюкозы перестает соответствовать ее утилизации и наблюдается умеренное уменьшение концентрации глюкозы в крови. Относительная роль глюконеогенеза в общей печеночной продукции глюкозы (судя по балансу субстратов на входе и выходе сосудистого ложа органов брюшной полости) увеличивается с 25% в исходном состоянии до 45% при длительной работе, что отражает увеличение абсолютной скорости глюконеогенеза в 3 раза. Усиление поглощения печенью предшественников глюкозы в основном обусловлено повышением фракционной экстракции. В отношении аланина – главного предшественника глюконеогенеза – фракционная экстракция органами брюшной полости увеличивается с 35–50% в состоянии покоя почти до 90% при длительной работе, причем этот показатель намного превышает 50–70% показатель экстракции, наблюдаемый в других обстоятельствах, когда ускоряется глюконеогенез, например при диабете, ожирении и голодании. Общее значение глюконеогенеза при длительной работе подчеркивается расчетами, согласно которым за 4 ч работы мобилизуется 50–60 г печеночного гликогена, т. е. 75% всех запасов гликогена в печени.

**Глюкорегуляторные гормоны.** Гормональная реакция на физическую нагрузку характеризуется снижением уровня инсулина и повышением уровня глюкагона в плазме. Эти изменения особенно выражены при длительной или тяжелой работе. При тяжелой физической нагрузке снижение уровня инсулина проявляется тем более отчетливо, что оно развивается в этих условиях на фоне умеренного повышения уровня глюкозы. Эти данные свидетельствуют о торможении секреции инсулина, опосредованном, вероятно, симпатической нервной системой и/или циркулирующими катехоламинами. Другие гормональные изменения, возникающие при работе, включают повышение уровня гормона роста, кортизола, адреналина и норадреналина.

Стимулирующее действие физической нагрузки на поглощение глюкозы в условиях гипoinsулинемии свидетельствует о том, что такое увеличение потребления глюкозы не зависит от усиления секреции инсулина. С другой стороны, существуют данные, согласно которым инсулин может оказывать перmissive действие на вызываемое работой поглощение глюкозы и что чувствительность к инсулину при работе повышается. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что при полном отсутствии инсулина сокращение мышцы не увеличивает поглощения ею глюкозы. Однако перmissive действие инсулина показано при концентрациях его 0,2–1,2 мкЕД/мл, что намного ниже того уровня инсулина в крови, который наблюдается при физической нагрузке. Позднее проведенные исследования показали, что у человека острая физическая нагрузка увеличивает связывание инсулина с рецепторами на моноцитах [220]. Если удастся показать, что аналогичные изменения возникают и в мышечных клетках, то повышенное поглощение глюкозы при работе можно будет объяснить отчасти увеличением связывания инсулина с рецепторами.

Изменения гормональной среды при острой физической нагрузке имеют большее физическое значение для стимуляции продукции глюкозы печенью, чем для повышения утилизации сахара. У человека обнаружена чрезвычайно высокая чувствительность гликогенолиза в печени к ингибиторному действию небольших приростов уровня инсулина. Таким образом, значение гипoinsулинемии при работе определяется тем, что она повышает гликогенолиз в печени. При длительной или тяжелой работе в ускорении гликогенолиза и глюконеогенеза может принимать участие прирост уровня глюкагона, а также гормона роста и катехоламинов.

## **Рабочая гипогликемия**

У больных диабетом, получающих инсулин, рабочая гипогликемия является известным осложнением лечения. Склонность к развитию гипогликемии у этих больных объясняется тем, что у них отсутствует механизм, с помощью которого снижается уровень инсулина в плазме при работе. Так, если работа выполняется во время, когда инсулин высвобождается из места инъекции в количествах превышающих его нормальный исходный уровень в плазме, то, по всей вероятности, разовьется гипогликемия. Проблема осложняется тем, что работа может увеличивать скорость поступления инсулина из мест инъекции в кровь. При исследованиях, проведенных на

панкреатэктомированных собаках, которым вводили инсулин подкожно, а также у больных диабетом после подкожной инъекции инсулина до начала работы, обнаружили увеличение

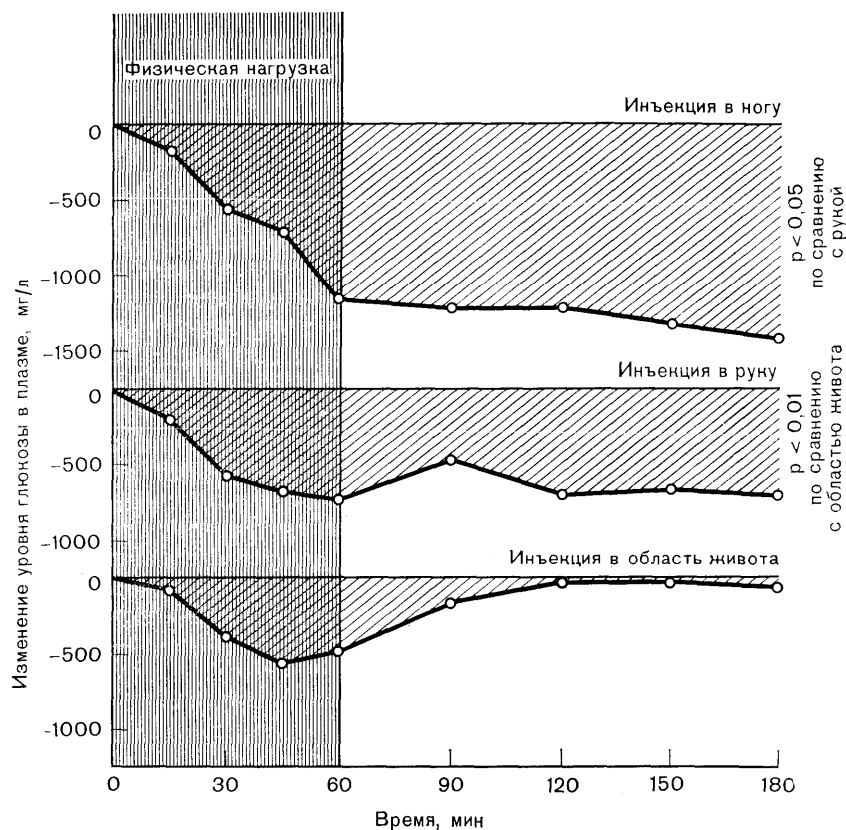


Рис. 10—46. Значение места введения инсулина для развития гипогликемической реакции при физической нагрузке на ноги у больных. Инъекции в неработающие участки тела (например, живот и руки при физической нагрузке на ноги) снижают как влияние работы на скорость всасывания инсулина, так и гипогликемическое действие нагрузки (по Koivisto V., Fe-lig P., N. Engl. J. Med., 1978, 298, 79). уровня гормона в плазме при работе. При внутривенном же введении инсулина физическая нагрузка не увеличивала содержания его в плазме и тенденция к развитию гипогликемии уменьшалась. Повышение уровня инсулина в плазме после подкожного (но не внутривенного) введения его отражает ускорение мобилизации гормона из мест подкожных инъекций при работе конечностей. В исследованиях, проводимых с помощью меченого  $^{125}\text{I}$  инсулина, наблюдали увеличение (50—135%) скорости всасывания гормона из мест инъекции в работающих конечностях [221]. В отличие от этого физическая нагрузка на ноги не влияла на скорость всасывания инсулина из места инъекции на руке и даже снижала скорость всасывания из места инъекции в области живота в восста-

вительном периоде после работы. Кроме того, вызываемое работой снижение уровня глюкозы в плазме оказывается пропорциональным скорости всасывания инсулина при работе. Так, по сравнению с инъекциями инсулина в нижние конечности инъекции его в руку или область живота сопровождались заметным уменьшением степени гипогликемического эффекта физической нагрузки на ноги (рис. 10–46).

Что касается механизма, с помощью которого избыточное количество инсулина усиливает рабочую гипогликемию у больных диабетом, получающих гормон, то при этом наблюдалось торможение продукции глюкозы печенью [222]. В результате скорость утилизации глюкозы превышала скорость ее продукции и развивалась гипогликемия.

С клинической точки зрения, склонность к рабочей гипогликемии можно свести к минимуму путем: 1) потребления дополнительного количества углеводов перед работой; 2) введения инсулина в неработающие участки тела; 3) если это не помогает, то путем снижения дозы инсулина. К сожалению, необходимое дополнительное количество углеводов или необходимую степень снижения дозы инсулина можно определить только методом проб и ошибок.

## **Рабочая гипергликемия**

В некоторых случаях при физической нагрузке у больных диабетом может увеличиться степень гипергликемии и усиливаться кетогенез [223]. Это наблюдают у больных, у которых заболевание недостаточно компенсировано. Если в состоянии покоя выражены гипергликемия (более 3000 мг/л) и гиперкетонемия (более 2 мМ), то острая физическая нагрузка вызывает дальнейшее увеличение, а не снижение уровня глюкозы в крови (рис. 10–47). Причиной повышения уровня глюкозы в крови является прирост содержания контррегуляторных гормонов (гормон роста, адреналин и норадреналин). Кроме того, при недостаточно компенсированном диабете скорость кетогенеза при физической нагрузке увеличивается, а при компенсированном заболевании остается без изменений. Важное клиническое значение этих наблюдений заключается в том, что работу следует рассматривать не как самостоятельный метод лечения, а лишь как дополнение к адекватной компенсации инсулином уровня глюкозы в крови.

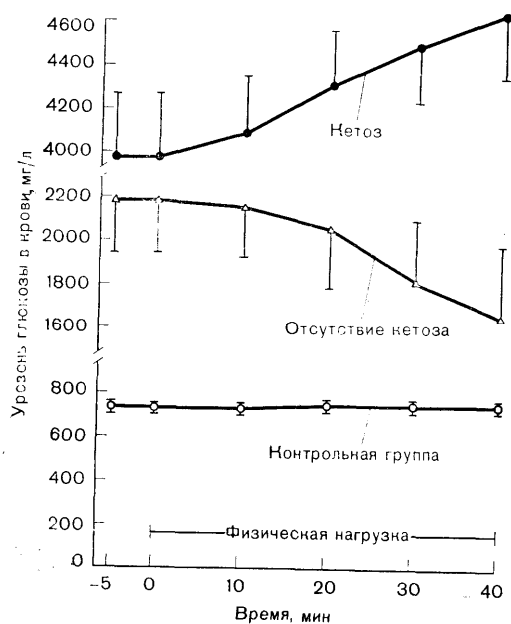


Рис. 10—47. Реакция глюкозы плазмы на физическую нагрузку у больных диабетом с незначительно выраженным кетозом и без кетоза. Если у больных развиваются кетоз и выраженная гипергликемия, то острая нагрузка увеличивает степень гипергликемии. В отличие от этого у больных без кетоза при уровне глюкозы в плазме 2150 мг/л или ниже нагрузка снижает концентрацию глюкозы (по Wharen J., Felig P., Hagenfeldt L., *Diabetologia*, 1978, **14**, 213; в модификации).

### **Изменения чувствительности к инсулину, вызываемые физической нагрузкой**

У спортсменов (бегуны на длинные дистанции) реакция инсулина плазмы на внутривенную нагрузку глюкозой снижена, несмотря на нормальную толерантность к глюкозе. Это свидетельствует о повышении чувствительности организма к инсулину. Более прямое доказательство повышения чувствительности к инсулину было получено при исследовании с помощью методики фиксированного введения инсулина. Применение этого метода показало, что опосредованное инсулином поглощение глюкозы у ранее нетренированных здоровых лиц после 6-месячной тренировки увеличивается на 30%. Такое изменение чувствительности к инсулину происходит в отсутствие изменения массы тела и может объясняться увеличением числа инсулиновых рецепторов [224].

Вопреки этим данным, клинически положительный эффект физической тренировки на тканевую чувствительность к ин-



сулину у больных диабетом показать нелегко. Отмечалось, что у больных с инсулинонезависимым диабетом 6–12-месячная тренировочная программа, проводимая в течение 6–12 мес, повышала толерантность к глюкозе, вводимой внутривенно, но не внутрь [225]. С другой стороны, у больных с инсулинозависимым диабетом физическая тренировка позволяла снизить дозу инсулина на 10–18 ЕД/сут. Одновременно уменьшались гипергликемия и глюкозурия [226]. Вообще говоря, имеющиеся данные указывают на возможность повышения чувствительности организма к инсулину при повторных физических нагрузках, что обуславливает повышение глюкозотолерантности при диабете II типа и снижение потребности в инсулине у больных инсулинозависимым диабетом (I тип).

## **Резюме**

Эффекты физической нагрузки при диабете сложны и заключаются в остром влиянии на уровень глюкозы в крови и более длительном действии на тканевую чувствительность к инсулину. Рабочая гипогликемия определяется подавлением инсулином продукции глюкозы печенью. Это осложнение можно исключить путем: 1) увеличения потребления углеводов перед физической нагрузкой; 2) введения инсулина в неработающие участки тела; 3) в случае необходимости – снижения дозы инсулина. У больных с недостаточно компенсированным диабетом, находящихся в состоянии покоя, острая нагрузка может повышать, а не снижать уровень глюкозы в крови и кетогенез. Повторные нагрузки (физическая тренировка) могут обуславливать увеличение тканевой чувствительности к инсулину, что выявляется, когда обследуемый находится в состоянии покоя. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что физическая нагрузка является полезным дополнением, а не заменителем правильной компенсации уровня глюкозы в крови инсулином. Физическую нагрузку следует рассматривать как средство снижения потребности в инсулине и улучшения гомеостаза глюкозы в условиях отсутствия противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы. Современное состояние знаний, однако, не позволяет точно охарактеризовать физическую нагрузку в качестве компонента лечения больных диабетом.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Как уже было отмечено, даже в оптимальных условиях не удастся достичь полной нормализации уровня глюкозы в кро-

ви обычными методами введения экзогенного инсулина. Понимание неадекватности существующих схем лечения в отношении ликвидации метаболических нарушений и, что более важно, невозможности с их помощью предотвратить сосудистые и неврологические осложнения диабета обусловило поиски новых подходов к лечению. В настоящее время проводятся интенсивные исследования в трех направлениях: 1) трансплантация целой поджелудочной железы или островковых клеток; 2) разработка искусственных приспособлений, обеспечивающих автономное поступление инсулина в организм («искусственная поджелудочная: железа»); 3) применение агента, подавляющего секрецию глюкагона (соматостатин).

### **Трансплантация поджелудочной железы и островковых клеток**

Пересадка целой поджелудочной железы осуществлена у сравнительно малого числа больных. Как правило, эта операция производится в сочетании с трансплантацией почки, что позволяет обойтись без дополнительного применения антидепрессантов. Помимо отторжения, главная проблема заключается в расхождении анастомоза между трансплантированной петлей двенадцатиперстной кишки (которая необходима для дренирования экзокринных выделений) и кишечником реципиента. При альтернативном подходе накладывают анастомоз между петлей двенадцатиперстной кишки и мочеточником. Значение этого подхода ограничивается расхождением хирургического анастомоза, инфекцией и отторжением трансплантата.

Преимущество трансплантации островковых клеток заключается в том, что отпадает необходимость дренирования экзокринных выделений поджелудочной железы. Эффективность пересадки островков при различных формах экспериментального диабета была подтверждена опытами с изогенной трансплантацией. После успешной трансплантации у крыс наблюдалось также исчезновение гистопатологических изменений в почечных клубочках [199]. Главной проблемой при этой форме лечения остается иммунологическое отторжение трансплантата, что препятствует ее применению в настоящее время при диабете у человека. Недавно проведенные опыты показали, что инкубация островков в течение 1 нед при комнатной температуре может существенно уменьшить вероятность отторжения [227].

### **Системы для введения инсулина**

С целью нормализации уровня глюкозы в крови для введения инсулина разработаны два типа систем: открытые и закрытые [228]. Системы закрытого типа построены на принципе обратной связи, при котором скорость поступления инсулина непостоянна и определяется результатами частых измерений уровня глюкозы в крови.

Albisser и сотр. показали, что с помощью такого приспособления удастся обеспечить нормальный гликемический профиль у больных, у которых при обычном лечении наблюдались резкие колебания уровня глюкозы. Однако эти системы требуют непрерывного отбора небольших порций крови для определения уровня глюкозы, очень велики и громоздки, в результате чего их использование ограничивается 24–48-часовым периодом у госпитализированных больных. Более практичными явились бы закрытые системы с имплантируемым датчиком глюкозы, что в настоящее время остается нерешенной задачей.

Система открытого типа представляет собой портативный инфузионный насос с заранее заданной программой; он обеспечивает подачу инсулина с исходной скоростью (между приемами пищи), но больной может повышать ее перед едой. Эта система позволяет не только избежать необходимости в датчике глюкозы, но и вводить инсулин не внутривенно, а подкожно, что уменьшает опасность инфекции и тромбоза. Risker и сотр. в Великобритании и Tamborlane и сотр. в Йейле продемонстрировали эффективность этих систем при непрерывном применении в период от 2 нед до нескольких месяцев. Наблюдалась практически полная нормализация уровня глюкозы, липидов и аминокислот с разветвленной цепью в плазме (рис. 10–48) [35, 229–231]. Кроме того, после применения насоса в течение 1–2 мес нормализовалась реакция контррегуляторных гормонов на физическую нагрузку, которая была чрезмерно высокой у больных, леченных обычным методом [130]. Если начальные положительные результаты применения

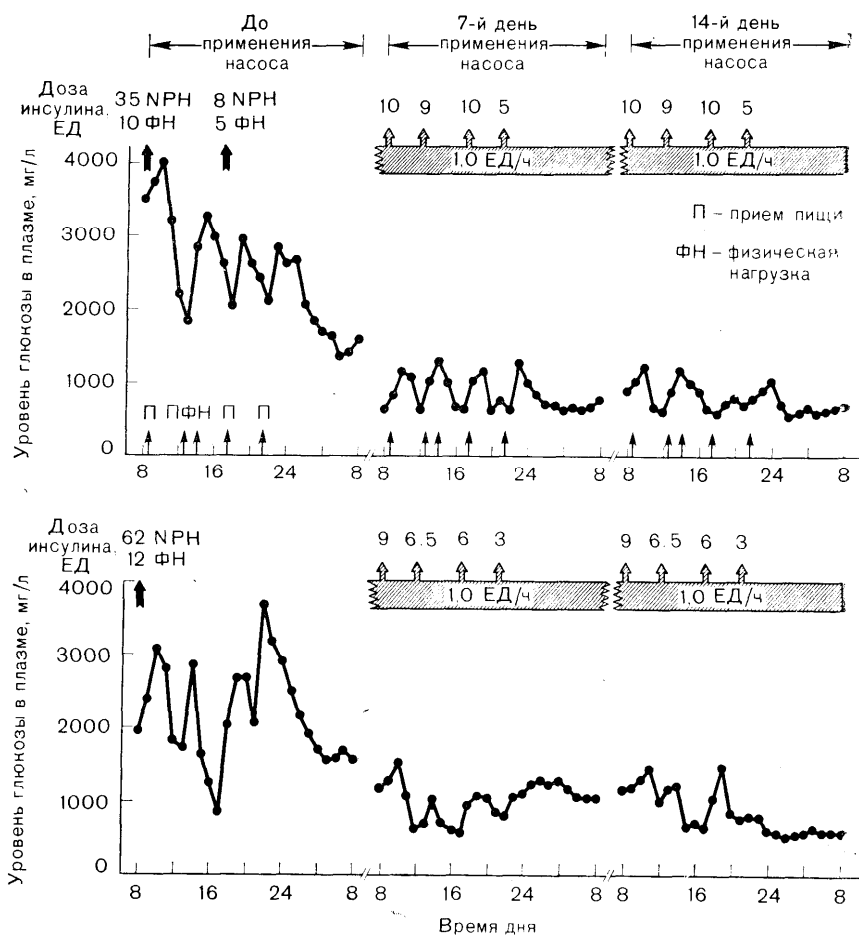


Рис. 10-48. Реакция глюкозы плазмы на обычную инсулинотерапию и лечение с помощью портативной системы подкожной инфузии инсулина.

Цифры в рамках указывают на исходную скорость инфузии инсулина, цифры над стрелками—на одномоментное введение инсулина перед едой; П—прием пищи; ФН — физическая нагрузка (по данным Tamborlane W. V. et al., Lancet, 1979, **1**, 1258). таких систем будут подтверждены при более длительных наблюдениях, то это даст возможность проверить, обеспечивает ли нормализация гликемии (и метаболизма других энергетических субстратов) предотвращение хронических осложнений диабета.

## Соматостатин

Доказательства участия глюкагона в патогенезе диабета позволили надеяться на то, что подавление функции  $\alpha$ -клеток будет способствовать компенсации диабета. Соматостатин — тетрадекапептид, выделенный из гипоталамуса, — эффективно снижает уровень глюкагона в плазме, а также уровень глюкозы в крови натощак и после еды у больных

диабетом. Это происходит независимо от того, содержатся углеводы в продуктах питания или нет, присутствуют в ней белки или жиры [232]. Однако недавно полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность соматостатина в отношении уровня глюкозы после еды может во многом определяться торможением всасывания углеводов и белка, а не ускорением элиминации глюкозы из крови [53, 233]. Кроме того, это вещество может усугублять гипергликемию у больных с остаточной секрецией эндогенного инсулина. Таким образом, учитывая ингибиторные эффекты соматостатина на различные функции желудочно-кишечного тракта (см. рис. 10–18), а также его тормозное влияние на секрецию инсулина, общая целесообразность применения в лечении больных диабетом может оказаться ограниченной.

## **Неотложные состояния, связанные с гипергликемией и кетоацидозом**

Хотя, как правило, сахарный диабет проявляется хроническими симптомами, в определенных случаях резкое увеличение содержания в плазме глюкозы и/или кетоновых тел может создавать острую угрозу для жизни больного. В клинической практике наблюдается целый ряд состояний, сопровождающихся накоплением в крови глюкозы и кетоновых тел (порознь или вместе) в сочетании с молочной кислотой или без нее. В связи с этим основными синдромами являются диабетический кетоацидоз (накопление глюкозы и кетоновых тел), алкогольный кетоацидоз (накопление кетоновых тел. не сопровождающееся гипергликемией), гиперосмолярная кома без кетоза (накопление глюкозы без кетонемии) и, наконец, любое из перечисленных состояний, сопровождающихся лактацидозом. Эти синдромы требуют специального внимания, поскольку без неотложного и точного диагноза и лечения они быстро заканчиваются летально.

## **ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ**

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является наиболее тяжелым клиническим проявлением дефицита инсулина. С начала инсулинотерапии (более 50 лет назад) значение диабетического кетоацидоза в качестве причины смерти больных диабетом прогрессивно уменьшается. Тем не менее это состояние встречается часто, а смертность при нем остается на уровне 5–15%. В большинстве случаев смерть наступает не от ДКА как такового, а от какой-либо привходящей катастрофической патологии (например, сепсис, инфаркт миокарда,

панкреатит), которая может развиваться очень быстро и осложнить течение ДКА.

## Патогенез

С метаболической точки зрения главными признаками ДКА являются накопление органических кислот, ацетоацетата и  $\beta$ -оксибутирата, увеличение содержания ацетона в сыворотке и резкое увеличение концентрации глюкозы в крови. С клинической же точки зрения главными угрожающими жизни симптомами являются метаболический ацидоз (вследствие гиперкетонемии), гиперосмолярность – вследствие гипергликемии и потери воды) и дегидратация (вследствие осмотического диуреза, сопровождающего гипергликемию, и рвоты, которая обычно сопровождает тяжелый метаболический ацидоз). Непосредственной причиной всех этих нарушений может служить абсолютная или относительная недостаточность инсулина, развивающаяся в течение нескольких часов или дней.

Недостаточность инсулина может быть обусловлена отсутствием его эндогенной секреции (у больных в момент постановки первичного диагноза диабета), неадекватным введением инсулина (у больных с уже диагностированным инсулинозависимым диабетом) или увеличением потребности в инсулине в случаях стресса, связанного с интеркуррентной инфекцией, воспалением или травмой, а также при эндокринных нарушениях. Увеличение потребности в инсулине в таких случаях может определяться повышением секреции гормонов – антагонистов инсулина (например, адреналин, кортизол, глюкагон и гормон роста).

Что касается патогенеза гипергликемии, то инсулинодефицитные состояния характеризуются как снижением тканевой утилизации глюкозы, так и избыточной продукцией ее печенью. Если в норме через определенное время после еды скорость высвобождения глюкозы печенью составляет 150–200 мг/мин (2–3 мг/кг в 1 мин), то при ДКА этот показатель достигает 400–600 мг/мин. Таким образом, гипергликемия определяется не отсутствием способности метаболизировать принятые с пищей углеводы, а чрезмерной продукцией глюкозы из эндогенных предшественников. В связи с этим больной диабетом может не есть в течение 12–24 ч, но у него все же развивается гипергликемия; при этом уровень глюкозы в крови превышает 5000 мг/л. Поскольку практически единственными предшественниками синтеза глюкозы *de novo* являются образующиеся из белка аминокислоты, то такое увеличение глюконеогенеза сопровождается истощением белковых

запасов организма и развитием отрицательного азотистого баланса. При ювенильном инсулинозависимом диабете повторные приступы диабетического кетоацидоза могут обусловить задержку роста. Однако более непосредственную опасность для больного создает осмотический диурез, сопровождающий тяжелую гипергликемию. Это приводит к дегидратации вследствие потерь воды и натрия с мочой и развитию гипертонической болезни.

Одновременно с повышением уровня глюкозы в крови в ней все больше накапливаются кетокислоты (ацетоацетат и  $\beta$ -оксибутират) и ацетон, содержание которых достигает 8–15 моль/л. В течение многих лет развитие гиперкетонемии рассматривали как процесс, который «запускается» и регулируется только скоростью мобилизации жирных кислот из жировой ткани. Однако за последние 10 лет были проведены разнообразнейшие исследования, свидетельствующие о том, что не меньшую роль в регуляции кетогенеза играют изменения печеночного метаболизма, не зависящие от доставки жирных кислот [15].

Как отмечалось, гипоинсулинемия приводит к усилению липолиза в жировой ткани. Это обусловлено выпадением нормального «сдерживающего» влияния инсулина на активность гормон-чувствительной липазы, присутствующей в жировой ткани. Кроме того, снижение поглощения глюкозы жировыми клетками обуславливает нехватку глицерин-3-фосфата, необходимого для реэстерификации жирных кислот *in situ*. Помимо всего этого, при недостаточности инсулина повышается кетогенная способность печени. Предполагается, что внутрипеченочным метаболическим процессом, определяющим эту активацию кетогенеза, является ацилкарнитинтрансферазная реакция (см. рис. 10–8). Ацилкарнитинтрансфераза катализирует перенос длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальную мембрану к месту расположения ферментов, принимающих участие в  $\beta$ -окислении жирных кислот. Ускорение переноса жирных кислот через мембрану приводит, таким образом, к увеличению их окисления и повышению продукции ацетил-СоА. В результате ацетил-СоА становится больше, чем может быть окислено до  $\text{CO}_2$  в цикле Кребса, что обуславливает конденсацию его молекул с образованием кетокислот.

Считают, что механизм, с помощью которого дефицит инсулина повышает активность ацилкарнитинтрансферазы, заключается в ускорении транспорта карнитина из внепеченочных источников в печень, а также в снижении внутрипе-

чечного уровня малонил-СоА первого интермедиата в процессе биосинтеза жирных кислот. Малонил-СоА является мощным ингибитором ацилкарнитинтрансферазной реакции. Поскольку дефицит инсулина препятствует синтезу жирных кислот, инсулинодефицитные состояния сопровождаются заметным снижением уровня малонил-СоА. Исследования McCarry и Foster [15] показали также, что не только инсулиновая недостаточность, но и увеличение концентрации глюкагона может значительно увеличивать скорость кетогенеза в печени. Гиперглюкагонемия повышает уровень карнитина, уменьшает концентрацию малонил-СоА и увеличивает активность ацилкарнитинтрансферазы в большей степени, чем это характерно для одной только инсулиновой недостаточности. В результате у панкреатэктомированных больных, у которых отсутствует не только инсулин, но и глюкагон, степень гиперкетонемии оказывается меньшей, чем наблюдаемая при спонтанном диабете [81]. Кроме того, у лишенных инсулина больных ювенильной формой диабета поддержание гипоглюкагонемии с помощью введения соматостатина снижает, хотя и не полностью предотвращает, развитие гиперкетонемии [52].

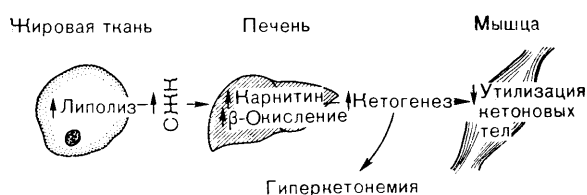


Рис. 10—49. Роль адипоцитов, печеночных и мышечных клеток в развитии гиперкетонемии. Дефицит инсулина приводит к увеличению липолиза в жировых клетках, увеличению накопления карнитина в печеночных клетках (и снижению уровня малонил-СоА), что вызывает ускорение β-окисления жирных кислот (а следовательно, повышение продукции кетоновых тел) и снижению утилизации кетоновых тел в мышечных клетках. СЖК — свободные жирные кислоты.

Помимо увеличения продукции кетоновых тел, гиперкетонемия при диабете определяется снижением утилизации этих органических кислот мышечной тканью. Даже у больных с резко выраженной инсулиновой недостаточностью обнаруживается замедление скорости исчезновения кетоновых тел из крови. Сниженная утилизация кетоновых тел служит даже более чувствительным показателем инсулиновой недостаточности, чем избыточная продукция этих соединений [64].

Таким образом, общую последовательность событий, приводящих к развитию гиперкетонемии, можно представить в



виде трезубца, изображающего жировую ткань, печень и мышцы (рис. 10–49). Дефицит инсулина приводит к ускорению липолиза в жировой ткани, что обуславливает повышенную доставку свободных жирных кислот в печень. В печени инсулинчувствительное увеличение уровня карнитина и снижение уровня малонил-СoА приводит к стимуляции  $\beta$ -окисления и ускорению продукции кетоновых тел. Последние, высвобождаясь из печени, не могут метаболизироваться с нормальной скоростью в мышечной ткани и поэтому накапливаются в крови. Этот процесс заканчивается метаболическим ацидозом, при котором основными органическими кислотами являются  $\beta$ -оксибутират и ацетоацетат.

Кетокислоты обычно присутствуют в плазме в соотношении 3:1 в пользу  $\beta$ -оксибутирата. Вследствие спонтанного декарбоксилирования ацетоацетата образуется и ацетон, концентрация которого в крови может достигать 10–15 ммоль. В силу летучести, выделения легкими и характерного фруктового запаха присутствие ацетона можно определить по дыханию больного, что может служить полезным диагностическим признаком.

Помимо изменений в метаболизме глюкозы и жира, для ДКА характерна потеря жидкости и электролитов. Выраженная гипергликемия является причиной осмотического диуреза, приводящего к большой потере с мочой воды и электролитов (по сравнению с плазмой моча при осмотическом диурезе всегда гипотонична в отношении концентрации натрия). Дефицит инсулина может и сам по себе (независимо от осмотического диуреза) обуславливать потерю натрия через почки, поскольку инсулин обладает антинатрийуретическим действием, тогда как острое снижение уровня инсулина приводит к натрийурезу [65]. Если потребление жидкости снижено (что часто бывает вследствие тошноты и рвоты, являющихся ранними предвестниками кетоацидоза), быстро развивается дегидратация; объем крови и периферическое сопротивление сосудов уменьшаются, снижается артериальное давление и нарушается функция почек. Потери воды с рвотными массами и мочой обезвоживают организм. При полном развитии диабетического кетоацидоза дегидратируются все пространства организма и развивается абсолютная недостаточность воды, натрия, калия, магния, хлоридов и гидрокарбоната натрия. Гиповолемия может в свою очередь усиливать кетоз, действуя, вероятно, в качестве стимула секреции адреналина. Наоборот, если больному диабетом, лишенному инсулина, давать жидкость и электролиты, то развитие гиперкетонемии

запаздывает или она становится менее выраженной даже если не вводят инсулин [234].

Присутствие большого количества кетоновых тел, являющихся умеренно сильными кислотами, вызывает увеличение концентрации иона водорода в жидких средах организма. В результате происходит уменьшение концентрации гидрокарбоната натрия в сыворотке и увеличивается «анионная брешь» (например, разница между концентрацией натрия в сыворотке и суммой концентраций хлорида и гидрокарбоната натрия превышает нормальную величину 10–15 мэкв/л).

## **Клинические проявления**

Основными симптомами ДКА являются тошнота, рвота, затрудненное дыхание и снижение психических функций, варьирующее от легкой сонливости до тяжелой комы. Больной выглядит обезвоженным, что проявляется сухостью слизистых оболочек и сниженным тургором кожи. Отмечается характерный фруктовый запах изо рта и дыхание Куссмауля (быстрые глубокие вдохи). Артериальное давление часто снижено, что сопровождается тахикардией. У некоторых больных резко выступают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, включая боль в животе, которая может принимать характер «острого живота» как, например, при аппендиците.

Характерными лабораторными признаками ДКА являются повышение уровня глюкозы в плазме, уменьшение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке и значения pH артериальной крови, увеличение «анионной бреши» и присутствие больших количеств кетоновых тел в неразведенной плазме. Из-за сложности специфических ферментативных методов определения кетокислот обычно производят полуколичественное определение их с помощью ацетеста (с нитропруссидом). Этот тест заключается в добавлении одной-двух капель сыворотки или плазмы к измельченной таблетке, содержащей нитропруссидный реагент. Кетоновые тела обуславливают появление пурпурного окрашивания. К сожалению, таким способом можно определить только ацетоацетат и ацетон, но не  $\beta$ -оксибутират. В результате, когда ацетоацетат составляет меньше 25% от общего содержания кетокислот (что наблюдается при сочетании ДКА и лактацидоза или при алкогольном кетоацидозе), реакция может дать ошибочно низкий результат. Наоборот, в начале инсулинотерапии могут быть получены завышенные результаты, так как уровень  $\beta$ -оксибутирата снижается раньше, чем появятся какие-либо изменения в содержании ацетоацетата. Однако резко положительная реакция

с неразведенной сывороткой указывает на присутствие кетоновых тел в суммарной концентрации не менее 4 мМ и это позволяет предположить, что метаболический ацидоз по крайней мере частично обусловлен накоплением кетокислот.

Нередко при диабетическом кетоацидозе находят повышение уровня сывороточной амилазы и соотношения клиренса амилаза/креатинин. Хотя у некоторых больных гиперамилаземия может указывать на сопутствующий панкреатит, в большинстве случаев клинические признаки панкреатита отсутствуют. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что повышенные концентрации амилазы при диабетическом кетоацидозе имеют не панкреатическое, а слюнное происхождение [235]. Механизм нарушений в высвобождении и почечном клиренсе амилазы остается неизвестным.

Помимо увеличения показателя гематокрита вследствие дегидратации, гемограмма обычно обнаруживает лейкоцитоз зачастую с увеличением числа юных полиморфноядерных лейкоцитов. Иногда это указывает на причину ацидоза, например инфекцию, но лейкоцитоз может быть и без этих осложнений, что отражает, вероятно, высокую гипертоничность плазмы.

## **Диагноз**

Быстрая диагностика диабетического кетоацидоза требует высокой настороженности врача в отношении больных с психической заторможенностью, дегидратацией, усиленным дыханием, рвотой и болями в животе или запахом ацетона изо рта. Диагноз можно установить еще до получения результатов определения уровня глюкозы в плазме и гидрокарбоната в сыворотке путем оценки трех параметров: 1) уровня глюкозы и кетоновых тел в моче; 2) рН артериальной крови и газов крови; 3) содержания кетоновых тел в плазме или сыворотке. Диагноз диабетического кетоацидоза ставится при определении всех признаков: 1) выраженной глюкозурии (4+) и резко положительной реакции на присутствие кетоновых тел в моче; 2) рН артериальной крови ниже 7,3 при  $P_{CO_2}$  0 мм рт. ст. или ниже; 3) резко положительной реакции неразведенной сыворотки на нитропруссид.

Для дифференциального диагноза требуется учитывать все виды метаболического ацидоза и комы. Накопление кетоновых тел, достаточное для создания метаболического ацидоза, может наблюдаться и в отсутствии диабета при недостаточном питании у больных алкоголизмом с частыми приступами рвоты [236]. При алкогольном кетоацидозе (лечение

заключается в инфузии глюкозы и не требует введения инсулина) уровень глюкозы в крови не достигает 2000 мг/л (в 30% случаев отмечается явная гипогликемия) , а в пробах мочи не обнаруживают резко положительной (4+) реакцией на глюкозу. Кроме того, при реакции на кетоновые тела в плазме, как правило, получают слегка или умеренно положительный результат, так как в ней увеличено соотношение  $\beta$ -оксибутират/ацетоацетат. Сдвиг этого отношения отражает увеличение клеточного уровня НАД•Н под действием алкоголя.

Уремический ацидоз или ацидоз, развивающийся при разного рода отравлениях, может представлять большие трудности для дифференциальной диагностики особенно потому, что у больных с диабетическим ацидозом тоже может быть нарушена функция почек (диабетическая нефропатия), а также определяться преренальная азотемия (вследствие дегидратации). Однако в неосложненных случаях уремического ацидоза или при отравлении метанолом отсутствует кетоз.

Кома может быть обусловлена и гипогликемией, но дифференциальный диагноз между диабетическим ацидозом и гипогликемической комой обычно не вызывает трудностей. Диабетическая кома развивается постепенно и сопровождается признаками ацидоза (гипервентиляция, дегидратация, гипотония и тахикардия). В отличие от этого гипогликемическая кома развивается сравнительно быстро, и у больного отсутствуют проявления дегидратации или гипервентиляции. Несмотря на такие различия, при появлении у врача сомнений следует взять пробу крови для определения глюкозы и электролитов и еще до получения результатов лабораторных анализов ввести внутривенно 25 г глюкозы. Кома может развиваться при высокой гипергликемии в отсутствие кетоза. Этот синдром – гиперосмолярная кома без кетоза – обсуждается далее. Тяжелый метаболический ацидоз и кома в отсутствие кетоза могут развиваться и у больных с лактацидозом. Это состояние (также обсуждаемое ниже) характеризуется снижением рН артериальной крови и уровня гидрокарбоната натрия в сыворотке без положительной реакции плазмы при анализе на кетоновые тела. Однако слабо положительная реакция у больного с гипергликемией и характерной для ацидоза «анионной брешью» может указывать на одновременное существование диабетического кетоацидоза и лактацидоза.

## **Лечение**

Ближайшие. и долговременные терапевтические задачи состоят в обеспечении организма адекватным количеством инсулина для нормализации межклеточного обмена, восстановления водных и электролитных потерь и идентификации (по возможности) непосредственной причины ДКА (инфекции, врачебные ошибки, психосоциальные стрессы) с тем, чтобы исключить его повторение и повысить чувствительность к лечебным мероприятиям. Одновременно с началом лечения составляется специальная карта, в которую последовательно заносят показатели жизненно важных функций, лабораторные данные (уровни глюкозы, кетоновых тел, электролитов, рН крови, объем мочи и содержание в ней глюкозы и кетоновых тел) и сведения о лечебных мероприятиях (инсулин, жидкости и электролиты).

Катетеризацию мочевого пузыря не следует считать рутинной процедурой; ее нужно производить только при отсутствии у больного мочеиспускания в течение 3–4 ч после начала лечения. Точно так же промывание желудка с аспирацией жидкости следует производить только у психически заторможенных больных при повторной рвоте или признаках расширения желудка.

**Инсулин.** Все больные с диабетическим кетоацидозом нуждаются в безотлагательном введении инсулина. В связи с этим следует применять только быстродействующие препараты инсулина. В последние годы имеются существенные разногласия в отношении доз и путей введения гормона [237]. Обычный подход заключается в прерывистом введении 50–100 ЕД инсулина за 2–4 ч (режим высоких доз). Более поздние исследования показали, что не меньшей эффективностью обладает введение инсулина в дозе 6–10 ЕД путем непрерывной внутривенной инфузии или прерывистых внутримышечных или подкожных инъекций (режим низких доз) [238]. Очевидно, можно применять обе методики, предусмотрев: 1) тщательный контроль за клиническими и лабораторными показателями; 2) индивидуальный подход к лечению в соответствии с данными, получаемыми в процессе наблюдения за больным. Режим малых доз может быть предпочтительным, так как он обеспечивает меньшую частоту развития гипогликемии и гипокалиемии [238].

Независимо от дозы инсулина его лучше вводить внутривенно (в начальной стадии лечения), поскольку нарушение кровообращения может помешать всасыванию подкожно или внутримышечно введенного гормона. Мы рекомендуем начинать с однократного введения инсулина в дозе 6–10 ЕД, после чего проводить непрерывную инфузию гормона со скоростью 6

ЕД/ч, пока содержание глюкозы в плазме не снизится до 2500 мг/л. Детям можно вводить 0,1 ЕД/кг в час. Методика непрерывной инфузии инсулина в низких дозах в своем оригинальном виде предполагала использование инфузионного насоса (для обеспечения стабильной скорости поступления гормона) и сывороточного альбумина (для предотвращения адсорбции инсулина на трубках и стеклянных деталях). Последующий опыт показал, однако, что столь же эффективной оказывается более простая методика без использования насоса и альбумина.

Инфузия небольших количеств инсулина осуществляется путем добавления 50 ЕД обычного инсулина к 500 мл солевого раствора и введения этой смеси со скоростью 60 мл/ч. Для этого капельницу с помощью специального катетера «поросячий хвостик» через иглу 25-го калибра подсоединяют непосредственно к системе для внутривенного вливания, через которую быстро вводят жидкость. Таким образом больной получает большое количество жидкости и электролитов, необходимое для восполнения их дефицита и в то же время лишь небольшие количества инсулина для коррекции метаболических нарушений.

При ограниченности персонала и невозможности обеспечить управляемую скорость внутривенной инфузии разумной альтернативой является, внутримышечное или подкожное введение инсулина в дозе 5–10 ЕД/ч. Следует отметить, однако, что при таком способе начальное снижение уровня глюкозы и кетоновых тел в крови происходит медленнее, чем при внутривенной инфузии [238]. Кроме того, эффект инсулина, вводимого внутримышечно или подкожно, может сохраняться в течение 4 ч и более после последней инъекции.

Реакция на лечение оценивается по показателям содержания глюкозы в плазме и электролитов в сыворотке, рН артериальной крови, а также уровня глюкозы и кетоновых тел, регистрируемым с интервалами в 2–4 ч. Если содержание глюкозы в плазме не снижается на 30% за первые 2–4 ч или на 50% за 6–8 ч, то дозу инсулина следует удвоить. Если и в этом случае сохраняется гипергликемия, то дозу следует удваивать каждые 2 ч. Как только уровень глюкозы в плазме снизится до 2500 мг/л, инфузию инсулина прекращают и начинают инфузию 5% раствора декстрозы. Затем для ликвидации глюкозурии с перерывами вводят подкожно небольшие дозы (10 ЕД) быстродействующего инсулина. Срок прекращения инфузии инсулина должен определяться с учетом величины рН артериальной крови и уровня гидрокарбоната натрия в сыворотке, равно как и концентрации глюкозы в плазме. Если

уровень глюкозы в плазме снижается до 2500 мг/л и более, но рН артериальной крови остается ниже 7,3, то следует повторить анализ сыворотки (или плазмы) с помощью ацетата (нитропруссид). При обнаружении «большого» или «умеренного» количества кетоновых тел (в неразведенной сыворотке) следует вводить инсулин (6 ЕД/ч) вместе с глюкозой (200 мл 5% раствора декстрозы в час). Это запаздывание клиренса кетоновых тел может отражать более медленный кругооборот их по сравнению с глюкозой. Если нитропруссидная реакция отрицательна или слабо положительна, это (эугликемический метаболический ацидоз без кетоза) следует считать признаком развития сопутствующего лактацидоза, требующего лечения гидрокарбонатом натрия.

До стабилизации клинического состояния и начала самостоятельного приема больным пищи и/или жидкости инсулин промежуточного срока действия применять не следует. Однако больным, о которых известно, что клиническое течение заболевания у них характеризуется кратковременными приступами кетоацидоза, быстро купирующимися небольшими дополнительными количествами инсулина, целесообразно уже на ранних этапах лечения вводить инсулин промежуточного срока действия.

**Жидкости.** У большинства больных общий дефицит жидкости составляет примерно 6 л и редко превышает 10 л. Поскольку дегидратация является следствием осмотического диуреза, потери воды относительно больше, чем потери соли. Восполнять эти потери (при отсутствии гипотензии) следует гипотоническим солевым раствором, вводимым внутривенно в виде 0,45% хлорида натрия (полуизотонического), или (чтобы исключить даже малую вероятность гемолиза от инфузии слабых растворов) можно вводить безнатриевую воду в виде 2,5% фруктозы в 0,45% солевом растворе. За первый час лечения следует ввести 1 л жидкости, а затем вводить ее со скоростью 300–500 мл/ч. У больных, находящихся в состоянии шока, наиболее важной задачей является увеличение внутрисосудистого объема. В связи с этим следует применять изотонический солевой раствор.

Через 4–6 ч или раньше, если уровень глюкозы в крови снизится до 2500 мг/л или ниже, внутривенную инфузию солевого раствора надо заменить на инфузию 5% глюкозы. Значение инфузии глюкозы заключается не только в предотвращении гипогликемии, но и в уменьшении вероятности развития отека мозга. Отек является редким осложнением (см. ниже), которое может сопровождать быстрое снижение уровня глюкозы в плазме ниже 2500 мг/л под действием инсулина

[239]. Больным с резким уменьшением объема крови или непрекращающейся рвотой следует вводить 0,45% солевой раствор в 5% глюкозе. Возможность быстрого введения и смены вводимых жидкостей облегчается установкой катетера в центральной вене, что особенно важно у пожилых лиц и больных с сердечной или почечной патологией. Общее количество вводимой жидкости за первые 12 ч составляет обычно около 5 л.

**Гидрокарбонат натрия.** Поскольку ацетоацетат и  $\beta$ -оксибутират являются метаболизируемыми анионами, их окисление (в условиях подавления дальнейшей продукции инсулином) приводит к образованию гидрокарбоната натрия, в силу чего его концентрация в сыворотке изменяется по направлению к норме даже без введения щелочных растворов. В связи с этим инфузия гидрокарбоната натрия в количествах, достаточных для восстановления расчетного дефицита оснований всего на 50% (расчет по степени снижения уровня гидрокарбоната в сыворотке и 50% массы тела), часто приводит к легкому метаболическому алкалозу. Теоретическое возражение против рутинного применения гидрокарбоната натрия заключается и в том, что быстрое увеличение рН артериальной крови может вызвать чрезмерное уменьшение рН спинномозговой жидкости и сопутствующее ухудшение функции центральной нервной системы. Кроме того, сдвиг кривой диссоциации кислорода, обусловленный защелачиванием крови, может ограничить кислородное снабжение тканей, поскольку концентрация 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах при диабетическом кетоацидозе снижена и не сразу восстанавливается под действием инсулина. С другой стороны, резкое снижение рН артериальной крови может нарушать сократимость миокарда и непосредственно угнетать центральную нервную систему. В результате гидрокарбонат натрия следует вводить только больным с тяжелым метаболическим ацидозом, на то указывает рН артериальной крови 7,1 или ниже или уровень гидрокарбоната менее 5 мэкв/л. В таких случаях к первому литру гипотонического солевого раствора добавляют 88 мэкв гидрокарбоната натрия (или 132 мэкв, если рН ниже 7,0). Добавлять гидрокарбонат следует лишь до тех пор, пока рН крови (измеряемый через 2 ч после начала лечения) остается ниже 7,25. Чтобы исключить возможность усиления дегидратации клеток вследствие инфузии гипертонического раствора, важно добавлять гидрокарбонат именно к гипотоническому (0,45%), а не к изотоническому (0,9%) раствору хлорида натрия. Поскольку у больных с кетоацидозом имеется тенденция к легкому повышению уровня



лактата в крови, нет оснований предпочитать введение лактата натрия введению гидрокарбоната.

**Калий.** Вследствие кетонурии, диуреза и повторной рвоты запасы калия в организме снижаются на 5–10 мэкв/кг массы тела. Тем не менее при ДКА концентрация калия в сыворотке находится в пределах нормы или даже повышена в результате его перехода из внутриклеточного пространства во внеклеточное, который сопровождается увеличением концентрации иона водорода. При коррекции ацидоза и стимуляции поглощения глюкозы клетками уровень калия в сыворотке снижается. В связи с этим через 3 ч после начала лечения следует добавлять хлорид калия (если у больного отсутствует анурия) в дозе 40 мэкв/л внутривенно вводимой жидкости. Всего вводят обычно 120–160 мэкв калия за первые 12–18 ч. У немногих больных (менее 5%), у которых с самого начала наблюдается гипокалиемия, калий (40–60 мэкв/л хлорида калия) добавляют к первым порциям вводимой жидкости. Наблюдение за электрокардиограммой может помочь в определении гипо- или гиперкалиемии, но это не должно заменять частых измерений концентрации калия в сыворотке (с интервалами в 2–4 ч), чтобы определить потребность в калии и скорость его введения.

Поскольку при ДКА уменьшаются запасы фосфата в организме, имеются определенные теоретические предпосылки для введения не хлорида, а фосфата калия. Однако введение фосфата может вызвать гипокальциемию. Учитывая длительный опыт применения именно хлорида калия, его следует считать лучшей формой возмещения потерь калия.

## **Осложнения**

В большинстве случаев смертельный исход диабетического кетоацидоза можно отнести на счет тяжести спровоцировавшего его заболевания, такого, как инфаркт миокарда, затяжной сепсис или острый панкреатит, а не на счет самого ДКА. Двумя осложняющими и потенциально смертельными состояниями, которые могут возникать и в отсутствие интеркуррентных заболеваний, являются шок и отек мозга.

**Шок** может развиваться вследствие тяжелой гиповолемии, снижения сократимости миокарда из-за ацидоза и, возможно, снижения резистентности периферических сосудов. У больных с гипотонией следует установить катетер \*в центральной вене и быстро вводить через него большие объемы изотонического (а не гипотонического) солевого раствора. В случае безуспешности введения солевого раствора может ока-

заться необходимым введение крове-или плазмозаменителей. Эффективность сосудосуживающих средств (метараминол и норадреналин) или дофамина у таких больных не доказана.

В последние годы было привлечено внимание к проблеме необратимого, приводящего к смерти **отека мозга**, осложняющего диабетический ацидоз. Обычно это осложнение наблюдается у больных юношеского возраста без дополнительной патологии; после начала лечения (через 3–10 ч) на фоне нормализации лабораторных показателей развивается прогрессирующее нарушение сознания. В таких случаях могут наблюдаться отек соска зрительного нерва, повышение давления спинномозговой жидкости, расширение и неравномерность зрачка, лихорадка и иногда несахарный диабет.

Что касается механизма этого синдрома, то исследования на собаках и кроликах с гипергликемией показали, что стремительное снижение уровня глюкозы в крови до 2500 мг/л и более, обусловленное быстрой инфузией солевого раствора или введением инсулина, приводит к выраженному отеку мозга [239]. Водная имбибиция мозга происходит вследствие нарушения равновесия между осмоляльностью мозговой ткани и плазмы. При хронической гипергликемии мозг адаптируется в основном путем производства каких-то неидентифицированных растворенных веществ («идиогенные осмоли»). Образование таких внутриклеточных веществ препятствует дегидратации мозговой ткани, несмотря на высокую гипергликемию. Однако при быстром снижении уровня глюкозы в плазме равновесие между осмоляльностью плазмы и мозга нарушается потому, что: 1) «идиогенные осмоли», исчезают не столь быстро, что определяет запаздывание снижения осмоляльности мозга по отношению к таковой плазмы; 2) инсулин стимулирует поглощение калия мозговыми клетками, в силу чего осмоляльность мозга увеличивается еще больше. В связи с этим градиент осмоляльности между мозгом и плазмой способствует поступлению воды в мозг. Отек мозга у экспериментальных животных с гипергликемией не развивается, пока уровень глюкозы в крови не достигнет 2500 мг/л и ниже. Подобно этому и в клинических условиях отек мозга не развивается, пока содержание глюкозы в плазме не достигнет нормального или близкого к норме уровня. Именно поэтому при лечении диабетического кетоацидоза или гиперосмолярной комы инсулинотерапию следует ослабить или прекратить, начав введение растворов глюкозы, когда концентрация глюкозы в плазме будет составлять 2500 мг/л.

Хотя документированные случаи успешного лечения отека мозга и не зарегистрированы (иногда отмечалась спонтанная

обратимость), определенное значение в снижении набухания мозга могло бы иметь применение маннитола или больших доз кортикостероидов. К счастью, общая частота отека мозга крайне невелика; при наблюдении за группой больных, состоящей из 257 человек, не встретилось ни одного больного с отеком мозга.

## **ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ КОМА, НЕ СОПРОВОЖДАЮЩАЯСЯ КЕТОЗОМ**

Нарушения сознания могут появляться у больного диабетом вследствие выраженных гипергликемии, гиперосмолярности и дегидратации и в отсутствии кетоацидоза. При гиперосмолярной коме, не сопровождающейся кетозом, уровень кетонных тел в крови остается нормальным или слегка повышенным. Как правило, этот синдром встречается у больных среднего или пожилого возраста либо как первое проявление диабета, либо на фоне имеющегося легкого, не требующего инсулинотерапии, заболевания. Симптомы полидипсии и полиурии обычно развиваются в течение нескольких дней (в среднем 7–10 дней) и нарастая вызывают нарушение сознания, что часто и привлекает внимание врача. Как и при диабетическом кетоацидозе, симптомы психической заторможенности варьируют от состояния сонливости до комы. Однако в отличие от ДКА при гиперосмолярной коме у больных часто наблюдаются местные или генерализованные судороги [241]. Во многих случаях этот синдром связан по времени (и, вероятно, причинно-следственными отношениями) с предшествующим применением фармакологических средств, таких, как диуретики, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты или дилантин. Почти у 25% больных имеются клинические или морфологические (на аутопсии) признаки острого панкреатита.

Лабораторные данные сводятся к выраженной гипергликемии (не менее 6000 мг/л), гиперосмолярности (обычно более 310 мОсмоль/л), азотемии и отсутствию гиперкетонемии. Степень азотемии в среднем выше, чем при ДКА (азот мочевины в крови составляет 700–900 мг/л, тогда как при ДКА—400 мг/л) [242]. Уровень натрия в сыворотке может быть повышенным, нормальным или даже сниженным. Отсутствие постоянного повышения уровня натрия в сыворотке, несмотря на выраженную дегидратацию, объясняется перераспределением жидких сред организма с выходом воды из внутри- во внеклеточное пространство вследствие гипергликемии. Ожидаемое снижение концентрации натрия в сыворотке вследствие гипергликемии можно рассчитать, исходя из того, что

на каждые 1000 мг/л прироста уровня глюкозы содержание натрия в сыворотке снижается на 1,6 мэкв/л [243]. В связи с этим у больных с выраженной гипергликемией нормальное или повышенное содержание натрия в сыворотке указывает на состояние тяжелой дегидратации.

Патогенез синдрома гиперосмолярной комы, не сопровождающейся кетозом, не до конца ясен. Объяснения требуют два обстоятельства: 1) развитие гипергликемии, обычно более высокой, чем при ДКА; 2) отсутствие кетоацидоза. Что касается гипергликемии, то она может определяться нарушением функции почек, в силу чего и ограничивается степень экскреции глюкозы с мочой и происходит все большее накопление глюкозы в крови. Такую возможность подтверждают опыты на животных с аллоксановым диабетом, у которых гиперосмолярная кома без кетоза развивается после перевязки мочеточников и введения глюкокортикоидов [244]. Что же касается отсутствия кетоацидоза, то в этих случаях предполагалось присутствие небольших количеств инсулина, достаточных для торможения липолиза (но не ликвидации гипергликемии). Однако при определении уровня инсулина в сыворотке обнаруживают либо полное его отсутствие, либо присутствие очень небольших его количеств, мало отличающихся от тех, которые регистрируются при ДКА. Сама по себе гиперосмолярность препятствует липолизу, что могло бы играть роль в предотвращении кетогенеза [245]. Однако некоторые авторы наблюдали при этом виде комы резкое повышение уровня свободных жирных кислот в плазме. Это указывает на возможность торможения кетогенеза в самой печени, а не за счет блокады липолиза [246]. Опыты на животных показывают, что повышение содержания гликогена в печени снижает способность к кетогенезу. Провоцирующий эффект глюкокортикоидов в патогенезе экспериментальной или спонтанной гиперосмолярной комы и способствующая роль избыточного потребления углеводов при экспериментальном синдроме [246] подтверждают значение повышения уровня гликогена в печени для торможения кетогенеза.

Лечение заключается в непрерывном капельном внутривенном введении небольших доз инсулина (6–10 ЕД/ч), инфузии больших количеств жидкости в виде гипотонического солевого раствора (если больной находится в состоянии шока, то вводят изотонический солевой раствор) и восполнении калиевых ресурсов организма.

Показатель смертности, по разным данным, варьирует от 5 до 40%. Во многих случаях, закончившихся смертью, был определен сопутствующий лактацидоз (см. ниже), судя по

снижению рН артериальной крови и большой «анионной брешью». Нередко смерть наступает от основного патологического процесса, такого, как панкреатит или сепсис.

## ЛАКТАЦИДОЗ

Как у больных диабетом, так и у лиц, не страдающих этим заболеванием, может возникнуть тяжелый метаболический ацидоз, обусловленный накоплением лактата (и в гораздо меньшей степени пирувата) [247]. У больных диабетом лактацидоз может развиваться в различных ситуациях: 1) в сочетании с диабетическим кетоацидозом (примерно в 10% случаев ДКА сопровождается лактацидозом); 2) в сочетании с гиперосмолярной комой без кетоза. (лактацидоз развивается почти у 40–60% таких больных); 3) как осложнение лечения фенформином; 4) в связи с недостаточностью кровоснабжения тканей вследствие кардиогенного, септического или гиповолемического шока; 5) как спонтанное нарушение обмена.

Клинически это состояние проявляется глубоким затрудненным дыханием, дегидратацией, болями в животе и снижением восприятия окружающей действительности, варьирующим по степени от сонливости до комы. Лабораторная диагностика базируется на выявлении рН артериальной крови ниже 7,3 на фоне нормального или сниженного  $P_{\text{СО}_2}$ , снижении уровня гидрокарбоната натрия с увеличением «анионной брешью», что нельзя отнести за счет кетонемии (поскольку нитропруссидная реакция обнаруживает лишь следы кетоновых тел в сыворотке) и отсутствии уремии или указаний в анамнезе на прием салицилатов или метанола. Надежный диагноз требует установления повышенной концентрации лактата в плазме обычно до уровня выше 5 мМ.

В патогенезе лактацидоза у больных с ДКА, гиперосмолярной комой или различными видами шока важную роль играет, вероятно, нарушение кровоснабжения тканей, приводящее к недостаточности печеночного поглощения и метаболизма лактата и, возможно, повышенная продукция лактата мышцами [247]. После введения фенформина может наблюдаться лекарственная блокада утилизации лактата печенью и стимуляция его продукции на периферии.

Однако причина повышенной склонности к спонтанному лактацидозу у больных диабетом остается невыясненной. Связь с диабетом особенно удивительна, поскольку для него характерно» повышение печеночного поглощения и утилизации лактата в процессе глюконеогенеза [61].

Как и при всех формах лактацидоза, лечение заключается в инфузии больших количеств жидкости и гидрокарбоната натрия. У больных с уровнем глюкозы в крови выше 2500 мг/л, даже в отсутствие кетоацидоза или гиперосмолярности, может оказаться полезным введение малых доз инсулина [248].

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И ДИАБЕТ**

Проблема диабета при беременности требует специального рассмотрения, поскольку диабет у матери создает угрозу для благополучия плода и поскольку дополнительная масса тела (плод и плацента) изменяет метаболизм субстратов и гормонов у матери. Все это приводит к тому, что, когда речь идет о диабете у беременной, многие аспекты диагностики и лечения требуют либо пересмотра, либо особого внимания [249].

## **ОБМЕН ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ У МАТЕРИ И ПЛОДА**

Общий метаболический эффект беременности у здоровой женщины складывается из двух внешне противоположно направленных сдвигов: 1) «ускоренное голодание», обуславливающее тенденцию к гипогликемии натощак и гиперкетонемии; 2) инсулинорезистентность, обуславливающая тенденцию к гипергликемии после еды. Которое из этих влияний преобладает – зависит от периода беременности (1-я или 2-я половина) и от того, анализируется ли сытое или голодное состояние.

### **Ускоренное голодание**

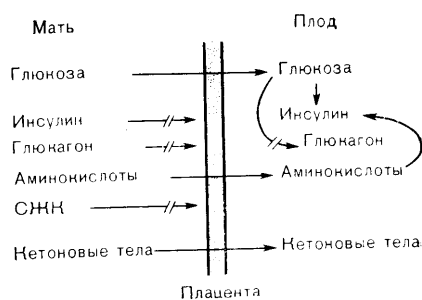
Влияние беременности на обмен веществ через несколько часов после приема пищи (натощак) заключается в снижении уровня глюкозы и инсулина в плазме и одновременном увеличении концентрации кетоновых тел и свободных жирных кислот. Таким образом, гормональная и субстратная среда после ночного (в течение 12–14 ч) голодания сравнима с той, которая в отсутствие беременности наблюдается через 24–36 ч голодания, что и определило термин «ускоренное голодание». Механизм этой реакции сводится к непрерывному оттоку глюкозы и аминокислот из крови матери в кровь плода (рис. 10–50).

Плод потребляет только глюкозу, причем утилизация им глюкозы не зависит от доступности материнского инсулина.

Действительно, ни инсулин, ни глюкагон матери не проникает через плаценту, тогда как глюкоза быстро переносится через нее с помощью механизма облегченной диффузии. Скорость утилизации глюкозы плодом к моменту родов составляет 6 мг/кг в 1 мин, что в 2–3 раза выше, чем у здорового взрослого человека. Хотя материнский инсулин и не поступает в плод, островки Лангерганса самого плода продуцируют инсулин, начиная уже с 12-й недели беременности, причем этот гормон во внутриутробной жизни является основным фактором роста.

Кроме глюкозы в плод из организма матери активно транспортируются аминокислоты. Они не только используются для синтеза белка, но могут и распадаться, превращаясь в энергетический субстрат. Независимо от пути их конечного метаболизма перенос аминокислот к плоду приводит к развитию у матери гипоаминоацидемии и тем самым уменьшает доступность аминокислот (особенно аланина) для глюконеогенеза в материнском организме.

Таким образом, последовательность событий, определяющих ускоренное голодание, связана с утилизацией глюкозы плодом, что приводит к снижению уровня глюкозы в плазме матери. Вследствие этого уровень инсулина в плазме матери снижается, что в свою очередь приводит к усилению липолиза и гиперкетонемии. Одновременное уменьшение доступности аминокислот усиливает состояние гипогликемии, так как ограничивает глюконеогенез в материнском организме.



**Рис. 10—50.** Обмен субстратами и гормонами между матерью и плодом при нормально текущей беременности. Глюкоза легко проникает через плаценту (путем облегченной диффузии) и непрерывно «отсасывается» плодом из крови матери. Происходит также активный транспорт аминокислот и перенос кетоновых тел к плоду. В отличие от этого инсулин, глюкагон и свободные жирные кислоты (СЖК) матери в кровь плода не попадают.

С клинической точки зрения наиболее важной реакцией в ответ на голодание является повышение уровня кетоновых тел в крови. Хотя свободные жирные кислоты не проникают через плаценту, кетоновые тела быстро поступают в кровь плода, где они могут окисляться, особенно мозгом зародыша [250]. Однако утилизация кетоновых тел может иметь и вредные последствия для психоневрологического развития. Кетонемия у матери, будь то вследствие голодания или диабета, связана со значительным уменьшением коэффициента интеллектуальности у потомства, обследованного в 3–5-летнем возрасте [251]. Следовательно, при ведении беременности необходимо обращать особое внимание на то, чтобы не допускать «голодательного» кетоза (частый прием пищи, сохранение достаточной ее калорийности и общего содержания углеводов в ней) и предотвращать возможность развития диабетической гиперкетонемии вследствие недостаточной инсулинотерапии.

## **Гипергликемия после еды**

Обуславливая тенденцию к снижению уровня глюкозы в плазме-натощак, беременность в то же время сопровождается более высоким, чем у небеременных, уровнем глюкозы в плазме после еды. Крупные популяционные исследования показывают, что, если не внести поправку в критерии нарушения толерантности к глюкозе (повысив показатель на 2-м часу глюкозотолерантного теста на 250 мг/л), то в категорию лиц с нарушенной глюкозотолерантностью попало бы чрезвычайно большое число беременных [252]. Больше того, даже с учетом такой поправки наблюдается значительное число женщин, у которых глюкозотолерантность при беременности нарушается и у которых после родов результаты соответствующего теста возвращаются к норме («гестационный диабет»). Причиной чрезмерного повышения уровня глюкозы в плазме после еды при нормально текущей беременности является не дефицит инсулина, а физиологическое развитие инсулинорезистентности.

При беременности, особенно во II и III триместре, реакция инсулина плазмы на прием глюкозы или белка усилена. Гиперинсулинемия и нормальный или повышенный уровень глюкозы свидетельствуют о снижении чувствительности тканей к инсулину. Дополнительное указание на это дали наблюдения, согласно которым во 2-й половине беременности снижается гипогликемизирующий эффект и экзогенного инсулина. Причина такой инсулинорезистентности выяснена не



полностью, но она может быть связана с выработкой плацентарных гормонов (плацентарный лактоген, эстрогены и прогестерон) – антагонистов инсулина, причем они одновременно могут обладать стимулирующим действием на секрецию инсулина.

Плацентарный лактоген человека (ПЛЧ), называемый также хорионическим соматомаммотропином (ХСЧ), представляет собой полипептидный гормон, вырабатываемый синцитиотрофобластом. Химически и иммунологически этот гормон сходен с гипофизарным гормоном роста, но его концентрация в крови к концу беременности в 1000 раз превышает концентрацию гормона роста.

Плацентарный лактоген человека не только оказывает анаболическое (на синтез белка) и липолитическое действие, но и обладает маммотропным и лютеотропным действием. После острой инфузии ПЛЧ небеременным в течение 5–12 ч наблюдалось легкое, но отчетливое нарушение толерантности к глюкозе [253]. Это проявилось небольшим снижением скорости утилизации глюкозы, несмотря на повышение уровня инсулина в крови. Хотя ПЛЧ и обладает признанным антиинсулиновым действием, важно отметить, что при диабете у беременных отсутствует закономерная связь между уровнем этого гормона и потребностью в инсулине [254]. Больше того, уровень ПЛЧ в крови матери не меняется под действием физиологических колебаний уровня глюкозы в крови.

Беременность характеризуется не только повышением уровня ПЛЧ, но и увеличением секреции эстрогенов и прогестерона плацентой, которые легко попадают в кровь матери. В отношении влияния эстрогенов на углеводный обмен не существует полного единства мнений. Вполне может быть, что синтетические эстрогены обладают более выраженным антиинсулиновым действием, чем природные гормоны. Так, хотя введение эстрадиола и приводит к гиперинсулинемии, это сопровождается повышением, а не снижением толерантности к глюкозе, что согласуется с данными о положительном влиянии природных эстрогенов на течение диабета у частично панкреатэктомированных животных. Таким образом, эстрогены могут, очевидно, принимать участие в генезе гиперинсулинемии, но, вероятно, не являются важным фактором, определяющим инсулинорезистентность при беременности. Однако прогестерон может играть более существенную роль в развитии тканевой нечувствительности к инсулину [255].

Снижение чувствительности тканей к инсулину в состоянии сытости у здоровых беременных (судя по гиперинсули-

немии после еды) в сочетании с появлением (особенно во II и III триместрах) у некоторых до того здоровых женщин транзиторного диабета («гестационный диабет») или временным повышением потребности в инсулине у женщин, ранее заболевших диабетом (см. ниже), позволяет рассматривать беременность как диабетогенное состояние.

## ДИАГНОЗ

Диагностика диабета у беременных требует специального рассмотрения. Во-первых, нарушение глюкозотолерантности даже в отсутствие явного диабета может увеличивать показатель смертности плодов, причем лечение инсулином у таких женщин может сопровождаться снижением этого показателя [256]. В связи с этим беременным проведение глюкозотолерантного теста более показано, чем небеременным. Во-вторых, как уже отмечалось, при беременности необходимо вносить поправки в диагностические критерии глюкозотолерантности. В-третьих, обычная тенденция к развитию почечной глюкозурии у беременных может привести к гипердиагностике диабета.

Показания к проведению глюкозотолерантного теста при беременности включают глюкозурию, обнаруживаемую чаще, чем при одном случайном анализе; отягощенный по диабету семейный анамнез (один и оба родителя), особенно при ожирении у женщины; предшествующее рождение детей с массой тела более 4,5 кг; многоводие и мертворождаемость в анамнезе, неонатальную смертность или врожденные аномалии у детей без очевидных причин. Преимущество следует отдавать оральному глюкозотолерантному тесту. В соответствии с тенденций к гипогликемии натощак, равно, как и гипергликемии после еды, характерной для беременности, при этом состоянии верхняя граница уровня глюкозы в плазме натощак ниже (1050 мг/л вместо 1250 мг/л), а 2-часового показателя выше (1650 мг/л вместо 1400 мг/л), чем у небеременных. O Sullivan и Mahan [252] показали, что у 20–30% лиц, у которых диагностируется «гестационный диабет», в течение последующих 2–8 лет развивается постоянный диабет.

Поскольку почечный порог для глюкозы при беременности обычно снижается, в таком состоянии нередко наблюдается глюкозурия на фоне нормального уровня глюкозы в плазме. Действительно, проверка глюкозотолерантности у беременных с глюкозурией перед родами (но при отсутствии других симптомов) в 75% случаев дает нормальные результаты. Таким

образом, хотя выявление глюкозурии требует дальнейшей оценки состояния углеводного обмена с помощью орального глюкозотолерантного теста, диагноз диабета у беременных никогда не следует основывать только на результатах анализа мочи.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ**

**«Гестационным диабетом»** называют нарушение толерантности к глюкозе у беременных, исчезающее после родов. Диагностика «ге-стационного диабета» важна не только в плане прогноза развития постоянного диабета (см. выше), но и потому, что риск перинатальной смертности [256], макросомии плода и неонатальной гипогликемии при этом состоянии может быть выше, чем в общей популяции. Транзиторный характер этой формы диабета отражает неспособность островков Лангерганса приводить свою секрецию в соответствие с повышенными потребностями в инсулине, создаваемыми характерной для беременности гормональной средой, особенно во II и III триместрах. По окончании беременности инсулина оказывается достаточно для удовлетворения потребностей небеременного организма и толерантность к глюкозе возвращается к норме.

В 1948 г. Priscilla White предложила систему классификации-диабета беременных. Эта система обычно оказывается полезной в отношении прогноза исхода беременности при диабете и индивидуализации медицинской и акушерской помощи. Предложенная классификация учитывает продолжительность и тяжесть диабета, проявляющуюся микроангиопатическими осложнениями в виде ретинопатии или нефропатии. У больных диабетом класса А отмечается бессимптомный «гестационный диабет». К классам В и С относятся больные с симптомами, но без осложнений; разница между ними касается продолжительности течения диабета и возраста, в котором он был диагностирован (класс В— продолжительность менее 10 лет, диагноз в возрасте старше 20 лет; класс С — продолжительность более 10 лет, диагноз в возрасте моложе 20 лет). В классах D, F и R встречаются признаки доброкачественной ретинопатии, нефропатии или пролиферативной ретинопатии соответственно. В целом частота потерь потомства (мертворождаемость и неонатальная смертность) увеличивается пропорционально тяжести заболевания, отраженной в классификации White, хотя некоторые современные исследования указывают на равную частоту таких потерь у больных класса А и D. В отличие от этого избыточная масса

новорожденного (макросомия плода) более характерна для классов А–С, чем для классов D–R.

#### ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ТЕЧЕНИЕ ДИАБЕТА

Беременность оказывает совершенно разные влияния на клиническое течение диабета главным образом в зависимости от того, идет ли речь о ранней или поздней беременности. При оценке влияния на диабет целесообразнее делить беременность на 1-ю и 2-ю половины, чем на триместры.

В течение ранних стадий беременности преобладающим фактором изменения углеводного гомеостаза служит перенос материнской глюкозы в организм плода. Это «отсасывание» глюкозы плодом определяет тенденцию к гипогликемии у матери, которая может иметь клинические проявления и часто делает необходимым уменьшение дозы инсулина. Снижение потребности в инсулине может определяться также уменьшением потребления пищи вследствие свойственных ранней беременности тошноте и рвоте. Таким образом, снижение потребности в инсулине не отражает изменения тканевой чувствительности к гормону, а является результатом уменьшения доступности глюкозы крови.

Во 2-й половине беременности диабетогенное действие плацентарных гормонов перевешивает эффект непрерывного «отсасывания» глюкозы плодом. В результате увеличивается потребность в инсулине, что обуславливает необходимость увеличения его доз. В соответствии со снижением эффективности инсулина повышается тенденция к кетоацидозу. Диабетический кетоацидоз при беременности часто труднее обнаружить, поскольку уровень глюкозы в плазме повышается не столь значительно. Кроме того, кетонурия может отражать «голодательный» кетоз, а не диабетический кетоацидоз, и указывать на потребность именно в глюкозе, а не в инсулине. Отсутствие гипергликемии свидетельствует о состоянии голодания, а не о диабетическом кетоацидозе.

После родов быстрое уменьшение концентраций ПЛЧ, эстрогенов и прогестерона в сочетании с продолжающимся подавлением секреции гормона роста, которое сохраняется на протяжении 1–2 дней после родов, приводит к уменьшению потребности материнского организма в инсулине часто до меньшего уровня, чем это наблюдалось до беременности. У некоторых больных после родов наступает явная ремиссия диабета с постепенным возвратом его через 3–6 нед к тому уровню, который наблюдали до беременности.

## ВЛИЯНИЕ ДИАБЕТА НА ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ

Диабет у матери обуславливает повышение опасности для плода на всех стадиях его развития (табл. 10–18). В последние 20–30 лет показатель перинатальной смертности при диабете у беременных прогрессивно снижался с 30% или более до 5–10% [249, 257]. В настоящее время основные причины смертности плодов и новорожденных подразделяют на три группы: внутриутробная гибель плода, синдром дыхательной недостаточности (СДН) и врожденные пороки. В некоторых случаях гибель плода до родов может быть непосредственно связана с недостаточной компенсацией диабета и ацидозом. Однако в других случаях внутриутробная смерть плода встречается у лиц с достаточно компенсированным диабетом. При диабете классов D–R это могло бы объясняться плацентарной недостаточностью вследствие поражений сосудов плаценты по типу эндартериита, но при диабете классов А–С не удается обнаружить недостаточности плаценты ни в гормональном, ни в сосудистом плане. Причиной внутриутробной гибели плода считали также гиперинсулинемию, ведущую к развитию у него гипогликемии. Однако хотя у плодов и наблюдали повышенную секрецию инсулина, гипогликемию у них обнаружить не удалось.

### **Таблица 10–18. Смертность и заболеваемость плодов при диабете беременных**

1. Смертность плодов а. Мертворождаемость б. Неонатальная смертность
  1. Синдром дыхательной недостаточности
  2. Врожденные пороки
2. Заболеваемость плодов а. Макросомия б. Гипогликемия в. Врожденные пороки г. Синдром дыхательной недостаточности д. Гипербилирубинемия е. Гипокальциемия

Главными причинами смертности новорожденных являются СДН и врожденные пороки. Общий риск СДН у потомства больных диабетом женщин в 23 раза выше, чем у потомства здоровых матерей [258]. Хотя повышение частоты этого синдрома определяется в основном преждевременными родами и кесаревым сечением, даже при учете таких факторов, как срок беременности и способ родоразрешения, его частота у детей

больных диабетом матерей остается в 5–6 раз большей, чем у детей, матери которых не страдают диабетом [258].

Патофизиологическая связь между диабетом у матери и СДН у плода во многом остается проблематичной. Созревание легких у плода зависит в основном от способности легочной ткани синтезировать сурфактант — поверхностно-активное соединение, покрывающее альвеолы и снижающее поверхностное натяжение и тем самым препятствующее спадению альвеол (ателектаз).

Основным поверхностно-активным веществом является лецитин, количество которого при СДН уменьшается. Синтез лецитина отчасти зависит от повышения секреции глюкокортикоидов надпочечниками плода в поздние сроки беременности. При диабете беременных, особенно у больных классов А–С, созревание легких плода запаздывает [259]. Интересно, что, как было показано недавно, инсулин препятствует индуцируемому кортизолом синтезу лецитина клетками легких плода [260]. Таким образом, как и при макросомии плода (см. ниже), гипергликемия у матери, обуславливающая гиперинсулинизм у плода, может объяснять высокую частоту СДН у детей, родившихся от больных диабетом матерей. Эта связь требует осуществления жестких мероприятий по сведению к минимуму гипергликемии у матери во время беременности и точной оценки степени созревания легких при определении сроков родоразрешения (см. ниже).

Кроме СДН неонатальная смертность в существенной степени определяется летальными врожденными пороками. Общая частота врожденных пороков (приводящих и не приводящих к смерти) при диабете беременных составляет 5–10%. Чаще всего встречаются пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки) и неврологические нарушения [261]. В последние годы происходит прогрессивное увеличение относительного значения врожденных пороков в качестве причины потерь плодов.

Главными причинами заболеваемости плодов (см. табл. 10–18), кроме СДН, являются макросомия плода, гипогликемия, гипокальциемия и гипербилирубинемия. Макросомией плода называют чрезмерные размеры его для данного срока беременности; она наиболее характерна для диабета беременных классов А–С и предиабета. Увеличение массы тела плода объясняется не отеком, а избыточным отложением жира и гликогена, равно как и висцеромегалией. Ryderson впервые отнес эти признаки за счет гипергликемии у матери, приводящей к гиперинсулинизму у плода с развивающейся в

результате стимуляцией у него анаболических процессов. Последующие определения уровня инсулина у плода подтвердили эту теорию [262]. Считают, что аналогичная последовательность событий определяет и неонатальную гипогликемию, частота которой у детей, родившихся от больных диабетом матерей, достигает 30–60%. Предполагается и роль подавления секреции глюкагона у плода при диабете беременных [263]. Кроме гипогликемии очень часто встречается и гипокальциемия, которая может быть следствием подавления секреции околощитовидных желез плода.

## ЛЕЧЕНИЕ

Принципы ведения больных диабетом беременных включают 1) частое обследование больных; 2) тесный контакт между акушером и терапевтом, а ко времени родов – и педиатром; 3) индивидуальный подход к лечению с целью более жесткого, чем у небеременных, контроля гликемии, но при исключении риска гипогликемии. Внимание медицинских работников должно быть сосредоточено прежде всего на адекватной компенсации диабета, чтобы предотвратить или уменьшить частоту смертности и заболеваемости потомства. Главное решение, которое должен принимать акушер, касается времени родоразрешения с тем, чтобы свести к минимуму опасность внутриутробной гибели плода и одновременно обеспечить рождение ребенка с достаточной зрелостью легочной ткани, исключающей смерть от СДН.

## Инсулин

Все более возрастает тенденция к применению у беременных, больных диабетом, дробных (не менее двух) инъекций смесей инсулинов кратковременного действия и промежуточного срока действия с тем, чтобы более полно нормализовать гликемию [264–266]. Дозы инсулина подбирают с таким расчетом, чтобы предотвратить глюкозурию и обеспечить уровень глюкозы в крови натощак ниже 1000 мг/л, а после еды – ниже 1500 мг/л. Такая практика особенно распространена в Европе, где больных диабетом при сроке беременности от 30 до 32 нед обычно госпитализируют до родов и многократно определяют у них уровень глюкозы. Аналогичный режим (дробные инъекции инсулина) применяют и в США, где больные обследуются только амбулаторно [265].

Стремление к «крайне жесткому» контролю диабета у беременных определяется в основном представлением о том, что «жесткость» контроля сводит к минимуму перинатальную смертность и заболеваемость. То, что невнимание к диабету и развитию диабетического кетоацидоза увеличивает потерю плодов, признается всеми. Однако преимущество обычного введения дробных доз инсулина и достижения аглюкозурии еще не доказано. В пользу целесообразности такого контроля свидетельствует общее уменьшение смертности плодов в последние годы, а также сообщение Karlsson и Kjellmer [266] о том, что поддержание уровня глюкозы в крови ниже 1000 мг/л существенно снижает перинатальную смертность и частоту СДН. С другой стороны, тщательное наблюдение за уровнем глюкозы в крови матери показывает, что даже в оптимальных условиях (госпитализация, индивидуальный подбор доз инсулина, регулирование диеты) частым осложнением жесткого контроля диабета является ночная гипогликемия [264]. Считалось, что такие приступы гипогликемии у матери не оказывают вредного воздействия, так как наблюдали некоторых больных с приступами гипогликемии, у которых рождались здоровые дети. Однако более поздние исследования, охватывающие крупные популяционные группы женщин, не страдающих диабетом, показали, что гипогликемия у матери связана с 2–3-кратным приростом смертности плодов [267]. Кроме того, среди потомства больных диабетом женщин в 2–3 раза чаще встречаются церебральные параличи и судороги [268], что вполне может быть связано с гипогликемией у матери. Наконец, в европейских клиниках, где жесткий контроль диабета проводится уже в течение 30 лет, наиболее заметное снижение перинатальной смертности произошло лишь за последние 10–15 лет, когда было внедрено множество новых способов борьбы с опасностями, угрожающими жизни и созреванию плода.

Имеющиеся данные, таким образом, свидетельствуют о том, что, хотя жесткий контроль оправдан, нельзя пренебрегать опасностями, связанными с гипогликемией у матери. Мы рекомендуем поэтому начинать инсулинотерапию с однократной инъекции инсулина промежуточного срока действия (NPH или ленте) в сутки, к которому можно добавить быстродействующий инсулин. Задачей лечения является сохранение уровня глюкозы в плазме при случайных анализах ниже 1500 мг/л, а уровня глюкозы в плазме натощак ниже 1100 мг/л. Если этого добиться не удастся, добавляют вторую, вечернюю, дозу инсулина промежуточного срока действия и/или быстродействующего.



При «гестационном диабете» лечение может принимать форму жестко ограниченной диеты или введения небольших количеств (10–15 ЕД/сут) инсулина промежуточного срока действия. Сообщалось, что инсулинотерапия значительно уменьшает потерю плодов, когда возраст матери превышает 25 лет [256]. Однако в других исследованиях (без учета возраста матери) было показано, что диетическое лечение больных «гестационным диабетом» дает такие же результаты, что и инсулинотерапия. В настоящее время инсулинотерапию при «гестационном диабете» рекомендуют только для больных в возрасте старше 25 лет.

## **Диета**

В течение многих лет диетические рекомендации при неосложненной беременности направлены на ограничение прироста массы тела (обычно не более 8–9 кг). Недавно проведенные исследования показали, что среднее увеличение массы тела на 12,5 кг в период беременности связано с наименьшей общей частотой развития преэклампсии, преждевременных родов и перинатальной смертности. Комитет по питанию матерей и Национальный научно-исследовательский совет рекомендуют несколько меньшее увеличение массы тела—11 кг и строго осуждают резкое ограничение калорийности питания или программы снижения массы тела во время беременности у здоровых женщин. Важность того, чтобы не допустить калорийной недостаточности, уже подчеркивалась в связи с данными об ускорении развития «голодательного» кетоза у беременных и вредном действии кетоновых тел на развитие плода [269].

У беременных больных инсулинозависимым диабетом необходимо согласовывать обычные принципы лечения с таковыми при неосложненной беременности. Увеличение массы тела на 11 кг является физиологической потребностью и желанной целью при диабете беременных в той же мере, что и у женщин, не страдающих диабетом; во время беременности не следует стремиться к снижению массы тела до идеальной или ограничивать увеличение ее больше, чем до 9 кг. Мы рекомендуем диету, содержащую 30–35 ккал на 1 кг реальной массы тела. На долю углеводов приходится 45% калорий (или минимум 200 г). Содержание белков составляет обычно 2 г/кг в день (100–120 г), а остальной калораж пищи обеспечивается жирами (45–60 г). В диету больных с высокой почечной глюкозурией можно включать дополнительно 50 г или более углеводов, чтобы компенсировать их потерю с мочой.

Как и у небеременных больных диабетом, углеводы в диете должны содержаться в виде сложных крахмалов, а не концентрированных сладостей. Кроме того, нужно следить за регулярностью приема пищи и организовывать легкие закуски между ними.

Хотя некоторые клиники находят целесообразным назначать беременным внутрь гипогликемизирующие средства, мы считаем, что при отсутствии эффекта диетических мероприятий следует переходить на инсулин. Некоторые рекомендуют введение половых стероидов (эстрогены и прогестерон), но это далеко не общепринято, поскольку данные о гестационной гормональной недостаточности при диабете неубедительны.

## **Роды**

Основная дилемма, появляющаяся при определении сроков родоразрешения, сводится к необходимости исключения внутриутробной смерти плода (вероятность которой возрастает при слишком большом затягивании срока родов) с одновременной необходимостью уменьшения риска СДН (вероятность которого увеличивается при рождении до завершения созревания легких). Как правило, следует стремиться к продлению беременности более 36 нед, чтобы приблизить срок родов к нормальному (38–40 нед). Это достигается путем постоянного наблюдения за состоянием плода при определении уровня эстриола в моче (ежедневно после 35 нед) и проведением окситоцинового теста (реакция сердца плода на внутривенное введение окситоцина) раз в неделю после 32–34 нед. Рост плода оценивают путем определения бипариетальных диаметров с помощью ультразвукового метода, а зрелость легких плода – путем амниоцентеза (на 36–38-й неделе) и определения коэффициента лецитин/сфингомиелин (Л/С) в амниотической жидкости [270].

В отсутствие снижения уровня эстриола или положительной реакции на окситоцин родоразрешение затягивают до 38–40-й недели, даже если коэффициент Л/С превышает 2. Если же содержание эстриола уменьшается на 50% и более, а окситоциновый тест дает положительный результат, то следует немедленно приступить к родоразрешению или произвести операцию кесарева сечения особенно если коэффициент Л/С больше 2. Родоразрешение нужно проводить вагинальным путем, если отсутствуют акушерские показания к операции кесарева сечения.

Больной в день родов вводят  $1/3-1/2$  обычной утренней дозы инсулина промежуточного срока действия и внутривенно 5% раствор декстрозы со скоростью 200–300 мл/мин. Можно также отказаться от инсулина промежуточного срока действия и проводить инфузию низких доз быстродействующего инсулина (2–5 ЕД/ч) вместе с глюкозой. После родов, если глюкозурия составляет 3+ или 4+, вводят небольшие дозы быстродействующего инсулина.

## ЛИПОАТРОФИЧЕСКИЙ ДИАБЕТ

Липоатрофический диабет представляет собой редкий синдром, характеризующийся частичным или полным отсутствием жировой ткани, инсулинорезистентностью, отсутствием кетоза, гиперметаболизмом, не сопровождающимся нарушениями функций щитовидной железы, и гепатомегалией, часто прогрессирующей в цирроз печени [271]. Синдром может развиваться у новорожденного (врожденная липоатрофия), причем в этом случае отсутствие жировой ткани предшествует развитию диабета на 10–12 лет. В других случаях первым проявлением может служить именно диабет, а липоатрофия проявляется лишь в юности или зрелом возрасте, часто после острых вирусных заболеваний. Сопутствующими признаками являются гипертрофия мышц (которая может казаться больше, чем на самом деле, из-за отсутствия жировой ткани), ускороенный рост, acanthosis nigricans, акромегалоидные черты лица с толстыми вьющимися волосами и клиторомегалия. Смерть наступает обычно вследствие печеночной недостаточности, хотя иногда встречаются больные с ретино- и нефропатией.

Этиология синдрома остается невыясненной. Предполагалось присутствие в организме особого жиромобилизующего фактора, который был даже выделен из мочи, а также нарушение секреции гипоталамических рилизинг-гормонов, но доказательства тому не получены. У некоторых больных отмечались снижение связывания инсулина с моноцитами [272]. Однако это может быть результатом повышенного вследствие эндогенной секреции или экзогенного введения больших количеств инсулина его уровня в плазме, а не первичной причиной инсулинорезистентности.

Отличить липоатрофический диабет от недостаточно компенсированного инсулинозависимого диабета, сопровождающегося истощением, клинически обычно не трудно. Дифференциальная диагностика базируется на отсутствии кетоза, потребности в чрезмерно высоких дозах инсулина и гипермета-

болизме, равно, как и других перечисленных выше признаков.

## ВТОРИЧНЫЙ ДИАБЕТ

Диабет может развиваться вторично вследствие деструктивных процессов или хирургического удаления поджелудочной железы (панкреопривный диабет) или в результате гиперсекреции гормонов, обладающих антагонистичным по отношению к инсулину действием или препятствующих секреции инсулина (диабет, обусловленный другими эндокринными нарушениями). Снижение толерантности к глюкозе очень часто наблюдается и при некоторых неэндокринных расстройствах (уремия, цирроз печени).

Не исключено, что при каждом из этих состояний определенную роль играет и генетическая предрасположенность к спонтанному диабету (увеличивающая, например, вероятность того, что данный объем разрушения поджелудочной железы или данная степень гиперсекреции контррегуляторных гормонов приведет к гипергликемии).

## ПАНКРЕОПРИВНЫЙ ДИАБЕТ

Хирургическое удаление более  $1/3$  поджелудочной железы или ее разрушение, обусловленное хроническим рецидивирующим панкреатитом, приводит к развитию диабета. Больные в этом случае отличаются от больных спонтанным инсулинозависимым диабетом большей склонностью к инсулиновой гипогликемии, меньшей склонностью к кетозу и относительно невысокой потребностью в инсулине (не более 20–40 ЕД/сут) [81, 273]. Эти особенности могут определяться недостаточностью секреции глюкагона, что резко отличается от гиперглюкагонемии, наблюдаемой при спонтанном диабете. Больные представляют интерес с теоретической точки зрения, поскольку на их примере видно, что: 1) глюкагон не играет определяющей роли в развитии диабета, но усиливает эффект инсулиновой недостаточности; 2) микроангиопатия может появиться и в отсутствие генетической предрасположенности к диабету, что подтверждает метаболическую теорию патогенеза осложнений диабета [186].

Гемохроматоз столь часто связан с диабетом, что его иногда называют бронзовым диабетом. При обследовании одной из групп, в состав которой входили 115 больных [274], у 72 больных был обнаружен клинический диабет, а у 14 — нарушение глюкозотолерантности. У всех 86 больных наблю-

дали усиленную реакцию инсулина на глюкозу, подобную той, которая регистрируется при циррозе печени, что может служить одной из причин диабета при данном заболевании. Кроме того, диабет в семейном анамнезе был отмечен у 25 % больных диабетом и гемохроматозом. В этой группе больных очень часто наблюдались обычные осложнения диабета. Возможно поэтому, что в основе диабета при гемохроматозе лежит сочетание эффектов наследственности, цирроза печени и, вероятно, повреждающего действия отложений железа в поджелудочной железе. У 40% больных диабетом этой группы удалось добиться некоторого смягчения проявлений нарушения углеводного обмена после уменьшения запасов железа с помощью повторных кровопусканий [274].

## **ДИАБЕТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ДРУГИМИ ЭНДОКРИННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Продолжительная гиперсекреция гормонов, антагонистов инсулина (например, гормон роста, глюкокортикоиды, адреналин), или блокирующих секрецию инсулина (например, адреналин и норадреналин) часто сопровождается нарушением толерантности к глюкозе в той или иной степени [275]. Признаками, свойственными практически всем формам диабета, обусловленного другими эндокринными нарушениями, являются: 1) обратимость гипергликемии после излечения основного эндокринного заболевания; 2) отсутствие у большинства больных кетоза. Последняя особенность отражает, вероятно, присутствие эндогенного инсулина.

### **Акромегалия**

Гормон роста препятствует опосредованному инсулином поглощению глюкозы и стимулирует липолиз. У большинства больных акромегалией отмечается гиперинсулинемия натощак и повышенная реакция инсулина на прием пищи. Гиперинсулинемия может оказаться достаточной для компенсации инсулинорезистентности, вследствие чего углеводный обмен не нарушается. Распространенность нарушения глюкозотолерантности у больных акромегалией достигает 60%. Однако гипергликемия натощак отмечается лишь у 15–30% больных, а в инсулинотерапии нуждается менее 10% их. Нарушение чувствительности к инсулину у таких больных может определяться снижением связывания инсулина с рецепторами [70].

### **Синдром Кушинга**

Введение глюкокортикоидов в фармакологических дозах уже через 3 дня приводит к развитию гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [276]. При более длительном гиперкортицизме обычно развивается нарушение толерантности к глюкозе. Гипергликемия натощак встречается лишь у 20–25% больных с синдромом Кушинга, а кетоз еще реже. Помимо стимуляции глюконеогенеза увеличение уровня глюкокортикоидов препятствует опосредованному инсулином поглощению глюкозы. Последний эффект может определяться снижением связывания инсулина [98]. На глюконеогенное действие глюкокортикоидов может влиять сопутствующая гиперглюкагонемия [277].

## **Феохромоцитома**

Избыточная секреция катехоламинов может препятствовать секреции и/или действию инсулина. При опухолях, продуцирующих преимущественно норадреналин, главным фактором, обуславливающим нарушение толерантности к глюкозе, является торможение секреции инсулина. С другой стороны, гиперсекреция адреналина приводит как к блокаде опосредованного инсулином поглощения глюкозы, так и к гипоинсулинемии [94, 95]. У больных с феохромоцитомой обычно наблюдается легкая гипергликемия. Однако нарушения углеводного обмена могут сохраняться в течение нескольких недель или месяцев после удаления опухоли в силу продолжающейся инсулинорезистентности.

## **Глюкагонома**

Секретирующие глюкагон опухоли из  $\alpha$ -клеток островков Лангерганса представляют собой редкие новообразования, сопровождающиеся нарушением толерантности к глюкозе или гипергликемией натощак, исхуданием, диареей, эритематозно-буллезными кожными высыпаниями (некротическая мигрирующая эритема), анемией и гипокалиемией [278]. Уровень глюкагона в плазме обычно превышает 1000–2000 пг/мл, тогда как у здоровых людей он составляет 75–100 пг/мл, а при спонтанном диабете обнаруживает лишь умеренное повышение (150–200 пг/мл). Концентрация инсулина в плазме, как правило, увеличивается, что определяет смягчение симптомов диабета и отсутствие кетоза, несмотря на высокую степень гиперглюкагонемии. Гиперглюкагонемия наблюдалась у клинически здоровых членов семьи больного с опухолью  $\alpha$ -клеток [83]. Однако повышение иммунореактивности глюкаго-

на в крови у членов семьи определялось не глюкагоном поджелудочной железы (с молекулярной массой 3500), а более крупными молекулами, такими, как проглюкагон (молекулярная масса 9000) и «большой глюкагон плазмы» (молекулярная масса 160000). У больных с глюкагонами отмечено резкое снижение содержания аминокислот в плазме. Не ясно, обусловлено это гиперглюкагонемией или исхуданием, диареей и потерей белка при повреждениях кожи. Интересно, что, по некоторым данным, восстановление нормального уровня аминокислот в крови с помощью их «внутривенного введения сопровождается полным исчезновением кожных высыпаний [279].

### **Изолированная недостаточность гормона роста**

Благоприятное воздействие гипопитуитаризма на уже имеющиеся проявления диабета и его связь с изменением уровня гормона роста известны еще со времен классических исследований Хуссея. Тем не менее у больных с семейной изолированной недостаточностью гормона роста очень часто наблюдается нарушение толерантности к глюкозе. Реакция инсулина у таких больных варьирует: отмечалась как гиперинсулинемия, так и гипоинсулинемия. Эти больные особенно интересны в теоретическом отношении из-за отсутствия у них клинических проявлений микроангиопатии и утолщения базальной мембраны капилляров, что отмечают при биопсии мышц [192b]. Эти данные были использованы как доказательство патогенетической роли гормона роста в развитии диабетической микроангиопатии. Однако пока не ясно, является ли дефицит гормона роста у этих больных главным защитным фактором или отсутствие осложнений у них связано с умеренностью нарушения глюкозотолерантности или генетическими особенностями, отличными от таковых при спонтанном диабете.

### **Множественная эндокринная недостаточность**

У некоторых больных диабет может существовать с недостаточностью надпочечников и/или гипотиреозом. Одновременная недостаточность функции более чем одной эндокринной железы (не связанная с гипофизарной недостаточностью) называется синдромом Шмидта или множественной эндокринной недостаточностью. Для таких больных характерно присутствие в крови антител к островковым клеткам, равно, как и высокие титры антитиреоидных и антиадреналовых антител. Диабет в таких случаях обычно инсулинозависим; он может развиваться раньше или позже поражения других эндокринных

желез и чаще встречается у женщин, чем у мужчин. В отличие от большинства больных с инсулинозависимым диабетом, у которых антитела к островковым клеткам исчезают в течение года после начала заболевания, у больных с множественной эндокринной недостаточностью титр этих антител может оставаться повышенным постоянно [115]. Лечение таких больных часто весьма трудно, поскольку выпадение у них эндогенной надпочечниковой функции предрасполагает к развитию выраженной инсулиновой гипогликемии, несмотря на заместительную глюкокортикоидную терапию.

## **НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ ПРИ НЕЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Патогенез «стрессорной гипергликемии», связанной с такими острыми заболеваниями, как сепсис или инфаркт миокарда, уже обсуждался. В таких условиях не следует проводить тесты на глюкозотолерантность (если они и показаны), пока не пройдет несколько недель или месяцев после выхода больного из острого состояния. В отличие от этого при некоторых патологических состояниях часто наблюдаются хронические нарушения толерантности к глюкозе даже без острого ухудшения течения основного патологического процесса. При уремии на фоне гиперинсулинемии и легкой гипергликемии натощак отмечается высокая гипергликемия после еды. Основными патогенетическими факторами гипергликемии являются резистентность к инсулину и гиперчувствительность к глюкагону [280].

Нарушение толерантности к глюкозе часто обнаруживается и при **циррозе печени**, особенно если он сопровождается портальной гипертензией. В этих случаях отмечены гиперинсулинемия, а также гиперглюкагонемия. Снижение чувствительности печени к глюкагону при циррозе свидетельствует о том, что инсулинорезистентность может играть более важную патогенетическую роль в нарушении углеводного обмена [92].

## **Глава 11. ГИПОГЛИКЕМИЯ**

*Р. С. ШЕРВИН (R. S. SHERWIN), Ф. ФЕЛИГ (PH. FELIG)*



## ВВЕДЕНИЕ

В норме концентрация глюкозы в плазме в течение суток колеблется в относительно узких границах. У здоровых лиц, потребляющих смешанную пищу, уровень глюкозы в плазме в течение суток остается в пределах 600–1200 мг/л. Однако при патологических состояниях может произойти уменьшение содержания глюкозы в плазме, что часто представляет значительные трудности для диагностики и лечения. Гипогликемия может быть основным проявлением патологического процесса (у больных с инсулинпродуцирующими опухолями островковых клеток), служить сравнительно редким его признаком (при аддисоновой болезни) или клинически вообще не проявляться (при вирусном гепатите). Признаки и симптомы гипогликемии относительно неспецифичны и могут быть спутаны с другими органическими нарушениями (первичные расстройства функций центральной нервной системы) или функциональными изменениями (состояние страха, неврозы). Проблему еще больше усложняет отсутствие единого мнения в отношении точной нижней границы нормы для концентрации глюкозы в плазме. Все эти неопределенности обычно заставляют врача, когда речь идет о гипогликемии, чувствовать себя гораздо менее уверенным, чем когда речь идет о диагностике и лечении диабета. Тем не менее имеется достаточно данных, позволяющих сформировать строгий подход к диагностике и лечению гипогликемических состояний.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипогликемию легче определить в клинических понятиях, чем в точных количественных терминах. Она представляет собой снижение содержания глюкозы в плазме до уровня, обуславливающего появление клинических симптомов, которые обычно исчезают после нормализации содержания глюкозы. Вызовет ли сниженное количество глюкозы в плазме симптом гипогликемии или нет, зависит от таких факторов, как: 1) пол больного; 2) быстрота снижения содержания глюкозы в плазме; 3) концентрация глюкозы в плазме, предшествующая снижению ее. Что касается половых различий, то у здоровой женщины уровень глюкозы в плазме при 72-часовом голодании оказывается на 100–150 мг/л ниже, чем в тех же условиях у здорового мужчины [1, 2]. Механизм половых различий точно не выяснен, хотя они могут быть связаны с меньшим поступлением в кровь образующихся из белка предшественников глюкозы (аланин) у женщин [3]. На роль быстроты снижения

гликемии указывают данные о том, что у некоторых лиц постепенное снижение концентрации глюкозы в плазме до 400 мг/л после приема пищи не вызывает никаких симптомов [4]. В отличие от этого резкое снижение уровня глюкозы до того же уровня, вызываемое инсулином, почти всегда сопровождается клинической симптоматикой<sup>1</sup>.

Роль предшествующей концентрации глюкозы иллюстрируется наблюдениями, в которых острое снижение уровня глюкозы в плазме у больных диабетом с хронической гипергликемией может обуславливать симптомы и вторичный выброс контррегуляторных гормонов при уровне глюкозы в крови 900–1000 мг/л, что укладывается в пределы колебаний гликемии в норме [5]. В отличие от этого, если у здорового человека остро повысить уровень глюкозы в крови до 2000–3000 мг/л, а затем столь же остро снижать его, секреция контррегуляторных гормонов не наступает, пока уровень глюкозы в плазме не снизится до 500 мг/л или ниже [6].

Несмотря на все эти неопределенности, можно дать следующие определения гипогликемии, пригодные для практики: 1) у взрослых мужчин и женщин после ночного голодания уровень глюкозы в плазме ниже 600 мг/л; 2) у мужчин, голодавших в течение 72 ч, уровень глюкозы в плазме ниже 550 мг/л; 3) у женщин, голодавших в течение 72 ч, уровень глюкозы в плазме ниже 450 мг/л; 4) у мужчин и женщин, получивших внутрь нагрузку глюкозой в количестве 75–100 г, самый низкий уровень глюкозы в плазме не достигает 500 мг/л.

## **ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ**

Клинические проявления гипогликемии обусловлены двумя факторами: 1) дефицитом снабжения глюкозой головного мозга (нейрогликемия) и сопровождающим его снижением потребления мозгом кислорода: 2) стимуляцией симпатoadренальной системы, в результате чего усиливается секреция катехоламинов. Нейрогликопенические симптомы включают головную боль, невозможность сосредоточиться, утомляемость, помрачение сознания, неадекватное поведение, галлюцинации и, наконец, судороги и кому. Судороги могут быть как местными, так и генерализованными. Кроме того, могут возникать локальные нарушения функции центральной нервной системы, такие, как гемиплегия или афазия. Эти признаки чаще появляются у пожилых лиц с предшествующей патологией сосудов головного мозга и могут создавать впечатление острых на-

рушений мозгового кровообращения. Повторные длительные приступы гипогликемии могут лежать в основе хроническом мозгового синдрома со стойким снижением интеллекта.

Исключение составляют лица, голодавшие в течение очень длительного времени (3 нед или более). В таких условиях утилизация кетоновых тел мозгом смягчает проявление симптоматики инсулиновой гипогликемии.

Симптомы, обусловленные стимуляцией симпатoadренальной системы, включают сердцебиение, возбуждение, потливость, дрожь, чувство голода. Эти симптомы нередко формируют ранний симптомокомплекс, служащий предвестником надвигающегося приступа гипогликемии, поскольку они, по всей вероятности, предшествуют нарушению функций коры головного мозга. Сам больной может «оборвать» приступ, приняв глюкозу. О значении этих симптомов наглядно свидетельствует положение больных с инсулинозависимым диабетом, у которых развилась нейропатия или которых лечат  $\beta$ -адреноблокаторами. У таких больных гипогликемия может прогрессировать до комы без предвестников, которые позволили бы больному оборвать приступ.

Главный нерешенный вопрос касается относительной роли секреции гормонов мозгового слоя надпочечников, с одной стороны, и активации симпатической нервной системы — с другой, в генезе развития симптомов гипогликемии и участии в контррегуляторной реакции на нее [7]. Нет сомнений в том, что резкое снижение уровня глюкозы в крови (при введении инсулина) или развитие внутриклеточной глюкопении (под действием конкурентных ингибиторов утилизации глюкозы, таких, как 2-дезоксиглюкоза) приводит к быстрому повышению содержания в плазме адреналина и норадреналина, а также к усилению секреции гормона роста, кортизола и глюкагона [8] (рис. 11-1). Больше того, временная зависимость между повышением уровня этих гормонов и прекращением влияния инсулина на кинетику глюкозы указывает на то, что именно катехоламины оказывают главное контррегуляторное действие [8, 9]. Тем не менее у лиц, перенесших адреналэктомию [10], и больных с перерывом шейного отдела спинного мозга или перенесших тораколумбальную симпатэктомию [10, 11] наблюдали восстановление уровня глюкозы в крови после инсулиновой гипогликемии. В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при острой гипогликемии усиливается как секреторная функция мозгового слоя надпочечников, так и активность симпатической нервной системы;

оба механизма принимают участие в восстановлении уровня сахара в крови.

Симптомы гипогликемии независимо от механизма их развития отличаются эпизодическим характером. Хотя они могут неоднократно повторяться, продолжаются они, как правило, в течение нескольких минут или часов, а не дней или недель. Эта относительная кратковременность объясняется тем, что гипогликемия должна очень быстро завершиться одним из трех исходов: 1) уровень глюкозы в плазме спонтанно восстановится до нормы в силу «срабатывания» контррегуляторных механизмов; 2) прием пищи приведет к нормализации содержания глюкозы в плазме; 3) если не произойдет ни того, ни другого, то концентрация глюкозы в плазме достигнет уровня, который вызывает обморочное состояние, паралич или кому. У больных, предъявляющих жалобы на утомляемость, слабость или невозможность сосредоточиться, продолжающиеся в течение дней, недель или месяцев без четких эпизодических приступов ухудшения состояния, гипогликемия или ее участие в патогенезе перечисленных симптомов маловероятны.

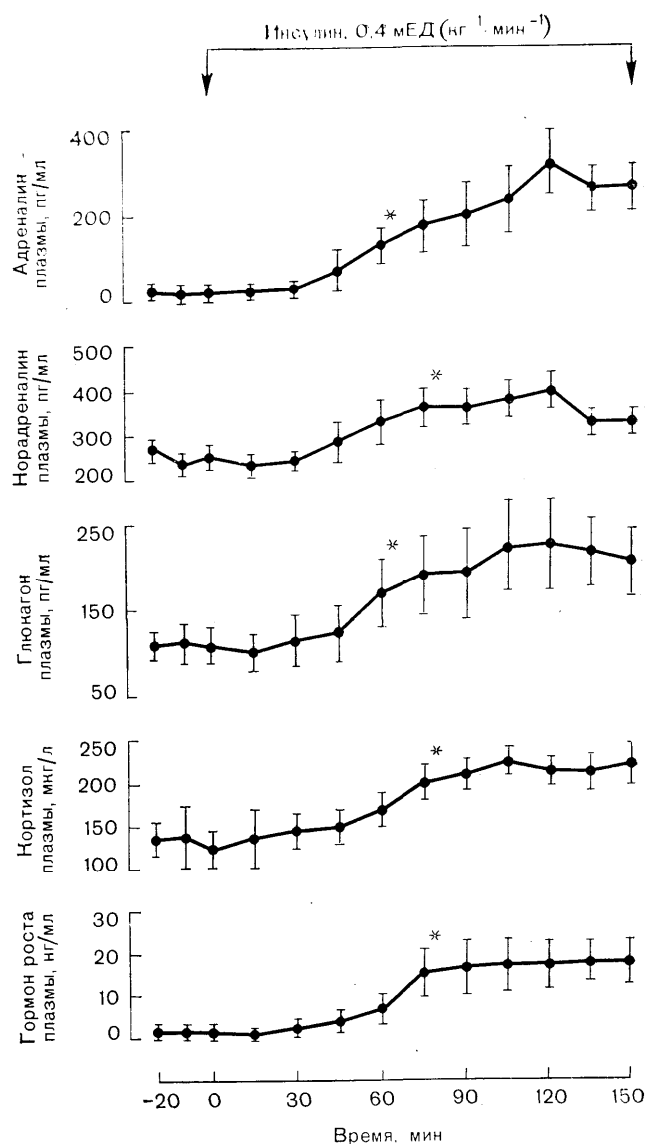


Рис. 11-1. Реакция контррегуляторных гормонов на инсулиновую гипогликемию. Инфузия инсулина обусловила снижение уровня глюкозы в-плазме до 500–550 мг/л (на рисунке не показано) и вызвала увеличение концентрации в плазме адреналина, норадреналина, глюкагона, кортизола и гормона роста. Звездочками обозначены первые временные точки, в которых концентрация гормона в плазме значительно превысила исходный уровень (по Sacca et al., J. Clin. Invest, 1979, 63, 849).

Вторая важная особенность симптомов гипогликемии касается реакции на прием содержащих глюкозу пищевых продуктов или напитков. Субъективное улучшение состояния, связанное с приемом глюкозы, не является специфическим признаком гипогликемии. Прием глюкозы может облегчать

проявление многих симптомов, характерных для тревожных состояний по механизму действия плацебо (см. ниже). Если в ходе обследования у больного появятся соответствующие симптомы, врач должен взять пробу крови для определения содержания глюкозы в крови до попытки снять появившиеся симптомы введением глюкозы.

Сравнительно часто у коматозных или находящихся в тяжелом ступоре больных с гипогликемией обнаруживается гипотермия [12]. Это особенно характерно для больных с алкогольной гипогликемией. Хотя гипотермия и служит полезным диагностическим признаком при обследовании коматозного больного, она также не специфична для гипогликемии, поскольку может развиваться и при лекарственных отравлениях (особенно барбитуратами), переохлаждении и микседематозной коме.

## СИНДРОМ НЕГИПОГЛИКЕМИИ

В последние годы все больше возрастает тенденция к самодиагностике возможной гипогликемии. Отчасти это объясняется обилием информации в популярных журналах и книгах, предназначенных для непрофессионалов, в которых подчеркивается «частота и важность» гипогликемии, выступающей в качестве причины разнообразных симптомов — от снижения физической или умственной работоспособности до нарушения сексуальной потенции. Классический совет студентам-медикам постоянно помнить о гипогликемии как о возможной причине нервно-психических расстройств в настоящее время следует сформулировать иначе: нужно остерегаться ошибочного диагноза гипогликемии у больных, предъявляющих разнообразные жалобы [13]. Характерный пример синдрома «негипогликемии» отмечается у лиц, предъявляющих жалобы на чувство тревоги, утомляемость, головную боль, головокружение, сердцебиение и слабость, которые могут быть и эпизодическими, но часто сохраняются в течение дней и недель. Такие больные обычно говорят о том, что частота приступов уменьшается, а общее самочувствие улучшается при резком ограничении углеводов в диете. С другой стороны, уже начавшийся приступ им якобы удается «купировать» приемом большого количества углеводов. Отсутствие гипогликемии (синдром негипогликемии) у таких больных устанавливается путем тщательного сбора анамнеза, чтобы выяснить, имеют ли симптомы эпизодический характер, а затем путем выявления нормальной реакции уровня глюкозы в крови при голодании и/или после введения глюкозы или приема пищи.

Полученные данные врач должен подробно объяснить больному, подчеркнув, что симптомы, указывающие на возможную гипогликемию, могут обуславливаться другими причинами (например, депрессией, тревожным состоянием) и что купирование симптомов приемом сахара или профилактика приступов диетическими ограничениями могут отражать эффект плацебо. Затем следует сосредоточить усилия на выяснении психологических или органических факторов, определяющих жалобы больного. О важности правильного диагноза и вскрытии причин субъективных симптомов свидетельствует тот факт, что самодиагностика гипогликемии может довести больного до такого состояния, что он отказывается питаться в ресторанах, чтобы по ошибке не съесть даже небольшое количество углеводов, или ездить в автомобиле, чтобы не потерять возможности немедленно принять сахар, когда у него появятся соответствующие симптомы. Такие больные требуют самого пристального внимания со стороны врача, чтобы не-дать им превратиться в «инвалидов диеты».

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Различные попытки классифицировать гипогликемию, исходя из ее патогенетических механизмов (т. е. нарушения продукции глюкозы или ее утилизации) часто оказывались безуспешными из-за множественности причин, которые могут принимать участие в развитии конкретных патологических состояний. Для клиницистов более полезна классификация, основанная на характеристике условий, в которых развивается гипогликемия. С этих позиций можно выделить три основные вида гипогликемии: натощак, после еды и индуцированная гипогликемия (табл. 11-1). При гипогликемии натощак наиболее резкое снижение уровня глюкозы в плазме развивается при воздержании от пищи; таким образом, не нужно принимать пищу, чтобы вызвать приступ. В отличие от этого при гипогликемии после еды голодание не сопровождается чрезмерным снижением уровня глюкозы, тогда как после приема пищи (обычно через 2-5 ч) развивается гипогликемия. При индуцированной гипогликемии снижение уровня глюкозы в плазме определяется введением лекарственных средств (например, инсулина) или приемом с пищей веществ, обладающих токсическими свойствами (например, алкоголя, незрелых плодов *Blichia sapida*).

Таблица 11-1. Основные виды гипогликемии и некоторые часто встречающиеся примеры их

Гипогликемия натошак

Инсулинпродуцирующая опухоль островковых клеток

Гипогликемия новорожденных с кетозом Гипогликемия после еды

Спонтанная реактивная гипогликемия

Ранние стадии сахарного диабета Индуцированная гипогликемия

Алкогольная гипогликемия

Передозировка инсулина

## **ГИПОГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК**

Гипогликемия натошак характеризуется неэффективностью поддержания нормального гомеостаза глюкозы в условиях воздержания от пищи. При таких состояниях не требуется приема пищи, ни введения каких-либо лекарственных веществ или токсинов, чтобы вызвать гипогликемию. Патофизиологию, диагностику и лечение таких расстройств легче всего представить при сопоставлении с реакцией на голод у здоровых лиц.

## **ГОЛОДАНИЕ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

В норме человек принимает пищу с перерывами, которые варьируют от 2 до 14 ч. Иногда, однако, либо в силу добровольного отказа от пищи, либо из-за какого-то привходящего заболевания, либо, наконец, из-за отсутствия пищи людям приходится голодать в течение более длительного времени. Метаболическая реакция на голодание объединяет в себе гормональные и субстратные изменения, направленные на: 1) сохранение продукции глюкозы (гликогенолиз и глюконеогенез) на уровне, покрывающем потребности тканей, облигатно зависящих от нее, особенно мозга; 2) увеличение мобилизации главных энергетических запасов (жир); 3) уменьшение расходования белков организма. Нормальную реакцию на голодание можно рассматривать как непрерывный процесс, который удастся подразделить на три фазы: состояние натошак (6–12 ч после приема пищи), кратковременное голодание (в течение 12–72 ч) и длительное голодание (2 нед и более) [14].



После ночного голодания (состояние натошак) печень усиленно продуцирует глюкозу, которая потребляется в основном мозгом. Скорость кругооборота глюкозы у взрослого человека в этом состоянии составляет 2–3 мг/кг в минуту. Продукция глюкозы печенью определяется гликогенолизом (который обеспечивает 75% выхода глюкозы) и глюконеогенезом (за счет которого продуцируются остальные 25%). Основными субстратами, используемыми печенью для глюконеогенеза, служат продукты гликолиза – лактат и пируват, аминокислоты, особенно аланин, и глицерин.

В состоянии натошак глюкоза в организме человека потребляется почти исключительно мозгом. Небольшие количества ее потребляются также форменными элементами крови. Совершенно иная ситуация характерна для инсулиночувствительных тканей, таких, как мышцы и жировая ткань, которые практически не потребляют глюкозу при голодании, длящемся 12 ч и более.

Главным гормональным сигналом, обеспечивающим плавный переход от состояния сытости к состоянию натошак без развития гипогликемии служит снижение уровня инсулина в плазме. Если через 1–3 ч после еды уровень его повышается до 30–100 мкЕД/мл, то в состоянии натошак он снижается до 10–20 мкЕД/мл. Именно эта исходная (а не после еды) концентрация инсулина является условием стимуляции процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, обеспечивающей такую продукцию глюкозы печенью, которая соответствует сохраняющимся потребностям мозга. Кроме того, уменьшение концентрации инсулина до исходной служит сигналом для прекращения потребления глюкозы инсулиночувствительными мышечной и жировой тканями.

Если голодание продолжается более 12–14 ч, то включаются дополнительные механизмы сохранения эугликемии. Поскольку после ночного голодания запасы гликогена в печени составляют всего 70–90 г, а мозг утилизирует глюкозу со скоростью 125 г/сут, то при 24–48-часовом голодании печеночные запасы гликогена должны оказаться исчерпанными. В связи с этим поддержание печеночной продукции глюкозы и эугликемии требует прогрессивного нарастания глюконеогенеза в печени. Этот процесс в свою очередь зависит от мобилизации аланина и других аминокислот из мышечных запасов белка. Поглощение и превращение аланина в глюкозу в печени прогрессивно нарастает по мере увеличения длительности голодания более 12 ч. Кроме того, увеличивается и мобилизация жирных кислот из жировой ткани (т. е. стимулируется липолиз), что обеспечивает энергетическим ма-

териалом печень и мышцы. Помимо этого окисление жирных кислот в печени приводит к кетогенезу и прогрессивному повышению уровня  $\beta$ -оксибутирата и ацетоацетата в крови. Главным гормональным сигналом, обуславливающим увеличение мобилизации аминокислот, стимуляцию глюконеогенеза, липолиза и кетогенеза при длительности голодания более 12–14 ч, служит дальнейшее уменьшение концентрации инсулина в плазме ниже 10 мкЕД/мл. В генезе глюконеогенной реакции принимают участие также повышение содержания глюкагона в плазме и сохранение исходного уровня кортизола и гормона роста. Что касается механизма уменьшения концентрации инсулина в плазме, то главным стимулом для этого служит небольшое (на 150–200 мг/л) снижение содержания в ней глюкозы, которое обычно характеризует 24–72-часовое голодание. Однако отрицательный калорический баланс может и сам по себе обуславливать уменьшение секреции инсулина. Об этом свидетельствуют наблюдения, в которых инфузия небольших количеств глюкозы голодающим людям предотвращала снижение уровня сахара в крови, но не препятствовала развитию гипоинсулинемии [15]. Общие субстратно-гормональные нарушения, наблюдаемые при 14–72-часовом голодании, суммированы на рис. 11–2.

Если голодание продолжается в течение нескольких дней или недель, то включаются гомеостатические механизмы не только поддержания эугликемии, но и сохранения белковых запасов орга-

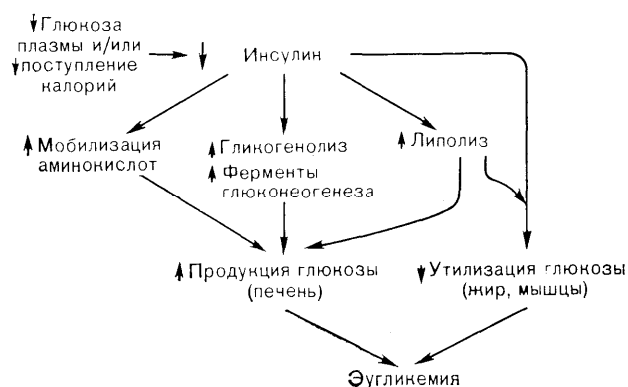


Рис. 11–2. Гормональные и субстратные изменения, поддерживающие-эугликемию (и предотвращающие гипогликемию) у здоровых лиц при голодании. Главным гормональным сдвигом является снижение уровня инсулина в плазме, что приводит к усилению продукции глюкозы и снижению ее утилизации. Уменьшение содержания инсулина в плазме в свою очередь обуславливается небольшим снижением уровня глюкозы в ней

(на 50— 100 мг/л) и/или самим по себе уменьшением поступления калорий. низма. Значение последних механизмов иллюстрируется тем фактом, что смерть при голодании является следствием расходования от 1/3 до 1/2 белковой массы тела, что обуславливает слабость дыхательной мускулатуры, ателектазы, пневмонию и сепсис. Поскольку белок служит единственным источником неуглеводных предшественников глюконеогенеза (печень млекопитающих не может превращать в глюкозу жирные кислоты), снижение распада белка неминуемо приводит к уменьшению интенсивности глюконеогенеза. Несмотря на снижение продукции глюкозы, эугликемия и удовлетворение потребностей мозга в энергетических субстратах сохраняются потому, что при очень длительном голодании мозг окисляет в качестве альтернативного субстрата кетоновые тела [16]. Важнейшей детерминантой утилизации кетоновых тел мозгом является концентрация этих соединений в артериальной крови. Точный уровень кетокилот и продолжительность голодания, при которых начинается утилизация кетоновых тел мозгом, неизвестны, но ата продолжительность наверное превышает 3 сут и, вероятно, меньше 14 сут.

## **МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ НАТОЩАК И ЕЕ КЛАССИФИКАЦИЯ**

Итак, поддержание эугликемии в состоянии натошак зависит от трех основных факторов: 1) гормональной среды, характеризующейся исходным или сниженным уровнем инсулина и исходным или повышенным уровнем глюкагона, гормона роста и кортизола; 2) печени, в которой не нарушены процессы гликогенолиза и глюконеогенеза; 3) субстратов, служащих источником предшественников (аланин), необходимых для глюконеогенеза в печени. Таким образом, гипогликемию натошак можно подразделить на имеющую эндокринное, печеночное или субстратное происхождение (табл. 11–2). Иногда гипогликемия натошак может иметь и иные причины, что следует выделить в отдельную категорию (см. табл. 11–2).

Таблица 11–2. Классификация гипогликемии натошак

1. Эндокринная а) Избыток инсулина или инсулиноподобных факторов

1) Островковоклеточные опухоли, продуцирующие инсулин

2) Внепанкреатические опухоли, вызывающие гипогликемию

б) Дефицит гормона роста

- 1) Гипопитуитаризм
  - 2) Изолированный дефицит гормона роста в) Дефицит кортизола
- 1) Гипопитуитаризм
  - 2) Изолированный дефицит АКТГ
  - 3) Аддисонова болезнь
2. Печеночная а) Болезни откладывания гликогена б) Дефицит ферментов глюконеогенеза в) Острый некроз печени
- 1) Отравления
  - 2) Вирусный гепатит г) Застойная сердечная недостаточность
3. Субстратная а) Гипогликемия натошак при беременности б) Гипогликемия новорожденных с кетозом в) Уремия г) Тяжелая недостаточность питания
4. Прочие причины а) Аутоиммунная инсулиновая гипогликемия

## **ИНСУЛИНПРОДУЦИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК**

Гиперинсулинемия, приводящая к гипогликемии, служит основным клиническим проявлением островковоклеточных опухолей, продуцирующих инсулин. Эти опухоли могут быть как доброкачественными, так и злокачественными, причем на долю последних приходится 10% всех опухолей. Инсулинпродуцирующие опухоли крайне редко встречаются у детей до 10-летнего возраста и в 90% случаев обнаруживаются у лиц в возрасте старше 30 лет. Они могут развиваться в любой части поджелудочной железы, но более чем в 60% случаев обнаруживаются в ее теле и хвосте. Гистологически опухоль состоит из гроздьев типичных  $\beta$ -клеток. По гистологии самой аденомы невозможно решить, активно ли она секретирует инсулин, но избыточная секреция инсулина опухолью вызывает дегрануляцию островковых клеток в соседних участках поджелудочной железы, что и служит признаком активности неоплазмы. Экстракты из опухоли содержат большие количества инсулина (от

0,02 до 60,8 ЕД/г). У детей гиперинсулинемическая гипогликемия может обуславливаться гиперплазией  $\beta$ -клеток или незидиобластозом. Последний представляет собой гистологи-

ческий феномен трансформации экзокринных клеток в эндокринные [17].

Патогенез гипогликемии у больных с функционирующими опухолями или гиперплазией островковых клеток сводится либо к абсолютному повышению уровня инсулина в плазме натощак или во время физической работы, либо к отсутствию снижения уровня инсулина, которое в таких условиях происходит в норме. Гиперинсулинемия ингибирует гликогенолиз и тормозит процессы глюконеогенеза за счет своих прямых печеночных эффектов, равно как и за счет угнетения мобилизации аминокислот и липолиза. Снижение продукции глюкозы в условиях продолжающейся утилизации ее мозгом и приводит к гипогликемии. При абсолютной (а не относительной) гиперинсулинемии снижение уровня глюкозы в плазме может быть связано и со стимуляцией поглощения сахара мышечной и жировой тканями. Гипогликемические эффекты гиперинсулинемии еще больше усиливаются при физической работе. Это объясняется тем, что работа повышает потребности в продукции глюкозы, поскольку в таких условиях она потребляется не только мозгом, но и мышцами (см. выше).

Диагноз ставят обычно на основании чрезмерно низкой концентрации глюкозы в плазме и повышенного уровня в ней инсулина в состоянии натощак, но иногда оказывается необходимым продлить голодание больного до 72 ч или провести пробу с умеренной физической нагрузкой, чтобы вызвать приступ. Примерно у 50% больных с островковоклеточными опухолями уровень глюкозы в плазме натощак находится ниже 600 мг/л, а содержание инсулина превышает 20 мкЕД/мл [2]. Еще у 25–35% больных гипогликемия провоцируется путем продления голодания всего на 4 ч (отказ от завтрака). И только в 10% случаев или меньше, чтобы спровоцировать гипогликемию, требуется 72-часовое голодание с последующей физической нагрузкой. В редких случаях гипогликемия может наблюдаться на фоне «нормального» уровня инсулина в плазме. Эта ситуация обычно отражает неспособность организма к нормальному снижению концентрации инсулина при голодании. В таких случаях полезным диагностическим показателем может служить отношение инсулин/глюкоза (И/Г). Если отношение И/Г превышает 0,30, то это обычно указывает на гиперинсулинизм [2]. Отсутствие периферической гиперинсулинемии может отражать также усиленную печеночную экстракцию гормона, поступающего в воротную вену, или эпизодический характер секреции инсулина островковоклеточными опухолями.

Дальнейшие указания на инсулиному можно получить при фракционировании инсулина плазмы на инсулин и проинсулин. Если у здоровых лиц на долю последнего приходится обычно около 20% от общего инсулина, содержащегося в плазме натощак, то у больных с инсулиномами он составляет, как правило, гораздо большую часть инсулина плазмы. В некоторых случаях его относительное количество может достигать 70% от общего иммунореактивного инсулиноподобного материала плазмы [18].

Дополнительным признаком, помогающим отличить гиперинсулинемическую гипогликемию от других ее видов (например, алкогольной гипогликемии, аддисоновой болезни), служит отсутствие кетонурии (или кетонемии). Этот признак отражает ингибиторный эффект инсулина на липолиз и кетогенез.

В прошлом рекомендовались провокационные тесты с введением лейцина, толбутамида (бутамид) или глюкагона. Однако разные опухоли различаются по своей способности реагировать на эти вещества, и ложно отрицательные результаты наблюдаются в 25% случаев или более. Кроме того, внутривенное введение бутамида может вызвать резкую гипогликемию у некоторых лиц и в отсутствие островковоклеточных опухолей. Рекомендовались также пробы на подавление, к которым относится введение рыбьего инсулина (не реагирующего с антисывороткой, используемой для определения инсулина человека), или обычного коммерческого инсулина с последующим определением С-пептида. В ходе последнего теста уровень С-пептида (как показатель эндогенной секреции инсулина) у здоровых лиц снижается, тогда как у больных с островковоклеточными опухолями остается повышенным [19]. Однако поскольку рыбий инсулин мало доступен, а определение С-пептида проводят лишь в небольшом числе лабораторий, эти тесты применяются не повсеместно. Наилучшим диагностическим приемом является повторное определение уровня глюкозы и инсулина в плазме после ночного голодания. Если при этом не получают нужных сведений, голодание следует продлить на 4 ч. Если в этом случае не удастся спровоцировать гипогликемию, голодание продлевают еще больше, до 72 ч.

Глюкозотолерантный тест обычно не помогает в диагностике островковоклеточной опухоли. Сахарная кривая может быть не изменена или даже соответствовать кривой при диабете. Последнее связано обычно с отсутствием реакции аденوماتозной ткани на глюкозу в условиях атрофии неопухоловой островковой ткани. У больных, у которых уровень глю-

козы в плазме после приема глюкозы обнаруживает прогрессивное снижение в течение 5–6 ч без признаков феномена «отдачи», можно заподозрить инсулиному. Такой характер сахарной кривой отчетливо отличается от ее характера у больных с реактивной гипогликемией, у которых наблюдается феномен «отдачи», т. е. спонтанное повышение уровня глюкозы через 3–6 ч после ее приема (см. ниже). В некоторых случаях островковоклеточные опухоли могут быть мультигормональными, т. е. продуцирующими не только инсулин, но и панкреатический полипептид, гастрин, глюкагон и серотонин порознь или в различных комбинациях.

При установлении диагноза гиперинсулинизма, вызванного островковоклеточной аденомой, опухоль следует удалять хирургически. Целесообразно попытаться локализовать опухоль до операции с помощью неинвазивных методов (ультразвуковое исследование и компьютерная аксиальная томография), а также ангиографически через панкреатикодуоденальную артерию. Часто после удачной операции происходит резкое повышение уровня глюкозы в крови, поэтому может оказаться полезным определять глюкозу в крови каждые 15–30 мин после резекции, чтобы еще до завершения операции убедиться в удалении опухоли. По данным клиники Мейо, из 154 оперированных больных 7 (5,4%) погибло при операции [20]. В 15 случаях не удалось обнаружить никакой опухоли. Из оставшихся 132 опухолей 118 представляли собой аденомы, причем 7 из них были множественными. В 33 случаях опухоль на операции не выявлялась, поэтому было принято решение вслепую резецировать тело и хвост поджелудочной железы в надежде, что опухоль скрыта именно в этой части органа. В 15 случаях такой способ оказался успешным, т. е. опухоль действительно имела соответствующую анатомическую локализацию. Таким образом, хирургическая операция оказалась эффективной в отношении удаления опухолей у 132 из 154 больных (85%) и у 93% больных с диагнозом аденомы. В отношении 14 случаев карциномы, из которых только половина была найдена при операции, эффективность оказалась гораздо меньшей. Во второй половине случаев опухоль была слишком мала, чтобы ее удалось обнаружить при операции, и ее злокачественность проявлялась только метастазированием.

Если инсулинсекретирующую опухоль найти не удалось, если больной отказывается от операции или если опухоль злокачественна, то можно применить фармакологические средства лечения гипогликемии. От аллоксана, который, как можно было надеяться, должен был бы являться одним из та-

ких средств, пришлось отказаться из-за его неэффективности у человека. С временным успехом можно вводить глюкагон, стероиды коры надпочечников или гормон роста, но эти соединения дороги и их применение небезопасно. Одним из доступных в настоящее время средств является диа-зоксид, который снижает секрецию инсулина и тем самым уменьшает эндокринные проявления опухоли. Обычно его применяют в дозе 200 мг три раза в 1-й день, а затем по 100 мг трижды в день. Поддерживающая-доза у детей составляет 12 мг/кг. Частым побочным эффектом является анорексия, но ее удается снять путем снижения дозы препарата. У большинства взрослых больных и иногда у детей развиваются отеки, которые снимают добавлением диуретиков тиазидового ряда, не только уменьшающих набухание тканей, но и способствующих антигипогликемическому эффекту диазоксида. Очень часто появляется тахикардия, вероятно, вследствие повышения секреции катехоламинов. Почти у всех больных развивается гирсутизм, что имеет значение особенно у женщин. Иногда отмечаются дерматит и тромбоцитопения, но они обычно не причиняют особого беспокойства.

Невозможность применять аллоксан у больных с неоперабельными инсулиномами и необходимость хронического лечения в случае использования диазоксида обусловили применение в такой ситуации стрептозотоцина. Это вещество небезопасно, поскольку его системное применение обычно сопровождается тошнотой и рвотой; а адекватные дозы часто вызывают повреждение почечных канальцев, что приводит к аминоацидурии, почечной глюкозурии и канальцевому ацидозу. Обычным осложнением является протеинурия, а нарушение клиренса креатинина может сохраняться в течение многих месяцев. Стрептозотоцин, вероятно, повреждает и печень, так как повышается уровень ферментов в плазме. Несмотря на все эти осложнения, применение стрептозотоцина представляется оправданным у инкурабельных больных, поскольку в успешных случаях лечение приводит к регрессии опухоли и исчезновению гиперинсулинизма. В одной из крупных серий наблюдений стрептозотоцин получали 52 больных с метастазирующей островковоклеточной карциномой [21]. Препарат применяли в дозах 0.6–1,0 г/м<sup>2</sup> внутривенно обычно с недельными интервалами. В 64% оцененных случаев наблюдали частичную или полную нормализацию уровня инсулина и глюкозы в плазме. В 50% случаев отмечалось уменьшение поддающихся измерению опухолей (органомегалия, лимфоузлы или массы). У больных, реагировавших на этот вид лечения (по сравнению с теми, у кого применение стрептозотоцина



не дало эффекта), значительно увеличился показатель выживаемости в течение 1 года, а средняя продолжительность жизни увеличилась в 2 раза (до 3,5 лет). Из-за присущей препарату токсичности в отношении почек стрептозотоцин следует применять лишь при неоперабельных или метастазирующих опухолях.

Как уже отмечалось, у новорожденных и детей нередко встречается гиперинсулинемическая гипогликемия в отсутствие выявляемой аденомы (или микроаденомы). Тщательное гистологическое исследование поджелудочной железы в таких случаях часто обнаруживает незидиобластоз — увеличение массы островковых клеток с непрерывным их образованием из эпителия протоков. Вместо типичных островков выявляются гроздья эндокринных клеток различных размеров и формы, которые широко инфильтрируют ацинарную ткань, причем можно наблюдать трансформацию структур протоков в группы эндокринных клеток. Масса этих клеток превышает 10% от всей паренхимы, тогда как в норме в поджелудочной железе на их долю приходится менее 3% [17]. Отношение между  $\beta$ -, альфа-, D- (продуцирующие гастрин) и D<sub>1</sub>- (продуцирующие панкреатический полипептид) клетками составляет 62 : 21:8,5 : 8 соответственно. Лечение сводится к субтотальной панкреатэктомии и, в случае необходимости, к назначению диазоксиды или тотальной панкреатэктомии.

Гиперинсулинемическая гипогликемия у новорожденных наблюдается при синдроме Бекуита, который характеризуется макроглоссией, висцеромегалией, микроцефалией и пупочной грыжей. Гипогликемия, встречающаяся у детей, родившихся от больных диабетом матерей, рассматривалась в главе 10.

## **ГИПОГЛИКЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ВНЕПАНКРЕАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ**

Опухоли, развившиеся вне поджелудочной железы, могут вызывать гипогликемию в одних случаях за счет секреции инсулиноподобных веществ, в других — за счет утилизации глюкозы с высокой скоростью и в третьих — за счет какого-то механизма торможения печеночной продукции глюкозы. Чаще всего такие опухоли имеют мезенхимное происхождение (фибромы, фибросаркомы, нейромы) и ретроперитонеальную или иногда медиастинальную локализацию. Помимо симптомов гипогликемии, они часто проявляются клинически пальпируемой массой в полости живота или рентгенологически выявляемой массой в грудной клетке. Недавно проведенное исследование показало, что у 50–70% больных с гипогликемией, обусловленной внепанкреатическими опухолями, с

помощью радиорецепторного метода обнаруживаются повышенный уровень НИПА-р (неподавляемая инсулиноподобная активность, растворимая в кислом этаноле) [22]. Предполагается, что гипогликемические эффекты НИПА-р, или инсулиноподобных факторов роста (ИФР), объясняются тем, что присутствуя в высоких концентрациях, они способны взаимодействовать с рецепторами инсулина (см. главу 10). Продукция такими опухолями иммунореактивного инсулина показана лишь в очень редких случаях.

## **ГИПОГЛИКЕМИЯ ПРИ ГОРМОНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ**

Как уже отмечалось, поддержание гомеостаза глюкозы в состоянии натошак требует не только уменьшения секреции инсулина, но и сохранения секреции гормона роста, кортизола и глюкагона. Клинические признаки гипогликемии могут наблюдаться у больных с гипопитуитаризмом, изолированным дефицитом гормона роста или АКТГ и аддисоновой болезнью. В каждом из этих случаев гипогликемия сопровождается соответствующим снижением уровня инсулина в плазме и кетозом. Диагноз ставится с учетом функции гипофиза и/или надпочечников. Хотя уровень глюкагона при голодании в норме и повышается, клинические случаи гипогликемии, связанной с дефицитом этого гормона, неизвестны.

## **ГИПОГЛИКЕМИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ**

Гипогликемия нередко выявляется у больных вирусным гепатитом, но обычно она не достигает той степени, при которой появляются клинические симптомы. У больных с очень тяжелым поражением печени недостаточность глюконеогенеза может вызвать увеличение концентрации аминокислот в плазме и снижение уровня глюкозы в крови, но, как правило, это наблюдается лишь в терминальной стадии некроза печени [24]. В таких случаях у больных потребности в глюкозе оказываются гораздо более высокими, чем следовало бы ожидать, учитывая только минимальную утилизацию сахара натошак; представляется вероятным поэтому, что в данном случае выпадают и механизмы инактивации инсулина, которыми обладает здоровая печень. В результате одновременно усиливается активность инсулина и снижается глюконеогенез. Застой крови в печени при хронической сердечной недостаточности изредка также может сопровождаться гипогликемией особенно у детей [25]. Гипогликемия может наблю-

даться и при врожденной печеночной патологии, такой, как гликогенозы и дефицит ферментов глюконеогенеза.

## **ГИПОГЛИКЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ СУБСТРАТОВ-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ**

Помимо снижения уровня инсулина, присутствия контррегуляторных гормонов и интактности механизма глюконеогенеза в печени. продукция глюкозы в состоянии натошак требует и присутствия субстратов-предшественников, особенно аланина. У здоровых лиц скорость высвобождения аланина из мышц определяет скорость глюконеогенеза при голодании [26]. При нормально протекающей беременности отмечается физиологическое снижение уровня аланина и глюкозы в крови натошак [27]. Дефицит аланина играет роль в патогенезе *гипогликемии*, сопровождающейся кетозом у новорожденных и детей [28]. При этой патологии гипогликемия и гиперкетонемия провоцируются обычно расстройством желудка. Уровень инсулина в плазме соответственно снижен. Положительный эффект получают при введении глюкозы, а отдаленный прогноз благоприятен; приступы прекращаются. Снижение уровня аланина может определить и гипогликемию, наблюдаемую иногда у больных с уреимией [29]. У резко истощенных лиц с квашиоркором или маразмом также может наблюдаться гипогликемия, связанная, по крайней мере отчасти, с дефицитом аминокислотных предшественников глюконеогенеза.

## **АУТОИММУННАЯ ИНСУЛИНОВАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ**

В Японии и Скандинавии наблюдали небольшое число больных, у которых гипогликемия была связана с присутствием в крови антител к инсулину, несмотря на то что указаний на лечение инсулином в анамнезе не было [30]. При исследовании обнаружили, что антитела обладают свойствами IgG с легкими цепями исключительно К-типа. Предполагаемый механизм гипогликемии заключается во внезапном выходе свободного инсулина из большого пула инсулина, связанного с антителами. Гипогликемия может развиваться как натошак, так и после еды. Антитела к инсулину обнаружены также при искусственной гипогликемии, вызываемой скрытыми инъекциями инсулина (см. ниже). Средством разграничения этих состояний С-пептида может служить определение С-пептида. При искусственной гипогликемии уровень крайне низок, что отражает торможение эндогенной секреции инсулина.

В отличие от этого при аутоиммунной гипогликемии наблюдается повышенный уровень С-пептида, характерный для усиленной эндогенной секреции инсулина [19].

## ГИПОГЛИКЕМИЯ ПОСЛЕ ЕДЫ

Гипогликемия после еды, или реактивная гипогликемия, представляет собой недостаточно охарактеризованный доброкачественный клинический синдром, имеющий различную этиологию и заключающийся в развитии симптомов гипогликемии в ближайшие часы после приема пищи. Уровень глюкозы в плазме в условиях воздержания от еды при гипогликемии этого типа остается нормальным. Характерно, что гипогликемия провоцируется приемом больших количеств содержащей глюкозу пищи, а при исключении глюкозы из диеты ее выраженность уменьшается. Относительно клинического значения и распространенности этого состояния существуют большие разногласия как среди врачей, так и среди непрофессионалов. Некоторые считают, что гипогликемия, развивающаяся в период между приемами пищи и достаточно выраженная, чтобы обусловить появление клинических симптомов, встречается очень редко. Другие считают гипогликемию главной причиной нарушений поведения или состояния тревоги. Как уже отмечалось, последняя точка зрения, часто высказываемая в популярной литературе, побудила многих больных к самолечению и определила гипердиагностику этого состояния со стороны как самих больных, так и врачей. Большинство ошибок обусловлено нестабильностью симптоматики и трудностью регистрации гликемии в момент появления симптомов у больного, находящегося в обычной для себя обстановке. Проблему еще более усложняет тот факт, что бессимптомная (биохимическая) гипогликемия может отмечаться после еды и у здоровых лиц.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипогликемию после еды можно определить как уменьшение концентрации глюкозы в плазме в период перехода от состояния сытости к состоянию голода, достаточное для появления субъективных жалоб. Двумя важными компонентами этого синдрома являются: 1) биохимическая гипогликемия после еды; 2) одновременное появление симптомов, которые можно отнести за счет уменьшения содержания глюкозы в

крови. Ни гипогликемия, ни появление симптомов порознь недостаточны для диагноза данного клинического состояния.

В настоящее время общепринято, что у здорового человека через несколько часов после еды содержание глюкозы в плазме может снижаться до уровня менее 600 мг/л (глюкоза крови 520–530 мг/л) без развития клинической симптоматики [31]. С другой стороны, при уровне глюкозы в плазме ниже 500 мг/л симптомы появляются у значительной части лиц [4]. Биохимическую гипогликемию после еды можно определить как концентрацию глюкозы в плазме ниже 500 мг/л. Это приобретает клиническое значение только при соответствующих симптомах.

## СИМПТОМАТИКА

В отличие от гипогликемии натощак у больных с гипогликемией после еды очень редко встречаются симптомы нейрогликопении. Обмороки, судороги или очаговые неврологические симптомы практически никогда не наблюдаются при этом синдроме. Отсутствие церебральных симптомов может быть связано со скоростью снижения уровня глюкозы в плазме и гораздо меньшей продолжительностью периодов гипогликемии по сравнению с гипогликемией натощак. Преобладают адренергическая симптоматика (сердцебиения, потливость, бледность, тревожные ощущения, голод, тремор), которые и формируют сущность синдрома. Эти симптомы транзиторны.

В характерных случаях больные с реактивной гипогликемией испытывают неприятные ощущения в периоды между приемами пищи, особенно после завтрака и/или ленча, но редко после обеда. С другой стороны, они в течение длительных периодов голодания могут не ощущать неприятных явлений. Больной может связывать (а может и не связывать) появление таких симптомов с предшествующим приемом пищи и отмечать улучшение самочувствия после приема углеводов. Последнее обстоятельство – очень ненадежный маркер синдрома, поскольку больные без биохимической гипогликемии, но с эпизодически проявляющимися неприятными ощущениями, определяющимися психогенными расстройствами, также часто отмечают улучшение самочувствия непосредственно после еды. Следует подчеркнуть, что у многих больных, предъявляющих жалобы на приступы, напоминающие признаки активации адренергической системы, гипогликемия после еды на самом деле отсутствует. Стимуляция симпато-адреналовой системы не специфична для гипогликемии и чаще всего возникает при возбуждении и/или депрессии.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ДИАГНОСТИКА

Истинная частота клинической (т. е. не только биохимической, но и сопровождающейся симптомами) гипогликемии после еды точно не установлена. В большинстве случаев данные основаны только на результатах определения уровня глюкозы в плазме в ходе стандартного (75–100 г) перорального глюкозотолерантного теста. Этот тест проводят после ночного голодания и считают наиболее подходящим из возможных диагностических приемов. Чтобы выявить гипогликемию, тест следует продлить не менее чем на 5 ч, с отбором проб крови каждые 30–60 мин. Особенно важно предупредить больного о необходимости немедленно сообщить о появлении неприятных ощущений и взять пробу крови в любой момент, когда он сообщит об этом. С помощью глюкозотолерантного теста у 24% из 4928 лиц, призванных на службу в военно-воздушный флот, был обнаружен уровень глюкозы в плазме ниже 600 мг/л через 2 ч после приема 100 г глюкозы [32]. По другим данным, «биохимическая» гипогликемия (уровень глюкозы в плазме ниже 600 мг/л) выявляется в 15–45% случаев [31]. Однако уровень ниже 500 мг/л обнаруживают обычно примерно лишь у 5% обследуемых.

Хотя эти данные свидетельствуют о широкой распространенности феномена снижения уровня глюкозы после еды до 500–600 мг/л, следует подчеркнуть, что результаты, получаемые при введении 75–100 г чистой глюкозы, не обязательно должны точно соответствовать биохимической реакции на прием смешанной пищи. Кроме того, очень немногие здоровые люди (обследуемые в ходе массовых скрининг-программ) отмечают появление у себя симптомов в момент наименьшего содержания глюкозы в плазме [4]. Это особенно справедливо в отношении большой группы лиц со значениями глюкозы плазмы между 500 и 600 мг/л [4]. Можно заключить, таким образом, что в ходе 5-часового глюкозотолерантного теста биохимическая гипогликемия в сочетании с соответствующей симптоматикой (т. е. клиническая гипогликемия после еды) на самом деле встречается, вероятно, не более чем у 2–3% лиц.

Определение уровня инсулина в плазме в ходе глюкозотолерантного теста обычно мало помогает диагностике гипогликемии после еды. У здоровых лиц величина и характер реакции инсулина плазмы после приема глюкозы очень широко варьируют. Кроме того, уровень инсулина в плазме у больных с гипогликемией после еды часто не отличается от такового у здоровых [33].

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

О механизмах, лежащих в основе развития гипогликемии после еды, известно немного. Тем не менее существенную помощь может оказать изучение физиологической реакции на прием глюкозы у здоровых лиц.

После приема глюкозы скорость и степень повышения уровня сахара в крови определяется соотношением между скоростью всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте и гомеостатическими механизмами, ограничивающими ее накопление во внеклеточной среде. Что касается последних, то повышение уровня сахара в крови, вызываемое приемом глюкозы, ограничивается быстрым подавлением продукции эндогенной глюкозы печенью и, что более важно, поглощением экзогенной глюкозы из воротного и системного кровотока (рис. 11-3). Эти процессы регулируются в основном усилением секреции инсулина островками поджелудочной железы и одновременным высвобождением гормонов желудочно-кишечного тракта. О том, что не только концентрация в крови, но и путь поступления глюкозы в организм является важной детерминантой секреции инсулина, свидетельствует более высокий уровень инсулина в крови после пероральной нагрузки глюкозой, чем при внутривенном введении эквивалентной дозы ее. Это «алиментарное усиление» секреции инсулина относят за счет высвобождения гормонов желудочно-кишечного тракта (особенно желудочного ингибиторного полипептида) и, возможно, повышения активности блуждающего нерва.

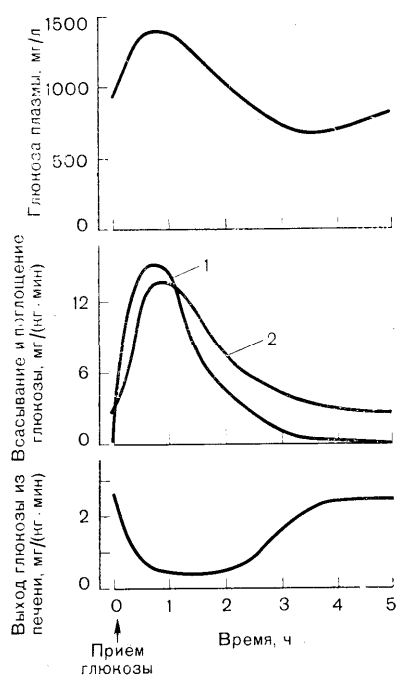


Рис. 11–3. Влияние приема глюкозы (например, при глюкозотолерантном тесте) на содержание ее в плазме, всасывание из кишечника (1) и поглощение печенью и периферическими тканями (2), а также печеночную продукцию (за счет гликогенолиза и глюконеогенеза). Первоначальное повышение уровня глюкозы в плазме объясняется тем, что всасывание ее в кровь вначале превышает скорость поглощения тканями. Последующее снижение уровня глюкозы в крови обычно ниже исходного определяется тем, что скорость поглощения глюкозы превышает скорость ее всасывания, тогда как печеночная продукция остается заторможенной. Окончательная стабилизация уровня глюкозы в плазме на исходном уровне зависит от нормализации скорости печеночной продукции глюкозы и снижения поглощения сахара.

Наиболее важным в количественном отношении местом элиминации глюкозы при приеме ее внутрь является печень [34, 35]. Поскольку глюкоза всасывается через воротную систему, постольку доступность принятой внутрь глюкозы для поглощения периферическими тканями (например, мышцами и жиром) в определенной степени зависит от ее поступления в системный кровоток из сосудистого русла органов брюшной полости. За 3 ч после приема 100 г глюкозы примерно 60 г ее поглощается печенью. Около 25 г глюкозы поглощается мозгом, что заменяет определенное количество гликогена, который в противном случае должен был бы распасться в печени и поступить в кровь в виде глюкозы. Остальные 15 г глюкозы поглощаются и используются мышцами и жировой тканью.

Когда скорость поглощения глюкозы печенью и периферическими тканями превышает скорость поступления всасываемой из кишечника глюкозы, концентрация сахара в крови снижается. Через 2 ч после приема глюкозы ее уровень в плазме в норме снижается до исходного, а затем по мере завершения всасывания саха-

ра часто уменьшается еще более (между 1-м и 4-м часом). Гипогликемия в таких условиях предотвращается быстрым уменьшением скорости элиминации глюкозы печенью и периферическими тканями и повышением выхода глюкозы из печени до исходного уровня (см. рис. 11–3). По крайней мере частично эти реакции опосредуются снижением секреции инсулина, сопровождающим уменьшение уровня глюкозы в крови. По всей вероятности, однако, в ограничении степени снижения уровня глюкозы в крови после еды принимают участие и



другие механизмы. После приема глюкозы часто наблюдается позднее повышение уровня гормона роста в крови. Кроме того, контррегуляторные изменения в печени (увеличение продукции сахара) в ответ на небольшое снижение содержания глюкозы в плазме могут запускаться нейрогенными механизмами или самим снижением уровня глюкозы в крови (так называемая печеночная ауторегуляция) [8]. С другой стороны, уровень глюкагона, кортизола, адреналина и норадреналина в плазме в период после еды обычно не изменяется и не участвует в поддержании гомеостаза глюкозы в этот период (после приема глюкозы или смешанной пищи).

Эти наблюдения свидетельствуют о том, что гипогликемия после еды может обуславливаться либо отсутствием адекватного снижения поглощения глюкозы по мере уменьшения уровня глюкозы в плазме ниже исходного, либо неадекватностью реактивного повышения печеночной продукции глюкозы. Поскольку основным местом элиминации глюкозы является печень, то главным механизмом, определяющим нормальную реакцию, служит превращение печени из органа, поглощающего глюкозу, в орган, продуцирующий ее. Нарушение этого процесса может быть обусловлено рядом причин. Совершенно ясно, что при избыточной или неадекватно длительной секреции инсулина следовало бы ожидать отсутствия переключения печени с поглощения глюкозы на ее продукцию. Кроме того, усиление эффекта инсулина могло бы определяться не гиперсекрецией его, а повышением тканевой чувствительности к гормону. Гипогликемия могла бы развиваться и при недостаточности механизма печеночной ауторегуляции или нейрогенного контроля печени. Наконец, особую роль может играть кишечник, который с помощью эндокринных или нервных (через блуждающий нерв) сигналов влияет на секрецию инсулина или его действие на печень. К сожалению, в большинстве случаев отсутствуют данные, которые позволяли бы точно идентифицировать механизм, лежащий в основе развития гипогликемии после еды.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ**

Гипогликемия после еды в отличие от гипогликемии натощак редко сопровождается угрожающими жизни состояниями. Клинические формы этого синдрома обычно дифференцируют исходя из того, возникает ли он в отсутствие другого заболевания или связан с операциями на желудочно-кишечном тракте (алиментарный синдром) или ранними стадиями инсулинонезависимого диабета (диабет взрослых, II тип).

## **Идиопатическая (функциональная) гипогликемия**

Хотя эта форма синдрома встречается наиболее часто, диагноз идиопатической гипогликемии после еды ставят методом исключения. Больные в этом случае внешне не отличаются от здоровых, но часто предъявляют жалобы на слабость, тошноту или сердцебиения. Предъявляемые ими соматические жалобы могут казаться несоответствующими реальному физическому состоянию, в результате чего их часто считают эмоционально неуравновешенными или страдающими навязчивыми идеями. Синдром чаще всего встречается у женщин в возрасте 25–35 лет. При проведении глюкозотолерантного теста самый низкий уровень глюкозы (и соответствующие симптомы) наблюдаются, как правило, на 3–4-м часу, вслед за чем наступает реактивное повышение содержания сахара в крови.

Секреция инсулина у этих больных неоднородна. В большинстве случаев не выявляется увеличения ни максимального уровня инсулина, ни общей инсулиновой реакции. У некоторых больных отмечается запаздывание максимального повышения уровня инсулина после еды, но патогенетическое значение этого признака неясно [33]. Предполагается, что у части больных повышен тонус блуждающего нерва, что приводит к более быстрому опорожнению желудка и увеличению секреции инсулина [31, 36]. Однако отсутствуют данные, которые указывали бы на изменение секреции инсулина, желудочно-кишечных или контррегуляторных гормонов; механизмы печеночной ауторегуляции и чувствительность к инсулину у таких больных также не подвергались количественной оценке.

Симптомы, связанные с гипогликемией после еды, нарастая и уменьшаясь, могут существовать в течение многих лет, не прогрессируя со временем. Многие больные отмечают улучшение состояния на фоне диетотерапии (см. ниже). Однако неясно, насколько это улучшение связано с коррекцией самой гипогликемии. Важным условием улучшения самочувствия больного может быть логичное объяснение происхождения симптомов и внимание врача к его жалобам. Следует упомянуть и о том, что у отдельных больных могут одновременно присутствовать гипогликемия после еды и психические расстройства.

## **Алиментарная гипогликемия**

Гипогликемия после еды наблюдается иногда у больных, перенесших операции на желудочно-кишечном тракте (напри-

мер, гастрэктомия, гастроеюностомия или ваготомия с пилоропластикой). В ходе глюкозотолерантного теста у больных обнаруживается характерное усиление раннего развития гипергликемии и гиперинсулинемии, сменяющееся быстрым уменьшением уровня глюкозы плазмы ниже нормы через 1,5–3 ч. Гипогликемия начинается обычно раньше, чем у больных с идиопатической формой синдрома, и выражена в большей степени. Особенно тяжелыми могут быть симптомы адренергического происхождения, и в редких случаях наблюдались неврологические нарушения (обмороки и параличи). С терапевтической точки зрения важно отличать симптомы гипогликемии от характерных для «демпинг-синдрома». Последние появляются обычно гораздо раньше после приема пищи (через 30–60 мин) и сопровождаются не только симптомами адренергического генеза, но и жалобами на нарушение функции органов пищеварения (чувство переполнения в области эпигастрия, тошнота).

Данные о том, что гипогликемия у таких больных появляется после приема глюкозы внутрь, но не после внутривенного введения ее, заставляют думать о возможных кишечных (а не островковоклеточных) дефектах в качестве основной причины этого состояния [31]. Считают, что избыточное всасывание глюкозы, вторично обуславливающее раннюю гипергликемию и чрезмерную секрецию инсулина, является следствием быстрого опорожнения желудка. Хотя эта гипотеза и кажется привлекательной, усиленное раннее повышение уровня глюкозы в плазме наблюдалось у перенесших операцию на желудке больных даже при исключении эффектов скорости опорожнения желудка путем введения глюкозы в тощую кишку [37]. Интересно, что у некоторых больных язвенной болезнью отмечается еще большее повышение уровня инсулина в плазме после приема глюкозы внутрь и частоты гипогликемии после еды. Возможно поэтому, что операция просто усиливает предсуществующие нарушения в процессах всасывания глюкозы или высвобождения кишечных гормонов.

## **Ранние стадии диабета**

Давно известно, что гипогликемия после еды может быть ранним проявлением инсулинонезависимого (II тип, диабет взрослых) сахарного диабета [38]. У таких больных натощак уровень глюкозы находится в пределах нормы, но рано повышается вследствие недостаточной секреции инсулина и отмечается поздняя гиперинсулинемия вследствие гипергликемии на ранних этапах глюкозотолерантного теста. Гипогликемия

развивается обычно через 3–5 ч, т. е. позднее, чем при алиментарной гипогликемии. Неизвестно, у какого процента больных в дальнейшем разовьется явный диабет, а у скольких при повторной проверке обнаружится нормализация результатов глюкозотолерантного теста. Неизвестно, кроме того, можно ли полностью относить гипогликемию за счет развивающейся гиперинсулинемии. При изучении реакции инсулина плазмы у больных в ранней стадии диабета не было найдено различий между лицами с гипогликемией и без нее.

## **Другие причины**

Гипогликемию после еды наблюдали при ожирении, почечной глюкозурии и различных гормонодефицитных состояниях (гипопитуитаризм, болезнь Аддисона, гипотиреоз). При ожирении, при котором очевидную патогенетическую роль мог бы играть гиперинсулинизм, в случаях гипогликемии не всегда отмечалось усиление реакции инсулина плазмы на прием глюкозы. При почечной глюкозурии важным патогенетическим фактором является, вероятно, избыточное выведение глюкозы с мочой, тогда как при гормонодефицитных состояниях развитие этого феномена могло бы быть связано с изменением чувствительности к инсулину и/или нарушением печеночных механизмов контррегуляции.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Общепринято, что при гипогликемии после еды благоприятное влияние оказывает ограничение углеводов в диете. Однако контролируемые исследования, результаты которых доказывали бы эффективность такого подхода к лечению, не проводились. С физиологической точки зрения, этот подход имеет смысл, так как приступы гипогликемии возникают обычно после приема содержащих глюкозу продуктов. Лечение большинства больных может быть ограничено диетическими мероприятиями; применение медикаментозных средств показано редко.

По вопросу о степени ограничения углеводов имеются разногласия. Некоторые авторы советуют применять диету, содержащую очень малые количества углеводов (менее 100 г). Такие диеты приводят к кетозу, нарушению толерантности к глюкозе и снижению откладывания аминокислот после приема белков. Парадоксально, что даже у здоровых людей, потребляющих такую диету, при больших нагрузках глюкозой может обнаруживаться биохимическая гипогликемия [39].

Возможно поэтому, что почти полное исключение углеводов может привести к усилению соответствующих симптомов в случае несоблюдения диеты. Все это оправдывает совет начинать лечение лишь с умеренного ограничения углеводов, т. е. до 120–150 г. Большее значение имеет, вероятно, ограничение типа, а не количества углеводов. Простые сахара следует полностью исключить. Углеводы должны потребляться в виде крахмала (хлеб, рис, картофель, макаронные изделия) и принимать их нужно малыми порциями и часто, т. е. 3 раза в день, а в промежутках – легкие закуски (тоже 3 раза). Если с помощью такой диеты эффект не достигается, тогда можно начать большее ограничение потребления углеводов.

У некоторых больных диетические мероприятия могут оказаться безуспешными, а в редких случаях симптомы гипогликемии могут даже усиливаться, что должно насторожить врача в отношении возможности гипогликемии натощак или, что более вероятно, может указывать на отсутствие связи между гипогликемией и соответствующими жалобами больного. При неэффективности ограничения углеводов и отсутствии сомнений в гипогликемическом генезе симптомов рекомендуют различные медикаментозные средства.

Наиболее полезными могут оказаться антихолинергические вещества [31]. Поскольку они действуют путем задержки опорожнения желудка и снижения механической активности кишечника, они особенно показаны больным с алиментарной гипогликемией. Хотя сообщалось, что в отдельных случаях симптомы гипогликемии смягчаются под влиянием бигуанидов, опасность их применения (например, развитие лактацидоза) перевешивает их возможную пользу. Некоторые авторы предлагали применять препараты сульфонилмочевины больным в ранней стадии диабета. Однако убедительные данные о терапевтической эффективности этих средств отсутствуют. Определенное значение мог бы иметь ингибитор секреции инсулина дилантин, но отмечено лишь несколько отдельных случаев его успешного применения. Наконец, потенциально полезным средством считали пропранолол (анаприлин). Однако его не следует применять, поскольку имеются сообщения о том, что он усиливает гипогликемию у некоторых больных [40]. По всей вероятности, анаприлин блокирует симптомы гипогликемии, а не саму гипогликемию как таковую.

## ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Индукцированной гипогликемией называют такие состояния, при которых чрезмерное снижение уровня глюкозы в плазме обусловлено: 1) введением лекарственных средств (инсулин); 2) приемом токсических веществ (алкоголь); 3) врожденными дефектами метаболизма или необъяснимой чувствительностью, которые придают определенным ингредиентам диеты способность вызывать гипогликемию (например, врожденное нарушение толерантности к фруктозе, гипогликемия, индуцируемая лейцином). Последняя форма гипогликемии является, таким образом, вариантом гипогликемии после еды. Однако ее следует рассматривать именно в этом разделе потому, что гипогликемия в данном случае вызывается не самим приемом смешанной пищи, а специфическим метаболитом (например, фруктозой или лейцином) у предрасположенных лиц. Клиническое значение индуцированной гипогликемии подчеркивается тем фактом, что инсулиновая (у получающих инсулин больных) и алкогольная гипогликемия являются двумя наиболее распространенными причинами гипогликемии у взрослых.

## ИНСУЛИНОВАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Поскольку у многих больных диабетом дистанция между оптимальной регуляцией уровня глюкозы в крови инсулином и развитием гипогликемии относительно невелика, неудивительно, что гипогликемия составляет серьезнейшую проблему при длительном ювенильном диабете (I тип) без остаточной секреции инсулина. Менее часто она наблюдается у тучных больных диабетом взрослых (II тип), у которых всегда отмечается инсулинорезистентность. Этот вопрос подробно обсуждался в предыдущей главе, поэтому здесь будут рассмотрены лишь наиболее важные его аспекты.

Самыми частыми причинами повторных инсулиновых гипогликемии у больных диабетом являются: 1) хроническая передозировка инсулина; 2) пропуск или задержка приема пищи; 3) тяжелая или длительная физическая работа. Эти причины выявляются обычно путем тщательного сбора анамнеза. Погрешности в методике инъекций, например, использование инсулина без предварительного встряхивания сосуда с его раствором, ошибки при приготовлении смесей инсулинов, случайная инъекция в мышцу (вместо подкожной), приводящая к более быстрому всасыванию инсулина, или инъекция в ту область, откуда инсулин всасывается с непостоянной скоро-

стью (например, участки липоатрофии), могут иногда играть существенную роль в развитии гипогликемии. Тяжелые повторные приступы гипогликемии могут иногда остро развиваться и у больных, обычно не склонных к гипогликемии. В этом случае нужно учитывать возможность: 1) развития почечной недостаточности; 2) продолжения введения повышенных доз инсулина после ликвидации каких-либо привходящих стрессов или заболеваний; 3) развития других заболеваний, вызывающих повышение чувствительности к инсулину (например, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность); 4) ранних стадий беременности. В последнем случае гипогликемия может определяться «отсасыванием» глюкозы зародышевыми тканями и снижением запасов глюкогенных аминокислот (например, аланин) в тот момент, когда плацентарные гормоны с контринсулярными свойствами (например, прогестерон, ПЛЧ) присутствуют лишь в очень малых концентрациях [41]. Гипогликемию может обусловить также чрезмерно «рьяное» лечение почечной глюкозурии (почечный порог для глюкозы при беременности всегда снижен). Тяжесть и длительность гипогликемии у больных диабетом могут усиливаться вследствие нарушения контррегуляторных реакций из-за автономной нейропатии [42].

Симптомы инсулиновой гипогликемии варьируют в зависимости от того, обусловлены они инсулином кратковременного, промежуточного или длительного срока действия. Под влиянием инсулинов короткого действия (обычного или семиленте) уровень глюкозы снижается быстрее и поэтому преобладают симптомы адренергического происхождения. Под влиянием же инсулинов промежуточного срока действия и длительно действующих (NPH, ленте, ультраленте) зачастую более выражены нейроглюкопенические, а не адренергические симптомы, что объясняется более плавным и длительным уменьшением гликемии. Изредка больные, находящиеся в полном сознании, могут впасть в ступор или кому без продромальных симптомов. Как уже отмечалось, резкое снижение уровня глюкозы в плазме у получающих инсулин больных диабетом может вызвать появление симптомов гипогликемии при концентрациях сахара (900–1000 мг/л), при которых эти симптомы в отсутствие диабета не возникают [5]. С другой стороны, если симптомы, сходные с признаками возбуждения адренергической системы, появляются у больного при уровне глюкозы в плазме выше 1250–1500 мг/л, то их нельзя отнести за счет быстрого снижения уровня глюкозы, и уменьшенные дозы инсулина в этих случаях не показано.

## ГИПОГЛИКЕМИЯ, ВЫЗЫВАЕМАЯ ПРЕПАРАТАМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Препараты сульфонилмочевины иногда могут обусловить гипогликемию у больных диабетом взрослых (II тип), даже если их принимают в обычных терапевтических дозах. Часто это наблюдают с первые несколько дней после начала лечения. Иногда, однако, гипогликемия может развиваться на фоне длительного лечения без изменения дозы препаратов. Приступы гипогликемии, как правило, - связаны с приемом лекарственных средств или развитием состояний, изменяющих обмен препаратов сульфонилмочевины. Поражения печени приводят к увеличению срока гипогликемического действия бутамида, ацетогексамида и толазамида, так как эти вещества в норме метаболизируются именно в печени. Хлорпропамид и ацетогексамид могут вызывать гипогликемию у больных с почечной недостаточностью, поскольку либо неизмененное вещество (хлорпропамид), либо его активный метаболит (в случае ацетогексамида) экскретируется почками. Учитывая относительно высокую частоту азотемии у больных диабетом и очень длительный период полужизни хлорпропамида в норме (24–60 ч), это соединение является особенно вероятным потенциальным индуктором тяжелой гипогликемии.

Развитие гипогликемии у больных, получающих препараты сульфонилмочевины, может определяться не только поражением печени или почек, но и взаимодействием лекарственных средств. Некоторые из них потенцируют эффекты сульфонилмочевинных препаратов за счет: 1) блокады их метаболизма в печени (например, сульфизоксазол и диоксикумарин); 2) снижения их экскреции с мочой (например, фенилбутазон); 3) самостоятельного гипогликемизирующего действия (например, салицилаты).

## ИСКУССТВЕННО ВЫЗВАННАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Возможность тайного введения самим больным инсулина или сульфонилмочевинных препаратов следует учитывать во всех случаях гипогликемии натощак и гиперинсулинемии, особенно если речь идет о медицинских работниках, больных диабетом, или имеющих контакт с ними. Это чаще всего наблюдают у молодых девушек; подобное состояние может рассматриваться как один из вариантов синдрома Мюнхгаузена [43]. У таких лиц может и не быть явных психических расстройств, а в анамнезе могут быть указания на спонтанную гипогликемию. Больные диабетом могут заявлять о гипогликемических приступах у них, даже если они якобы отказы-



ваются от применения инсулина. Гипогликемия у больных, находящихся в стационаре, не исключает того, что она вызвана искусственно, поскольку такие больные часто весьма изобретательно прячут нужное им вещество. Большую помощь может оказать тщательный поиск следов инъекций, не замечаемых при обычном обследовании.

У лиц, вводящих себе инсулин, при лабораторных анализах обнаруживают, как правило, периодическую гипогликемию в сочетании с чрезмерным повышением уровня инсулина в плазме. Существенную помощь в диагностике оказывает обнаружение у людей, не страдающих диабетом, антител к инсулину. Однако антитела могут и отсутствовать в течение нескольких месяцев, и поэтому отрицательные результаты определения не исключают искусственно вызванной гипогликемии. Кроме того, присутствие антител – признак не патогномичный. Описано несколько случаев спонтанной гипогликемии, обусловленной антителами, появляющимися вследствие аутоиммунного процесса (см. раздел «Аутоиммунная инсулиновая гипогликемия») [30]. Искусственно вызванная гипогликемия лучше всего диагностируется по наличию триады: гипогликемия, гиперинсулинемия и сниженный уровень С-пептида [19]. В отличие от эндогенной гиперинсулинемии (например, при островковоклеточной опухоли), которая всегда характеризуется одновременным повышением уровня инсулина и С-пептида, экзогенная гиперинсулинемия приводит к вторичному угнетению эндогенной секреции инсулина и тем самым к снижению уровня С-пептида [19].

Особенно трудную проблему представляет искусственно вызванная гипогликемия у больных диабетом, получающих инсулин. У этих больных связанный с антителами проинсулин может обусловить ложное впечатление о повышении уровня С-пептида и поэтому дать основание для ошибочного диагноза островковоклеточной опухоли. Этого лабораторного артефакта можно избежать, если определить содержание С-пептида в моче или осадить связанный с антителами проинсулин перед определением С-пептида в сыворотке [19].

У лиц, принимающих препараты сульфонилмочевины, определение С-пептида бесполезно, поскольку эти соединения стимулируют эндогенную секрецию инсулина. Кроме того, они усиливают реакцию эндогенного инсулина на введение лейцина, что обуславливает ложноположительные результаты теста на инсулиному. В связи с этим тайный прием сульфонилмочевинных препаратов может создать большие трудности для диагностики, нежели передозировка инсулина. Однако существуют методы определения этих соединений в плазме. Кроме

того, бутамид можно обнаружить и в моче, так как при подкислении он образует осадок (карбоксибутамид).

## **ПРОЧИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА**

Гипогликемию могут вызывать многие лекарственные средства или их сочетания [44]. Однако без одновременного введения инсулина или приема препаратов сульфонилмочевины медикаментозное лечение осложняется гипогликемией чрезвычайно редко. В обширном обзоре литературы Seltzer выявил из 300 описаний всего 22 случая индуцированной лекарственными препаратами гипогликемической комы [44]. Чаще всего причиной гипогликемии служили салицилаты. Гипогликемия, вызванная салицилатами, практически во всех случаях наблюдалась у маленьких детей с тяжелым лихорадочным состоянием, по поводу которого и назначались большие дозы этих препаратов. Интоксикация салицилатами, однако, приводит к нарушению кислотно-щелочного равновесия (дыхательный алкалоз и метаболический ацидоз) гораздо чаще, чем к гипогликемии.

Гипогликемию может вызывать и  $\beta$ -блокирующее средство анаприлин. Он усиливает гипогликемию не только у больных диабетом, получающих инсулин, но и у лиц с алиментарной или идиопатической гипогликемией после еды [40]. Механизм, лежащий в основе такого эффекта, точно не установлен, но, по-видимому, заключается в индукции гиперчувствительности к инсулину, обусловленной снятием антагонистического действия адреналина, реализуемого через  $\beta$ -адренорецепторы.

## **АЛКОГОЛЬНАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ**

Злоупотребление алкоголем несомненно является наиболее частой причиной гипогликемии у лиц, не страдающих диабетом. Вначале этот синдром относили за счет примесей, содержащихся в подпольно производимых спиртных напитках, а не за счет самого этанола. Однако эту точку зрения пришлось оставить после того, как было показано, что тот же эффект может вызвать чистый этанол у плохо питающихся или здоровых лиц, голодавших в течение 48–72 ч.

Алкогольная гипогликемия наиболее распространена среди пьющих людей, которые не едят или едят очень мало в течение одного или более дней. Гипогликемия развивается обычно спустя 6–24 ч после приема алкоголя и поэтому его запах изо рта больного может не ощущаться. Как правило,

эти лица оказываются больными хроническим алкоголизмом, которые пьют в течение нескольких дней и при этом мало едят. В анамнезе часто отмечаются повторные рвоты, что указывает на недостаточное поступление в организм калорий, за исключением содержащихся в алкоголе. Некоторые лица особенно восприимчивы к гипогликемизирующему действию алкоголя. К ним относятся: 1) маленькие дети, которые могут принять алкоголь случайно; 2) больные диабетом, получающие инсулин; 3) больные с патологией гипофизарно-адреналовой системы (например, гипопитуитаризм, изолированная недостаточность АКТГ и аддисонова болезнь).

Алкогольная гипогликемия обычно приводит к коме без предшествующих симптомов адренергического происхождения. Поскольку от больного алкоголем может не пахнуть, диагностика затруднена. Иногда без лабораторного исследования нелегко дифференцировать это состояние от острого алкогольного отравления. Важными отличительными клиническими признаками служат гипотермия (вследствие гипогликемии) и одышка (вследствие сопутствующего лактацитоза), а также уровень алкоголя в крови ниже характерного для острого (мг/л) отравления (менее 1000 мг/л). Содержание глюкозы в плазме обычно крайне мало (ниже 300 мг/л) и не увеличивается при введении глюкагона. Уровень инсулина в плазме снижен и как правило наблюдается кетонурия. Важным признаком является тяжелый метаболический ацидоз вследствие накопления молочной кислоты, а у некоторых больных и сопутствующий алкогольный кетоацидоз [45]. Проведение печеночных проб бесполезно, и их результаты часто находятся в пределах нормы.

Диагноз алкогольной гипогликемии целиком основывается на указаниях в анамнезе на предшествующий прием алкоголя и обнаружении гипогликемии в сочетании с незначительным повышением уровня алкоголя и молочной кислоты в крови. После коррекции гипогликемии и возобновления приема пищи больным диагностические тесты мало информативны. После того как запасы гликогена при возобновлении питания восстановились, провокация алкоголем обычно не вызывает гипогликемию, а в условиях длительного голодания, на фоне истощения запасов гликогена, она не имеет диагностической ценности. Поскольку потребление алкоголя широко распространено и часто усиливает гипогликемию вследствие других причин, нельзя полностью исключить возможность иного диагноза, особенно если гипогликемия развивается повторно. Может потребоваться проведение пробы с голоданием в течение 72 ч для исключения других причин развития

гипогликемии натошак. Если алкоголь служит единственной причиной гипогликемии, то голодание (при условии, что прием алкоголя в это время будет исключен) не приведет к ее появлению.

Механизм алкогольной гипогликемии определяется метаболизмом этанола в печени и истощением запасов гликогена (рис. 11-4). Этанол окисляется главным образом с помощью цитоплазматического фермента алкогольдегидрогеназы. В результате этой реакции образуется ацетальдегид и происходит восстановление НАД в НАД•Н. Образованный таким образом ацетальдегид окисляется в ацетат под воздействием альдегиддегидрогеназы в присутствии НАД, выступающего в роли акцептора водорода. Таким образом, при метаболизме больших количеств этанола образуется избыток НАД•Н и отношение НАД•Н/НАД в клетках печени резко увеличивается. Накопление НАД-Н способствует восстановлению пирувата в лактат. Поскольку образование глюкозы из главных предшественников глюконеогенеза лактата и аланина в качестве первого этапа требует их превращения в пируват, восстановление пиру-



Рис. 11-4. Механизм алкогольной гипогликемии. В процессе обмена этанола накапливается НАД-Н, в результате чего происходит шунтирование гликолиза с образованием лактата из пирувата. Поскольку глюконеогенез из аланина или лактата требует вначале их превращения в пируват, такое шунтирование препятствует глюконеогенезу. Необходимо также предварительный дефицит питания, поскольку ингибиторный эффект алкоголя на глюконеогенез проявляется только в условиях истощения запасов гликогена в печени.

вата с образованием лактата эффективно тормозит глюконеогенез. Кроме того, увеличение отношения НАД•Н/НАД в печени уменьшает вклад в глюконеогенез глицерина. Глицерин поступает в цепь глюконеогенеза путем окисления  $\alpha$ -глицерофосфата в диоксиацетонфосфат, а эта реакция зависит от восстановления НАД в НАД•Н. Подавляющее печеночный глюконеогенез действие алкоголя наблюдали и у человека с

помощью изотопов. Kreisberg и соавт. [19] показали, что прием этанола здоровым человеком быстро угнетает включение лактата в глюкозу как в состоянии натощак, так и на фоне длительного голодания (48–72 ч). Кроме того, алкоголь снижал и превращение аланина (главной глюкогенной аминокислоты) в глюкозу. Поскольку печеночная продукция глюкозы после ночного голодания обуславливается на 75% гликогенолизом, гипогликемический эффект алкоголя проявляется только на фоне истощения запасов гликогена (т. е. после нескольких дней недостаточного питания), когда гомеостаз глюкозы зависит в основном от интактности механизмов глюконеогенеза. Это объясняет тот факт, что алкогольная гипогликемия наблюдается почти исключительно у плохо питающихся лиц и/или у лиц, которые в течение нескольких дней принимали алкоголь и при этом очень мало ели.

Лечение алкогольной гипогликемии сводится к внутривенному введению глюкозы. Введение глюкагона не показано, так как в условиях истощения запасов гликогена реакция на этот гормон отсутствует.

### **ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ЛЕЙЦИНУ**

Хотя у здоровых лиц прием белка с пищей или инфузия аминокислот стимулирует секрецию инсулина, симптомы гипогликемии появляются только под влиянием лейцина. Лейциновая гипогликемия может встречаться в качестве редкого врожденного дефекта обмена веществ, но может быть и приобретенной у больных гиперинсулинизмом (инсулинома или незидиобластоз) или у здоровых лиц, принимающих препараты сульфонилмочевины.

Врожденная чувствительность к лейцину — обычно семейная патология, которой в равной степени поражаются представители обоего пола. Болезнь, как правило, обнаруживается в раннем детстве, проявляясь повторными приступами или нарушением нормального развития. Гипогликемия может наблюдаться и натощак, но особенно выражена после приема белковой пищи с высоким содержанием лейцина. Хотя у некоторых больных снижение уровня глюкозы в крови может наблюдаться и под влиянием метаболитов лейцина (изовалериановой и  $\alpha$ -кетоизокапроновой кислот), а также других аминокислот с разветвленной цепью (изолейцин и валин), они оказывают далеко не столь сильное действие, как лейцин. С возрастом частота гипогликемических приступов умень-

шается, так что у детей в возрасте 6–10 лет симптомы лейциновой гипогликемии встречаются редко. Тем не менее, если это состояние не будет диагностировано, могут развиться стойкие мозговые нарушения.

Диагноз чувствительности к лейцину лучше всего устанавливается путем регистрации реакции инсулина и глюкозы плазмы на оральную нагрузку лейцином (150 мг/кг). У детей, чувствительных к лейцину, прием ее вызывает резкую гиперинсулинемическую реакцию, что в свою очередь приводит к глубокой гипогликемии. В отличие от этого у здоровых детей регистрируется гораздо меньший прирост уровня инсулина в плазме (на 5–40 мкЕД/мл) и незначительное (на 50–100 мг/л) снижение концентрации глюкозы в плазме. У таких больных не повышена реакция инсулина ни на глюкозу, ни на бутамид.

Лечение направлено на снижение содержания лейцина (белка) в продуктах питания. Однако подобрать диету с достаточно низким содержанием лейцина, чтобы предотвратить гипогликемию, но в то же время удовлетворить суточные потребности детей в белке, бывает нелегко. В таких случаях может быть полезно лечение диазоксидом [46]. Некоторые больные поддаются лечению глюкокортикоидами, но в отсутствие очень тяжелой гипогликемии к этому способу лечения прибегать не стоит из-за опасности нарушения роста.

### **НАСЛЕДСТВЕННОЕ НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФРУКТОЗЕ**

Это редкое нарушение обмена (называемое иногда фруктозе-ми е и) характеризуется тяжелыми симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта и гипогликемией после приема продуктов, содержащих фруктозу (например, сахароза в смесях для детского питания, конфеты, фрукты). Оно наследуется как аутосомно-рецессивный признак и встречается с равной частотой у лиц обоего пола. Родители больных детей как правило здоровы. У больных обычно не проявляется никаких симптомов до того, как они впервые получают в пищу фруктозу, например при отнятии от груди или при докорме фруктовыми соками. Применение детских питательных смесей, содержащих сахарозу, создает особую проблему у больных детей. Прогноз у детей, питающихся искусственными смесями, содержащими фруктозу, гораздо менее благоприятен, чем у вскармливаемых грудным молоком, исключая воздействие фруктозы в раннем детстве. В более легких случаях опасные

продукты исключают из диеты путем проб и ошибок, в диагнозе в детстве вообще может быть не установлен.

Клиническая картина варьирует в зависимости от того, наблюдается больная в младенчестве или в более позднем детстве. У младенцев повторное воздействие фруктозы обуславливает частые рвоты, дегидратацию, сонливость, судороги и нарушение развития. Печень увеличивается из-за накопления гликогена и/или жира, что в некоторых случаях сопровождается желтухой и патологическими результатами печеночных проб. Могут наблюдаться нарушения функций проксимальных извитых канальцев почек. Почечные повреждения сопровождаются аминоацидурией, фосфатурией, глюкозурией и потерей гидрокарбоната натрия, что напоминает синдром Фанкони. Если причина заболевания выяснена и фруктоза исключена из диеты, то все субъективные и объективные симптомы быстро исчезают. В отсутствие лечения болезнь может привести к смерти в течение нескольких первых месяцев жизни. Если дети с нарушенной толерантностью к фруктозе достигают возраста 6–12 мес, то вероятность их благополучия значительно увеличивается, поскольку появляется возможность исключить сахарозу из диеты. Такие дети развиваются нормально как физически, так и психически, и симптомы заболевания у них появляются только в случае приема фруктозы. Когда это случается, начинается тяжелая рвота и наступает нарушение сознания, что обуславливается гипогликемией.

Диагноз интолерантности к фруктозе устанавливают с помощью внутривенного фруктозотолерантного теста (3 г/м<sup>2</sup> поверхности тела). Внутривенный способ введения предпочтительнее, так как позволяет избежать появления симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. После введения фруктозы уровень глюкозы в плазме снижается (а не повышается, как у здоровых лиц), несмотря на одновременное снижение содержания инсулина в плазме. Кроме того, резко уменьшается содержание неорганического фосфата в сыворотке, а также увеличивается экскреция фосфата и гидрокарбоната натрия с мочой и концентрации лактата в крови. Неспецифическими методами определения глюкозы в плазме пользоваться нельзя, так как гипогликемия может быть замаскирована высокой концентрацией фруктозы.

Главный дефект заключается в отсутствии фруктозо-1-фосфатальдолазы в печени и других органах. Содержание фруктозо-1,6-дифосфатазы также снижено (на 10–50% от нормы), но ее активность все же достаточна, чтобы поддерживать печеночный глюконеогенез на протяжении длительных

периодов голодания. При введении фруктозы, однако, фруктозо-1-фосфат не подвергается метаболизму и накапливается, что обуславливает торможение трех ферментов. Во-первых, ингибируется фруктокиназа, в силу чего фруктоза плохо поглощается из крови. Во-вторых, фруктозо-1-фосфат в сочетании с низким внутриклеточным уровнем неорганического фосфата ингибирует фосфорилазу, препятствуя тем самым распаду гликогена. В-третьих, фруктозо-1-фосфат конкурентно ингибирует фруктозо-1,6-дифосфатазу. Поскольку все трехуглеродные предшественники глюконеогенеза (лактат, аланин, пируват, глицерин) должны пройти через этот ферментативный этап, недостаточность данного фермента серьезно нарушает глюконеогенез. Таким образом, введение фруктозы вызывает гипогликемию, подавляя как гликогенолиз, так и глюконеогенез [47]. Острые симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и нарушения функции почечных канальцев, вероятно, также обусловлены изменением внутриклеточного содержания фруктозо-1-фосфата и неорганического фосфата в слизистой оболочке кишечника и ткани почек.

Наследственное нарушение толерантности к фруктозе следует отличать от двух других нарушений метаболизма фруктозы, а именно доброкачественной фруктозурии и недостаточности фруктозо-1,6-дифосфатазы. Доброкачественная фруктозурия – это редкая семейная аномалия, вызываемая отсутствием фермента фруктокиназы. Без фосфорилирования фруктоза не может быстро поступать в клетки. В результате нагрузка фруктозой вызывает чрезмерное увеличение ее содержания в плазме и попадание в мочу. Последнее можно спутать с глюкозурией (при применении неспецифических реакций, например, клинитеста) и ошибочно диагностировать сахарный диабет. Это состояние легко отличить от интолерантности к фруктозе по тому, что прием фруктозы не вызывает симптомов гипогликемии. Больные совершенно не предъявляют жалоб и поэтому не нуждаются в лечении.

При дефиците фруктозо-1,6-дифосфатазы после приема больших количеств фруктозы развиваются выраженная гипогликемия и лактацидоз. Однако прием меньших количеств фруктозы не вызывает ни гипогликемии, ни симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Заболевание в подобном случае распознается обычно в раннем детстве по выраженной гипогликемии и лактацидозу, появляющихся при лихорадочных заболеваниях. Характерна гепатомегалия, но в анамнезе редко можно встретить указания на появление симптомов после приема фруктозы или сахарозы. В отличие от



интолерантности к фруктозе, для которой характерна эугликемия при голодании, при этом заболевании длительное голодание всегда приводит к гипогликемии по мере истощения запасов гликогена [48]. Введение глицерина также вызывает гипогликемию у этих больных, что не наблюдается при интолерантности к фруктозе.

Основной дефект заключается в полном отсутствии фруктозо-1,6-дифосфатазы, одного из ограничивающих скорость ферментов глюконеогенеза в печени. Продукция глюкозы этим органом остается нормальной, пока в нем присутствует гликоген. Однако после истощения его запасов развивается гипогликемия.

### **ГИПОГЛИЦИН**

Прием в пищу незрелых плодов дерева *Blighia sapida* вызывает тяжелое заболевание, характеризующееся рвотой и гипогликемической комой. Эти плоды широко распространены на Ямайке, где они составляют главную часть продуктов питания. Хотя это дерево-растет повсюду в тропиках (Западная, Центральная Африка и юг Флориды), его плоды употребляют в пищу лишь на Ямайке. Отсюда и появилось название «ямайкская рвотная болезнь».

Заболевание чаще всего наблюдается у маленьких плохо питающихся детей; для взрослых оно не характерно. Известно, обладают ли маленькие дети метаболической предрасположенностью к этому заболеванию или они просто употребляют незрелые плоды. В типичных случаях у ребенка внезапно развиваются тошнота и тяжелая рвота. Появляются резкая слабость и в некоторых случаях судороги, которые могут закончиться смертью. Наиболее важным лабораторным признаком является выраженная гипогликемия. Нередко обнаруживается уровень глюкозы в плазме ниже 200 мг/л. Кроме того, может развиваться метаболический ацидоз, который нельзя отнести за счет кетоновых тел или лактата. Ацидоз обусловлен накоплением органических кислот (дикарбоновые и короткоцепочечные жирные), что обсуждается ниже. Общий срок течения болезни колеблется от нескольких часов до 2–3 дней..

Ядовитым веществом в незрелых плодах этого дерева является гипоглицин А (L- $\alpha$ -амино-бета-[метиленициклопропил]-пропионовая кислота). В организме это соединение подвергается дезаминированию и окислительному декарбоксилированию с образованием метиленициклопропилацетата (МЦПА), ко-

торый и служит собственно токсичным агентом. Это вещество является мощным ингибитором нескольких дегидрогеназ короткоцепочечного ацил-СоА [49] и, кроме того, может конкурировать с длинноцепочечными жирными кислотами за карнитин, который необходим для их транспорта в митохондрии, в которых они окисляются [50]. В результате МЦПА приводит к торможению окисления длинноцепочечных жирных кислот, а также к накоплению короткоцепочечных жирных кислот (например, гексановой, масляной и изовалериановой) и необычных среднецепочечных дикарбоновых кислот (например, глутаровой, адипиновой, супериновой, себациновой в этилмалонной). Торможение окисления жирных кислот обуславливает подавление глюконеогенеза вследствие снижения содержания ацетил-СоА – аллостерического активатора глюконеогенного фермента пируваткарбоксилазы. Резкое повышение уровня дикарбоновых кислот (глутарат, этилмалонат) еще больше угнетает глюконеогенез за счет торможения митохондриального транспорта малата и уменьшения тем самым содержания оксалацетата для превращения в фосфоенолпируват. Поскольку жирные кислоты в таких условиях не могут эффективно окисляться с образованием АТФ, усиливается необходимость в утилизации глюкозы для удовлетворения энергетических потребностей организма. Блокада продукции глюкозы в сочетании с увеличением ее утилизации приводит к быстрому истощению запасов гликогена в печени и развитию гипогликемии.

Лечение направлено на восстановление уровня глюкозы в крови путем экзогенного введения сахара. Однако коррекция гипогликемии может и не предотвратить наступления смерти. Неизвестно, определяется ли неэффективность лечения необратимостью изменений, вызванных тяжелой гипогликемией, или широким разнообразием токсических продуктов, образующихся из гипоглицина А.

## **ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

При предъявлении больным жалоб, указывающих на возможность развития у него гипогликемии, необходимо начать исследования для выявления гипогликемии, и если оно подтвердится, следует выявить этиологический фактор. Диагностическое обследование должно строиться логично и основываться на тщательном сборе анамнеза и учете физикальных данных. Специальные тесты следует проводить только по четким показаниям.

## **АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Подробный анамнез имеет решающее значение как для выбора объема и последовательности лабораторных исследований, так и для выявления потенциальных причин гипогликемии. Главной задачей должна служить оценка вероятности того, что жалобы действительно появляются вследствие развития гипогликемии после-еды или натощак. Если это нельзя исключить, то обычно возникает необходимость в проведении более широкого исследования. Важно поэтому, чтобы врач полагался не только на слова самого больного, но и опросил членов его семьи и знакомых. Кроме того, многие больные не подозревают о связи появления жалоб с голоданием. Нужно специально выяснить, не пропускал ли больной завтрака или ленча к моменту появления соответствующих симптомов.

Другие важные диагностические указания могут быть получены путем тщательного опроса, который должен включать следующие пункты: 1) анамнез появления приступов, указывающих на гипогликемию натощак, а не после еды; 2) недавно замеченное-увеличение массы тела или появление симптомов после физической нагрузки (подозрение на инсулиному); 3) надпочечниковая или гипофизарная недостаточность; 4) перенесенные ранее операции на желудочно-кишечном тракте; 5) заболевание в семье диабетом (гипогликемия после еды) или выявленные больные с гипогликемией (ферментативный дефект печени); 6) связь больного с медициной (подозрение на искусственно вызываемую гипогликемию); 7) чрезмерное потребление алкоголя.

Физикальное обследование обычно менее информативно, особенно в отношении гипогликемии после еды или при подозрении на инсулиному. Однако некоторые заключения можно сделать и на основании специфических физикальных признаков. Например, полезные сведения можно получить, если есть признаки эндокринного заболевания, нарушения функции печени, хронического алкоголизма и внепанкреатической опухоли (новообразования в брюшной полости).

## **ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОБЫ**

Диагностика гипогликемии и ее причин во многом основывается на лабораторных данных. Лабораторные пробы должны быть индивидуализированы в соответствии с конкретным

подозреваемым заболеванием; другими словами, лабораторные исследования нужно варьировать в зависимости от того, подозревается ли развитие гипогликемии натощак на основании клинических данных.

Если клинические симптомы позволяют заподозрить гипогликемию после еды и врач уверен, что гипогликемию натощак в качестве диагноза можно исключить, то обычно требуется проведение только 5-часового глюкозотолерантного теста (рис. 11–5). Гипогликемию после еды можно исключить, если симптомы не появляются, несмотря на снижение уровня глюкозы в плазме ниже 500 мг/л. Если в ходе перорального глюкозотолерантного теста наблюдается биохимическая или сопровождающаяся симптомами гипогликемия, то обычно отпадает необходимость в проведении дальнейшего исследования. Однако специфический характер сахарной кривой должен насторожить врача в отношении возможности более серьезного заболевания, вызывающего симптомы гипогликемии. Если гипогликемия относится к реактивному варианту, она имеет лишь транзиторный характер, и уровень глюкозы в плазме восстанавливается до исходного через 4–6 ч (т. е. к окончанию теста). Иногда, однако, это позднее восстановление отсутствует и происходит прогрессивное уменьшение концентрации глюкозы. Последнее наблюдается у больных с гипогликемией после еды лишь в редких случаях и более характерно для больных с инсулинпродуцирующими островковоклеточными опухолями. Этот диагноз необходимо исключить с помощью пробы с длительным голоданием.



Рис. 11–5. Схема обследования больного при подозрении на реактивную гипогликемию (после еды).



Рис. 11-6. Схема обследования больного при подозрении на гипогликемию натощак.

При подозрении на гипогликемию и невозможности на основании анамнеза исключить ни гипогликемию после еды, ни гипогликемию натощак, диагностические процедуры значительно усложняются. Чтобы выяснить, имеется ли гипогликемия после еды, опять-таки можно провести пероральный глюкозотолератный тест, однако он мало или совсем неинформативен при диагностике гипогликемии натощак. Следовательно, если последняя представляется реальной возможностью, то лучше провести пробу с голоданием (рис. 11-6). Это можно осуществить в условиях стационара с лишением больного еды на 72 ч; у детей голодание следует ограничить 24-36 ч в зависимости от возраста. Проба с голоданием несет две очень важные функции. Во-первых, за очень редкими исключениями, она позволяет установить, имеется ли заболевание, приводящее к гипогликемии в состоянии голода. Во-вторых, планомерное определение концентраций не только глюкозы, но и инсулина в плазме в процессе голодания служит лучшим средством выяснения вопроса о том, определяется гипогликемия чрезмерной секрецией инсулина или нет. В этой связи важно отметить, что гиперинсулинизм нельзя оценить, определяя уровень инсулина в пробах плазмы, получаемых в пределах нескольких часов после еды или введения глюкозы. Реакция инсулина плазмы в этих условиях

широко варьирует и в норме, что не позволяет надежно разграничить нормальный и повышенный уровень инсулина. Кроме того, если гипогликемия развивается через несколько часов после приема глюкозы (например, при гипогликемии после еды), то снижение уровня глюкозы в плазме обычно предшествует снижению концентрации в ней инсулина. Если пробы крови берут сразу же после быстрого снижения уровня глюкозы, то концентрация инсулина в плазме может все еще оставаться повышенной, что может обусловить постановку неверного диагноза неадекватной гиперинсулинемии.

У больного с гипогликемией после ночного голодания одновременное определение в утренние часы уровня глюкозы и инсулина в плазме должно быть достаточным для установления диагноза. Подвергать больного с подтвержденной гипогликемией после кратковременного голодания 72-часовому голоданию нецелесообразно и даже чрезвычайно опасно. В некоторых случаях, когда на основании анамнеза получают не очень убедительные данные о гипогликемии, может оказаться достаточным уже 18-часовое голодание (отказ от завтрака) с отбором пробы крови на одновременное определение уровня глюкозы и инсулина перед ленчем. Если содержание глюкозы в плазме остается более 700 мг/л, то дальнейшие исследования могут и не понадобиться.

После выявления гипогликемии натощак проведение дальнейших диагностических процедур зависит от реакции инсулина плазмы на голодание (см. рис. 11-6). Если гиперинсулинемия натощак не вызывает сомнений и появляется подозрение на искусственную гипогликемию, то прежде чем рассматривать вопрос об операции, следует определить С-пептид и присутствие других гипогликемизирующих агентов. Провокационные тесты на секрецию инсулина (например, введение бутамида, глюкагона или лейцина) или определение концентрации проинсулина необходимы только у больных при сомнениях в диагнозе гиперинсулинемии.

При развитии гипогликемии в процессе голодания с соответствующим снижением концентрации инсулина в плазме нужно учитывать возможность разнообразных расстройств. Это можно заподозрить уже у постели больного, определив кетоновые тела в моче (кетонурия практически отвергает возможность гиперинсулинемической гипогликемии) и тем самым начать действовать до получения из лаборатории результатов анализа на инсулин. В большинстве случаев причину гипогликемии при этом удастся обнаружить с помощью исследования состояния печени или эндокринной системы или поисков внепанкреатической опухоли. Иногда может возник-

нуть необходимость в биопсии печени (ферментативный печеночный дефект) или специальном изучении процессов печеночного глюконеогенеза (инфузия аланина). Наконец, следует помнить, что одна из наиболее распространенных причин гипогликемии – прием алкоголя – не поддается выявлению различными диагностическими методами. Диагноз в этом случае основывается на анамнестических данных о приеме алкоголя при плохом питании и определяемых количествах алкоголя в крови.

## **Глава 12. ОЖИРЕНИЕ**

*Л. Б. СЕЙЛЕНС (L. B. SALANS)*

Ожирение, подобно лихорадке и анемии, является скорее симптомом, нежели отдельной нозологической единицей; оно представляет собой гетерогенную группу близких состояний, которые, вероятно, лучше называть «ожирения». Этиологию ожирения удастся установить очень редко, по-видимому, лишь в 5% случаев или реже. У подавляющего числа больных причина, лежащая в основе ожирения, остается неизвестной, и их состояние приходится обозначать как ожирение неясной этиологии. Такой термин мало что дает для понимания механизмов нарушений и не позволяет разработать специфическую терапию, направленную на профилактику и ликвидацию имеющейся патологии. Это находит свое отражение в стабильно неудовлетворительных и разочаровывающих результатах лечения всех форм ожирения, в ощущении безнадежности, которое, по всей вероятности, сохранится, пока не будут выяснены факторы, в норме регулирующие массу тела и общий энергетический баланс, и понят характер их нарушения при ожирении. Между тем в США ожирение становится одной из главных проблем медицины и здравоохранения независимо от того, оценивают его значение с позиций сокращения продолжительности жизни, роста заболеваемости или социально-экономических потерь. Растущие объем и серьезность этой проблемы требуют от органов здравоохранения использовать имеющиеся сведения для разработки наиболее эффективных из возможных в настоящее время лечебных программ. Действительно, научный прогресс за последние несколько лет в достаточной степени пополнил наши знания в области эволюции и медицинских последствий ожирения, чтобы выработать основу, на которой могут быть разработаны более рациональные подходы к профилактике и лечению таких состояний.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

В самом простом смысле ожирение можно определить как избыточное содержание жира (жировой ткани) в организме. Хотя у тучных лиц может увеличиваться (что часто и наблюдают в действительности) и масса других тканей, в том числе скелета и мышц (масса тела без жира), преобладающим и наиболее характерным анатомическим признаком ожирения является накопление именно жировой ткани. Таким образом, диагноз ожирения требует повышенного содержания жира в организме.

Косвенная оценка содержания жира в организме возможна с помощью нескольких методов [1]. Из имеющихся лабораторных методов количественного определения жира в организме наиболее распространенными и надежными являются определения общего содержания калия ( $^{40}\text{K}$ ), воды или плотности тела, регистрируемой путем взвешивания под водой. Исходя из данных, полученных с помощью этих методов, за «норму» обычно принимают содержание жира, не превышающее 15–20% от массы тела у мужчин и 20–25% у женщин. У тучных лиц жировая ткань может достигать 50% от массы тела. Однако точное определение самого понятия «нормы» в отношении количества или доли жира в организме представляет собой проблему, ибо соответствующие величины в популяционных группах распределяются так, что невозможно провести четкую границу между худыми и тучными людьми. Трудности определения еще более возрастают применительно к понятию оптимального содержания жира в организме. Оптимальность содержания жира для каждого человека, по всей вероятности, зависит от многих факторов, в том числе генетической предрасположенности к связанным с ожирением заболеваниям, таким, как диабет, ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь; факторов внешней среды особенно в отношении вероятности возникновения таких ситуаций, как калорийная недостаточность; психологические воздействия, а также эстетических представлений о красоте фигуры. В настоящее время имеется очень мало количественных данных, на которых можно было бы обосновать представление об «оптимальном» содержании жира в организме. Хотя все упомянутые методы измерения содержания жира, по-видимому, позволяют правильно оценить этот параметр, они трудоемки, требуют высокой квалификации и дорогостоящего лабораторного оборудования и не могут в настоящее время широко применяться в клинике или при санитарно-гигиенических обследованиях больших популяций. Более обещающим подходом в бу-



дущем к измерению содержания жира в организме могут оказаться электромагнитные методы.

Недавно проведенная разработка надежных методов определения среднего размера (содержания липидов) жировых клеток в изолированных пробах жировой ткани для оценки общего числа адипоцитов в организме дала возможность подробно изучить клеточный характер жировой ткани как у лиц с ожирением, так и без него [3–6]. Адипоциты у тучных лиц имеют большие размеры по сравнению с клетками лиц, не страдающих ожирением (каждая клетка содержит в среднем соответственно 0,84 и 0,41 мкг липидов). Расчетное среднее общее число адипоцитов у тучных лиц может либо превышать  $(60-150 \cdot 10^9)$  клеток: гиперпластически-гипертрофическое ожирение), либо быть тем же  $(38 \cdot 10^9)$  клеток гипертрофическое ожирение с нормальным числом клеток), которое наблюдается у людей, не страдающих ожирением. Таким образом, общим признаком для всех типов ожирения является, очевидно, именно увеличение размера, а не числа клеток. В связи с этим увеличение размеров адипоцитов может служить надежным показателем ожирения. В настоящее время, однако, измерение и подсчет жировых клеток остаются методами, применимыми лишь в научно-исследовательских целях и недоступными для широкого клинического использования или массовых медицинских обследований.

Одним из наиболее практичных альтернативных способов оценки степени ожирения является измерение толщины кожной складки [7]. Хотя этот способ широко применяется и дает определенную полезную информацию относительно содержания жира в организме, точность этой информации ограничивается рядом факторов различием квалификации наблюдателя, нестандартизованностью метода и разбросом данных, связанным с возрастом и полом. Прежде чем толщину кожной складки можно будет использовать как точный и адекватный показатель степени ожирения, необходимо соответствующим образом стандартизовать и откалибровать этот метод по данным других более количественных измерений.

В большинстве стационаров и в большинстве популяционных обзоров для оценки ожирения используют определение массы тела с поправкой на рост, пол и размеры скелета. Такие измерения дают еще меньше информации, чем измерение толщины кожной складки. Больше того, в таких исследованиях исходят из того, что избыточная масса тела и ожирение являются синонимами, а это представление далеко не всегда соответствует действительности, например у спортсменов

или лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом. Использование массы тела как показателя ожирения основано на сравнении массы тела данного человека с так называемой желательной, средней или идеальной массой тела, приводимой в стандартных таблицах в соответствии с возрастом, полом, ростом и размерами скелета [8]. Отклонения массы тела от стандартов, содержащихся в таблицах, обычно выражают в процентах; избыток массы тела на 10–20%, как правило, считают показателем ожирения, тогда как меньший избыток может отражать легкую степень увеличения жировой ткани и/или массы тела без жира. Использование таблиц для оценки ожирения имеет, однако, ряд ограничений, связанных со способом получения «стандартных» данных и популяционным материалом, на котором они получены. Дополнительная трудность при определении понятия «нормальная» или «оптимальная» масса тела обусловлена тем, что масса тела, подобно содержанию жира в организме, распределяется в популяциях так, что не создает четкой границы между «нормальной» и «избыточной» массой. Некоторые исследователи считают, что «средняя» или «идеальная» масса тела у американцев, как она отражена в стандартных таблицах, в действительности выше, чем желательная для «оптимального» здоровья, и свидетельствует о распространенности ожирения среди населения. Кроме того, поскольку избыточная масса и ожирение – это не всегда одно и то же, постольку без измерения содержания жира в организме данные о массе тела не позволяют судить о распространенности ожирения как такового или его влияния на заболеваемость и смертность; такие данные дают информацию только о связи этих параметров с массой тела.

Однако пока отсутствует практичный метод надежного и точного измерения содержания жира в организме, сравнение массы тела человека со «стандартной» продолжает служить наиболее применимым и широко используемым критерием «худобы» или «полноты». Больше того, пока не получены более определенные сведения о связи между ожирением, массой тела и состоянием здоровья, относительная масса тела остается основой оценки распространенности ожирения и его влияния на здоровье. Следует постоянно помнить об ограниченности такого подхода и необходимости осторожной трактовки получаемых с его помощью данных. Тем не менее с точки зрения клинической практики, избыток массы тела на 20% и более по сравнению с «идеальной» (приводимой в стандартных таблицах) можно рассматривать как показатель ожирения.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЭВОЛЮЦИЯ ОЖИРЕНИЯ

Основные сведения о распространенности и эволюции ожирения среди населения получены с помощью одномоментных обследований, в которых показателем ожирения служили результаты измерения массы тела по отношению к росту, возрасту и телосложению. Учитывая уже сказанное, а также тот факт, что избыток массы тела и ожирение не всегда являются синонимами, результаты таких обследований следует рассматривать больше как качественные, чем количественные.

Современные оценки распространенности ожирения широко варьируют и его точная частота среди населения неизвестна. Тем не менее имеющиеся данные свидетельствуют о высокой распространенности лиц с избыточной массой тела и, вероятно, ожирения среди лиц любого возраста и обоего пола. Данные о массе тела, содержащиеся в отчете Исследования телосложения и артериального давления 1959 г., свидетельствуют о том, что в то время и в той конкретной популяции американцев частота избыточной массы тела значительно увеличивалась с возрастом; чаще всего она отмечалась в возрасте 20–30 лет [9]. Степень, в которой распространенность ожирения увеличивалась в последующие годы жизни, зависела от того, принималось ли во внимание ожидаемое с возрастом снижение тощей массы тела без жира. Если этот фактор учитывался и ожирение определялось, исходя из доли жира в общей массе тела, то частота ожирения, по-видимому, нарастала на протяжении всей жизни популяции. Избыточная масса тела чаще встречалась у женщин, чем у мужчин. На основании этих данных было рассчитано, что примерно у 6% мужчин и 11% женщин в возрасте 20–69 лет масса тела на 20% и более превышала среднюю или стандартную, а у 24% и 32% соответственно она на 20% и более превышала оптимальную, т. е. массу тела, которая по статистике страхования была связана с наибольшей продолжительностью жизни [10]. Данные, содержащиеся в Обзоре национального амбулаторного медицинского обслуживания, указывают на то, что ожирение в 1975 г. занимало соответственно 10-е и 11-е места среди главных причин обращаемости к семейным врачам и терапевтам [11, 12].

Сведения о распространенности избыточной массы тела и ожирения у новорожденных, детей и юношества весьма ограничены. Согласно имеющимся сообщениям, распространенность избыточной массы тела у детей в США колеблется от 6 до 45% в зависимости от возраста, пола и других демографических характеристик обследованных популяций [13–15]. Таким

образом, распространенность избыточной массы тела пугающе велика среди всех возрастных групп населения. Более того, самые последние данные, полученные в ходе изучения здоровья и питания, проведенного в США Национальным центром медицинской статистики [16], отчетливо продемонстрировали, что средняя масса тела для данного роста у мужчин и женщин в 1971–1974 гг. оказалась существенно выше, чем зарегистрированная ранее в 1961–1962 гг. (рис. 12–1); это нельзя было отнести за счет соответствующего увеличения роста. С учетом описанных ограничений относительно степени, в которой повышенная масса тела отражает увеличенную массу жировой ткани, можно считать, что распространенность ожирения в США возрастает.

По данным ряда исследований, ожирение у младенцев создает вероятность его сохранения у детей и взрослых [17, 18]. При обследовании одной из популяций, например, было выявлено, что у 80% детей с ожирением оно сохраняется и в зрелом возрасте и что у 50% очень тучных взрослых лиц ожирение отмечалось и в детском возрасте [17]. Имеются, однако, и противоположные данные. Так, обследование, проведенное в Великобритании, показало, что большинство чрезмерно полных младенцев еще в детстве теряет избыток жира и что хотя ожирение у детей может оказывать некоторое

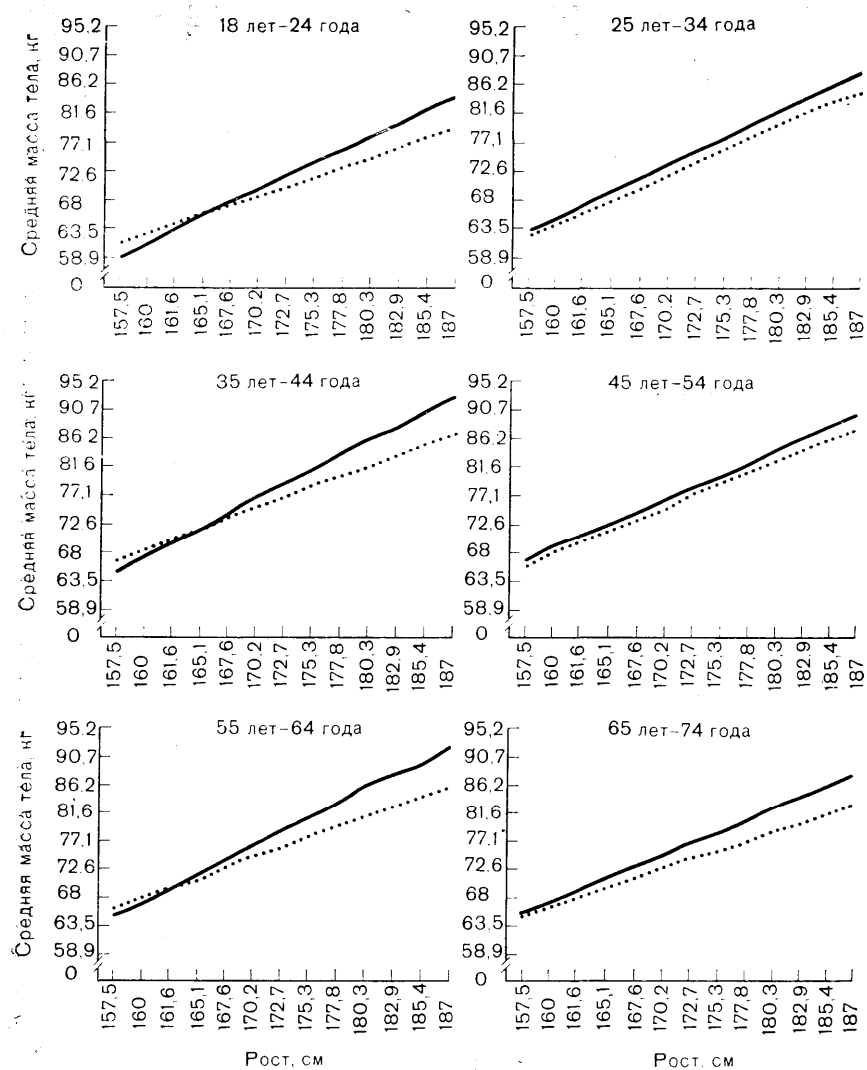


Рис. 12-1. Средняя масса тела у мужчин в соответствии с возрастом и ростом в США в 1960-62 гг. (прерывистая линия) и в 1971—1974 гг (сплошная линия). Показатели массы тела представляют собой цифры, рассчитанные по уравнениям регрессии для конкретных возрастных групп. Влияние на ожирение в последующие годы жизни, это влияние невелико и является лишь одним из многих факторов, определяющих будущую массу тела [19, 20]. Хотя, по-видимому, прогноз у младенцев и детей с выраженным ожирением неблагоприятный и они, по всей вероятности, сохраняют тучность и в зрелом возрасте, все же остается неясным, насколько важным источником ожирения у взрослых служит ожирение в ранние годы жизни. Этот вопрос имеет существенное значение с позиций профилактики.

Имеющиеся данные эпидемиологических обследований свидетельствуют о том, что распространенность ожирения у женщин несколько выше, чем у мужчин, наиболее высока у женщин из низших социально-экономических слоев общества,

обратно пропорциональна уровню образования, у женщин негроидной расы выше, чем у женщин европеоидной расы, у американцев восточноевропейского происхождения выше, чем у потомков выходцев из Западной Европы [15, 21–24]. Хотя подобные эпидемиологические данные указывают на значительную роль образа жизни в развитии ожирения и его течения, все же считается, что основными детерминантами этого состояния являются, вероятно, другие факторы – генетические, метаболические, гормональные и пищевые.

Развитие и сохранение тучности сопровождаются серьезными с широко распространенными вредными последствиями для здоровья. У тучных людей повышается риск многих заболеваний чаще отмечаются системные нарушения углеводного и жирового-обмена; среди других болезней, значительно влияющих на здоровье-и продолжительность жизни, увеличивается опасность развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонической болезни, холецистита и холелитиаза; кроме того, ожирение может создавать значительные социальные, психологические и экономические трудности. Вероятно, именно в этой области – области вредного воздействия ожирения на здоровье – недавно проведенные исследования наиболее значительно пополнили наши знания.

Последней характеристикой большинства видов ожирения у человека служит то, что тучные люди, особенно с высокой степенью ожирения, оказываются устойчивыми к снижающим массу тела мероприятиям. Они либо вообще не худеют, либо быстро восстанавливают исходную массу тела даже при сильном стремлении похудеть. Это печальное обстоятельство составляет одну из наиболее сложных и внушающих уныние особенностей клинической эволюции ожирения.

Недавно проведенные исследования клеток жировой ткани у человека и лабораторных животных могут пролить свет на эту особенность, равно, как и на другие аспекты ожирения [5, 6, 25]. В норме жировая ткань растет за счет увеличения размеров (содержания липидов в клетке) и количества клеток; большинство клеток образуется еще во внутриутробном периоде и раннем детстве, когда происходит значительное разрастание жировой ткани. После первых лет жизни и до препубертатного периода рост этой ткани сильно замедляется, причем в основном увеличивается лишь размер существующих клеток; число их остается относительно постоянным. Второе увеличение числа жировых клеток происходит в период пубертата и продолжается в юношеском возрасте. Исследования клеток жировой ткани у тучных людей показыва-

ют, что чрезмерное разрастание этой ткани может быть обусловлено увеличением как размеров составляющих ее клеток (гипертрофическое ожирение с нормальным числом клеток), так и числа клеток (гиперцеллюлярно-гипертрофическое ожирение). Увеличение числа жировых клеток зависит, по-видимому, от двух факторов возраста начала ожирения и его степени. Гиперцеллюлярное ожирение чаще начинается до возраста 20 лет; позднее возникающее ожирение, как правило (хотя и не всегда), характеризуется увеличением размера жировых клеток и нормальным их количеством. По-видимому, в детстве существуют два периода, в которые с наибольшей вероятностью может развиваться гиперцеллюлярность жировой ткани: очень ранний (1-й–2-й год жизни) и поздний (период пубертата или близкий к нему период). Исследования тучных детей показали, что в отличие от нормального характера роста и клеточного развития жировой ткани у них имеется выраженное разрастание жировых депо на протяжении всего периода детства, обусловленное как увеличением размера, так и пролиферацией клеток. Гиперцеллюлярность связана не только с периодом начала ожирения, но и с его степенью. В случаях, когда масса тела составляет примерно 170% от идеальной, жировые клетки достигают, по-видимому, максимальных размеров (1–1,2 мг липидов на клетку), а затем выявляется уже тесная корреляция между степенью ожирения и числом жировым клеткам. Недавно проведенные исследования на лабораторных животных свидетельствуют о том, что важную роль в регуляции деления этих клеток могут играть факторы, связанные с их размерами [26]: когда бы ни достигался максимальный размер адипоцитов, это сопровождается их репликацией. Таким образом, гиперплазия жировых клеток определяется как возрастом начала ожирения, так и его степенью. Хотя гиперцеллюлярность чаще всего обнаруживается у лиц при рано начавшемся ожирении, наблюдались и отдельные больные с увеличением числа жировых клеток, у которых ожирение развилось, по-видимому, в зрелом возрасте [5]; эти люди страдали выраженным ожирением. С другой стороны, гиперцеллюлярность жировой ткани встречается не только у больных с высокой степенью ожирения [6]; увеличение числа клеток наблюдалось у некоторых лиц лишь с умеренным ожирением, начавшимся в детстве.

Значение наблюдений в отношении клеточного состава жировой ткани для клинической эволюции ожирения становится очевидным при учете того обстоятельства, что, как было показано до сих пор, уменьшение массы тела и жировой тка-

ни у всех взрослых тучных людей и большинства детей с ожирением независимо от возраста его начала и степени сопровождается изменением только размеров жировых клеток [4, 5]; количество клеток остается постоянным даже в условиях резкого похудения. Таким образом, гиперцеллюлярность жировой ткани, по-видимому, представляет собой постоянное, необратимое, отклонение от нормы у лиц, страдающих ожирением этого типа.

Такие морфологические феномены определяют многие стороны развития и течения ожирения у человека, особенно хорошо известное и безнадежное клиническое течение и эволюцию этого расстройства у лиц с резко выраженным ожирением, которое практически не поддается лечению.

## ЭТИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ

Изучение ожирения у лабораторных животных давало и продолжает давать весьма ценные сведения, касающиеся факторов, принимающих участие в развитии и сохранении ожирения у человека [27, 28]. У лабораторных животных ожирение может быть следствием генетических факторов, повреждения гипоталамуса, эндокринных или метаболических нарушений, изменения пищевого режима, гиподинамии и эмоциональных воздействий. В то же время показано, что каждый из этих факторов может приводить к развитию ожирения и у человека. К сожалению, однако, у большинства тучных людей не удается усмотреть этиологической роли ни тех, ни других факторов; вероятно лишь в 5% случаев или даже меньше можно обнаружить одну из специфических причин ожирения [29].

В самом простом смысле ожирение представляет собой нарушение энергетического баланса: поступление энергии в организм в виде калорий, содержащихся в продуктах питания, превышает энергетические расходы организма на поддержание жизненно важных физиологических функций в состоянии покоя (основной обмен) и на выполнение физической работы (физическая активность). Если энергии (калорий) поступает больше, чем затрачивается, их избыток в виде триглицеридов откладывается в главном органе хранения энергии – жировой ткани, вследствие чего увеличиваются жировые депо организма и масса тела. У большинства людей с ожирением невозможно выявить факторы, лежащие в основе этого нарушения энергетического баланса. В большинстве случаев основной причиной ожирения служит избыточное поступление в организм калорий или переедание. Снижение энергетических затрат может играть роль в поддержании



ожирения, но лишь в редких случаях становится его причиной. В любом случае у большинства тучных людей факторы, определяющие нарушение регуляции энергопотребления или энергозатрат и обуславливающие положительный энергетический баланс и избыточное накопление калорий в жировой ткани в виде жира, остаются неизвестными. Возможными детерминантами ожирения у человека считают генетические, нервные, гормональные, метаболические, пищевые, психологические и социально-экономические факторы, действующие порознь или в сочетании друг с другом.

## **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**

Хотя генетические факторы несомненно играют этиологическую роль при некоторых видах ожирения у человека, характер их участия остается неясным. Эпидемиологические данные отчетливо свидетельствуют о том, что ожирение часто встречается в целых семьях [21, 23]. Однако конкретную роль генетических факторов в этом феномене определить весьма трудно из-за невозможности строгого разграничения врожденных и средовых эффектов. У тучных родителей часто рождаются тучные дети, а у тучного ребенка братья и сестры часто также страдают ожирением; в одном из исследований было показано, что если потомство двух родителей с нормальной массой тела имеет лишь 10% вероятность ожирения, то вероятность ожирения у потомства одного или обоих тучных родителей составляет соответственно 50 и 80% [30]. Однако имеется также сообщение о том, что для приемных детей тучных лиц и генетически чужих приемных сиблингов тучного ребенка характерны точно такие же тенденции изменения массы тела, что и для родного потомства [31]. Эти наблюдения свидетельствуют в пользу того, что равные условия существования играют, вероятно, не меньшую, если не большую, роль, чем наследственные факторы.

У лабораторных животных генетическое ожирение является надежно установленным фактом, причем оно отражает независимые эффекты разных одиночных генов [27, 28]. У мышей ожирение сопровождается мутацией в четырех локусах — ожирения (ov), диабета (db), дикой окраски ( $A^{vy}$ ) и жира (жир), тогда как у крыс ожирение вызывает одна мутация — жирная (fa). У мышей линии NZO ожирение, по-видимому, имеет полигенную природу. Подробное изучение генных мутаций позволило глубже понять механизмы ожирения у этих животных. Главный дефект у мышей db/db локализуется, очевидно, в гипоталамическом центре сытости, в силу чего жи-

вотное лишено способности воспринимать сигналы насыщения [32]. В отличие от этого у мышей ob/ob имеется, по-видимому, какой-то дефект количественной или качественной продукции факторов насыщения, поэтому они не могут прекратить есть [33]. Другие первичные дефекты могли бы локализоваться в самих жировых клетках, например более эффективная утилизация калорий для производства жира, что наблюдается у ожиревших новозеландских мышей NZO и крыс линии Zucker [28], или качественные и количественные нарушения пролиферации адипоцитов, вызывающие гиперцеллюлярность жировой ткани, что наблюдают у мышей ob/ob и тех же ожиревших крыс линии Zucker [34, 35]. Применимы ли эти экспериментальные модели к патологии человека и в какой степени – остается неизвестным.

Иногда ожирение у человека явно связано с генетическим дефектом. Однако это очень редкая причина ожирения у человека. Описано несколько редких синдромов у человека, в состав которых входит ожирение. Синдром Прадера–Вилли характеризуется гиперфагией, ожирением, сахарным диабетом, гипотонией и умственной отсталостью [36]. Синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля наследуется как рецессивный генетический признак и характеризуется гиперфагией, ожирением, умственной отсталостью, гипогонадизмом, пигментным ретинитом и полидактилией [37]. Ни анатомическая, ни биохимическая основа этих видов ожирения не выяснена, хотя предполагается заинтересованность гипоталамуса или высших нервных центров.

Описанные наблюдения у лабораторных животных и человека убедительно свидетельствуют о том, что генетические факторы могут выступать в роли первичных детерминант, по крайней мере некоторых видов ожирения неясной этиологии. Эти генетические факторы могут влиять на любые процессы, регулирующие энергетический баланс и массу тела, в том числе пищевое поведение и/или энергетические затраты. Остается необходимым, однако, четко разграничить эффекты генетических факторов от влияния факторов окружающей среды и определить их взаимодействие в развитии и сохранении ожирения у человека.

## **ЦЕНТРАЛЬНО-НЕРВНЫЕ ФАКТОРЫ**

Основные механизмы регуляции энергопотребления, или потребления пищи, локализованы в ЦНС на различных уровнях головного мозга [38, 40]. Очевидно, кроме того, что ЦНС играет ключевую роль и в регуляции энергетического обмена

на периферии путем влияния на секрецию и действие гормонов (например, инсулин) и на кругооборот пищевых субстратов (например, глюкоза и жирные кислоты) [41]. Хотя точный характер центрального регуляторного процесса изучен недостаточно, ясно, что он включает широкую высоко централизованную систему контроля, обладающую функциональными ячейками, способными ощущать и анализировать изменения в метаболическом и энергетическом состоянии внутренней среды и реагировать на эти изменения путем продукции соответствующих эффектов, индуцирующих или ингибирующих потребление пищи, секрецию гормонов и поток субстратов.

Наиболее изученной и понятной из структур ЦНС, регулирующих потребление пищи, является гипоталамус. Давно известно, что повреждение гипоталамуса может привести к ожирению [38, 40]. Электролитическое или химическое разрушение вентромедиального ядра гипоталамуса вызывает у различных лабораторных животных гиперфагию, гиперинсулинемию и ожирение, тогда как электрическая стимуляция этого так называемого центра сытости приводит к прекращению потребления пищи. У человека опухоль, воспаление и повреждение при операции этой области гипоталамуса также могут привести к ожирению [42]; однако это крайне редкие причины ожирения. Остается выяснить, не могут ли более тонкие анатомические или функциональные нарушения в гипоталамусе, будь то наследственные или приобретенные, обуславливать у человека некоторые виды ожирения неясной этиологии.

Хотя гипоталамус играет ключевую роль в процессе регуляции потребления пищи и может в действительности быть местом локализации этих контрольных механизмов, он выполняет свою функцию не изолированно. На функцию гипоталамуса и пищевое поведение могут влиять как вышележащие, так и нижележащие центры головного мозга [38–40]. Показано, что разрушение различных зон лимбической системы, например лобных и височных долей, и различных участков сетчатой формации и ствола мозга влияет на потребление пищи у животных нескольких видов. Повреждение этих областей мозга, вызванное хирургическим вмешательством, опухолью или травмой, сопровождается ожирением и у человека, хотя и редко. Информация из этих высших центров передается специализированным нервно-рецепторным клеткам гипоталамуса нервным и гуморальным путями. Вентромедиальные и латеральные гипоталамические ядра имеют множество афферентных нервных связей с этими высшими структурами мозга. Связь между клетками высших центров и гипоталамуса осуще-

ствляется также гуморально с помощью таких нейротрансмиттеров, как норадреналин, серотонин, 5-окситриптамин и дофамин [40, 41]. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что изменение метаболизма триптофана и серотонина в мозге крыс может сопровождаться изменением пищевого поведения и массы тела [43]. Аналогичные изменения обмена этих или других нейротрансмиттеров могут быть связаны с нарушением регуляции пищевого поведения и ожирением у человека.

На центральную систему регуляции пищевого поведения оказывают влияние разнообразные нервные, химические и другие факторы внутренней и внешней среды. Информация о поглощении, утилизации и откладывании энергии непрерывно поступает в ЦНС, что обеспечивает возможность интеграции контроля за потреблением пищи и его «подстройки» к энергетическим потребностям организма. Нервные и гуморальные сигналы поступают в гипоталамические регуляторные центры из желудочно-кишечного тракта во время приема и переваривания пищи [39]. Всасывание пищи и ее последующий метаболизм вызывают дополнительные химические изменения во внутренней метаболической среде, например изменения концентрации глюкозы, аминокислот, различных липидных и других питательных веществ, а также гормонов, таких, как инсулин и глюкагон, которые передаются с кровью в центры мозга, регулирующие пищевое поведение. Считается, что такой хемостатический механизм, работающий как система с обратной связью между мозгом и периферическими тканями, может играть важную роль в кратковременной регуляции аппетита после еды или в промежутках между приемами пищи [40, 44]. Нарушения в любом звене этого процесса, будь то в основном в центральной воспринимающей системе или в периферическом метаболизме и генерируемых тем самым химических или нервных сигналах, могли бы играть роль в развитии ожирения у человека. Гипоталамус, по-видимому, получает информацию и о состоянии энергетических запасов в организме [40, 44]. Полагают, что такая информация дает возможность регуляторной системе «исправлять» ошибки, «допущенные» в процессе кратковременной регуляции и тем самым сохранять постоянную массу тела и энергетические запасы в течение длительного периода времени. Природа этих долговременных сигналов, будь то глюкоза, метаболиты из жировой ткани или другие факторы, остается невыясненной. Поскольку главной задачей процесса регуляции потребления пищи является, по-видимому, регуляция энергетических запасов в организме и поскольку основным местом за-

пасания энергии в нем служит жировая ткань, не удивительно, что эту ткань считают важным компонентом долговременного механизма контроля, обеспечивающего сохранение энергетического баланса [45]. Действительно, принято считать, что центральная регуляторная система не только контролирует состояние жировой ткани, но и сама испытывает регулирующие влияния со стороны последней. Так называемая липостатическая теория исходит из того, что медиаторами в обладающей обратной связью системе контроля за потреблением пищи является какой-то содержащийся в крови аналог энергетических запасов в жировой ткани. Хотя такой фактор ищут, он пока не найден. На этой основе, однако, частично покоится обсуждаемая ниже адипозоклеточная теория ожирения [46]. В долговременной регуляции потребления пищи и патогенезе ожирения не меньшее, если не большее, значение, чем жировая ткань, могут иметь и другие сигналы и другие ткани, особенно печень [47].

Таким образом, ясно, что нервная регуляция пищевого поведения и энергетического баланса требует интегрального функционирования широкой сети процессов, локализованных в различных частях организма и регулирующих не только потребление пищи, но и обмен веществ и энергетические затраты. На эффекты этой внутренней регуляторной системы накладываются модулирующие влияния факторов внешней среды, опосредованные, вероятно, их действием на высшие мозговые центры. Нарушение в любом из звеньев данного регуляторного процесса могло бы привести к увеличению потребления энергии по отношению к энергетическим затратам и развитию ожирения.

Двумя важнейшими факторами развития гипоталамического ожирения у лабораторных животных являются гиперфагия и гиперинсулинемия [27]. Который из них первичен — неизвестно; поскольку они столь тесно взаимосвязаны, каждый из этих факторов, вероятно, обуславливает как появление второго, так и развитие ожирения. Однако накапливаются данные, свидетельствующие о первичной роли именно гиперинсулинемии в развитии ожирения у таких животных. Недавно проведенные исследования показали, что гиперинсулинемия является необходимым звеном развития ожирения у животных с повреждением вентромедиальных ядер гипоталамуса [48]. Разрушение вентромедиальных ядер у крыс может вызывать гиперинсулинемию и повышать синтез липидов в жировой ткани даже в отсутствие гиперфагии. Эти данные в совокупности с наблюдениями о том, что на большинстве, если не на всех, изученных до сих пор экспериментальных моде-

лях ожирения у животных гиперинсулинемия предшествует гиперфагии и ожирению, вновь возбудили интерес к возможной роли чрезмерной секреции и усиленного действия инсулина (вследствие либо первичного гипоталамического, либо панкреатического дефекта) в качестве основной причины некоторых видов ожирения у человека.

## **ЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ**

Возможное объяснение некоторых видов ожирения заключается в определенных первичных эндокринных нарушениях, которые, влияя на пищевое поведение и/или энергозатраты, приводят к положительному энергетическому балансу и, следовательно, к избыточному откладыванию жира. Действительно, у многих тучных больных наблюдаются изменения ряда эндокринных функций; в большинстве случаев, однако, эти изменения являются следствием, а не причиной ожирения [49, 50].

У тучных лиц увеличивается скорость секреции кортизола и суточная экскреция с мочой 17-оксикортикостероидов; однако после снижения массы тела эти показатели нормализуются. Кроме того, у них сохраняется нормальная реакция на угнетение функции коры надпочечников дексаметазоном. Синдром Кушинга является причиной лишь редких случаев ожирения, причем в этих случаях ожирение достигает не большой степени и полностью исчезает после ликвидации основной причины гиперкортицизма. Конечно, возможно сосуществование синдрома Кушинга и ожирения другой этиологии, когда после ликвидации гиперкортицизма ожирение сохраняется.

У большинства тучных лиц функция щитовидной железы остается неизменной по крайней мере на столько, на сколько это позволяют оценить стандартные пробы [51]. Недавно проведенные исследования, в которых оценивали более чувствительные показатели функции щитовидной железы, показали, что переизбыток и недоедание у лиц, не страдающих ожирением, может все же вызывать незначительные изменения этих показателей [52]. Например, в процессе адаптации к ограничению потребления пищи у грызунов, а также у человека снижается уровень трийодтиронина [Т3] в сыворотке и усиливается превращение тироксина [Т4] в неактивный реверсивный Т3 (рТ3). Напротив, при переизбытке уровень Т3 в сыворотке повышается, а рТ3 снижается. Остается выяснить, существуют ли различия между содержанием тиреоидных гор-

монов у лиц, не страдающих ожирением, и страдающих определенными видами ожирения, первичны они или являются следствием ожирения и влияют ли они на энергетический баланс. В любом случае следовало бы ожидать, что изменения в метаболизме ТЗ, сопровождающие переизбыток, увеличивают, а не уменьшают расходование калорий.

В тех редких случаях, когда причиной ожирения является гипотиреоз, ожирение выражено обычно незначительно, и ликвидация гормональной дисфункции сопровождается восстановлением нормальной массы тела. Как и при синдроме Кушинга, гипотиреоз может сосуществовать с ожирением другой этиологии, и в этих случаях ожирение сохраняется после ликвидации гипотиреоза.

У лиц с ожирением заметно снижается секреция гормона роста в ответ на введение глюкозы и аргинина, но уменьшение массы тела сопровождается восстановлением нормальной реакции и концентрации в плазме этого гормона, что свидетельствует о том, что это гормональное нарушение является следствием, а не причиной ожирения [53]. Роль и характер изменения секреции при ожирении таких потенциально важных гормонов, как половые стероиды и гормоны желудочно-кишечного происхождения, изучены недостаточно; такие кишечные факторы, как холецистокинин, снижают потребление пищи у животных некоторых видов [54].

Все большее внимание уделяется возможной этиологической роли гиперинсулинемии при ожирении. В настоящее время надежно установлено, что гиперинсулинемия встречается почти у всех экспериментальных животных с ожирением [27]; повышение концентрации инсулина в плазме обычно, но не всегда наблюдается при ожирении у человека [55, 56 а]. Больше того, гиперинсулинемия, по-видимому, предшествует развитию ожирения у грызунов независимо от того, обусловлено оно генетическими факторами или повреждениями гипоталамуса [27]. Повышение концентрации инсулина в слюворотке наблюдалось и у человека в течение первых нескольких дней после повреждения гипоталамуса [42]; для других видов ожирения у человека такая временная последовательность пока не доказана. Считается, что гиперинсулинемия может обусловить гиперфагию и, следовательно, ожирение. В настоящее время основные механизмы, определяющие гиперсекрецию инсулина у животных и человека с ожирением, расшифрованы недостаточно. Ведутся исследования, направленные на выяснение факторов, «запускающих» гиперсекрецию инсулина, а также их локализации (внутри или вне поджелудочной железы).

Недавние опыты позволили также поставить вопрос о возможной роли природного опиата  $\beta$ -эндорфина в патогенезе некоторых форм ожирения. У мышей (ob/ob) и крыс (линия Zucker) с генетическим ожирением была обнаружена повышенная концентрация  $\beta$ -эндорфина в гипофизе и плазме крови. Кроме того, антагонист опиатов налоксон препятствует перееданию у таких животных (56b). У мышей линии ob/ob наблюдали также снижение содержания холецистокинина в мозге (56c). Являются ли  $\beta$ -эндорфин и/или холецистокинин нормальными физиологическими регуляторами аппетита и являются ли изменения в концентрации этих пептидов у животных с генетическими формами ожирения причиной или следствием его – остается неизвестным.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Метаболическую основу ожирения у человека ищут уже очень давно, но пока ее удается обнаруживать только в крайне редких случаях. Первичные метаболические нарушения могли бы обуславливать повышенное запасание калорий в жировой ткани и вызывать ожирение несколькими путями: 1) преимущественным шунтированием энергии, содержащейся в питательных веществах, на процессы образования липидов и, следовательно, увеличения синтеза и отложения триглицеридов; 2) повышением эффективности извлечения энергии из питательных веществ и отложением избытка калорий в виде триглицеридов в жировой ткани; 3) повышением эффективности как физиологической, так и физической работы, что может снижать потребность в калориях и высвобождать дополнительные количества энергии для превращения в откладываемые в жировой ткани триглицериды; 4) угнетением мобилизации энергии триглицеридов из жировой ткани. Некоторые из этих нарушений действительно наблюдались при ожирении у лабораторных животных. Например, у крыс линии Zucker и новозеландских мышей NZO с ожирением обнаружено первичное нарушение метаболизма, обуславливающее преимущественное шунтирование поступающих в организм калорий на образование триглицеридов в жировой ткани [27, 42]; это нарушение наряду с гиперфагией может играть роль в развитии ожирения у них. У мышей линии ob/ob отсутствует зависимость от тиреоидных гормонов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза в адипоцитах и других клетках, что приводит к повышению эффективности утилизации энергии АТФ и снижению потребности этих клеток в АТФ [57]. Хотя возможны и многие другие метаболические нарушения, которые могли бы изменять потребность тканей в



АТФ и эффективность извлечения и/или утилизации энергии [52, 58], у экспериментальных животных с ожирением они не найдены.

Конечно, у лиц, страдающими и не страдающими ожирением, существуют различия метаболизма, но этиологическая роль соответствующих нарушений остается невыясненной. В большинстве случаев эти различия отражают, по-видимому, метаболическую адаптацию к ожирению, а не являются причинами, лежащими в основе его развития. Основной обмен у лиц с ожирением и без него не обнаруживает значительных различий [59]. Отсутствуют также данные о существовании каких-либо существенных различий между этими лицами и в отношении эффективности основного обмена на биохимическом уровне, будь то эффективность, с которой поступающая в организм энергия улавливается в форме АТФ, эффективность, с которой совершаются эндэргонические реакции, такие, как биосинтезы, транспортные процессы и мышечное сокращение, или эффективность регуляции этих процессов гормональными факторами, такими, как тиреоидные гормоны. Вероятно, наиболее убедительные данные о том, что люди могут различаться друг от друга эффективностью утилизации энергии пищевых веществ в достаточной степени, чтобы это повлияло на увеличение массы тела и содержание жира в организме, были получены в Вермонте при обследовании лиц, не страдающих ожирением. Для того чтобы вызвать у них ожирение, они в течение нескольких месяцев получали диету с избыточным содержанием калорий [50]. Один из наиболее интересных результатов этого исследования заключался в том, что не у всех из них увеличилась масса тела настолько, насколько это предполагали; у одних масса тела увеличивалась легче, чем у других. Еще одно наблюдение, сделанное в процессе вермонтского исследования, заключалось в том, что у лиц, ставших тучными вследствие переедания, энергетические потребности для поддержания массы тела и содержания жира в организме были значительно большими, чем у лиц со спонтанным ожирением (1800 и 1200 ккал/м<sup>2</sup> соответственно). Эти результаты трактовались в пользу того, что лица со спонтанным ожирением эффективнее утилизируют энергию пищевых веществ, чем лица с экспериментальным ожирением. Однако нет уверенности в том, что физическая активность обследуемых обеих групп всегда была одинаковой, и поэтому нельзя с определенностью оценить роль эффективности метаболизма в происхождении указанных различий. Больше того, неясно, можно ли сравнивать ожирение, индуцированное в течение нескольких месяцев, с тем, кото-

рое развивается и существует в течение нескольких лет; метаболическая адаптация к «острому» перееданию может в достаточной мере отличаться от таковой к хроническому и избыточному содержанию жира в организме, что снижает значимость этих сравнений. Хотя существование некоторых различий между людьми в отношении эффективности метаболизма, по-видимому, не вызывает сомнений, остается показать, что эти различия могут быть первичными детерминантами ожирения у человека.

Некоторые случаи ожирения у человека теоретически могли бы определяться дефектом липолитической функции жировых клеток (мобилизация отложенной в виде триглицеридов энергии). Действительно, описан случай, когда трое членов семьи, страдающих ожирением, являлись, по-видимому, носителями дефекта липолиза, о чем судили по снижению мобилизации глицерина из их жировой ткани *in vitro* [60]. Наблюдалось отсутствие активации триглицеридлипазы в жировых клетках под действием цАМФ, и дефект локализовался, по-видимому, на уровне зависимого от протеинкиназы фосфорилирования и активации неактивной триглицеридлипазы. Хотя у этих лиц именно данный дефект, вероятно, обуславливал ожирение, у большинства обследованных тучных людей в жировой ткани не найдено ни аналогичного нарушения, ни какого-либо другого нарушения липолиза. Наоборот, в адипоцитах лиц с ожирением обычно наблюдается повышенная липолитическая активность по сравнению с клетками, полученными от лиц без ожирения, что опять-таки отражает, по-видимому, адаптацию к ожирению [61].

Недавно привлекла к себе внимание гипотеза, согласно которой у тучных лиц по сравнению с лицами, не страдающими ожирением, снижена температурная реакция на прием пищи, т. е. уменьшено превращение химической энергии в тепло, что означает повышение эффективности метаболизма и большую консервацию энергии [52]. Процесс поглощения и переваривания пищи требует энергетических затрат, причем на его долю приходится до 10% от общего количества потребленных калорий. Работа увеличивает энергозатраты еще в большей степени. Эта энергия превращается в тепло, которое теряется организмом, и поэтому недоступна для использования в процессе физиологической или физической деятельности [52, 62]. Остается, однако, выяснить, действительно ли между людьми с ожирением и без него существуют различия в индуцируемой пищей термогенезе (называемом также специфически динамическим действием пищи); пока такие данные отсутствуют.

Возможность того, что тучные люди эффективнее осуществляют физическую работу, направленную во внешнюю среду, т. е. физическую активность, не подтверждается имеющимися данными, которые свидетельствуют как раз об обратном; энергетическая стоимость физической активности повышается по мере увеличения массы тела, и для данной активности у лиц с ожирением выше, чем без ожирения [14, 62].

В настоящее время отсутствуют данные, которые указывали бы на какой-то первичный метаболический дефект, обуславливающий повышение эффективности утилизации или отложения калорий у тучных. Тем не менее, учитывая недостаточное понимание сложных процессов, регулирующих энергетический баланс и массу тела у человека, существование многих форм ожирения, а также тот факт, что на некоторых экспериментальных моделях показана роль метаболических нарушений в развитии ожирения, эта область остается весьма важной для исследовательской работы.

## **ФАКТОРЫ ПИТАНИЯ**

Ожирение определяется большим, чем необходимо организму, поглощением энергии питательных веществ (пищи). У многих лиц, вероятно, ожирение развивается из-за переедания; естественно, что в сохранении и усилении ожирения могут принимать участие и другие факторы (гиподинамия, метаболические и гормональные адаптивные реакции), но они играют роль первопричины ожирения лишь в очень редких случаях. Переедание может встречаться в любом возрасте, но применительно к ожирению оно может быть особенно важным фактором в ранние периоды жизни.

Питание матери до беременности и во время нее может быть важной детерминантой массы тела новорожденного и взрослого. Исследование детей, рожденных от матерей, испытывающих тяжелое недоедание, ясно показывает, что этот фактор может заметно снижать массу тела у новорожденных [63]. Однако влияние переедания матери на массу тела новорожденных и взрослых доказано менее убедительно; в некоторых случаях было обнаружено практическое отсутствие корреляции между этими показателями, тогда как в других была найдена тесная положительная связь между массой тела и ее приростом во время беременности у матери и развитием ожирения у ее ребенка [63, 64]. Хотя можно попытаться усмотреть связь между избыточным питанием матери, чрезмерным увеличением массы тела у беременной и ожирением у потомства (и эта связь кажется весьма вероятной), имеющиеся

на сегодня данные недостаточны, чтобы сделать такое заключение. Больше того, если питание матери действительно влияет на массу и состав тела у потомства, то такое влияние, по всей вероятности, должно быть весьма сложным и зависеть среди прочих факторов от периода и продолжительности избыточного питания, функции плаценты, гормональной среды и даже, по-видимому, от соотношения углеводов, жиров и белков в диете матери.

Еще большую роль в последующем развитии ожирения может играть питание самого ребенка. Классические исследования McCance и Widdowson на грызунах отчетливо показали, что питание в ранние периоды жизни крыс может оказывать стабильное действие на массу тела взрослого животного. На лабораторных животных получены данные, указывающие на то, что недостаточное питание всего лишь в течение нескольких первых дней жизни может обусловить постоянное отставание массы и размеров тела, содержания жира в организме и числа адипоцитов. Однако данные, свидетельствующие о развитии ожирения у взрослых экспериментальных животных, которые получали избыточное количество корма в раннем периоде жизни, отсутствуют. У человека предполагается причинно-следственная зависимость между питанием в раннем возрасте и ожирением в зрелом возрасте. По данным одного обследования взрослых, родившихся в Германии во время голода 1944–1945 гг., ожирение реже встречается у испытавших голод в первые дни жизни, чем у тех, кому удалось избежать резкой недостаточности питания в этом возрасте [66]. Наоборот, у взрослых, родившихся сразу же после войны, в период изобилия продуктов питания ожирение встречается в 3 раза чаще, чем у родившихся в период голода. На другой популяции было показано, что масса тела детей после родов тесно коррелирует с последующим ожирением в зрелом возрасте [67]; у детей, масса тела которых превышает 97 перцентилей, вероятность ожирения в зрелом возрасте была в 3 раза выше, чем у детей с нормальной массой тела. Существует тенденция к более раннему началу прикорма детей твердой пищей, а также к увеличению калоража и содержания белка в диете ребенка по сравнению с тем, что предусмотрено диетическими рекомендациями [68]. Считается, что такая практика играет определенную роль в нарастании частоты ожирения в США. Аналогичное утверждение было сделано в отношении все более распространяющейся в некоторых слоях общества тенденции к отказу от грудного вскармливания детей и переходу на искусственное вскармливание [69]. Предполагается, что дети, вскормленные молоком матери, обла-

дают большей способностью регулировать энергетический баланс, чем находившиеся на искусственном вскармливании; механизмы такого различия независимо от того, связаны ли они с разным потреблением общего количества калорий или калорической плотности, углеводным, жировым и белковым составом пищи или содержанием каких-то иных веществ, неизвестны. Остается выяснить степень, в которой любой из этих факторов питания в раннем периоде жизни определяет развитие ожирения в детстве и зрелом возрасте. Хотя наверняка имеется группа тучных детей, которые станут тучными взрослыми, для многих лиц, страдающих ожирением, это не доказано. Тем не менее считается, что профилактика ожирения может потребовать резкого изменения характера питания в самые ранние периоды жизни. Прежде чем приступить к изменению практики кормления детей, целесообразно было бы получить дополнительные сведения с помощью тщательно спланированных и контролируемых исследований в отношении того, может ли (и в какой степени) характер питания в раннем возрасте сказываться на развитии ожирения у человека.

Совершенно ясно, что характер питания в раннем возрасте не может полностью объяснять происхождение ожирения в зрелом возрасте; многие люди начинают переедать и приобретают избыточную массу тела уже будучи взрослыми. Человек, а также лабораторные животные, в зрелом возрасте получающие неограниченный доступ к вкусной пище (особенно содержащей много сахарозы и жира), склонны к перееданию. Ситуация осложняется обилием и легкой доступностью в наше время любой пищи. При потреблении чрезмерно калорийной пищи резко увеличивается синтез жира, избыток калорий откладывается в виде триглицеридов в жировой ткани и развивается ожирение. Влияет ли частота приема пищи на увеличение липогенеза и накопление калорий у человека — неизвестно. Тучные едят чаще и больше, чем лица, не страдающие ожирением [70, 71]; в таких условиях липогенез в жировой ткани может усиливаться [72]. Однако усиление синтеза и накопления жира в результате увеличения массы тела и ожирение зависят главным образом от потребления избыточного количества калорий, а избыток калорий в свою очередь определяется не видом (т. е. углеводы, жиры или белки), а общим потребляемым их количеством по отношению к калорическим затратам.

## **ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

При обследовании подростков и взрослых с ожирением и без него было выявлено, что физическая активность у тучных лиц всегда меньше, чем у людей, не страдающих ожирением [73, 74]. Кроме того, при проведении этого обследования обратили внимание на меньшее потребление калорий в сутки тучными лицами, на основании чего предположили, что ожирение у некоторых лиц является результатом снижения физической активности, а не избыточного потребления калорий. Связь между сниженной физической активностью и ожирением еще не позволяет, однако, считать гиподинамию причиной ожирения. Возможно, что гиподинамия является не первичным этиологическим фактором, а следствием ожирения. Действительно, ожирение ограничивает спонтанную физическую активность [75]. Обследование исходно худых лиц, у которых ожирение появлялось после перекармливания, показало, что увеличение массы тела и содержания жира в организме связано с уменьшением спонтанной активности и желания совершать физическую работу. Исходя из имеющихся на сегодня данных, можно считать, что связь между гиподинамией и ожирением в большинстве случаев объясняется, по всей вероятности, тем, что избыточная полнота вторично обуславливает ограничение произвольной физической активности. Процесс становления ожирения предполагает избыточное потребление калорий, т. е. переедание, но если ожирение уже сформировалось и человек приспособился к сниженной физической активности, гиподинамия может играть определенную роль в сохранении и увеличении степени ожирения.

## **АДИПОЗОКЛЕТОЧНАЯ ГИПОТЕЗА**

Как уже отмечалось, одна из форм ожирения у человека характеризуется гиперцеллюлярностью жировой ткани, т. е. морфологической особенностью, которая, однажды появившись, сохраняется, по-видимому, в течение всей жизни. Считают, что это состояние или какое-то связанное с ним морфологическое изменение в жировой ткани может играть роль в сохранении, если не в этиологии, некоторых форм ожирения у человека; такое представление и называют адипозоклеточной гипотезой [46].

Многочисленные наблюдения, проведенные за последние несколько лет, свидетельствуют о том, что число адипоцитов определяется в ранние периоды жизни и что как у грызунов, так и у человека в зрелом возрасте оно остается

постоянным. Первые исследования на крысах показали, что жировая ткань придатка яичка в течение первых недель жизни нормально растет в основном за счет пролиферации жировых клеток (увеличения их числа), но уже после 5-недельного возраста клеточные митозы исчезают и происходит только заполнение липидами предсуществующих адипоцитов (увеличение размера клеток) [26]. Попытки изменить число жировых клеток (уменьшить или увеличить его) путем создания условий хронического недоедания (полуголодание) или перекармливания (гиперфагия вследствие повреждения гипоталамуса) оказывались безуспешными [76]. С другой стороны, недокормливание крыс в возрасте до 3 нед постоянно обуславливало изменение (уменьшение) числа жировых клеток, которое сохранялось в течение всей жизни животных, даже после, того, как были сняты ограничения в отношении кормления [77, 78]. У человека наблюдают в основном сходные реакции. Число жировых клеток у детей, не страдающих ожирением, увеличивалось примерно до возраста 2 лет и оставалось постоянным между 2 и 10 годами жизни и вновь увеличивалось после 10 и до 14–16 лет достигая уровня, характерного для взрослых [25]. У взрослых лиц без ожирения изменить число жировых клеток не удавалось [4, 79]. Ни уменьшение, ни увеличение массы тела у них не сопровождалось изменениями общего числа жировых клеток. Вызываемое изменениями в диете снижение или увеличение жировых депо происходило только за счет изменения размера клеток, а число их оставалось постоянным. С другой стороны, было показано, что у большинства лиц гиперцеллюлярное, ожирение развивалось еще в ранние годы жизни и что даже после резкого похудения у взрослых сохранялась гиперцеллюлярность жировой ткани [4–6]. Увеличение числа жировых клеток наблюдалось у детей в возрасте 2 лет [25]; и вновь гиперцеллюлярность жировой ткани сохранялась даже после уменьшения массы тела в детстве, особенно у детей, у которых число жировых клеток успевало достичь «взрослого» уровня. Экспериментальное ожирение, вызываемое перекармливанием исходно худых взрослых людей, сопровождалось увеличением только размера жировых клеток; число их оставалось в пределах нормы [79].

На основании этих данных появилось представление о существовании «критического периода (или периодов)» в ранние сроки жизни, когда окончательно формируется число адипоцитов, которое уже нельзя изменить. Основным положением этой концепции является возможность изменения числа адипоцитов только в течение критического периода. Таким

образом, адипозоклеточная гипотеза постулирует, что какие-то еще не идентифицированные факторы чрезмерно стимулируют дифференцировку и пролиферацию адипоцитов в течение последнего триместра беременности, в раннем детстве и/или в период препубертата и отрочества, что обуславливает гиперцеллюлярность жировой ткани, ее чрезмерное разрастание и ожирение; гиперцеллюлярность, однажды возникнув, становится необратимой. Срок этого критического периода в ранние периоды жизни у человека определен недостаточно точно.

Результаты некоторых недавно проведенных исследований указывают на необходимость пересмотра концепции критического периода. Было показано, что под влиянием повышенного потребления калорий даже у зрелых мышей и крыс формируются новые жировые клетки и увеличивается их число [80, 81]. Считают, что стимул, вызывающий пролиферацию жировых клеток у взрослых животных, каким-то образом связан с достижением максимального размера адипоцита [26]. Описаны и больные, у которых гиперцеллюлярность жировой ткани была связана, по-видимому, с ожирением, начавшимся в зрелом возрасте [5]; объясняется ли это образованием новых клеток или заполнением липидами ранее необнаруживаемых адипоцитов, образовавшихся в детские годы, неизвестно.

Эти данные свидетельствуют о том, что больше нет оснований утверждать, будто увеличение числа жировых клеток у крыс может быть вызвано только в очень ранние периоды жизни, и думать, будто то же самое наблюдается у человека. Однако остается справедливым, по-видимому, представление о том, что когда бы ни произошло увеличение числа жировых клеток, будь то в детстве или в зрелом возрасте, оно в дальнейшем сохраняется. Таким образом, любой фактор, который либо непосредственно, либо посредством увеличения размеров адипоцитов до максимума увеличивает число жировых клеток, вызывает стойкие морфологические изменения в жировой ткани, что может играть роль в развитии и/или сохранении определенной формы ожирения.

Механизмы, с помощью которых гиперплазия и/или гипертрофия жировой ткани могла бы вызывать или поддерживать состояние ожирения, в настоящее время остаются предположительными. Одна из возможностей заключается в том, что увеличенное число или размеры жировых клеток каким-то образом стимулируют центрально-нервные механизмы, регулирующие пищевое поведение. Согласно липостатической теории регуляции потребления пищи, эти центральные механизмы не только контролируют энергетические запасы организма в ви-



де триглицеридов в жировой ткани, но и сами регулируются этими запасами [45]. Возможно, например, что такая обратная связь опосредуется именно числом жировых клеток. Таким образом, гиперцеллюлярность жировой ткани и ее сохранение даже после уменьшения массы тела могло бы служить источником постоянного стимула к избыточному потреблению пищи и развитию и поддержанию ожирения у некоторых тучных лиц. Хотя имеется мало данных, которые подтверждали бы эту теорию, она заслуживает, очевидно, проведения дальнейших исследований.

## ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Совершенно ясно, что на пищевое поведение у человека могут влиять разнообразные нефизиологические и не связанные с питанием «факторы. Одно из давних и популярных объяснений некоторых форм ожирения у человека сводится к причинной роли психологических факторов в переедании. Считается, что эффект этих факторов определяется их способностью модулировать и блокировать внутренние физиологические механизмы ЦНС, которые в норме регулируют потребление пищи. Такие психологические факторы могут иметь эмоциональное, перцептуальное или социальное происхождение.

Эмоциональные нарушения часто вызывают переедание у человека и сопровождают ожирение [82, 83]. У тучных лиц наблюдали почти любой вид психопатологии, включающей по меньшей мере возбуждение, чувство вины, подавленности, тоски, депрессии, отверженности и ранимости. Однако какие-либо характерные для ожирения изменения личности или психические нарушения не описаны, и только редко удается установить этиологическую роль конкретного психологического фактора. Тем не менее, эмоциональные факторы могут участвовать в развитии и поддержании по крайней мере некоторых форм ожирения у человека. Предполагается, что в таких условиях еда приобретает какое-то символическое значение, а не просто служит для удовлетворения чувства голода; например, прием пищи снимает возбуждение или депрессию. Следует отметить, однако, что люди с нормальной массой тела могут испытывать те же самые психологические нарушения и часто прибегают к еде не просто как к средству насыщения, однако у них при этом ожирение не развивается. Это указывает на сопутствующую, а не» казуальную роль психологических эффектов в развитии большинства форм ожирения у человека.

Причину ожирения усматривали также в изменении восприятия. Тучные лица могут сильнее воспринимать связанные с пищей стимулы или сигналы (вид, форма и запах пищи, социальное окружение, время дня и др.) из окружающей среды, чем лица, не страдающие ожирением, и слабее ощущать или реагировать на нормальные внутренние физиологические механизмы регуляции потребления пищи [84, 85]. Считается, что такая гиперреактивность по отношению к нефизиологическим внешним сигналам, или «экстернальность» определенных лиц и приводит к развитию у них ожирения. Однако представление о том, что управляемое внешними сигналами пищевое поведение является первичной детерминантой ожирения, вызывает возражения. Недавно проведенные исследования заставляют усомниться в существовании различий между лицами с ожирением и без него в отношении восприятия и реакции на внешние сигналы. Например, у тучных лиц может сохраняться необходимый внутренний контроль, тогда как у некоторых лиц без ожирения он отсутствует [86].

Вообще говоря, психопатология, связанная с ожирением, является скорее его результатом, а не причиной. Эмоциональная нагрузка, которой подвергается тучный человек в обществе, настроенном против переедания, может оказаться чрезмерной. Неудивительно, что тучные лица часто страдают нарушениями психики.

## **ПРОЧИЕ НЕФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**

Эпидемиологические данные свидетельствуют о существенном влиянии социальных, экономических и прочих факторов, определяющих образ жизни, на распространенность ожирения. Ожирение распределяется в обществе далеко не равномерно. Например, оно более распространено среди женщин средних лет, принадлежащих к более низким социально-экономическим слоям общества, а также к определенным расовым и этническим группам. Возможно, эта неравномерность распределения ожирения отражает эффект не столько генетических, метаболических или других физиологических факторов, сколько различия в образе жизни, т. е. в отношении людей к процессу еды и физической активности, а также в их представлениях об идеальной массе тела и красоте фигуры.

Конечно, уровень ожирения и поэтому доля тучных лиц в популяции в конечном счете определяется доступностью пищи. Развитые страны в настоящее время располагают изобилием легко доступных продуктов питания, причем население

всемерно побуждается к их потреблению с помощью средств массовой информации. Почти постоянная реклама высококалорийных продуктов, легкая их доступность и относительно неподвижный образ жизни населения могут способствовать развитию ожирения.

В пределах данного общества на уровень ожирения влияют, по-видимому, экономические факторы [21–24]. Ожирение сравнительно редко встречается среди самых бедных и самых богатых взрослых лиц обоего пола. Однако по мере роста социально-экономического статуса населения США (от низкого к среднему) женщины приобретают меньшую массу тела, а мужчины большую. Таким образом, как среди женщин негроидной расы, так и среди женщин европеоидной расы среднего возраста намечается обратная корреляция в отношении социально-экономического положения и ожирения, тогда как у пожилых женщин негроидной расы и мужчин европеоидной расы меньший уровень дохода связан с меньшим уровнем ожирения. Изменения социально-экономического положения человека могут отражаться на массе тела: рост благосостояния связан с уменьшением распространенности, а снижение благосостояния – с увеличением распространенности ожирения у лиц обоего пола. Неясно, объясняются ли эти зависимости изменением диеты, физической активности, образования или другими факторами. Однако представляет интерес наблюдение, согласно которому среди лиц, принадлежащих к низшим социально-экономическим слоям общества, но занимающихся тяжелым ручным трудом, ожирение встречается не слишком часто [87]. Таким образом, физическая активность способна, по-видимому, преодолеть неблагоприятный эффект социально-экономических факторов в плане ожирения.

Выявлена корреляция между массой тела человека и уровнем его образования [22]. Как правило, ожирение менее распространено среди наиболее образованных и более среди наименее образованных людей. Неизвестно, в какой степени это отражает значения правильного питания и физической активности, а в какой – эффект других социальных факторов, связанных с образовательным цензом.

Хотя тенденция к ожирению в целых семьях может отражать определенную роль генетических факторов (что, вероятно, и есть на самом деле), существуют указания на то, что у некоторых лиц эта связь является приобретенной, а не врожденной. Так, данные о том, что у тучных родителей чаще бывают тучные дети, в равной степени относятся как к родным, так и к приемным детям [31]. Дети перенимают от своих родителей привычки питания, отношение к физической

активности и представление о правильности питания и телосложения. Слишком часто родители подают плохие примеры в этом отношении.

Обнаружена также связь между ожирением и расовой принадлежностью [23]. Например, по данным многих обзоров в США, распространенность ожирения среди женщин негроидной расы любого возраста выше, чем среди женщин европеоидной расы, тогда как у мужчин этот показатель не зависит от этого признака. Утверждают, однако, что поправка на социально-экономическое положение уравнивает распространенность ожирения среди негроидной и европеоидной популяций [22].

Важными детерминантами характера питания и физической активности могут быть факторы культуры. Некоторые группы на-

Таблица 12-1. Классификация ожирения

*I. Этиологическая*

**A. Дисфункция гипоталамуса**

1. Опухоли
2. Воспаление
3. Травма и повреждение при операции
4. Повышенное внутричерепное давление

5. Функциональные изменения, вызывающие гиперинсулинемию (?) **B. Эндокринные нарушения**

1. Избыток глюкокортикоидов: синдром Кушинга
2. Дефицит тиреоидных гормонов: гипотиреоз
3. Гипопитуитаризм
4. Недостаточность половых желез: первичный и вторичный гипогонадизм

5. Гиперинсулинизм: инсулинома, избыток экзогенного инсулина **B. Генетические факторы**

1. Врожденная предрасположенность к ожирению
2. Генетические синдромы, связанные с ожирением а. Синдром Прадера — Вилли б. Синдром Альстрема в. Синдром Лоренса—Муна—Барде—Бидля г. Синдром Морганьи—Морелла: внутренний фронтальный гиперостоз д. Синдром Дауна (?) е. Псевдо- и псевдопсевдогипопаратиреоз (?) **Г. Факторы питания**

1. Факторы питания матери (?)

2. Вид вскармливания ребенка (?) Д. Лекарственные факторы

1. Фенотиазины
2. Инсулин
3. Кортикостероиды
4. Ципрогептадин
5. Трициклические антидепрессанты

### *II. Морфологическая*

А. Гиперпеллюлярно-гипертрофическое ожирение: начало в раннем возрасте, резкая степень ожирения Б. Гипертрофическое ожирение с нормальным числом клеток: позднее начало, менее выраженное ожирение

### *III. По факторам патогенеза А. Семейные влияния Б. Гиподинамия*

В. Факторы диеты: характер питания, вид диеты Г. Социально-экономическое влияние Д. Образование

Е. Культурно-этнические факторы Ж. Психологические факторы

селения уделяют особое внимание такому характеру питания и физической активности, который может предрасполагать к ожирению. Представления о предпочтительности отдельных пищевых продуктов и физических размеров тела также могут определять повышенную частоту ожирения среди населения некоторых стран.

Очевидно, что ожирение связано с рядом факторов внешней среды. Однако в настоящее время нельзя решить, являются ли (и в какой степени) эти факторы первичными детерминантами определенных форм ожирения у человека. Тем не менее, их идентификация у конкретного человека позволяет разработать наиболее реальный с точки зрения положения и потребностей больного подход к лечению.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ**

Учитывая все изложенное, не приходится удивляться отсутствию удовлетворительной классификации ожирения у человека. В соответствии с имеющимися на сегодня ограниченными знаниями, ожирение у человека представляет собой, по-видимому, гетерогенную группу расстройств, имеющих в большинстве своем невыясненную этиологию. Хотя предложено несколько классификаций, но, по мнению автора этого раз-

дела, ни одна из них не является удовлетворительной. Классификация, приведенная в табл. 12-1, точно так же небезупречна, но в ней мы попытались отразить те известные элементы, которые важны в качестве либо основных, либо сопутствующих в отношении развития и/или поддержания ожирения, и стремились разработать более рациональный подход к оценке больного с ожирением.

## **ПОСЛЕДСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ**

Хорошо известно, что избыточная масса тела (и предположительно ожирение) связана с широко распространенными и тяжелыми заболеваниями. Однако природа этой связи в большинстве случаев выяснена недостаточно. Особенно трудно разграничить ожирение как причину данного заболевания и ожирение как сопутствующий этому заболеванию феномен. Больше того, невозможно определить, отражают ли заболевания, связанные с избыточной массой тела, роль ожирения самого по себе или роль других факторов, связанных с увеличенной массой тела. Какова бы ни была природа этой связи, но огромные материалы статистики страхования ясно показывают увеличение риска заболеваемости и смертности от различных болезней у лиц с избыточной массой тела (ожирением).

## **СМЕРТНОСТЬ**

В большинстве случаев имеющиеся статистические данные свидетельствуют о том, что ожирение связано с увеличением показателя смертности [9, 10, 88, 89]. Избыточной массе тела сопутствует повышенный риск смертности в любом возрасте; наиболее высокий риск характерен для молодого и среднего возраста, а после 50 лет соответствующие показатели выравниваются. Увеличение смертности проявляется особенно отчетливо при резких степенях ожирения. У больных гипертонической болезнью, сердечно-сосудистой патологией или с отягощенным этими заболеваниями семейным анамнезом при избыточной массе тела смертность оказывается выше, чем у соответствующих больных с нормальной массой тела.

Летальность при различных заболеваниях среди лиц с повышенной массой тела значительно выше, чем следовало бы ожидать, исходя из нормальной летальности, например, при ишемической болезни сердца отмечается 40% избыток летальности, заболеваниях почек – более чем 50 % избыток, а ле-

тальность от диабета в 4 раза и больше превышает ожидаемую [90]. У лиц с избыточной массой тела чаще встречаются и другие причины смерти, в том числе инсульты, нарушения желчевыделительной системы и цирроз печени.

Однако связь между массой тела и смертностью не является ни достаточно четкой, ни простой. В некоторых обзорах практически не наблюдалось влияния избыточной массы тела на смертность, если исключались случаи резко выраженного ожирения. Например, во фремингемском исследовании не было обнаружено линейной корреляции между относительной массой тела и смертностью [88]. Некоторые исследования выявили минимальную смертность среди лиц с отчетливым ожирением.

## **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**

Связь между ожирением, нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом взрослых хорошо известна [55, 90]. Риск развития диабета прогрессирует по мере увеличения избытка массы тела (рис. 12–2); при легкой степени ожирения частота диабета увеличивается вдвое, при умеренной степени – примерно в 5 раз и при резкой – в 10 раз [90]. Связь между сахарным диабетом и ожирением ограничивается, по-видимому, метаболическими расстройствами при диабете; об увеличении риска специфической диабетической микроангиопатии у тучных лиц существует мало данных.

Увеличение массы тела может предшествовать и способствовать развитию диабета взрослых или совпадать во времени с развитием диабета этого типа. У индейцев Пима, у которых распространенность сахарного диабета может достигать 50–60%, началу заболевания, как правило, предшествует увеличение массы тела на 4,5–7 кг за несколько предыдущих месяцев [91]. Повышение массы тела может усугубить течение предсуществующего диабета, обуславливая потребность в инсулине или увеличении его дозы для компенсации гликемии и кетонемии.

Остается выяснить, однако, является ли ожирение причиной диабета или одним из проявлений диабетического синдрома. Уменьшение массы тела способствует нормализации метаболизма у большинства больных диабетом, страдающих ожирением. У многих больных при этом нормализуется обмен глюкозы, жиров и белков, восстанавливается секреция инсулина и исчезают все признаки диабета. У других, даже после уменьшения массы тела, эти метаболические параметры восстанавливаются, но не до нормы; однако в таких случаях

дополнительная компенсация достигается с помощью соблюдения диеты. У третьей группы больных при уменьшении массы тела наблюдается тенденция к нормализации метаболизма, но его нарушения все еще требуют продолжения-лечения инсулином, хотя и в меньших дозах.

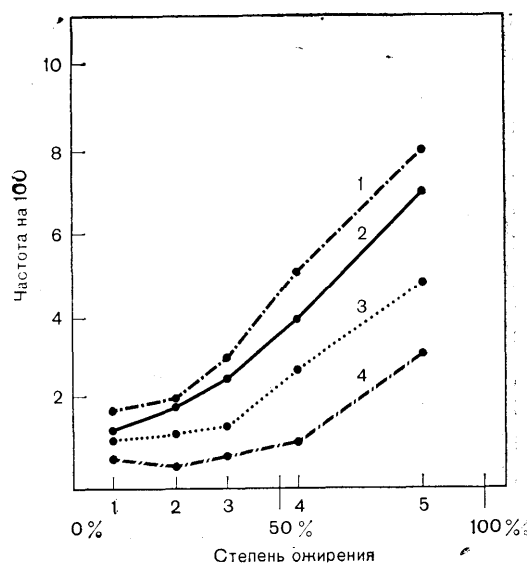


Рис. 12—2. Распространенность диабета взрослого типа среди женщин в возрасте 50—59 лет (1), 40—49 лет (2), 30—39 лет (3), 20—29 лет (4) с разной степенью ожирения. Степень ожирения выражена в процентах превышения идеальной массы тела (по Relationship of Obesity and Disease in 73532 Overweight Women. Public Health Rep., 1975, 90, 44).

Что касается механизма повышения распространенности диабета взрослого типа у тучных лиц, то известно, что они отличаются инсулинорезистентностью. У лиц с ожирением снижается способность инсулина стимулировать поглощение и метаболизм глюкозы в инсулинозависимых тканях [92]. Считается, что именно эта «тканевая резистентность» к инсулину вторично обуславливает развитие гипергликемии, гиперинсулинемии (в результате либо гипергликемии, либо действия других факторов, таких, как гипераминацидемия) и диабета. Действительно, в большинстве важных инсулиночувствительных тканей организма (жировой [93], мышечной [94] и печеночной [95]), полученных от тучных лиц и лабораторных животных с ожирением, наблюдали нарушение действия инсулина. Природа тканевого дефекта, определяющего резистентность к инсулину, остается неизвестной. При некоторых формах ожирения снижается число инсулиновых рецепто-



ров в жировых, мышечных и печеночных клетках, а также в циркулирующих моноцитах [96, 97]. Такой дефект определенно мог бы обуславливать инсулинорезистентность. В других исследованиях было показано, что нарушение действия инсулина на метаболизм глюкозы в клетках людей и животных с ожирением не сопровождается и не вызывается снижением связывания (числа рецепторов) гормона, а обусловлена изменением внутриклеточных процессов обмена глюкозы [61]. Эти различия в результатах могут зависеть от различных форм ожирения. Если тканевая резистентность к инсулину является важным фактором развития гипергликемии, то главной ее причиной, по всей вероятности, должен быть печеночный дефект (какова бы ни была его природа).

С другой стороны, считают, что гипергликемия и гиперинсулинемия при ожирении представляют собой непосредственный результат переизбытка, а не инсулинорезистентности [98]. Полагают, что потребление избыточного количества калорий, особенно в виде углеводов, обуславливает повышение секреции инсулина поджелудочной железой и вторичную инсулинорезистентность. Таким образом, инсулинорезистентность может служить механизмом защиты (адаптации) инсулиночувствительных тканей, особенно печени, от хронического воздействия высокого уровня инсулина. Действительно, хроническая гиперинсулинемия по принципу отрицательной обратной связи снижает число рецепторов на клеточной поверхности, в результате чего уменьшается способность инсулина связываться с клетками (так называемая «снижающая регуляция») [99].

Независимо от механизма ожирение создает нагрузку на обмен глюкозы в секрецию инсулина, т. е. представляет собой диабетогенный фактор. Окончательный эффект такой нагрузки зависит от степени инсулинорезистентности (вследствие любой причины) и способности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы удовлетворять постоянно увеличенную потребность в инсулине.

## **ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ**

В нескольких исследованиях была обнаружена связь между ожирением и гипертриглицеридемией и в меньшей степени гиперхолестеринемией [100, 101]. Потенциальное значение этой связи определяется ролью, которую играют эти виды гиперлипопротеинемии как факторы риска ишемической болезни сердца.

У тучных лиц очень часто наблюдается повышение уровня триглицеридов в плазме, причем при уменьшении массы тела их содержание обычно нормализуется. Эта зависимость между ожирением и гипертриглицеридемией обусловлена, по-видимому, повышенным притоком пищевых субстратов (глюкоза, жирные кислоты) в печень тучных лиц и, следовательно, чрезмерной продукцией богатых триглицеридами липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) со скоростью, превышающей возможности периферических тканей гидролизовать и утилизировать триглицериды [102]. Тот факт, что повышенный приток субстратов в печень и гиперпродукция ЛПОНП печени встречается, по-видимому, у большинства тучных лиц, но что гипертриглицеридемия обнаруживается не у всех из них, может быть объяснен индивидуальной способностью очищать кровь от ЛПОНП. Больные, у которых гипертриглицеридемия отсутствует, обладают способностью в достаточной степени ускорять клиренс, у больных, лишенных этой способности, развивается гипертриглицеридемия. Роль инсулина в этом процессе остается неизвестной. Результаты проведенных ранее исследований указывают на то, что свойственная ожирению гиперинсулинемия ускоряет синтез триглицеридов в печени и, следовательно, повышает уровень триглицеридов в плазме в виде ЛПОНП

[103]. С этой точки зрения основное нарушение локализуется в печени, а не в периферической системе очищения плазмы от липидов.

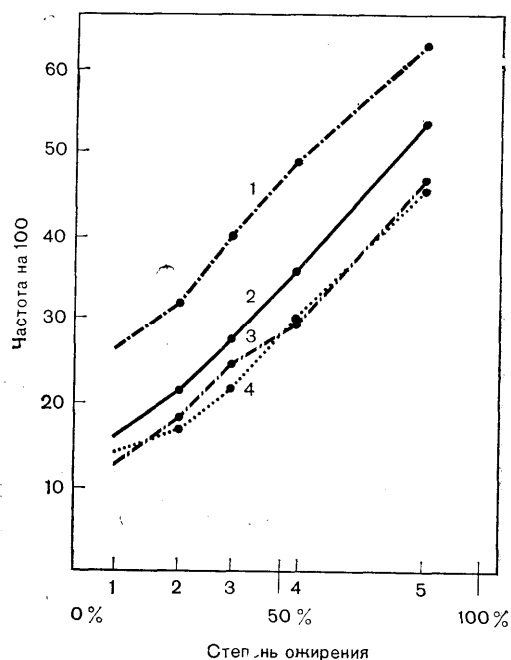
Установлена связь между массой тела и уровнем холестерина в плазме и показано, что ожирение сопровождается общим повышением синтеза холестерина в организме [100]. Уменьшение массы тела часто приводит к снижению уровня холестерина в плазме. Биохимический механизм, ответственный за повышение синтеза холестерина, остается неизвестным. В качестве объяснения повышенного риска образования холестериновых желчных камней при ожирении предполагалась усиленная продукция холестерина печенью [104]. Объясняется ли отсутствие и присутствие гиперхолестеринемии индивидуальными различиями в способности очищать плазму от содержащих холестерин липопротеинов, как это могло бы быть в случае триглицеридов и ЛПОНП, неизвестно.

## **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

По мере увеличения массы тела повышается риск смертности от атеросклеротических поражений сосудов [105, 106]. Наиболее четко эта связь выступает в эпидемиологи-

ческих исследованиях в отношении ишемической болезни сердца, стенокардии, внезапной сердечно-сосудистой смерти, застойной сердечной недостаточности и поражения сосудов мозга (особенно у курящих лиц с ожирением). Тем не менее, независимую связь между ожирением и этими атеросклеротическими заболеваниями обнаружить трудно, т. е. не показано, чтобы ожирение само по себе (за исключением, вероятно, наиболее тяжелых его степеней) являлось бы фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [107]. Однако, как уже отмечалось, ожирение представляет собой такое нарушение, которое тесно связано с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими, как сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия и гипертония и, вероятно, непосредственно участвует в их развитии. Хотя повышение заболеваемости сердечно-сосудистой системы и смертности, связанное с ожирением, может быть опосредовано другими факторами, но это не означает, что ожирение само по себе не играет существенной роли. Действительно, поскольку реальность заключается в том, что ожирение не встречается в «чистом виде», его следует рассматривать как важный фактор риска. Хотя и не установлено наступление регрессии сердечно-сосудистых заболеваний после ликвидации ожирения как такового, однако доказано, что уменьшение массы тела сопровождается снижением таких факторов риска, как гипергликемия, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. Таким образом, хотя роль ожирения в развитии атеросклеротических заболеваний может быть и косвенной, оно является важным фактором риска, и его профилактика и лечение представляются крайне целесообразными.

Ожирение связано также с другими вредными влияниями на сердечно-сосудистую систему [108]. Оно обуславливает повышение



требования к работе сердца. У лиц с массивным ожирением наблюдается гипертрофия левого желудочка и повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке как в покое, так и при физической нагрузке. Действительно, у лиц с массивным ожирением частой причиной смерти считают застойную сердечную недостаточность. Большинство из перечисленных изменений обратимо при уменьшении массы тела, хотя сообщалось, что повышенное конечно-диастолическое давление в левом желудочке может сохраняться; это указывает на то, что тяжелая степень ожирения может вызывать стойкие нарушения функции сердца.

## ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Установлена отчетливая связь между ожирением и истинным повышением артериального давления [106, 109], наиболее выраженная у женщин (рис. 12–3). Связь между заболеванием гипертонией и ожирением линейна и проявляется во всех взрослых возрастных группах. Уменьшение массы тела часто сопровождается и снижением артериального давления. Факторы, определяющие повышение риска гипертонической болезни при ожирении, неизвестны: не выяснено также, обусловлена ли эта связь ожирением как таковым или другими сопутствующими факторами. Тем не менее, поскольку гипертоническая болезнь и сама по себе является серьезным заболеванием и служит важным фактором риска атерогенных повреждений, профилактика и ликвидация ожирения составляют важный аспект лечения гипертонии и сердечно-сосудистой патологии вообще. Этот вывод приобретает еще большее зна-

чение в свете данных о том, что риск ишемической болезни сердца у больных с гипертензией и ожирением выше, чем у больных только с повышенным артериальным давлением.

## ЭНДОКРИННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ

У тучных лиц наблюдали ряд эндокринных изменений [49, 50]. По большей части они, по-видимому, являются следствием, а не причиной ожирения. Нарушения в эндокринной функции поджелудочной железы (гиперинсулинемия) уже обсуждались.

Тучные женщины часто страдают нарушениями менструального цикла (гипер-, гипо-, аменорея и нерегулярность циклов в отношении как периодичности, так и продолжительности) [106, НО]. У них наблюдают патологические изменения в яичниках, наиболее характерным из которых является поликистоз. Одно из возможных объяснений связи между ожирением и нарушениями менструальной функции заключается в изменении гипоталамо-гипофизарной функции, а именно секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и их рилизинг-факторов. Следствием гипоталамо-гипофизарной дисфункции являются ановуляторные циклы, часто наблюдающиеся у тучных женщин. Возможно также, что ожирение обуславливает ановуляторные циклы и менструальные нарушения путем увеличения секреции и тем самым уровня в плазме андрогенов яичникового или надпочечникового происхождения. Последнее может определять и гирсутизм, часто наблюдающийся у тучных лиц. Считается, что это осложнение связано и с усиленным превращением эстрогенов в андрогены в периферических тканях, особенно в имеющейся в избытке жировой ткани [111]. Определенную роль может играть и повышенная или нарушенная секреция эстрогенов; хроническое повышение уровня эстрогенов может снижать уровень ФСГ до такой степени, что это будет препятствовать созреванию фолликулов и последующей вызываемой ЛГ овуляции [112].

У большинства больных функция щитовидной железы, по крайней мере насколько об этом можно судить по результатам стандартных тестов, не изменена [51]. Как уже отмечалось, недавно проведенные исследования с использованием более чувствительных показателей функции щитовидной железы обнаружили изменение уровня трийодтиронина (Т3) в плазме при переедании у людей и животных без ожирения [53]. Переедание увеличивает содержание Т3 и снижает концентрацию рТ3 (реверсивный Т3) в сыворотке, что может

служить адаптивной реакцией, направленной на снижение эффективности метаболизма. Происходят ли изменения уровня ТЗ и рТЗ у тучных людей, имеются ли различия между лицами с ожирением и без него в этом отношении и являются ли такие изменения причиной или следствием ожирения, неизвестно.

Скорость секреции кортизола при ожирении может быть увеличена, но в отличие от синдрома Кушинга суточные колебания секреции, а также ее реакция на стимуляцию и угнетение остаются в пределах нормы [49, 50]. Вне стрессов уровень кортизола в плазме не изменен. Общая суточная экскреция с мочой 17-оксикортикостероидов при ожирении обычно повышена, но при расчете на 1 кг массы тела нормальна. Общая суточная экскреция 17-кетостероидов также повышена, хотя и в меньшей степени, чем экскреция 17-оксикортикостероидов. Уменьшение массы тела восстанавливает скорость секреции кортизола и уровень в моче 17-окси- и 17-кетостероидов до нормы, что указывает на вторичный характер изменения этих параметров по отношению к ожирению.

У тучных лиц снижается реакция гормона роста на аргинин или прием белка. Уменьшение массы тела обычно приводит к восстановлению секреции гормона роста и его уровня в плазме до нормы, что опять-таки свидетельствует о вторичности этих нарушений по отношению к ожирению [53].

Убедительные доказательства того, что эти эндокринные изменения являются следствием перекармливания и/или ожирения, были получены при длительном перекармливании здоровых лиц, не страдающих (исходно) ожирением. После развития тучности у этих лиц развивались эндокринные и метаболические нарушения, которые за малыми исключениями имели тот же характер, что и наблюдаемые при спонтанном ожирении [50].

## **ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ**

Выявлена связь между ожирением и дисфункцией легких [113а]. Самой частой жалобой тучных лиц является одышка. Наиболее характерным функциональным нарушением является альвеолярная гиповентиляция, находящая отражение в снижении  $PaO_2$  и повышении  $PaCO_2$ . Это наиболее отчетливо проявляется при пиквикском синдроме, или синдроме ожирения с гиповентиляцией, при котором резкая альвеолярная гиповентиляция с выраженной гиперкапнией и дыхательным ацидозом сопровождается сонливостью, вялостью и цианозом. Однако

пиквикский синдром встречается редко, а гиповентиляция, связанная с ожирением, выражена обычно в меньшей степени. Другие нарушения дыхательной функции, наблюдаемые у лиц с массивным ожирением, включают снижение резервного объема и жизненной емкости легких. Некоторые из этих изменений могут частично обуславливаться значительным отложением жира в области грудной клетки и живота, в силу чего уменьшается податливость грудной клетки и возникает неравномерность воздушного потока. При синдроме Пиквика описано и снижение чувствительности ЦНС к  $\text{CO}_2$ . Недавно проведенные исследования показали, что многие проявления пиквикского синдрома обусловлены множественными приступами апноэ во время сна при нормальном дыхании в состоянии бодрствования. По крайней мере, у некоторых тучных лиц апноэ во время сна является следствием обструкции верхних дыхательных путей, что обусловлено, вероятно, жировыми отложениями, сдавливающими гортань и глотку. В тяжелых случаях резкое облегчение приносит трахеостомия.

## **ПРОЧАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ**

Наблюдалась связь между ожирением и раком эндометрия [114]. Одна из гипотез, предложенных для объяснения этой связи, заключается в том, что длительная гиперэстрогемия обуславливает хроническую стимуляцию и гиперплазию эндометрия, т. е. состояние, которое может привести к развитию рака эндометрия.

По мере увеличения степени ожирения увеличивается, по-видимому, и частота холецистита и холестиаза [115]. У лиц с массивным ожирением частота обнаружения холестериновых желчных камней в 3 раза превышает таковую у лиц без ожирения. Эта связь обусловлена, вероятно, увеличением синтеза и секреции холестерина печенью, перенасыщением желчи холестерином и его кристаллизацией [104].

Описана связь между ожирением и артритом. В одном из исследований было установлено, что артрит (без указания этиологии) встречается у женщин, масса тела которых превышает «желаемую» на 85% и более, на 55% чаще, чем у женщин, у которых избыток массы тела составляет 10% и менее [106]. Установлена и более специфическая связь между ожирением и остеоартритом в области рук, коленей и стоп [116]. Уменьшение массы тела часто сопровождается исчезновением жалоб, особенно при поражении опорных суставов.

По мере увеличения относительной массы тела повышаются риск и распространенность подагры [91]. Причина этого неизвестна.

У тучных женщин чаще встречаются акушерские осложнения [64]. Наиболее частыми осложнениями беременности, связанными с ожирением, являются эклампсия, токсемия, гипертония, длительные роды, выкидыши, послеродовое кровотечение, повышенная масса тела плода и отсутствие лактации.

## ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

Как отмечалось, основную причину ожирения удастся выявить лишь у небольшого числа больных; наиболее демонстративными примерами являются, вероятно, гипотиреоз, гипокортицизм, гиперинсулинизм, гипопитуитаризм и лекарственное ожирение. В этих случаях можно применить специфические терапевтические средства. Хотя ожирение и редко имеет именно эти причины, о них важно помнить при обследовании каждого больного. Однако специфическое лечение, например тиреоидными гормонами, или лечение синдрома Кушинга показано только в том случае, если установлен специфический диагноз.

К сожалению, в большинстве случаев ожирения невозможно определить основную его причину и лечение по необходимости должно быть неспецифическим. Далее рассматривается лечение больных с так называемым ожирением невыясненной этиологии.

Хотя для лечения тучных лиц предложены разнообразные виды лечения, ни один из них не обеспечивает надежного успеха, если его оценивать с позиций долговременности. В долговременных исследованиях было показано, что через 5–15 лет после начала лечения сниженную массу тела сохраняют или продолжают ее снижать не более 20% больных [117]. Эти разочаровывающие результаты характерны для большинства лечебных программ, использующих обычные способы лечения. Начальное уменьшение массы часто весьма значительно и впечатляюще, но цель лечения ожирения заключается не в том, чтобы просто уменьшить массу тела, а в том, чтобы сохранить ее сниженной. Традиционные терапевтические подходы, используемые в настоящее время, а именно соблюдение диеты в течение 3–6 мес, недостаточны. Необходимы новые подходы, которые имели бы широкую основу и не ограничивались бы узкими рамками традиционных медицинских средств. Описываемый подход основывается на представлении о том,



что, хотя за диагностику ожирения и выработку плана лечения ответственность несет врач, главная часть этой программы требует создания социальной обстановки, которая обеспечивала бы более здоровый образ жизни в отношении питания и физической активности.

## **ДИЕТА**

Основу лечения ожирения составляет диетическое, а точнее – калорические ограничения. Уменьшение массы тела зависит от калорического дефицита, а калорический дефицит зависит от общего количества (а не вида) потребляемых калорий по отношению к калорическим затратам. Для лечения ожирения предложено было большое число ограничительных диет; по мнению автора, ни одна из них не имеет коренных преимуществ; любая диета может быть подходящей и эффективной у данного больного, но некоторые диеты следует исключить при лечении ожирения.

При ограничении потребления калорий наблюдают обычно две фазы уменьшения массы тела. Начальный период быстрого похудения, отражающего в основном потерю воды, сменяется более медленной фазой уменьшения массы тела, обусловленного преимущественно распадом жира. Эта медленная фаза сопровождается снижением основного обмена, что представляет собой адаптивную реакцию на ограничение поступления калорий, наблюдаемую у лиц, не страдающих и страдающих ожирением [118]. Больные часто разочаровываются в лечении, когда наступает медленная фаза уменьшения массы тела, чему способствует и однообразие предписанной диеты. Именно в это время наиболее целесообразно прибегнуть к дополнительным мерам лечения.

Наиболее широко применяемый тип диеты, способствующей уменьшению массы тела, заключается в резком ограничении ее калоража. Степень необходимого ограничения потребления калорий у конкретного больного зависит от выраженности ожирения, возраста, пола, физической активности и общего состояния здоровья. Для умеренно активных женщин, как правило, подходит диета с содержанием 800–1200 ккал в сутки; для мужчин с аналогичной активностью более подходит диета, содержащая 1000–1400 ккал в сутки. Следует вносить поправки на колебания физической активности и на одновременное наличие других факторов или состояний риска, таких, как сахарный диабет, беременность и некоторые острые заболевания. Низкокалорийные диеты могут быть «сбалансированными», т. е. содержать жир (40%), углеводы (40–

45%) и белки (15–20%) в обычном соотношении, или несбалансированными, т. е. со специальным ограничением или увеличением конкретного питательного вещества. Наиболее демонстративным примером последних является, вероятно, низкоуглеводная диета с высоким содержанием жира.

Другой подход к уменьшению массы тела заключается в применении диет, которые не предусматривают реального ограничения потребляемых калорий, а сводятся к вариации состава калорий, что приводит к спонтанному снижению их потребления. Большинство таких диет относится к категории «кетогенных» и их эффективность может быть отнесена за счет предполагаемого подавляющего влияния кетоза на чувство голода. Однако этот вопрос остается противоречивым и нерешенным. В первые несколько недель после начала лечения гипокалорийной низкоуглеводной диетой обычно наблюдается весьма быстрое уменьшение массы тела из-за значительного увеличения экскреции натрия и воды. Гипокалорийная низкоуглеводная кетогенная диета может вызывать различные побочные эффекты, включающие слабость, истощение, апатию, тошноту и постуральную гипотензию. Поскольку долгосрочные эффекты кетоза неизвестны, такой подход следует осуществлять с осторожностью, особенно у больных с инсулинозависимым, склонным к кетозу, сахарным диабетом, почечными заболеваниями или другими состояниями, сопровождающимися кетозом.

Другие подходы, осуществляемые в целях уменьшения массы тела, включают применение низкокалорийных диет, состоящих только из белка, или обогащенных волокнистыми продуктами (предполагается при этом, что пищевые волокна могут снижать аппетит). Наиболее широко применяемой из таких диет является «белоксберегающее модифицированное голодание» [119]. Диета содержит 1,25–1,5 г белка на 1 кг идеальной массы тела и менее 10 г углеводов и 50 г жира в сутки. Важно добавлять поливитаминовый препарат, содержащий фолат, железо, калий (25 мэкв/сут) и карбонат кальция при относительно свободном потреблении воды (170–230 г/сут). При таком режиме азотистый баланс восстанавливается через 2–3 нед. Кетоз выражен слабее, чем при использовании низкоуглеводной диеты с высоким содержанием жира. При такой диете происходит существенное уменьшение массы тела при сохранении чувства насыщения и хорошего самочувствия. Отмечены, однако, некоторые опасности этого режима и противопоказания к нему [120]. У многих больных выявляется тенденция к повышению уровня мочевой кислоты и холестерина в плазме. Часто возникают нарушения менстру-

ального цикла. Сообщалось об увеличении частоты холелитиаза и холецистита. Нередко развивается постуральная гипотензия. «Белоксберегающее модифицированное голодание» не должно применяться у больных с гипертензивной болезнью, застойной сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом со склонностью к кетоацидозу, при лечении диуретиками, препаратами, влияющими на сосудистый тонус, инсулином или пероральными гипогликемизирующими средствами и у больных, страдающих холелитиазом, холециститом, печеночными заболеваниями, тяжелой почечной недостаточностью и подагрой. Кроме того, пока нет опыта применения такой диеты у детей и подростков. Поскольку эти периоды активного роста и развития требуют адекватного поступления в организм разнообразных питательных веществ, «белоксберегающее модифицированное голодание» не следует применять в целях похудения у тучных детей. Недавно были описаны случаи внезапной смерти от сердечно-сосудистой недостаточности больных, находящихся на этом режиме, особенно применяющих «жидкую белковую диету». Хотя причиной смерти в этих случаях являлась, по видимому, желудочковая аритмия, патофизиологические механизмы ее остаются невыясненными. Фогертская группа по ожирению [120] недавно указала, что «применение так называемой жидкой белковой диеты для уменьшения массы тела больше не может быть оправдано... применение других форм "белоксберегающего модифицированного голодания" оказывается наиболее эффективным и безопасным, если проводится под квалифицированным медицинским надзором и у больных, ожирение у которых либо выражено в очень большой степени, либо не уменьшается под влиянием менее жестких средств, снижающих массу тела». Для лечения ожирения применяют и полное голодание, поскольку тучные лица способны долгое время переносить отсутствие пищи. Больные обычно строго придерживаются голодания, и начальное уменьшение массы тела в этом случае происходит быстрее, чем при ограничении калоража диеты. Это преимущество, однако, оказывается кратковременным; за длительный промежуток времени при обоих способах происходит почти одинаковое уменьшение массы тела. Долговременные результаты при таком подходе не слишком впечатляющи; по данным одного из исследований, не больше 1/3 больных, лечившихся таким образом, сохраняли снижение массы тела через 2 года [120]. При лечебном голодании у тучных больных могут возникать разнообразные осложнения, что требует крайней осторожности при его применении. В процессе полного голодания тощая масса тела

уменьшается значительно в большей степени, нежели при ограничении калорийности диеты. При длительном голодании наблюдались гипотония, тяжелые сердечно-сосудистые расстройства (аритмия и смерть), нарушения электролитного баланса и кетоацидоз. В силу этого диеты с ограниченной калорийностью, по-видимому, обладают преимуществом. Естественно, что длительное голодание нельзя проводить без пристального врачебного наблюдения. На период длительного голодания больных следует госпитализировать. Необходимо тщательно следить за водным, электролитным и кислотно-щелочным состоянием (корректируя его в нужных случаях) и добавлять адекватное количество витаминов. Спустя определенное время больных нужно переводить на более традиционное лечение. По мнению Фогертской группы по ожирению, «полное голодание следует ограничить редкими выборочными случаями тяжелого ожирения у больных, у которых быстрое уменьшение массы требуется по жизненным показаниям и от которых можно ожидать долговременного сотрудничества» [120].

По мнению автора, в настоящее время мало доказательств коренного преимущества какой бы то ни было «модной» диеты перед низкокалорийной сбалансированной диетой для уменьшения массы тела; некоторые «модные» диеты могут быть даже менее полезными. С другой стороны, эти диеты обеспечивают возможность альтернативных подходов к снижению массы тела; конкретный больной может предпочитать тот или иной способ ограничения калоража, исходя из своих вкусов, привычек и социально-экономических или культурных факторов и поэтому строже придерживаться выбранного способа. При соответствующем наблюдении и учете противопоказаний применение таких диет может в некоторых случаях приносить пользу. В основе рекомендации конкретному больному той или иной гипокалорийной диеты должно лежать понимание ее потенциальных опасностей и преимуществ с учетом личных вкусов и желаний этого больного.

## **ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА**

Сопровождение программы уменьшения массы тела ежедневными физическими упражнениями создает ряд потенциальных выгод. Однако хотя такие упражнения могут служить полезным добавлением к лечению ожирения, они не будут эффективным средством уменьшения массы тела, если не сочетать их с ограничением содержания калорий в диете. В сочетании же с гипокалорийной диетой ежедневные физические

упражнения, тщательно продуманные и специально подобранные в соответствии с возможностями и физическим состоянием больного, являются важным компонентом долговременной программы уменьшения массы тела.

С теоретических позиций сочетание снижения потребления калорий и повышения физической активности должно было бы обеспечивать более отрицательный энергетический баланс и более выраженное уменьшение массы тела, чем соблюдение лишь диеты; однако скорость похудения в этом случае (учитывая объем и вид физической активности, которую может и хочет осуществлять тучный человек), вероятно, не слишком превышает регистрируемую при соблюдении только режима питания. Нечасто случается, чтобы тучный человек мог выполнить или действительно выполнял тот объем физической работы, который необходим для уменьшения массы тела; более того, программы, предусматривающие такую нагрузку, могут таить в себе определенную опасность. С другой стороны, программа ежедневных занятий легкими физическими упражнениями, проводимыми на свежем воздухе, например прогулки, плавание, езда на велосипеде, подобранных с учетом физического состояния больного, его возможностей и условий окружающей среды, может оказаться полезной в других важных отношениях [121].

При физической активности изменяется состав тела в пользу тощей массы за счет жировой ткани. Концентрация инсулина в плазме снижается, чувствительность тканей организма к нему повышается, а содержание в плазме кортизола и триглицеридов уменьшается. Судя по увеличению ударного объема сердца и экстракции миокардом кислорода из крови, снижению частоты сердечных сокращений и среднего систолического и диастолического артериального давления, а также улучшению реакции сердца на физическую нагрузку, функция сердечно-сосудистой системы приобретает тенденцию к нормализации. Успешные занятия физическими упражнениями могут оказывать и положительное психологическое влияние.

Физическая нагрузка не лишена своих опасностей, особенно у лиц, не привыкших к физической активности. Резкое увеличение ее противопоказано, что крайне важно помнить в отношении лиц с признаками атеросклеротических заболеваний. Осуществлять программу физических упражнений в дополнение к диетическому лечению ожирения следует с большой осторожностью, постепенно и с учетом физического состояния и сил больного. Физическую активность нужно постепенно внедрять в повседневную жизнь с тем, чтобы она стала частью обычного поведения больного. Лучше всего,

по-видимому, начинать с прогулок. Позднее в зависимости от состояния больного можно рекомендовать различные виды физической активности. Однако, как уже отмечалось, сама по себе физическая активность не является эффективным средством уменьшения массы тела; важно снизить потребление калорий.

## **ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ**

Среди новых подходов к лечению ожирения наибольшее внимание привлекло, вероятно, изменение поведения. Этот подход предусматривает изменение образа жизни тучного человека в отношении «пищевых» привычек и физической активности [122]. Поскольку характер пищевого поведения и отношение к нему у лиц с ожирением широко варьируют, конкретный поведенческий подход, применяемый к конкретному больному, должен быть индивидуализирован. Кроме того, как и в отношении физической активности, программу изменения поведения следует рассматривать как дополнение к основной форме лечения – ограничению потребления калорий. Такую программу, вероятно, лучше всего начинать через какое-то время после достижения существенного уменьшения массы тела. Наиболее эффективными из таких программ являются долгосрочные, базирующиеся в основном на положительном самоконтроле, а не на отрицательных эмоциях, и предусматривающие частые положительные подкрепления. Многие тучные люди извлекают пользу из того, что состоят членами различных групп самопомощи, в которых может быть оказана помощь в изменении пищевого поведения и физической активности, не говоря уже о закреплении мотивации.

## **ПСИХОТЕРАПИЯ**

Многие тучные люди сталкиваются с трудностями эмоционального порядка. Хотя последние иногда могут быть причиной ожирения, чаще всего они являются следствием чрезмерной тучности или уменьшения массы тела. Если ожирение связано с эмоциональными нарушениями такой степени, что они значительно ограничивают способность к действию, или если психологические нарушения удастся идентифицировать в качестве причины или фактора, участвующего в развитии и поддержании ожирения, может оказаться целесообразным проведение психотерапии. Тяжелые эмоциональные потрясения, связанные с необходимостью уменьшения массы тела, также могут служить показанием для психотерапевтического вмеша-

тельства и прекращения программы, предусматривающей уменьшение массы тела. В большинстве случаев, однако, тучные люди не нуждаются в специальном психиатрическом лечении; как правило, оказывается достаточной обычная психологическая поддержка со стороны врача и другого медицинского персонала.

## **ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

Роль лекарственной терапии в лечении ожирения оценивается неоднозначно. Имеющиеся в настоящее время данные с определенностью свидетельствуют против фармакологического подхода к лечению ожирения в качестве единственной или основной формы его. Если вещества, снижающие аппетит, и могут играть какую-то роль, то они должны входить в более широкую программу лечения, включающую ограничение потребления калорий и физическую активность. Хотя существуют данные, указывающие на увеличение степени похудения при сочетании снижающих аппетит средств со снижением калорийности диеты, они получены в краткосрочных исследованиях; нужны более долговременные исследования лечения лекарственными препаратами, прежде чем можно будет оценить их эффективность. Следующие принципы, разработанные Фогертской специальной группой по ожирению в 1977 г., могли бы, очевидно, служить полезным ориентиром применения амфетаминов и других снижающих аппетит средств для лечения ожирения [20]. Средства, снижающие аппетит, должны применяться только после попыток использования других менее опасных методов лечения, но и тогда только как часть общей программы лечения, включающей ограничение калорийности диеты и физическую активность. Применение некоторых лекарственных средств, например амфетаминов, сопряжено с высоким риском привыкания; поскольку полученные данные указывают примерно на равную эффективность различных снижающих аппетит средств, предпочитать следует те из них, применение которых сопряжено с меньшей потенциальной опасностью привыкания и злоупотребления. Лекарственные формы, предназначенные для парентерального введения, не должны использоваться для лечения ожирения. Периодический прием лекарственных средств может приводить к тем же результатам, что и непрерывное их использование, но создавать меньше проблем. Однако лечение лекарственными средствами не следует продолжать, если не наступает или не прогрессирует уменьшение массы тела. Средства, снижающие аппетит, не должны применяться, за исключением случаев клинического ожирения (избыток массы более 30%) или при

сопутствующих заболеваниях, при которых показано уменьшение массы тела.

Для лечения ожирения широко использовались и другие средства, в том числе тиреоидные гормоны, диуретики, препараты наперстянки и хорионический гонадотропин человека. Препараты наперстянки и диуретики должны использоваться только по специфическим показаниям, т. е. при застойной сердечной недостаточности, отеках, гипертонической болезни и трофических язвах, а тиреоидные гормоны – при клинически и лабораторно доказанном гипотиреозе. Хорионический гонадотропин вообще не должен применяться для лечения ожирения.

## **АНАСТОМОЗ МЕЖДУ ТОЩЕЙ И ПОДВЗДОШНОЙ КИШКОЙ И ДРУГИЕ ВИДЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

Неэффективность традиционных консервативных методов лечения ожирения явилась основанием для разработки хирургических способов, в частности, создания анастомоза между тощей и подвздошной кишкой [123]. В настоящее время обходные кишечные анастомозы широко применяются для лечения ожирения, особенно у больных с тяжелыми формами его. Осуществляют кишечные анастомозы двух основных типов: при одном из них дистальный сегмент тощей кишки вшивают в бок подвздошной вблизи илеоцекального клапана, а при второй операции дистальную часть тощей кишки вшивают в конец подвздошной. Обе операции являются эффективным средством уменьшения массы тела и сохранения ее на достигнутом уровне. Степень и скорость похудения зависят от длины выключенного кишечника, исходной массы тела больного, вида операции и послеоперационной диеты. Уменьшение массы тела определяется, по-видимому, в основном нарушением всасывания, но у многих больных наблюдается и снижение потребления пищи. Интересно отметить, однако, что, как показывает длительное наблюдение за оперированными больными, потребление пищи и всасывание ее в кишечнике постепенно увеличиваются, хотя и остаются на более низком уровне, чем до операции. Анастомоз между тощей и подвздошной кишкой не только обеспечивает перманентное уменьшение массы тела, но и вызывает другие положительные эффекты. Наиболее ярким из них является улучшение психологического состояния у многих тучных лиц [124]. Кроме того, при этом наблюдалось и улучшение течения связанных с ожирением заболе-



ваний, таких, как диабет, гиперлиппротеинемия, гипертоническая болезнь, нарушения дыхания и артрит.

В то же время наложение кишечного анастомоза сопряжено с многими серьезными осложнениями. Смертность при этом виде лечения намного превышает таковую при всех других формах терапии; по разным данным, смертность после операции варьирует от 0 до 11% и в среднем составляет 3%. К наиболее важным послеоперационным осложнениям относятся диарея и недостаточность питания, особенно в отношении витаминов (В12, А, Е), белка (гипоальбуминемия), жира, электролитов (кальций, калий) и углеводов, но при тщательном и часто проводимых анализах и соответствующем лечении с этими осложнениями обычно удается справиться. Более серьезные проблемы связаны с развитием печеночной недостаточности и мочекаменной болезни. В течение раннего послеоперационного периода печеночные пробы и биопсия печени обычно обнаруживают нарушения; если результаты печеночных проб, как правило, со временем нормализуются, то гистологические изменения в печени часто сохраняются. Печеночную патологию и недостаточность наблюдали в 2–4% случаев. Частота мочекаменной болезни варьирует от 3 до 10%; это объясняется, по-видимому (по крайней мере отчасти), повышением всасывания оксалатов. К другим серьезным осложнениям, наблюдавшимся после наложения анастомоза между тощей и подвздошной кишкой, относятся полиартрит, пептические язвы, острый холецистит и непроходимость кишечника. Большинство из этих осложнений удается полностью снять путем ликвидации анастомоза, что, к сожалению, приводит к восстановлению ожирения.

Учитывая все эти проблемы, наложение кишечного анастомоза, по мнению автора, можно рекомендовать в качестве лечебного мероприятия при ожирении только больным с массивным ожирением, которым грозят опасные для жизни последствия этой патологии или которые испытывают тяжелые психосоциальные трудности, связанные с ней. Если решено провести такую операцию, то ее следует выполнять в том случае, если есть возможность тщательного кратко- и длительного катамнестического наблюдения.

В качестве альтернативы анастомозу между тощей и подвздошной кишкой предложены желудочный анастомоз или пликация желудка. Первая операция заключается в полном поперечном рассечении желудка ближе к антральному отделу и наложении анастомоза между образовавшимся верхним карманом (примерно 10% от общего объема желудка) и тощей кишкой [125]. При второй верхнюю часть желудка частично пли-

цируют, образуя небольшой карман, который соединяется с остальной частью желудка узким проходом. Целью этих операций является ограничение потребления пищи (за счет уменьшения объема желудка) с одновременным уменьшением метаболических осложнений. Однако пока не известно, действительно ли такие процедуры обладают преимуществами перед анастомозом между тощей и подвздошной кишкой.

## ЛЕЧЕНИЕ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Учитывая роль ожирения в заболеваемости и тот факт, что оно обычно трудно поддается лечению, следует предпринимать любые-разумные попытки, облегчающие состояние больного.

Если ожирение сопровождается гипертонической болезнью, то-это создает большую опасность, чем каждое из состояний в отдельности, поэтому наряду с программой уменьшения массы тела, необходимо проводить фармакологическое лечение и тяжелых форм гипертонии.

Лечение ожирения при диабете сопряжено с особыми трудностями, поскольку эти больные отличаются инсулинорезистентностью, а нормализация уровня глюкозы в крови требует применения таких доз инсулина, которые могут повышать аппетит и липогенез,, т. е. препятствовать достижению основной цели: уменьшению массы тела. В связи с этим лечение ожирения у больных диабетом должно ограничиваться главным образом соблюдением диеты; снижение калорийности диеты, способствующее уменьшению» массы тела, часто в такой степени улучшает состояние больных диабетом, что становится возможным отменить инсулин и вводимые внутрь гипогликемизирующие средства или по крайней мере- существенно снизить их дозу. Если же диетотерапия оказывается безуспешной и у тучного больного сохраняются клинические симптомы гипергликемии и глюкозурии, инсулин следует вводить в дозах, достаточных для ликвидации этих симптомов, но меньших, чем необходимо для восстановления нормогликемии. Конечно, если: у больного появляется кетоацидоз, то инсулин вводить необходимо; диабет этого типа также регрессирует при уменьшении массы тела, и хотя не у всех больных удается полностью отменить инсулин, но потребность в нем может существенно снизиться.

Гиперлиппротеинемия, сопровождающая ожирение, обычно поддается воздействию при ограничении калорийности диеты и уменьшении массы тела; к изменениям состава диеты или

введению лекарственных средств следует прибегать только в случае безуспешности такого подхода.

Как уже отмечалось, при сопутствующих заболеваниях, например при застойной сердечной недостаточности, выраженных отеках, эндокринных нарушениях или психических расстройствах, лечение специфическими фармакологическими средствами имеет важное значение для улучшения состояния тучного человека.

## **РОЛЬ ОБЩЕСТВЕННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**

Необходимость привлечения внимания всего общества к лечению ожирения определяется тем, что в развитии и сохранении этого состояния играют роль такие факторы, которые легче изменить с помощью широких общественных мероприятий, чем с помощью более ограниченных возможностей только медицинских учреждений. Борьба с ожирением должна проводиться не только в медицинских учреждениях, но и по месту работы, в школах, крупных магазинах, общественных учреждениях, а также по месту жительства больных. К этой деятельности могут быть привлечены и различные общественные организации, равно как и средства массовой информации. Следует обеспечить координацию усилий всего медицинского и смежного персонала. Частые контакты больного с врачом, диетологом и психологом важны не только в процессе уменьшения массы тела, но и после того, как желаемая цель будет достигнута.

## **Глава 13. НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА**

Д. Р. ИЛЛИНГУОРТ (D. R. ILLINGWORTH), У. И. КОННОР (W. E. CONNOR)

### **ВВЕДЕНИЕ**

Гиперлипидемия заслуживает особого внимания и представляет специальный интерес потому, что встречается чрезвычайно часто. Гиперлипидемия обнаруживается у 10–20% детей и 40–60% взрослых. Хотя у большинства из них гиперлипидемия развивается вторично, будучи обусловленной диетой или метаболическими нарушениями, в некоторых случаях она представляет собой наследственное заболевание. Гиперлипидемия – это частый генетический дефект, встречающийся у взрослых. Бессимптомно текущая гиперлипидемия может об-

наруживаться как у практически здоровых лиц, так и у больных, обращающихся за медицинской помощью по поводу других заболеваний. Частота ее выявления в настоящее время особенно повысилась, поскольку концентрация холестерина и триглицеридов в плазме в настоящее время повсеместно определяются в ходе рутинных лабораторных исследований.

При гиперлипидемии в плазме повышается уровень липидов холестерина и триглицеридов, порознь или вместе. Поскольку эти липиды транспортируются в плазме в виде компонентов молекул липопротеинов, гиперлипидемия указывает также на изменение уровня и этих соединений.

Необходимость правильной диагностики и лечения гиперлипидемий определяется четырьмя важными клиническими обстоятельствами. Первое из них заключается в сильной причинно-следственной связи между гиперлипидемией и атеросклеротическими поражениями сосудов, проявляющимися ишемической болезнью сердца, инсультами, атеросклерозом сосудов внутренних органов и периферическими сосудистыми заболеваниями. Второе обстоятельство – это прямая корреляция, существующая между гиперлипидемией и частотой ксантоматоза кожи и сухожилий, который следует рассматривать как внешнее проявление отложений липидов в тканях, подобно тому, как это происходит в стенках артерий. Ксантоматоз создает определенные косметические проблемы и, обладая своеобразными признаками, может иметь значение для дифференциальной диагностики конкретного типа гиперлипидемии. Как атеросклероз, так и ксантоматоз подробнее обсуждаются в дальнейшем.

Еще одно обстоятельство, определяющее настороженность в отношении гиперлипидемий, связано с расшифровкой причин дискомфорта или появления острых болей в области живота, неясной этиологии. У некоторых больных приступы болей в области живота могут достигать силы, характерной для острого панкреатита. У многих лиц с болями в животе, связанными с гиперлипидемией производят даже диагностические процедуры на предмет выявления «острого живота». Таким образом, гиперлипидемию следует рассматривать как возможную причину острого панкреатита или болей в области живота неясной этиологии.

Последний повод для клинического беспокойства составляет тот факт, что гиперлипидемия может указывать на другое заболевание, по отношению к которому она является вторичным проявлением! Хотя первичное состояние может

быть и явным, в некоторых случаях именно гиперлипидемия сигнализирует о возможности например, гипотиреоза.

## ЛИПОПРОТЕИНЫ ПЛАЗМЫ: КАТЕГОРИИ И СТРУКТУРА

Плазма крови всех позвоночных, а также человека, содержит липиды, транспортирующиеся в виде растворимых комплексов с белками, называемых липопротеинами. Отдельно от белков такие липиды обладают очень слабой растворимостью в водной среде, но в составе липопротеиновых комплексов легко переходят в раствор. Именно липидный компонент, плотность которого в гидратированном состоянии составляет 0,8–0,9 г/мл, придает липопротеинам меньшую удельную массу по сравнению с другими белками плазмы. Методы ультрацентрифугирования в градиенте плотности, разработанные Gofman и соавт. [1], и электрофореза, предложенные Lees и Hatch [2], явились существенными вехами на пути разделения липопротеинов.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ

Различные липопротеины разделяют главным образом с помощью двух методов: электрофореза и ультрацентрифугирования в солевых растворах и классифицируют, как правило, на основе результатов, получаемых этими методами. С помощью ультрацентрифугирования плазмы выделяют 4 класса липопротеинов: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Отношения между этими классами, размерами молекул и их электрофоретической подвижностью представлены на рис. 13–1. Дальнейшая очистка различающихся по плотности классов липопротеинов представляет в настоящее время существенный интерес. Липопротеины низкой плотности можно разделить на две фракции: ЛПНП<sub>1</sub> [называемые также липопротеинами промежуточной плотности – ЛППП с плотностью ( $d$ ) 1,006–1,019] и ЛПНП<sub>2</sub> ( $d$  = 1,019–1,063). Липопротеины высокой плотности также могут быть разделены на ЛПВП<sub>2</sub> ( $d$ =1,063–1,125) и ЛПВП<sub>3</sub> ( $d$ =1,125–1,21).

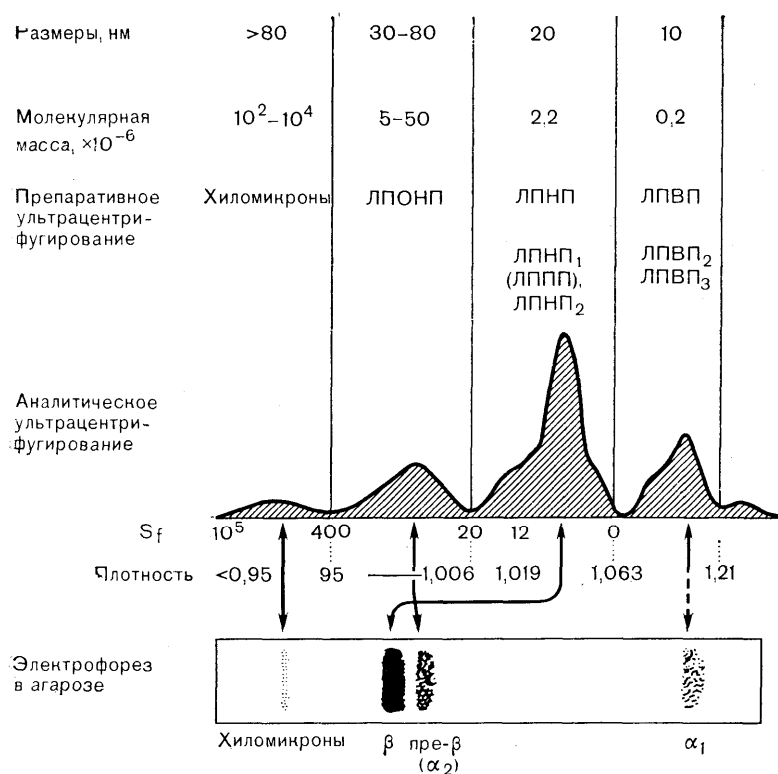


Рис. 13-1. Схематическое изображение основных классов и свойств липопротеинов человека, разделяемых с помощью электрофореза и ультрацентрифугирования.

В дополнение к такой рабочей классификации Alaurovic [3] разработал концепцию семейств липопротеинов, каждое из которых отличается своим апопротеиновым компонентом. Последние обозначаются буквами латинского алфавита: апо-А, апо-В, апо-С, апо-Д или апо-Е. Семейство апо-А в свою очередь содержит два разных апопротеина, называемые А-I и А-II, а семейство апо-С включает три апопротеина, С-I, С-II и С-III. Хотя эти отдельные апопротеины обозначают и но С-концевым аминокислотам мы будем пользоваться номенклатурой А, В, С и т. д. Распределение указанных апопротеинов по 4 классам плотности представлено в табл. 13-1. Очевидно, что при классификации липопротеинов в соответствии с их плотностью каждый класс оказывается представленным полидисперсной системой частиц, различающихся размерами, плотностью в гидратированном состоянии и составом апопротеинов. В отличие от этого при классификации липо-

Таблица 13-1. Апропротеиновый состав липопротеинов человека

Хиломикроны	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
-------------	-------	------	------

Основные апопротеины			
Апо-В	Апо-В	Апо-В	Апо-А-I
Апо-С-1	Апо-С-1		Апо-А-II
Апо-С-II	Апо-С-II		
Апо-С-III	Апо-С-III		
	Апо-Е		
Минорные апопротеины			Апо-С-I
Апо-А-I	Апо-D		Апо-С-II <sup>1</sup>
Апо-А-II			Апо-С-III
			Апо-D
			Апо-Е

Примечание. Апропротеины обозначаются также по своим С-концевым аминокислотам или физическим свойствам. Так, Апо-А-I — апоглутамин-1, апо-А-II = апоглутамин-2, апо-В — апо-ЛПНП (С-концевая аминокислота не установлена), апо-С-I = апосерин, апо-С-II = апоглутаминовая кислота, апо-С-III — апоаланин, апо-D = узколинейный полипептид, апо-Е — белок, богатый аргинином. семействам [4] выделяют 5 семейств, каждое из которых состоит из полидисперсной системы липидапопротеиновых комплексов, характеризующихся одним конкретным апопротеином или составляющими его полипептидами. В этом разделе используются рабочие определения. Более подробное обсуждение концепции семейств апопротеинов можно найти в недавно опубликованном обзоре Osborne и Brewer [4].

## СОСТАВ ЛИПОПРОТЕИНОВ

### Хиломикроны

Хиломикроны представляют собой самые крупные частицы липопротеинов, основная роль которых в транспорте жира экзогенного происхождения из кишечника надежно установлена. Их размер колеблется от 80 до 1000 нм, причем более крупные частицы образуются в условиях высокого содержания жира в диете. Частицы больших размеров содержат относительно больше триглицеридов и меньше полярных фосфолипидов и свободного холестерина, чем более мелкие частицы. Типичный состав хиломикронов плазмы приведен в табл. 13–2. После приема богатой липидами пищи жирокислотный состав триглицеридов в хиломикронах обычно напоминает наблюдаемый при нормальном содержании жира в диете, хотя при низком потреблении жира доля линоленовой кислоты, образующейся из лецитина желчи, увеличивается. Значительные размеры и высокий уровень триглицеридов в хиломикронах придают плазме с большим содержанием этих частиц молочно-опалесцирующий вид. Если в плазме присутствуют хиломикроны, то при ее хранении в течение ночи при 4°С они всплывают на поверхность.

Таблица 13–2. Состав липопротеинов плазмы человека

	Хило мик- ро- ны	ЛПО НП	ЛПН П	ЛПВ П
Белок	2	8	21	50
Фосфолипиды	7	19	22	23
Свободный холестерин	2	7	8	4
Эфиры холестерина	5	13	37	18
Триглицериды	84	51	11	4
Неэстерифицированные жирные кислоты		2	1	1

\* Примечание. Цифры представляют собой процент от общей сухой массы липопротеинов.

Несмотря на низкое содержание белка в хиломикронах, они все же содержат апопротеины А, В и С. Из-за реакций переноса апопротеинов содержание апопротеина С в хиломик-



ронах, выделенных из плазмы, выше, чем в аналогичных частицах, выделенных из грудного лимфатического протока. Как будет видно из дальнейшего, такой перенос играет физиологически важную роль в активация липопротеиновой липазы и последующего гидролиза присутствующих в хиломикронах триглицеридов.

### **Липопротеины очень низкой плотности**

Липопротеины очень низкой плотности, служащие главным средством транспорта экзогенных триглицеридов в плазме, по своим размерам меньше хиломикронов и представляют собой разнородную группу частиц, диаметр которых колеблется от 30 до 80 нм. Типичный состав ЛПОНП представлен в табл. 13–1 и 13–2. Размеры частиц ЛПОНП достаточны, чтобы рассеивать проходящий свет и придавать содержащей их плазме мутный вид. Однако в отличие от липемии, обусловленной хиломикронами, мутность обусловленная присутствием ЛПОНП, не отделяется в виде слоя при хранении плазмы в течение 12–18 ч при 4°С. Различными методами было показано, что гетерогенность размеров частиц ЛПОНП определяется различием содержания в них как липидов, так и белка. Более крупные частицы содержат относительно больше неполярных триглицеридов и меньше фосфолипидов и холестерина, чем менее крупные. Таким образом, по мере уменьшения размеров частиц ЛПОНП относительное содержание в них как свободного холестерина, так и его эфиров увеличивается. Доля апопротеинов-С непосредственно связана с размерами частиц ЛПОНП и содержанием в них триглицеридов, тогда как уровень белков семейства В обнаруживает обратную зависимость от этих параметров.

### **Липопротеины низкой плотности**

Липопротеины низкой плотности (бета-липопротеины) являются главными переносчиками холестерина; эфиров холестерина и фосфолипидов в плазме человека. Относительная молекулярная масса ЛПНП составляет  $2,2 \times 10^6$ ; состоят они на 20–25% из белка и на 75–80% из липидов (см. табл. 13–1 и 13–2). Апо-В составляет более 95% от общего белка ЛПНП, причем последние содержат в следы апопротеинов А, С и Е. Более легкая фракция ЛПНП содержит, однако, большее относительное количество апо-Е и апо-С, но апо-В в ней занимает более 90 % от общего белка.

## Липопротеины высокой плотности

Липопротеины высокой плотности ( $\alpha$ -липопротеины) представляют собой наиболее тяжелые ( $d=1,063-1,21$ ) и наиболее мелкие (диаметр 9–12 нм) липопротеины человека и содержат примерно равные количества липидов и белка (см. табл. 13–2). Основными апопротеинами ЛПВП являются апо-А-I (55%) и апо-А-II (30%), но в меньших количествах присутствуют и апо-С, D и E. Липопротеины, входящие в состав ЛПВП, подразделяются на ЛПВП<sub>2</sub> ( $d=1,063-1,125$ ) и ЛПВП<sub>3</sub> ( $d=1,125-1,21$ ). Последние имеют меньшие размеры и содержат относительно больше апо-А-I и апо-А-II и меньше апо-С и апо-Е. Хотя физиологическое значение ЛПВП<sub>2</sub> и ЛПВП<sub>3</sub> остается неизвестным, у женщин в пременопаузе концентрация ЛПВП<sub>3</sub> почти в 3 раза выше, чем у мужчин. Изменения уровня ЛПВП под действием таких факторов, как усиленная физическая нагрузка, по-видимому, также сказываются на концентрации именно ЛПВП<sub>3</sub> в плазме.

## АПОПРОТЕИНЫ

### Структура

В настоящее время установлена полная аминокислотная последовательность апо-С-I, С-II, С-III, А-I и А-II (см. обзор Jackson а соавт. [5]). Исследования связывания липидов *in vitro*, проведенные с очищенными апопротеинами и их отдельными фрагментами, доказали образование стабильных липидно-белковых комплексов и фундаментальную роль апопротеинов в структуре липопротеинов. Несмотря на высокую концентрацию апо-В в плазме, он остается наименее охарактеризованным из всех главных апопротеинов, что в значительной мере объясняется выраженной нестабильностью лишённого липидов апопротеина в водном растворе. Апо-Е очищен и его удаётся с помощью изоэлектрической фокусировки разделить на 5 или 6 полос с одинаковым аминокислотным составом, но предположительно разным содержанием углеводов. Как будет видно из дальнейшего, одна из этих фракций, называемая апо-Е-III, по-видимому, отсутствует в плазме больных с гиперлипидемией III типа.

### Функция

Помимо структурной роли в поддержании стабильности липопротеинов, установлено, что два апопротеина обладают

отчетливыми свойствами активаторов ферментов. Так, апо-С-II является мощным активатором постгепариновой липопротеиновой липазы (ЛИЛ), высвобождаемой жировой тканью, тогда как апо-A-I активирует лецитинхолестеринацилтрансферазу (ЛХАТ) – фермент, обуславливающий образование эфира холестерина в плазме. Роль этих двух ферментов в метаболизме липопротеинов обсуждается далее равно, как и возможная роль апо-E в качестве необходимого кофактора метаболизма ЛПОНП.

## **СТРУКТУРА ЛИПОПРОТЕИНОВ**

Под электронным микроскопом все липопротеины имеют вид сферических частиц без четко различимых субъединиц [5]. Неполярные триглицериды и эфиры холестерина обнаруживаются в центральном ядре липопротеиновой частицы, а более полярные фосфолипиды и свободный холестерин – на ее поверхности. Апопротеины в  $\alpha$ -спиральной конфигурации также, по-видимому, расположены главным образом на поверхности частицы, хотя неполярные участки белковой цепи вполне могут проникать в ее липидное ядро. Такая модель липидного ядра согласуется с фактом более быстрого обмена липопротеинов фосфолипидами и свободным холестерином, чем триглицеридами и эфирами холестерина.

## **СИНТЕЗ И КАТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ**

### **ЛИПИДЫ**

#### **Холестерин**

Схема равновесия холестерина в организме (табл. 13–3) представлена исходя из того, что холестерин синтезируется из ацетата в печени и слизистой оболочке кишечника и высвобождается в плазму в составе липопротеинов. Биосинтез холестерина в печени регулируется ферментом 3-окси-3-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазой, (ОМГ-СоА-редуктаза), катализирующим продукцию мевалоновой кислоты, которая превращается в холестерин. Холестерин пищи, всасывающийся в кишечник, также поступает в холестериновый пул организма и является вторым главным источником холестерина плазмы. В кишечнике всасывается всего лишь около 40% холестерина пищи. Хотя все клетки организма обладают способностью синтезировать холестерин, в большинстве из них он

используется на внутренние нужды самой клетки (для образования мембран) и не влияет существенно на концентрацию холестерина в плазме.

Таблица 13–3. **Равновесие холестерина в организме**

	Холестерин, мг/сут
<b>Поступление:</b>	
синтезируется	500–1000
всасывается в кишечнике	0-400
<b>Расход:</b>	
экскретируется с желчью (холестерин и желчные кислоты) и калом	400-1300
экскретируется через кожу расходуется на синтез стероидных гормонов	80–100 Не- постоянное количество
теряется при беременности и лактации	То же
откладывается в тканях	» »
	500-1400

Биосинтезу холестерина способствует ряд условий. К ним относятся избыточная калорийность диеты, содержание в ней насыщенных жиров и, вероятно, общее содержание жира. Низкокалорийная и «голодная» диеты ингибируют синтез холестерина. Как будет показано далее, некоторые фармакологические средства действуют путем изменения биосинтеза холестерина, хотя ранее предложенные мощные средства, такие, как трипаранол, обладающие этой активностью, оказались слишком токсичными, чтобы их можно было использовать в терапевтических целях.

Синтез холестерина может тормозиться также самим присутствием этого соединения в клетках печени, что известно под названием торможения по механизму обратной связи. Подобно этому присутствие желчных кислот через аналогичный механизм тормозит дальнейший синтез желчных кислот из холестерина. У человека, однако, торможение синтеза холе-

стерина никогда не достигает такой „степени, чтобы предотвратить повышение его концентрации в плазме при достаточном содержании его в диете.

Отток холестерина из плазмы обуславливается его расходом не только на строительство мембран растущих клеток, куда он доставляется в виде ЛПНП, но и на синтез стероидных гормонов и желчных кислот.

Главный путь экскреции холестерина из организма начинается в печени, в которой он секретируется непосредственно в желчь и в которой из него синтезируются, а затем выделяются в желчь желчные кислоты. Таким образом, холестерин, покидает организм в основном с калом, где стероидное ядро находится либо в виде холестерина, либо в измененных бактериями продуктах: копростаноле и копростаноне, а также в виде желчных кислот. Содержание последних в кале обусловлено той их фракцией, которая выводится с желчью и не подвергается обратному всасыванию в кишечнике.

За сутки организм теряет приблизительно 600–1000 мг холестерина. Около 60% этого количества приходится на долю неизмененного холестерина (или копростанола), а остальные 40% --на долю вторичных желчных кислот.

Основной формой холестерина, присутствующей в крови, являются его эфиры, которые образуются под действием ЛХАТ и составляют 70–80% от общего холестерина плазмы. Эти эфиры представлены в основном линолеатом холестерина, затем олеатом, пальмитатом и стеаратом холестерина. В эфирах холестерина содержится небольшое количество арахидоновой кислоты. В тканях организма холестерин присутствует преимущественно в свободной форме, за исключением запасов эфиров холестерина в надпочечниках и других синтезирующих стероиды эндокринных железах,, откуда он легко высвобождается по мере надобности. Некоторое количество эфиров холестерина присутствует и в печени, но вообще говоря, ткани содержат только свободный холестерин, находящийся главным образом в клеточных мембранах. Наконец, следует подчеркнуть и ту особенность холестерина, что, однажды появившись в организме, он сохраняет свою структуру вплоть до экскреции. Ткани лишены способности разрушать стероидное ядро, что происходит в отношении структуры других липидов, таких, как триглицериды.

## **Триглицериды**

Подобно холестерину, триглицериды плазмы синтезируются либо в кишечнике (из всасываемых жирных кислот), либо в печени (из ацетата или жирных кислот), откуда они поступают в плазму в составе липопротеидов одного из четырех главных классов: хиломикронов, ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП. Триглицериды плазмы формируют легко доступный для организма источник энергии, высвобождаемой на клеточном уровне с участием липопротеиновой липазы. Свободные жирные кислоты, образующиеся при гидролизе-триглицеридов, поглощаются клетками организма, либо откладываясь «про запас» (как в жировой ткани), либо окисляясь (как в мышечных клетках). Понятно, что гипертриглицеридемия может быть следствием чрезмерного синтеза триглицеридов, нарушенного их катаболизма или того и другого вместе. Избыток калорий и ожирение, по-видимому, способствуют как повышению синтеза триглицеридов в кишечнике и печени, так и снижению их элиминации-периферическими тканями.

## **Фосфолипиды**

Фосфолипиды могут синтезироваться во многих тканях организма, но в плазму почти целиком поступают из печени и слизистой оболочки кишечника. Фосфолипиды пищи как таковые не всасываются, а подвергаются гидролизу фосфолипазами в кишечном соке с образованием как лизофосфатидов, так и основного компонента; фосфорсодержащего амина, двух молекул жирных кислот и глицерина. Фосфолипиды разрушаются, находясь в составе соответствующих липопротеинов, и столь же легко обмениваются между липопротеинами и клеточными мембранами. Катаболизм отдельных фосфолипидов может происходить либо до их распада на основные компоненты, либо в ходе реакций деацилирования-реацилирования с изменением их жирокислотного состава. Под действием тканевых фосфолипаз или в плазме под действием ЛХАТ может образовываться лизолецитин; эта достаточно токсичная молекула быстро метаболизируется.

## **ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПОПРОТЕИНОВ**

Физиологическое значение в метаболизме липопротеинов имеют два присутствующих в плазме фермента: липопротеиновая липаза (ЛПЛ) и лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ).

## **Лецитинхолестеринацилтрансфераза**

Фермент ЛХАТ катализирует перенос жирной кислоты из второго положения фосфатидилхолина на холестерин с образованием эфира холестерина и лизофосфатидилхолина (рис. 13–2). Современные данные свидетельствуют о роли этого фермента в образовании основной доли эстерифицированного холестерина плазмы, хотя небольшие количества эфиров холестерина поступают в плазму и в качестве нативных компонентов ЛПОНП и, вероятно, хиломикрон. Предпочтительными субстратами ЛХАТ служат фосфатидилхолин и свободный холестерин, находящиеся в составе ЛПВП, поскольку главный апопротеин ЛПВП апо-А-I является специфическим активатором этого фермента. Сам фермент секретируется печенью и содержится в плазме, лимфе и спинномозговой жидкости. ЛХАТ обладает специфичностью по отношению к жирным кислотам, что определяет преимущественное образование линолеата холестерина. В редких случаях патологии обнаружено отсутствие ЛХАТ.

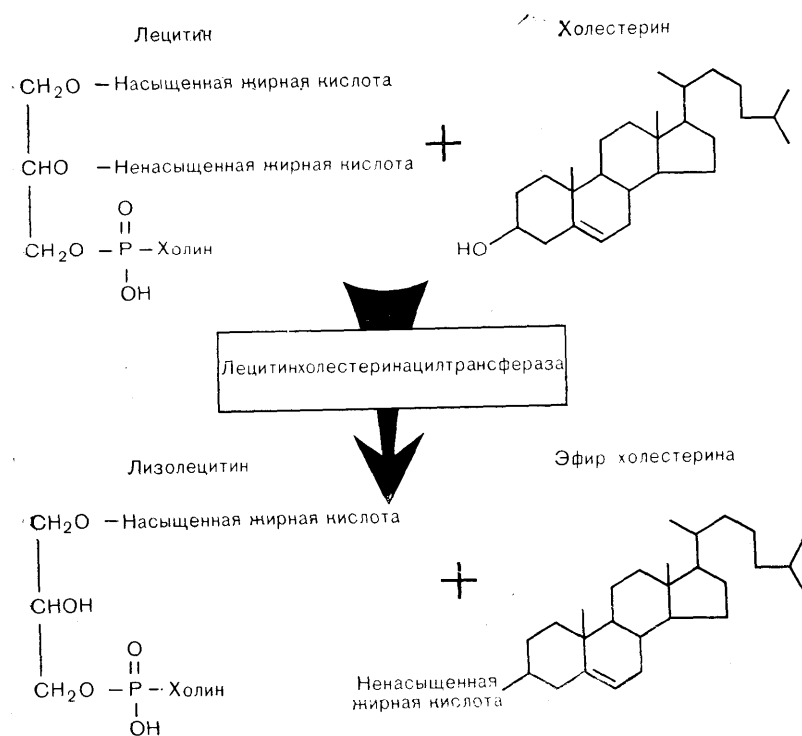


Рис. 13–2. Липидные компоненты ацилтрансферазной реакции между лецитином и холестерином в плазме (воспроизведено из публикации Gione et al. [51] с разрешения).

## Липопротеиновая липаза

Этот тканевый фермент играет важную роль в клиренсе плазмы от богатых триглицеридами липопротеидов— хиломикронов в." ЛПОНП. Триглицериды отщепляются и гидролизуются на поверхности раздела капилляра и ткани, причем образующиеся жирные кислоты поглощаются периферическими тканями. В отсутствие; ЛПЛ отмечается семейная гиперхиломикронемия I типа. При гиперлипидемии V типа и других состояниях, характеризующихся гипертриглицеридемией, этот фермент может быть функционально неактивным. При голодании и диабете его активность снижается.

В норме отсутствуя в крови, ЛПЛ высвобождается в плазму в может определяться в ней после парентерального введения гепарина.

Поскольку гепарин обуславливает попадание в плазму и печеночной липазы, то для доказательства специфической недостаточности ЛПЛ нужно прежде отдельно определить активность этих двух расщепляющих триглицериды ферментов [7] (см. раздел, посвященный лабораторным методам исследований).

## МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИНОВ

### Хиломикроны

Хиломикроны синтезируются в тонком кишечнике, преимущественно в тощей кишке, при всасывании жира пищи. После приема жирной пищи липиды гидролизуются в просвете кишки; продукты переваривания затем всасываются и используются в процессах синтеза триглицеридов, эфиров холестерина и фосфолипидов в клетках слизистой оболочки. Одновременно происходит синтез апопротеинов А и В и, возможно, некоторого количества апопротеинов С и Е; образующиеся частицы хиломикронов высвобождаются из клеток слизистой оболочки в лимфатические сосуды, откуда они попадают в системную циркуляцию через грудной лимфатический проток. Жирные кислоты с длиной цепи менее 12 углеродных атомов попадают в систему воротного кровообращения.

Попадая в системную циркуляцию, хиломикроны быстро метаболизируются с периодом полужизни 5–15 мин. Перенос апо-А-I на ЛПВП и реципрокные переносы апопротеинов С и Е с ЛПВП способствуют гидролизу содержащихся в хиломикронах триглицеридов липопротеиновой липазой, специфическим активатором которой является апо-С-II. Гидролиз триглицери-



дов в хиломикронах, осуществляемый этим ферментом, происходит на поверхности эндотелиальных клеток и приводит к появлению хиломикронных остатков, относительно богатых холестерином. Эти частицы жадно поглощаются печенью, где они и разрушаются. Такое поглощение увеличивает содержание холестерина в печени, что сопровождается снижением синтеза холестерина *de novo*. Предполагается, что дальнейший метаболизм хиломикронов и хиломикронных остатков может играть роль в образовании частиц ЛПНП и ЛПВП.

## **Липопроотеиды очень низкой плотности**

Основным местом синтеза ЛПОНП служит печень; небольшое их количество поступает в плазму и из кишечника. Главная функция ЛПОНП заключается, вероятно, в переносе эндогенных триглицеридов из печени к периферическим тканям, но эти частицы служат еще и основным предшественником ЛПНП. На скорость секреции ЛПОНП печенью влияют многие факторы, в том числе диета, время суток, уровень инсулина, глюкоза и адреналина в плазме, а также степень ожирения. Существенную роль в биосинтезе ЛПОНП играет апо-В. Подобно хиломикронам, вновь синтезированные ЛПОНП быстро получают некоторое количество апопротеина С и, возможно, Е из содержащихся в плазме ЛПВП; присутствие же апо-С-II придает им большую восприимчивость к гидролитическому действию липопроотеиновой липазы. Клиренс ЛПОНП совершается медленнее, чем клиренс хиломикронов, и период их полужизни в плазме составляет 6–12 ч. Гидролиз ЛПОНП липопроотеиновой липазой приводит к образованию еще меньших частиц с более низкой  $S_f$ , но тем же содержанием апопротеина В. Однако содержание апопротеинов С и Е в ЛПОНП по мере их метаболизма снижается, причем они переносятся обратно на ЛПВП. В этом отношении ЛПВП служат как бы резервуаром апопротеинов С, и реакции переноса между ЛПОНП и ЛПВП играют сберегающую роль и увеличивают период полужизни апопротеинов С в плазме. Недавние исследования у людей с нормолипидемией показали, что в ходе метаболизма ЛПОНП до ЛППП и, наконец, ЛПНП сохраняется практически весь апопротеин В, поступающий в плазму в составе ЛПОНП. Процесс метаболизма ЛПОНП в ЛПНП не затрагивает не только апо-В, но и значительной доли содержащихся в ЛПОНП плазмы фосфолипидов, свободного холестерина и некоторых эфиров холестерина [8]. Эта зависимость между предшественником и продуктом (ЛПОНП и ЛПНП) может наблюдаться в клинических условиях у больных с гиперлипидемией IV типа, леченных

диетой или лекарственными средствами. В таких случаях начальное снижение уровня ЛПОНП нередко сопровождается реципрокным увеличением содержания ЛПНП в плазме.

## Лipopротейны низкой плотности

У лиц с нормолипидемией большая часть ЛПНП, присутствующих в плазме, образуется в процессе внутрисосудистого катаболизма ЛПОНП. Кругооборот ЛПНП совершается со значительно меньшей скоростью, чем ЛПОНП, и период их полужизни в плазме составляет 3–4 сут. В связи с этим ЛПНП можно рассматривать как конечный продукт метаболизма ЛПОНП. Хотя место разрушения ЛПНП и даже функциональная роль этих липопротеинов в транспорте липидов остаются предположительными, совершенно ясно, что увеличение их уровня клинически сопряжено с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Исходя в основном из результатов экспериментов Brown и Goldstein [9], принято считать, что различные клетки содержат специфические рецепторы ЛПНП (рис. 13–3). Поглощение ЛПНП клетками в культуре ткани приводит к подавлению синтеза эндогенного холестерина, повышению его внутриклеточной эстерификации и уменьшению чис-

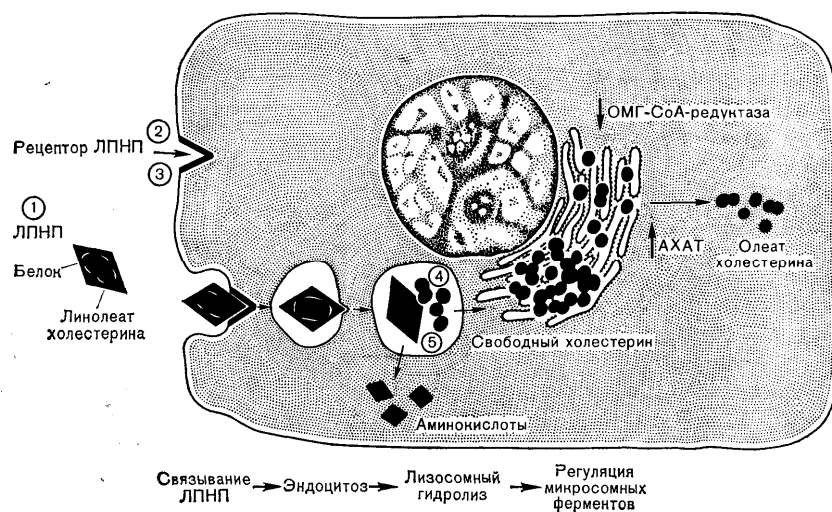


Рис. 13–3. Последовательные этапы метаболизма ЛПНП в культуре фибробластов человека. Цифрами помечены этапы, для которых установлены мутации (см. текст): 1) абеталипопротеинемия; 2) семейная гиперхолестеринемия с отсутствием рецепторов; 3) семейная гиперхолестеринемия с нарушением рецепторов; 4) синдром Волмана; 5) болезнь накопления эфиров холестерина. Показана центральная роль рецепторов ЛПНП в

регуляции их связывания, поглощения, лизосомного гидролиза, а также синтеза холестерина и образования его эфиров (воспроизведено из публикации Fredrickson, Golstein, Brown [17] с разрешения). ла рецепторов ЛПНП на клеточной поверхности. Как будет видно из дальнейшего, такие рецепторы отсутствуют в клетках больного с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Согласно современным представлениям, катаболизм ЛПНП происходит преимущественно в периферических тканях, а их основная роль заключается в переносе холестерина из печени к внепеченочным тканям..

## **Липопротейны высокой плотности**

Надежно доказано, что ЛПВП синтезируются и секретируются печенью. Кроме того, некоторое их количество образуется, вероятно, в результате метаболизма кишечных хиломикронов. Вновь синтезированные ЛПВП имеют вид плоских дискообразных структур, содержащих преимущественно белок, фосфолипиды и свободный холестерин. Под влиянием ЛХАТ эти частицы приобретают сферическую форму, богатую эфирами холестерина. Действительно, образование эфиров холестерина в плазме под действием ЛХАТ является, по-видимому, одной из важнейших функций ЛПВП. Они служат также источником апопротеинов С, которые переносятся на хиломикроны и ЛПОНП в периоды алиментарной липемии и обратно на ЛПВП по мере очищения плазмы от более крупных богатых жиром частиц. Период полужизни ЛПВП, судя по соответствующим периодам для апо-А-I и А-II, составляет 4–6 сут, причем на него влияют диета и фармакологические средства. Так, диета с высоким содержанием углеводов, которая повышает уровень ЛПОНП, снижает содержание ЛПВП и ускоряет их кругооборот. Напротив, никотиновая кислота, которая тормозит синтез ЛПОНП, повышает уровень ЛПВП в плазме и удлиняет период их полужизни. Оба эти эффекта на метаболизм ЛПВП являются, вероятно, следствием первичных изменений в синтезе и поступлении в плазму ЛПОНП и подтверждают представление о реципрокных взаимоотношениях уровней ЛПОНП и ЛПВП. На основании результатов опытов на животных было сделано заключение, что главным местом катаболизма ЛПВП является печень, хотя соответствующие данные применительно к человеку отсутствуют. Glomset [6] предположил, что дополнительной важной функцией ЛПВП является перенос холестерина из периферических тканей обратно-в печень. Таким образом, высокий уровень ЛПВП может способствовать элиминации холестерина из тканей, включая и стенка арте-

рий, и оказывать защитное действие в плане развития атеросклероза.

## **Свободные жирные кислоты**

Свободные жирные кислоты (СЖК) входят в состав липопротеинов 5-го класса. Последние состоят из длинноцепочечных жирных кислот, прочно связанных с двумя специфическими участками молекулы альбумина; при повышении уровня СЖК в плазме они занимают дополнительные участки этой молекулы, но связь в данном случае оказывается менее прочной. СЖК представляют собой, главный энергетический субстрат организма. Они образуются в процессе липолиза триглицеридов, накопленных в клетках жировой ткани. Тканевая липаза в этих клетках находится под нейроэндокринным контролем, и ее активация осуществляется через аденилатциклазную систему. Вторым источником СЖК плазмы служит гидролиз триглицеридов, содержащихся в липопротеинах, под влиянием липопротеиновой липазы.

Период полужизни СЖК весьма непродолжителен – 4–8 мин, и они легко поглощаются из плазмы мышечными клетками организма. Второй путь их обмена заключается в поглощении печенью и ресинтезе в триглицериды, которые затем могут транспортироваться из печени в составе ЛПОНП или окисляться до ацетил-СоА. В физиологических условиях уровень СЖК в крови может повышаться и снижаться очень быстро, удовлетворяя потребность организма в этой форме энергии. Их содержание обычно ниже после всасывания углеводов и возникающего вследствие этого выброса инсулина, но по мере снижения уровня глюкозы в крови после еды их уровень повышается. Натощак в крови содержится, как правило, 400–600 мкэкв/л СЖК; при более длительном голодании (до 24–72 ч) уровень СЖК может достигать 1000–1500 мкэкв/л. Глюкагон, адреналин, гормон роста и АКТГ также повышают уровень СЖК. Главными физиологическими регуляторами содержания СЖК в плазме служат инсулин и адреналин.

Основными жирными кислотами во фракции СЖК плазмы являются олеиновая, пальмитиновая, линолевая и стеариновая, что в большинстве случаев отражает состав триглицеридов жировой ткани. Три из этих кислот (олеиновая, пальмитиновая и стеариновая) могут синтезироваться в организме из ацетата. Линолевая же кислота необычна в том отношении, что является незаменимой жирной кислотой, которая не синтезируется в организме, но в то же время необходима для его роста и образования клеточных мембран. При содержании

линолевой кислоты в количестве менее 1% от общего калоража пищи, что наблюдают при длительном парентеральном питании, развивается синдром недостаточности незаменимых жирных кислот. Линолевая кислота имеет особое значение и как предшественник арахидоновой кислоты, обладающей множеством функций, одной из наиболее важных среди которых является функция предшественника простагландинов.

## ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

### КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ

Классификация гиперлипидемий на основе характера липопротеинов плазмы, предложенная вначале Fredrickson, Levy и Lees [10], а впоследствии модифицированная ВОЗ [11], нашла наиболее широкое применение. Эта классификация будет использована и в данной главе. Как показано в табл. 13–4, различают 6 типов повышения уровня хиломикрон, ЛПОНП или ЛПНП в плазме. Хотя эта классификация резко облегчает отнесение повышения уровня липопротеинов определенного вида к той или иной категории, она не

Таблица 13–4. Классификация гиперлипидемий, основанная на концентрации липопротеинов

Тип	Изменение концентрации липопротеинов	Липидный профиль	Характерные концентрации, мг/л
I	Хиломикроны ↑ (резко) ЛПОНП и ЛПНП в пределах нормы или ниже	Холестерин ↑ Триглицериды ↑↑	3 200 40 000
IIa	ЛПНП ↑, ЛПОНП, Н	Холестерин ↑ Триглицериды, Н	3 700 900
IIb	ЛПНП ↑, ЛПОНП ↑	Холестерин ↑ Триглицериды ↑	3 500 4 000
III	Избыток чрезмерно обогащенных холестерином ЛПОНП	Холестерин ↑ Триглицериды ↑	5 000 7 000
IV	ЛПОНП ↑, ЛПНП, Н	Холестерин, Н Триглицериды ↑	22 000 4 000
V	Хиломикроны ↑ (резко) ЛПОНП ↑, ЛПНП в пределах нормы или снижен	Холестерин ↑ Триглицериды ↑↑	7 000 50 000

Примечание. По данным Fredrickson, Levy и Lees [10] и Комитета экспертов ВОЗ [11]. Н — в пределах нормы.

содержит никакой информации относительно этиологии имеющегося нарушения. Так, данный фенотип может служить отражением первичного генетического дефекта, но может

возникать и вторично, будучи обусловленным различными сопутствующими состояниями.

## ВТОРИЧНЫЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

### Пищевые

Из вторичных гиперлипидемий [12] (табл. 13–5) чаще всего встречаются связанные с диетой. Пищевой гиперхолестеринемией страдает более половины населения Америки; появляется она в ранние

Таблица 13–5. Первичные и вторичные гиперлипидемии

1. Первичные генетические

2. Вторичные диета – избыток холестерина, насыщенных жиров или калорий декомпенсированный диабет алкоголь гипотиреоз нефротический синдром гемодиализ и трансплантация почки закупорка желчных путей оральные контрацептивы дисглобулинемия; аутоиммунное заболевание гликогенозы порфирия

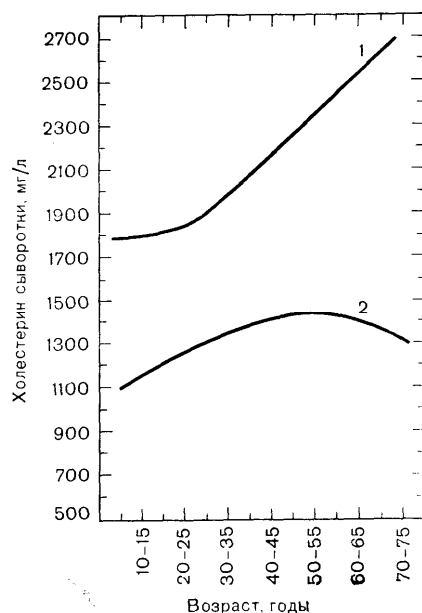


Рис. 13–4. Уровень холестерина в плазме как функция возраста у жителей США (1) и индейцев Тарахумара из Мексики (2).

периоды жизни, о чем свидетельствует гораздо более высокая концентрация холестерина в плазме американских детей по сравнению с практически здоровыми детьми других

этнических групп (например, индейцев племени Тарахумара) (рис. 13–4). Этот вид гиперхолестеринемии сохраняется в течение всего детства и юности, а после завершения физического роста (в возрасте примерно 30 лет) приобретает тенденцию к нарастанию, достигая максимума у лиц в возрасте 55–65 лет. У американцев пищевая гипертриглицеридемия коррелирует с ожирением.

К факторам диеты, определяющим развитие данного вида вторичной гиперлипидемии, относятся содержание холестерина в пище, общее потребление жира, насыщенных жиров и избыточная калорийность диеты. По разным причинам в развитии этого вида гиперлипидемии может играть роль и дефицит в продуктах питания нерафинированных углеводов, крахмала, волокнистых компонентов и растительного белка. Связь каждого из этих компонентов пищи с уровнем холестерина в плазме будет проанализирована в разделе, посвященном диетическому лечению.

## **Диабет**

Следующий по частоте вид вторичной гиперлипидемии встречается у больных диабетом. Гиперлипидемия у них может быть связана либо непосредственно с основным заболеванием, либо с предиабетическим состоянием; возможно также одновременное существование у одного и того же больного двух независимых нарушений липидного и углеводного обмена. Больных диабетом с гиперлипидемией можно объединить в следующие группы.

1. Диабет с кетоацидозом. В этом случае нарушается клиренс хиломикрон и ЛПОНП, что приводит к повышению уровня триглицеридов и в меньшей степени холестерина в плазме, т. е. к фенотипу, характерному для гиперлипидемий IV или V типа. Ликвидация ацидоза с помощью инсулина быстро уменьшает степень гиперлипидемии и поскольку она преходящая, то не нуждается в долговременном лечении. Одной из причин гиперлипидемии при диабетическом ацидозе является снижение при недостаточности инсулина на клеточном уровне активности липопротеиновой липазы, обуславливающей клиренс триглицеридов из ЛПОНП и хиломикрон. При диабетическом ацидозе из-за чрезмерного повышения уровня СЖК в крови, образующихся в процессе липолиза триглицеридов жировой ткани, увеличивается также печеночная продукция ЛПОНП. При недостаточно компенсированном диабете концентрация СЖК всегда повышена (800–1600 мкэкв/л) и коррелирует с уровнем глюкозы в крови. Если из-за абсо-

лутной или относительной недостаточности инсулина глюкоза не поступает в клетки, то возникают эндокринные и биохимические нарушения, характерные для голодания. Триглицериды в клетках жировой ткани подвергаются липолизу, и уровень СЖК в плазме резко повышается, что обеспечивает появление альтернативного источника энергии для работающих клеток организма. Увеличение содержания СЖК может способствовать повреждению сосудов и агрегации тромбоцитов, хотя клиническое значение тенденции к тромбообразованию пока не ясно.

2. Вторая причина гиперлипидемии при диабете заключается в относительно недостаточной компенсации состояния больного. Обычно это наблюдают у тучных больных диабетом, начавшемся в зрелом возрасте. В основе гиперлипидемии этого вида лежит как дефицит инсулина на клеточном уровне с нарушением действия липопротеиновой липазы и торможением клиренса триглицеридов ЛПОНП, так и повышением продукции триглицеридов, чему способствует высокая концентрация СЖК в плазме и избыточное потребление калорий. Недавно проведенные исследования свидетельствуют также о повышении в этих случаях синтеза холестерина и его накопления в составе ЛПНП [13].

3. Третьей причиной гиперлипидемии, обусловленной в основном гиперхолестеринемией, является типичная диета с высоким содержанием жира, большим количеством насыщенных жиров и холестерина и относительно низким содержанием углеводов, которую все еще продолжают применять некоторые больные диабетом. Хотя такая диета с первых дней заболевания диабетом вызывает сдержанное отношение, тенденция к ограничению углеводов в диете и предпочтению диеты с высоким содержанием животного жира сохраняется. Это может привести к увеличению продукции и повышению уровня ЛПНП. Таким образом, биохимическая основа выраженных атеросклеротических осложнений диабета все еще недостаточно осознается.

4. Четвертой причиной гиперлипидемии у больных диабетом является независимое существование первичных наследственных нарушений липидного обмена, из которых чаще всего встречается семейная гиперхолестеринемия II типа и гиперлипидемия IV типа. Поскольку как диабет, так и семейная гиперхолестеринемия широко распространены, их сочетание у одного и того же человека не является редкостью.

Таким образом, у больных диабетом могут встречаться четыре нарушения липопротеинового обмена, при которых по-



вышается содержание в плазме хиломикронов, ЛПОНП, ЛПНП и СЖК.

## **Гипотиреоз**

Кроме диабета, наиболее частым эндокринным расстройством, сопровождающимся вторичной гиперлипидемией, является гипотиреоз. При этом состоянии может наблюдаться гиперлипидемия любого типа, но чаще всего встречается повышенное содержание холестерина в плазме (до 2500–6000 мг/л) с сопутствующим повышением уровня триглицеридов или без него, т. е. гиперлипидемия IIa и IIb типа. Реже развивается гиперлипидемия IV, III и V типа. Ее степень обнаруживает прямую корреляцию с тяжестью гипотиреоза, и как было показано в одном исследовании [14], гиперлипидемия встречается только у больных с уровнем ТТГ более 40 мкЕД/мл и содержанием Т4 менее 35 мкг/л. Гипотиреоз может также развиваться у больных с семейной гиперлипидемией, причем в этих случаях концентрация липидов в плазме повышается особенно заметно. Действительно, у молодых больных с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии и гипотиреозом содержание липидов и проявление ксантоматоза могут достигать уровня, характерного для гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.

К механизмам, определяющим гиперлипидемию при гипотиреозе, относятся торможение распада ЛПНП, снижение экскреции холестерина и желчных кислот с желчью и уменьшение активности липопротеиновой липазы. Эти эффекты намного перевешивают влияние одновременного снижения биосинтеза холестерина.

Заместительное лечение тиреоидными гормонами особенно благоприятно влияет на состояние липидного обмена. Содержание холестерина в плазме часто нормализуется через 3–6 нед после начала лечения полными заместительными дозами тироксина, причем уровень его начинает снижаться уже с первых дней лечения. Автор в своей практике с помощью обычных методов обследует всех больных с гиперлипидемией на гипотиреоз и рекомендует такой подход для того, чтобы не просмотреть заболевание, лечение которого дает обнадеживающие в плане гиперлипидемии результаты.

## **Почечные заболевания**

Гиперлипидемия при поражениях почек встречается весьма часто и может проявляться различными нарушениями обмен-

на липидов и липопротеинов. Можно выделить три категории заболевания почек, при которых у больных появляется гиперлипидемия: уремия, когда больные подвергаются лечению гемодиализом; состояние после пересадки почки, когда больные получают иммунодепрессивные препараты (кортикостероиды и азатиоприн); нефротический синдром. Для больных, подвергающихся лечению гемодиализом, характерна гипертриглицеридемия с повышением уровня ЛПОНП, т. е. гиперлипидемия IV типа. У них уменьшается скорость очищения плазмы от триглицеридов, по-видимому, из-за снижения активности липопротеиновой липазы. У больных, перенесших пересадку почки, чаще всего обнаруживается повышение уровня ЛПНП с гиперхолестеринемией, т. е. гиперлипидемия IIIа типа, но нередко наблюдается и повышение уровня ЛПОНП и триглицеридов с фенотипом IV или IIIб. Иногда после пересадки отмечается и гиперлипидемия V типа. Хотя механизм этих нарушений не выяснен, но они связаны, по-видимому, с повышением аппетита, увеличением массы тела и применением стероидов.

У больных с нефротическим синдромом часто выявляется смешанная форма гиперлипидемии с повышением уровня как холестерина, так и триглицеридов в плазме (чаще всего IIIб типа). Гиперлипидемия обнаруживает некоторую связь с гипоальбуминемией, характерной для этого синдрома. Ремиссия нефроза всегда сопровождается нормализацией липидемии.

За последнее десятилетие в связи с широким применением гемодиализа и осуществлением программ трансплантации почек, а также увеличением продолжительности жизни больных с последними стадиями почечной патологии резко увеличилось число больных с почечной гиперлипидемией. Такие больные умирают в основном от ишемической болезни сердца. Часто обнаруживается также атеросклероз сонных артерий и аортоилеофemorальный атеросклероз, что придает особое значение проблеме лечения гиперлипидемии в этих случаях. Наши предварительные наблюдения позволяют рекомендовать стандартные принципы диетического лечения больным с вторичной почечной гиперлипидемией, особенно перенесшим пересадку почки. Лекарственная терапия пока не вышла за пределы экспериментов.

## **Закупорка желчного протока**

Нарушение оттока желчи постоянно сопровождается гиперлипидемией, являющейся непременным спутником цирроза и атрезии желчных ходов, когда уровень холестерина в плазме

нередко превышает 15000 мг/л. Вследствие столь выраженной гиперлипидемии часто появляются ксантоматозные высыпания и бляшки. Менее выраженная гиперлипидемия может сопровождать и непроходимость желчных путей другой этиологии, например обструкцию общего желчного протока камнем или опухолью.

Для желчной непроходимости характерно появление липопротеинов X. Эти частицы обладают электрофоретической подвижностью  $\beta$ -липопротеинов, но отличаются от них тем, что содержат в своем составе в основном свободный холестерин и резко уменьшенное количество его эфиров. Хотя это и не определяют при обычном обследовании, но уровень фосфолипидов в плазме также значительно повышается, тогда как содержание триглицеридов увеличивается умеренно. Липопротеин X может быть охарактеризован с помощью иммунологических методов, и его выявление служит указанием на непроходимость желчных путей.

Развитие этого вида гиперлипидемии связано с нарушением выведения желчных кислот и, вероятно, холестерина с желчью. Уровень желчных кислот в сыворотке повышается, а превращение холестерина в желчные кислоты в печени тормозится. Активность фермента ЛХАТ также снижается, что, вероятно, играет роль в снижении уровня эфиров холестерина в плазме. Появляются видоизмененные частицы ЛПВП, которые под электронным микроскопом имеют дискообразную, а не сферическую форму; считается, что такое изменение формы обусловлено сниженным содержанием эфиров холестерина. Хотя для облегчения зуда, которым страдают больные, и снижения уровня липидов в плазме можно применять холестирамин, основные терапевтические усилия должны быть направлены на основную печеночную патологию или непроходимость желчных путей.

## **Алкоголь**

Частой причиной гиперлипидемий в западных странах служит чрезмерное потребление алкоголя [12]. Как будет видно из дальнейшего, существуют значительные индивидуальные колебания реакции липидов плазмы на алкоголь, причем гиперлипидемия обычно IV типа развивается всего у 10% лиц, привычных к большим дозам алкоголя. Встречается также сочетанное повышение содержания в плазме холестерина и триглицеридов (тип 116), равно как и более выраженная гипертриглицеридемия и V фенотип гиперлипидемий. Последний чаще отмечается у больных хроническим алкоголизмом в пе-

риоды высокого потребления жира, что может вызывать панкреатит.

Механизм алкогольной гиперлипидемии сложен и отчасти связан с калорийностью спирта. При приеме алкоголя во время еды степень и длительность алиментарной липемии увеличиваются, что обусловлено повышенной секрецией ЛПОНП, происходящей одновременно с гиперхиломикронемией после еды и замедляющей клиренс частиц обоего вида. Будучи принятым натощак, алкоголь повышает синтез и секрецию ЛПОНП печенью, что определяет развитие гиперлипидемии IV типа. В основе таких нарушений лежит увеличение уровня НАД•Н, образующегося при метаболизме этанола под действием алкогольдегидрогеназы, который угнетает окисление СЖК и приводит к усилению синтеза триглицеридов и ЛПОНП. Алкоголь может способствовать индукции микросомных ферментов печени, оказывая независимый стимулирующий эффект на синтез липопротеинов.

## ГИПЕРХИЛОМИКРОНЕМИЯ, ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИИ I И V ТИПОВ

### Определение

Избыточное накопление в плазме хиломикронов характерно для гиперлипидемии как I, так и V типа, что делает целесообразным их совместное рассмотрение. При гиперлипидемии I типа хиломикронемия удается наблюдать в пробах плазмы: получаемых после ночного (в течение 12–16 ч) голодания, тогда как уровень ЛПОНП остается в пределах нормы; при гиперлипидемии V типа хиломикронемия сопровождается одновременным повышением концентрации ЛПОНП. Оба фенотипа могут быть как первичным проявлением семейных расстройств, так и вторичным проявлением разнообразных состояний. Биохимический дефект при I типе обусловлен функциональной недостаточностью или отсутствием липопротеиновой липазы; при V же типе нарушение клиренса хиломикронов не коррелирует с липолитической активностью и природа дефекта остается неизвестной.

### Клинические проявления

Оба фенотипа описываемых гиперлипидемий могут встречаться в качестве первичного семейного расстройства и быть вторичными по отношению к другим состояниям (см. табл. 13–5). У детей эти нарушения чаще всего являются семейными, тогда как у взрослых наиболее частой их причи-

ной служат другие состояния. Во многих случаях, однако, различные факторы могут быть провоцирующими стимулами, усиливающими выраженность предсуществующей семейной гиперлипидемии и привлекающими к ней внимание врача. Клинические проявления гиперлипидемии I и V типов сходны и определяются гиперхиломикронемией [15– 17]. Однако возраст, в котором они появляются, различен, и в большинстве случаев тип I выявляется в детстве. Проанализировав 32 случая, Fredrickson и Levy [15] отметили, что в 22 из них диагноз был установлен в возрасте до 10 лет, причем в возрасте до 1 года – в 7 случаях. В отличие от этого диагноз гиперлипидемии V типа обычно устанавливается в возрасте после 20 лет [8], а в детстве, как правило, выраженная гиперхиломикронемия отсутствует.

Чаще всего больные обращаются к врачу по поводу болей в области живота. Они могут различаться по интенсивности и имитировать «острый живот», быть «разлитыми» или локализованными в верхней части живота и часто отдавать в спину. Нередко им сопутствует болезненность в области печени или селезенки, что более чем в 50% случаев сопровождается гепатомегалией, спленомегалией или тем и другим вместе. Боли в области живота могут заканчиваться острым панкреатитом. Из 32 больных с гиперлипидемией I типа, описанных Fredrickson и Levy, 24 предъявляли жалобы на боли в области живота, а у 12 были отмечены приступы панкреатита, который в 4 случаях явился причиной смерти. На боли в животе жалуются до 70% больных с гиперлипидемией V типа, а панкреатит выявляется у них в 50% случаев [19, 20]. Поскольку хиломикроны могут мешать химическому определению амилазы и занижать результаты соответствующих определений, при проведении этих анализов следует использовать разведенную или очищенную от хиломикронов плазму; в качестве альтернативного подхода следует определять отношение клиренса амилазы и креатинина в пробах мочи [21]. Цифры выше 0,04 подозрительны в отношении панкреатита. Механизм развития болей в животе и панкреатита при гиперхиломикронемии остается загадкой.

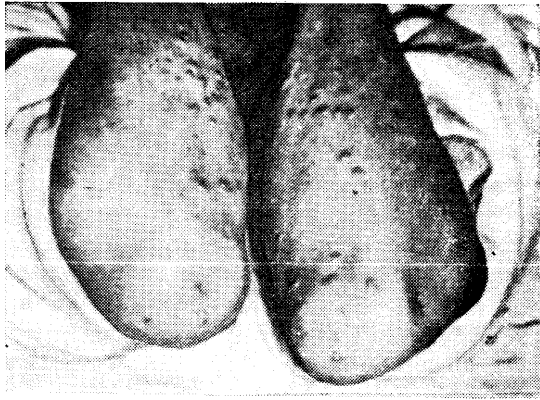


Рис. 13–5. Ксантоматозные высыпания на предплечьях у больного с гиперлипидемией V типа.

Привлекательным, но не доказанным объяснением служит растяжение капсул печени и селезенки вследствие увеличения этих органов и закупорка микрососудов поджелудочной железы агрегатами хиломикрон, что приводит к ишемии и локальному высвобождению панкреатических ферментов.

Важное значение для диагностики тяжелой гиперхиломикронемии имеют два признака – липемия сетчатки и эруптивный ксантоматоз. Ксантоматозные высыпания представляют собой желтые папулы диаметром от 1 до 5 мм, располагающиеся на эритематозном фоне. Эти высыпания не вызывают зуда и обычно появляются через несколько недель на туловище, разгибательных поверхностях предплечий, ягодицах и бедрах (рис. 13–5, 13–6). Они свидетельствуют о резко выраженной гиперхиломикронемии (уровень триглицеридов в плазме обычно превышает 40000 мг/л). После снижения степени гиперхиломикронемии с помощью терапевтических мероприятий ксантоматозные высыпания постепенно (за 4–12 нед) исчезают. При липемии сетчатки артерии и вены ее при исследовании глазного дна имеют цвет семги.

Гиперлипидемия I типа редко сопровождается гипергликемией или нарушением толерантности к глюкозе и обычно встречается у лиц с нормальной массой тела. В отличие от этого у больных с семейной гиперлипидемией V типа часто развивается гипергликемия с гиперинсулинизмом и избыточной массой тела. Хотя природа связи между этими нарушениями неясна, но доказана корреляция между степенью гипертриглицеридемии, с одной стороны, и массой тела и гипергликемией, с другой [19]. Гиперлипидемия I типа, по-видимому, не связана с увеличением

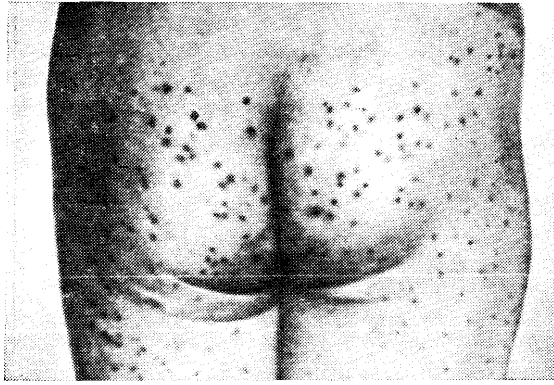


Рис. 13–6. Ксантоматозные высыпания на ягодицах у больного с гиперлипидемией V типа. частоты атеросклеротических поражений сосудов [15, 17]. У больных же с гиперлипидемией V типа определенно наблюдается ишемическая болезнь сердца.

## **Генетика**

Семейная недостаточность липопротеиновой липазы (гиперлипопротеинемия I типа) наследуется как аутосомно-рецессивный признак, по которому больные являются гомозиготными. У облигатных гетерозигот уровень липидов в плазме обычно находится в пределах нормы, но содержание липопротеиновой липазы в жировой ткани, по-видимому, снижено [22]. Выяснению способа наследования семейной гиперлипидемии V типа мешает отсутствие специфического маркера этого расстройства, и характер его передачи остается неясным. У членов семьи больного часто встречаются фенотипы гиперлипидемии как IV, так и V типа, причем их частота с возрастом увеличивается. В наиболее крупном на сегодня исследовании [19] было показано, что из 181 ближайшего родственника 32 больных с семейной гиперлипидемией V типа у 57% липидный обмен оставался в пределах нормы, у 11% развилась гиперлипидемия II типа, у 15% – IV типа и у 16% – V типа. Fallot и Glueck [20] обнаружили еще большую распространенность фенотипов IV и V среди ближайших родственников таких больных и заключили, что это расстройство наследуется по аутосомно-доминантному типу.

## **Диагностические лабораторные исследования**

В большинстве случаев диагноз гиперлипидемии I и V типов можно установить путем определения уровня холестерина и триглицеридов в плазме, взятой через 12–14 ч голодания в сочетании с визуальной оценкой хиломикронемии в

пробах плазмы, хранимых при 4°С в течение 12–18 ч. При гиперлипидемии I типа повышение уровня триглицеридов сопровождается гораздо меньшим увеличением содержания холестерина, так что соотношение триглицериды/холестерин обычно превышает 10:1 (например, уровень триглицеридов 42000 мг/л, а холестерина 3200 мг/л). После экспозиции плазмы в условиях холода в ней появляется слой хиломикрон, покрывающий прозрачный раствор, концентрация ЛПОНП в котором не увеличена. Содержание ЛПНП и ЛПВП при гиперлипидемии I типа снижено и в типичных случаях составляет 50% от нормы. Уровень липидов при гиперлипидемии V типа отражает сочетанное повышение содержания ЛПОНП и хиломикрон; поэтому соотношение триглицериды/холестерин ниже, чем при I типе и колеблется обычно от 5:1 до 8:1 (например, уровень триглицеридов 48 000 мг/л, а холестерина 7300 мг/л). Концентрация ЛПНП и ЛПВП при гиперлипидемии V типа более, чем в 2 раза снижена по сравнению с нормой, что отражает нарушение при данной патологии превращения ЛПОНП и хиломикрон в меньшие частицы. Как уже отмечалось у больных с семейной гиперлипидемией V типа часто встречается сопутствующая гипергликемия, которая редко бывает у больных с I типом этой патологии. Непременным условием диагностики гиперлипидемии I типа остается выявление очень низкого уровня (или полное отсутствие) липопротеиновой липазы в жировой ткани или плазме после внутривенного введения гепарина. В отличие от этого у больных с гиперлипидемией V типа активность печеночной и липопротеиновой липазы обычно не изменена.

## **Патологическая физиология**

Биохимический дефект при гиперлипидемии I типа заключается в нарушении синтеза, накопления или, что менее вероятно, высвобождения липопротеиновой липазы, но молекулярная природа этого дефекта остается неизвестной. Хиломикроны, выделенные из плазмы больных с гиперлипидемией I типа, не проявляют каких-либо особенностей и при инфузии здоровым людям или при воздействии липопротеиновой липазы *in vitro* метаболизируются с нормальной скоростью. Глубокие нарушения метаболизма хиломикрон у больных с I типом гиперлипидемии отчетливо иллюстрируют ключевую роль липопротеиновой липазы в нормальном обмене этих частиц. Неясно, однако, почему у таких больных накапливаются только хиломикроны, если, как полагают, липопротеиновая липаза необходима для гидролиза триглицеридов не только этих частиц, но и ЛПОНП. Этиологический фактор или факто-



ры, лежащие в основе семейной гиперлипидемии V типа, выяснены недостаточно. У большинства больных сохраняется в норме активность как липопротеиновой, так и печеночной липазы [23], что не позволяет понять причину нарушения клиренса триглицеридов, наблюдаемого при этом заболевании. У некоторых больных с гиперлипидемией V типа была обнаружена повышенная продукция ЛПОНП, что могло бы в условиях высокого потребления жира привести к перегрузке нормального липолитического механизма, в силу чего должно было бы повыситься содержание как ЛПОНП, так и хиломикроннов. Одновременное нарушение катаболизма этих частиц лежит в основе снижения уровня ЛПНП и ЛПВП. У одного больного с гиперлипидемией V типа недавно была обнаружена недостаточность апо-С-II, являющегося активатором липопротеиновой липазы [24], что свидетельствует о разнообразии возможных патофизиологических механизмов, определяющих данный фенотип.

## **Лечение**

Как при I, так и V типе гиперлипидемии, если удастся выявить легко устранимую причину, важно исключить ее действие (см. табл. 13–5). Следует определить также уровень липидов в плазме у ближайших родственников больного, что имеет значение как для верификации семейного характера расстройства, так и для выявления других членов семьи с гиперлипидемией. Лечение гиперлипидемии I и V типа направлено прежде всего на снижение или ликвидацию гиперхиломикронемии с тем, чтобы предотвратить приступы болей в области живота и развитие панкреатита. Коррекция гиперхиломикронемии достигается путем снижения содержания жира в диете (см. раздел, посвященный лечению).. Лекарственная терапия не должна применяться при гиперлипидемии I типа, а что касается V типа, то, согласно нашему опыту, она не оказывает действия.

## **СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ**

### **Определение**

Это состояние (синонимы: семейная ксантоматозная гиперхолестеринемия, липопротеинемия IIa и IIб типа, гипер-бета-липопротеинемия) характеризуется увеличением содер-

жания ЛПНП, или  $\beta$ -липопротеинов, которые служат главными носителями холестерина и его эфиров в плазме. Следовательно, концентрация холестерина в плазме всегда в той или иной степени повышена, тогда как уровень триглицеридов обычно остается в пределах нормы или даже снижается (тип IIa), но в отдельных случаях может и повышаться (тип IIb). Причина гиперхолестеринемии связана с дефицитом клеточных рецепторов ЛПНП, что приводит к нарушению процесса элиминации ЛПНП из плазмы. Для семейной гиперхолестеринемии больше, чем для всех других видов гиперлипидемии, характерны клинические признаки преждевременного развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, а также появление бугорчатых ксантом на коже и сухожилиях [17].

### **Клинические проявления**

Семейная гиперхолестеринемия встречается в любом возрасте и у лиц обоего пола. В некоторых случаях ее удастся диагностировать во внутриутробном периоде [25], если речь идет о гомозиготах, или путем анализа проб крови пуповины у многих гетерозигот. Основным клиническим проявлением этого состояния являются ксантоматозные отложения на коже и сухожилиях и резкое ускорение развития атеросклероза. У многих больных ишемическая болезнь сердца появляется в возрасте до 40 лет, а у гомозигот — даже в детстве.



Рис. 13–7. Ксантелазма у больного с семейной гиперхолестеринемией.

Ксантоматозные поражения, по всей вероятности, служат проявлением инфильтрации кожи и сухожилий ЛПНП с высоким содержанием холестерина и его эфиров. Эти узелковые бо-

гатые липидами отложения вызывают легкую воспалительную реакцию тканей и сопровождаются накоплением коллагена.

Чаще всего ксантомы появляются на верхних и нижних веках, имеют вид желтоватых плоских образований, называемых ксантелазмой (рис. 13-7). Ксантомы часто поражают сухожилия разгибателей пальцев рук (рис. 13-8, 13-9), а также сухожилия, прикрепляющиеся к отростку локтевой кости и надколеннику и сухожилие пяточной кости (рис. 13-10). Утолщение и уз-

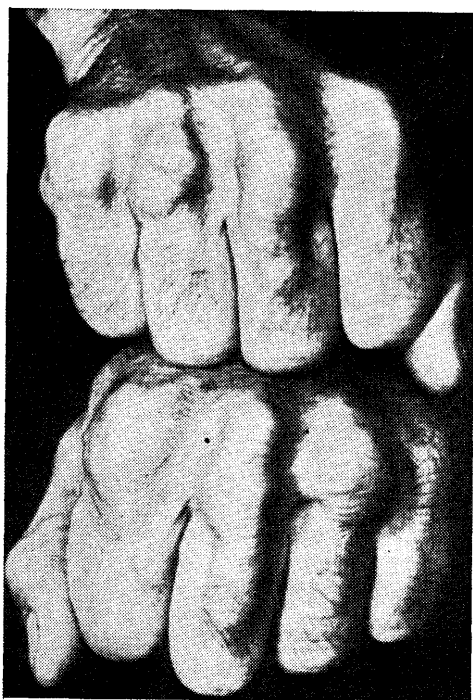


Рис. 13-8. Ксантомы на сухожилиях при семейной гиперхолестеринемии.

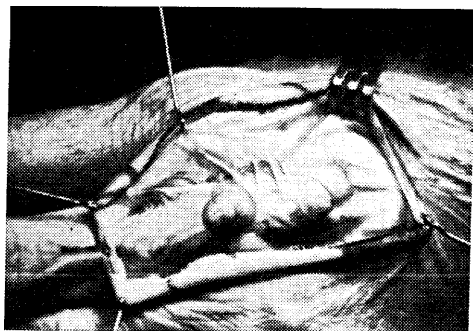


Рис. 13-9. Вид сухожильных ксантом перед их удалением у больного с семейной гиперхолестеринемией.

ловатость сухожилий можно обнаружить при пальпаторном обследовании. В пораженных сухожилиях пяточной кости иногда появляются боли или болезненность при надавливании, обусловленные их воспалением.

Появление и выраженность ксантом непосредственно связаны с продолжительностью и интенсивностью гиперхолестеринемии. У гомозигот ксантомы встречаются уже в ранние периоды жизни и даже в момент родов, тогда как у гетерозигот пальпируемые ксантомы развиваются гораздо позднее: в возрасте 30, 40 и 50 лет. При выраженной гиперхолестеринемии появляются бугорчатые и плоские ксантомы (узелковые или уплощенные желтоватые образования на коже). Они могут локализоваться на ладонных поверхностях кистей, веках, ягодицах, вокруг сухожилий коленного сустава и пяточного сухожилия. Еще одним внешним проявлением тяжелой семейной гиперхолестеринемии может быть роговичная дуга, развивающаяся в возрасте до 35 лет, но у многих больных этот признак отсутствует. В большинстве случаев, однако, отмечается длительный латентный период, когда, кроме гиперхолестеринемии, заболевание клинически ничем не проявляется.

Другим важным клиническим проявлением служит тяжелая и ранняя ишемическая болезнь сердца (ИБС). Гомозиготы при уровне холестерина в плазме от 6000 до 10000 мг/л обычно умирают от ИБС, не прожив и 20 лет. У гетерозигот ИБС часто развивается в возрасте до 40 лет. Женщины с семейной гиперхолестеринемией обычно утрачивают свойственные им в период сохранения менструальной функции преимущества перед мужчинами в отношении развития ИБС.

При семейной гиперхолестеринемии часто наблюдаются и другие проявления атеросклероза, такие, как инсульт и поражение периферических сосудов. У гомозигот, а в тяжелых случаях и у гетерозигот, нередко появляются ксантоматозные поражения аортального и митрального клапанов [17]. В таких случаях могут развиваться стеноз аорты и недостаточность митрального клапана.

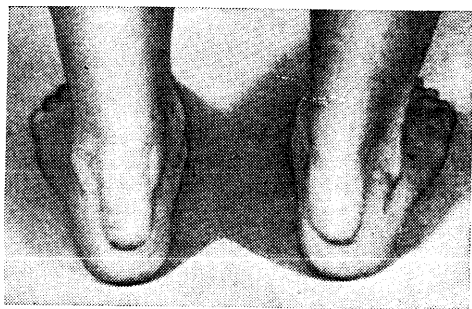


Рис. 13-10. Ксантомы ахиллова сухожилия у больного с семейной гиперхолестеринемией.

Эта форма гиперлипидемии не связана с ожирением, но если оно имеется, то может обуславливать одновременно легкую гипертриглицеридемию 116 фенотипа.

## **Диагностические лабораторные исследования**

Необходимо подчеркнуть, что у многих больных с гиперхолестеринемией вследствие повышения уровня ЛПНП в плазме четко определяемые генетические нарушения отсутствуют, а гиперхолестеринемия обуславливается диетическими или иными вторичными факторами. Как правило, уровень холестерина в плазме при этом ниже, чем при тяжелых генетических дефектах, хотя при гипотиреозе и поражениях почек может встречаться выраженная гиперхолестеринемия. При семейной гиперхолестеринемии среди членов семьи больного можно найти лиц с ИБС, ксантоматозом и/или только гиперхолестеринемией. Содержание холестерина в плазме колеблется от 2200 до 8000 мг/л и более у взрослых и от 2000 до 8000 мг/л у детей и коррелирует с концентрацией ЛПНП.

Плазма обычно прозрачна на вид, а содержание триглицеридов в ней находится в пределах нормы или даже снижено (тип IIa). У некоторых больных могут быть дополнительные нарушения обмена липопротеидов, при которых повышение уровня как ЛПОНП, так и ЛПНП, проявляется гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией (обычно ниже 3000 мг/л). Фенотипы IIa и IIb могут встречаться также у больных с комбинированной формой семейной гиперлипидемии [26]. При этом расстройстве у разных членов одной семьи выявляются фенотипы IIa IIb или IV.

Исходя из уровня холестерина в плазме и клинических признаков, семейную гиперхолестеринемию можно подразделить на лёгкую гетерозиготную (2200–2700 мг/л), тяжёлую гетерозиготную (2700–6000 мг/л) и гомозиготную (более 6000 мг/л) формы. Как и при других видах гиперлипидемии, диагностике семейной гиперхолестеринемии не помогает применение электрофореза липопротеинов, хотя количественное определение уровня ЛПНП с помощью осаждения гепарин-марганцем или центрифугирования может иметь диагностическое значение.

## **Патологическая физиология**

Большой шаг вперед в понимании природы семейной гиперхолестеринемии был сделан в связи с открытием физиологического клеточного рецептора, облегчающего поглощение

ЛПНП из плазмы. Такие рецепторы вначале были найдены на зрелых фибробластах биоптатов кожи больных, гомо- или гетерозиготных по гену семейной гиперхолестеринемии, а затем было показано их присутствие и на клетках белой крови – моноцитах и лимфоцитах. У гетерозигот отмечается дефицит этих рецепторов, а у гомозигот они практически отсутствуют [17]. Поглощаемые периферическими клетками ЛПНП плазмы служат физиологическим источником холестерина клеточных мембран. Процесс поглощения ЛПНП из плазмы включает ряд этапов, к которым относится образование внутриклеточных лизосомных частиц, где молекулы ЛПНП подвергаются частичному перевариванию (см. рис. 13–3). Нагрузка клетки свободным холестерином и его эфирами имеет для нее важные последствия, в том числе подавление биосинтеза холестерина и накопление в клетке эфиров холестерина. Последние образуются из свободного холестерина и остатков холестериновых эфиров, привносимых молекулами ЛПНП. Помимо этого, доказано торможение биосинтеза холестерина под действием ОМГ-СоА-редуктазы по механизму обратной связи. Дополнительным эффектом поглощения ЛПНП клеткой является снижение синтеза рецепторов ЛПНП, в силу чего уменьшается ее способность к дальнейшему захвату ЛПНП [27].

С патофизиологической точки зрения, препятствие для поглощения клетками организма ЛПНП плазмы приводит к ряду последствий, ближайшим из которых является повышение уровня ЛПНП в плазме. У большинства лиц существует и второй путь поглощения ЛПНП из плазмы: «ассенизационный» [27], который приводит к накоплению больших количеств холестерина в стенках артерий (атеросклеротические поражения) и других тканях (ксантоматозные отложения).

У больных с семейной гиперхолестеринемией катаболизм молекул ЛПНП в плазме обычно снижен. Кроме того, у них увеличено общее содержание холестерина в плазме и тканях. Общая скорость биосинтеза холестерина может увеличиваться и незначительно, но все же она несоответственно высока для данного уровня холестерина в сыворотке. Биосинтез ЛПНП может быть увеличен. У некоторых больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии нарушено также превращение холестерина в желчные кислоты и снижено содержание последних в кале.

## **Генетика**

Семейная гиперхолестеринемия наследуется как аутосомно-доминантный признак. Поскольку это нарушение в своей

гетерозиготной форме редко приводит к смерти до детородного возраста, оно передается из поколения в поколение, что легко объясняет длительную родословную описываемого заболевания. Семейную-гиперхолестеринемию следует тщательно дифференцировать от комбинированной семейной гиперлипидемии и гиперхолестеринемии, вторичной по отношению к факторам окружающей среды и диеты, а также от других форм вторичной гиперхолестеринемии. Гомозиготную форму можно диагностировать *in utero*, исследуя рецепторы ЛПНП на культивируемых клетках, полученных из амниотической жидкости [25], а также у детей и взрослых с помощью аналогичных исследований биоптатов и фибробластов кожи [17]. Однако в большинстве случаев можно обойтись и без этих исследований: диагноз устанавливается на основании клинических и обычных лабораторных признаков. Точная характеристика степени недостаточности рецепторов ЛПНП желательна только у гомозигот. В Северной Америке частота гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии составляет примерно 1 на 500, а более редкой гомозиготной формы – 1 на 1 000 000.

## Лечение

В силу резко выраженного предрасположения к ИБС лица, страдающие семейной гиперхолестеринемией, должны подвергаться интенсивной терапии, направленной на снижение концентрации ЛПНП и холестерина в плазме. На ответственности врача лежит выявление других пораженных членов семьи. Лечение всех больных должно начинаться с диеты, содержащей мало холестерина и жира. Наиболее благоприятная реакция на диету отмечается при уровне холестерина в плазме ниже 3000 мг/л. Однако при концентрации его 3500 мг/л или более почти всегда возникает необходимость в сочетании диетотерапии с применением фармакологических средств.

Наиболее широко применяемыми для начального лечения лекарственными средствами являются смолы, связывающие желчные кислоты, холестирамин (квестран) и колестипол (колестид). К другим фармакологическим средствам относятся никотиновая кислота и новый препарат лорелко. При одновременном повышении уровня триглицеридов полезным может оказаться сочетание смол, связывающих желчные кислоты, с клофибрейтом. Сочетание таких смол с никотиновой кислотой остается наиболее эффективным терапевтическим подходом, позволяющим добиться максимального снижения уровня липидов в плазме.

Диетотерапия может снижать содержание холестерина в плазме на 10–25%. При фармакотерапии уровень холестерина дополнительно снижается на 20–30%. Таким образом, у больного, у которого концентрация холестерина в плазме составляет 3500 мг/л, а содержание триглицеридов находится в пределах нормы, соответствующая диета и лекарственная терапия вполне могут снизить уровень холестерина до 2500 мг/л. Лечение редких случаев гомозиготной семейной гиперхолестеринемии как с помощью диеты, так и с помощью лекарственных средств почти никогда не позволяет добиться оптимального снижения уровня холестерина. Наиболее эффективным современным средством лечения является плазмаферез, повторяемый каждые 2 нед.

## ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ IV ТИПА

### Определение

Гиперлипидемия IV типа, называемая также гиперпребеталипопротеинемией, характеризуется повышенной концентрацией в плазме ЛПОНП без одновременной хиломикронемии или повышения уровня ЛПНП. Эта патология может быть вторичной по отношению к ряду состояний или обуславливаться первичным семейным нарушением. При определении натошак в плазме, как правило, обнаруживаются высокий уровень триглицеридов, превышающий 1400 мг/л (обычно выше 2000 мг./л), но не достигающий 12000 мг/л, без хиломикронемии. Содержание холестерина находится в пределах нормы или незначительно увеличено.

### Клинические проявления

Клинические проявления гиперлипидемии IV типа широко варьируют. Это нарушение может быть первичным, но чаще оно вторично [28]. Большинство больных не предъявляют никаких жалоб, и патология часто обнаруживается при случайном лабораторном обследовании. Ксантомы встречаются редко, как и ксантелазмы. Их присутствие у больных, у которых повышено содержание триглицеридов в плазме, более характерно для фенотипа 116. Частым осложнением гиперлипидемии IV типа у больных в возрасте старше 45 лет являются поражения сосудов, особенно ИБС. Поражение периферических сосудов встречается реже. Роль гиперлипидемии IV типа в качестве фактора риска ИБС подтверждается результатами



обследования 500 лиц, перенесших инфаркт миокарда [29], среди которых данный фенотип встречался в 15% случаев. У всех больных с гиперлипидемией IV типа необходимо думать о его вторичности и искать соответствующую причину. К наиболее распространенным состояниям, обуславливающим гиперлипидемию IV типа, относятся ожирение, хроническая почечная недостаточность или нефротический синдром, сахарный диабет, гипотиреоз, а также хронический алкоголизм. Следует подчеркнуть, что большинство лиц с гиперлипидемией IV типа обычно имеют избыточную массу тела. Ожирение встречается редко, только в семьях с эндогенной наследственной гипертриглицеридемией, где этот фенотип отмечается у детей и худых лиц. Определенную роль в развитии гиперлипидемии IV типа играет, по-видимому, также применение пероральных контрацептивов и диуретиков тиазидового ряда.

## **Генетика**

Фенотип гиперлипидемии IV типа может встречаться не только как вторичное проявление определенных состояний, но и как эндогенная семейная триглицеридемия, а также при комбинированной семейной гиперлипидемии. Эти две группы различаются по уровню липидов в плазме ближайших родственников [26]. При первом состоянии пробанд принадлежит к семье, все пораженные члены которой имеют изолированную гипертриглицеридемию с увеличением содержания ЛПОНП в плазме. При комбинированной же семейной гиперлипидемии у родственников больного встречаются различные нарушения: изолированная гиперхолестеринемия (IIa), гипертриглицеридемия (IV или V) или то и другое вместе (IIb) [26]. Оба состояния наследуются, по-видимому, как аутосомно-доминантный признак, который нередко обнаруживает пенетрантность в первые два десятилетия жизни. Хотя и реже, но фенотип гиперлипидемии IV типа может наблюдаться у ближайших родственников больных, страдающих гиперлипидемией III или V типа.

## **Диагностические лабораторные исследования**

Отличительным признаком гиперлипидемии IV типа служит повышенное содержание эндогенно синтезированных ЛПОНП в плазме. Диагностические критерии при этом состоянии не абсолютны и зависят от расовой принадлежности, возраста, пола и диеты больного, а также от возможности использования существующих способов определения липидов. Существенное диагностическое значение для жителей Северной Америки

в возрасте старше 45 лет имеет сочетание у них уровня холестерина ниже 2400 мг/л с уровнем триглицеридов выше 2000 мг/л в отсутствие хиломикронов. Все, что требуется для диагностики гиперлипидемии IV типа, это мутная на вид плазма, не содержащая хиломикронов, повышенное содержание триглицеридов и незначительное повышение уровня холестерина. При лабораторном исследовании у больных с IV типом гиперлипидемии часто выявляют повышенный уровень мочевой кислоты, гипергликемию и нарушение толерантности к глюкозе.

## **Патологическая физиология**

Накопление эндогенно синтезированных ЛПОНП может определяться повышенным их синтезом в условиях перегрузки механизма удаления из плазмы или альтернативно нарушением их клиренса при неизменной скорости синтеза. Иногда обе причины могут присутствовать одновременно. Вторичные формы гипертриглицеридемии, особенно связанные с ожирением и гиперинсулинизмом, избыточным потреблением алкоголя и применением пероральных контрацептивов, характеризуются повышенным синтезом ЛПОНП, что играет, по-видимому, главную роль в развитии IV фенотипа. В отличие от этого при ожирении и недостаточной компенсации инсулинозависимого диабета может усиливаться синтез и торможение распада ЛПОНП. Основным механизмом накопления ЛПОНП при семейных гипертриглицеридемиях выяснен недостаточно, но может включать повышение их синтеза. Для объяснения липидных нарушений у больных с эндогенной семейной гипертриглицеридемией привлекается гипотеза о повышении синтеза ЛПОНП и триглицеридов в печени в силу повышения ее чувствительности к инсулину [30].

## **Лечение**

Частая связь гиперлипидемии IV типа с ожирением, сахарным диабетом взрослых и чрезмерным потреблением алкоголя диктует необходимость коррекции этих состояний у всех больных. Таким образом, следует всячески стремиться к достижению идеальной массы тела и ограничению потребления алкоголя; у больного с избыточной массой тела важно ограничить калорийность диеты. У всех больных с гиперлипидемией IV типа следует исключить, если это возможно по медицинским показателям, применение эстрогенов. Как будет отмечено далее, следует стремиться к единому диетическому подходу при лечении гиперлипидемий: соблюдать низкохолес-

стериновую (100 мг) диету, содержание жира в которой снижено до 20% от общего калоража; особенно необходимо ограничить потребление насыщенных жиров.

Лекарственное лечение гиперлипидемии IV типа следует проводить у больных, у которых с помощью адекватных попыток использования диетотерапии (6–8 мес) наряду с коррекцией вторичных факторов не удается снизить уровень ЛПОНП в плазме. Однако и в этих случаях лекарственную терапию нужно рассматривать как дополнение, а не как замену диетотерапии. Наиболее широко применяющимся и легче переносимым препаратом при гиперлипидемии IV типа остается клофибрейт (атромид-S) в дозе 1 г 2 раза в день (см. раздел «Фармакотерапия»). Клофибрейт эффективно снижает уровень триглицеридов и ЛПОНП у большинства больных и хорошо переносится ими. Однако в некоторых случаях снижение содержания ЛПОНП не сопровождается снижением уровня общего холестерина, который может даже повыситься [31]. Этот парадоксальный эффект относят за счет ускоренного превращения ЛПОНП в ЛПНП и незначительного повышения уровня ЛПВП; иногда отмечается переход фенотипа **IV** в фенотип **IIa**. Резкое ограничение потребления холестерина и насыщенных жиров с продуктами питания часто приводит к коррекции этих нарушений, но если этого не происходит, то следует серьезно подумать либо об отмене клофибрейта, либо о добавлении других средств, эффективных при гиперлипидемии **IIa** типа. Никотиновая кислота, вероятно, снижает уровень триглицеридов ЛПОНП эффективнее, чем клофибрейт, и редко вызывает парадоксальное повышение содержания ЛПНП. Однако побочные эффекты при применении никотиновой кислоты встречаются чаще, и больные отрицательно относятся к этому виду лечения. Вещества, связывающие желчные кислоты (холестирамин и колесипол), а также недавно появившийся пробукол (лорелко) не нашли применения при лечении гиперлипидемии IV типа.

## ПЕРВИЧНАЯ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ III ТИПА

### Определение

Гиперлипопротеинемия III типа, называемая также широкой или плавающей  $\beta$ - или дисбеталипопротеинемией, представляет собой относительно редкое заболевание, характеризующееся необычными ЛПОНП и ЛПНП ( $d = 1,006–1,019$ ) с

чрезмерно высоким отношением холестерина к триглицеридам и  $\beta$ -подвижностью при электрофорезе. Эти частицы содержат также больше апо-Е, чем обычные ЛПОНП, имеющие ту же плотность. Уровень липидов в плазме широко варьирует, но обычно содержание холестерина не выходит за пределы 3000–6000 мг/л, а триглицеридов – 4000–8000 мг/л.

Клинически у больных с гиперлипидемией III типа часто отмечают плоские бугорчатые ксантомы; у них чаще встречается как ИБС, так и поражение периферических сосудов.

## Клинические проявления

Гиперлипидемия III типа была впервые распознана Goifman и соавт. [32] и названа ими бугорчатой ксантомой около 25 лет назад. Хотя признаки этого состояния широко варьируют, некоторые из них почти наверняка указывают на гиперлипидемию III типа [33]. Наиболее характерны и часто встречаются ксантомы ладонных складок обеих рук: от желто-оранжевого их окрашивания до более выпуклых образований. В более тяжелых случаях образуются бугорчатые ксантомные разрастания на ладонной поверхности и пальцах (рис. 13–11).

Для гиперлипидемии III типа характерен также бугорчато-сыпезобразный ксантоматоз, представляющий собой эритематозные узелковые выпуклые образования диаметром 0,5 см и более, часто сливающиеся в более крупные разрастания (рис. 13–12). Они встречаются обычно на участках тела, испытывающих давление, и особенно заметны на разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов, а также на ягодицах. Среди больных, обследованных Morganroth и соавт. [34], бугорчатые ксантомы имелись в 51% случаев, тогда как в других группах больных их частота варьировала от 35 до 100%. Ксантелазмы и роговичные дуги встречаются редко, но сухожильные ксантомы обнаруживаются почти у 10% больных с гиперлипидемией III типа. Среди таких больных отмечается повышенная частота ранней ИБС и



Рис. 13–11. Бугорчатые ладонные ксантомы у больного с гиперлипидемией III типа. поражений периферических сосудов; по данным большинства исследований, эти осложнения наблюдаются у 20–40% больных [33]. Вероятность развития осложнений у больных с бугорчатыми ксантомами выше, чем у больных с менее выраженными кожными проявлениями.

До настоящего времени описано менее 10 случаев гиперлипидемии III типа у больных в возрасте до 20 лет, причем в этих случаях часто встречался гипотиреоз. Данный фенотип у более взрослых больных также нередко связан с ожирением, гипотиреозом, сахарным диабетом или другими типами семейных гиперлипидемий. Из сопутствующих состояний ожирение по частоте намного опережает другие и встречается почти в 75% случаев. Однако пока отсутствуют убедительные данные о возможности вторичного развития соответствующего фенотипа у людей с ожирением или гипотиреозом, у которых отсутствовал бы генотип гиперлипидемии III типа. Тщательное обследование членов семьи любого больного с гиперлипидемией III типа в высшей степени желательно и должно составлять неременную часть клинического подхода. Фенотип гиперлипидемии III типа проявляется у мужчин чаще, чем у женщин, и по данным большинства исследований, мужчины составляют 60–80% всех больных. Истинная распространенность соответствующего фенотипа неизвестна, но считают, что он встречается у 0,01–0,04% населения.

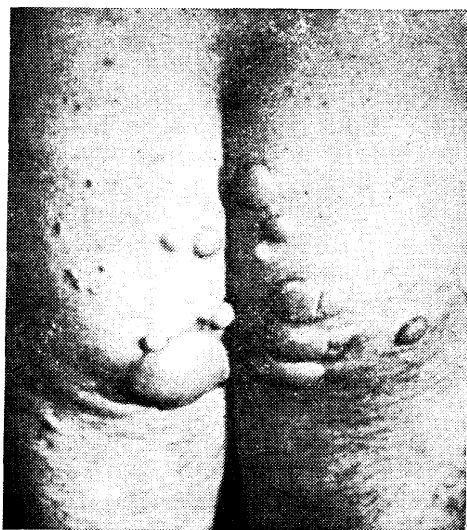


Рис. 13–12. Бугорчато-сыпеобразные ксантомы на ягодицах у больного с гиперлипидемией III типа. Заболевание регрессировало под влиянием лечения.

## Генетика

До самого последнего времени выяснению способа наследования гиперлипидемии III типа препятствовало отсутствие специфического маркера. В трех независимых исследованиях, в которых диагноз основывался на присутствии  $\beta$ -мигрирующих ЛПОНП и отношении холестерина ЛПОНП к триглицеридам плазмы более 0,3, был сделан вывод об аутомно-доминантном наследовании данного расстройства [34–36].

Однако результаты недавно проведенного Utermann и соавт. исследования [37], в котором специфический диагноз основывался на отсутствии апо-Е-III, определяемого с помощью изоэлектрической фокусировки, убедительно свидетельствуют в пользу аутомно-рецессивного способа наследования. Utermann и соавт. показали также, что частота гомозигот по гиперлипидемии III типа весьма высока (1% от общего населения). Кажущаяся доминантная наследуемость, наблюдавшаяся в ранних исследованиях, объясняется высокой частотой гена данного заболевания: этот феномен получил название псевдоминантности. У большинства лиц с дефицитом апо-Е-III гиперлипидемия отсутствует, но у них нарушено отношение холестерина ЛПОНП к триглицеридам.

## Диагностические лабораторные исследования

В настоящее время не существует теста, который мог бы считаться специфическим по отношению к гиперлипидемии III типа. Уровень липидов в плазме у больных с соответствующим фенотипом широко варьирует, но часто содержание холестерина находится в пределах 3000–6000 мг/л, а триглицеридов – 4000–8000 мг/л. Однако сами по себе эти параметры не играют решающей роли в отношении диагноза, поскольку аналогичные цифры могут быть у больных с гиперлипидемией IIб типа. Пока методом выбора для диагностики гиперлипидемии III типа является определение отношения холестерина ЛПОНП к общей концентрации триглицеридов в плазме [38]. Если это отношение превышает 0,3, диагноз можно считать установленным, если 0,25–0,3 – весьма вероятным. Такой подход оказывается надежным при концентрации триглицеридов в плазме от 1500 до 10000 мг/л, тогда как при более высоких концентрациях можно получить ложно заниженное отношение из-за принятия в расчет хиломикронов. Более старым и менее надежным диагностическим критерием является обнаружение полосы в  $\beta$ -области при электрофорезе изолированных ЛПОНП в агарозном геле. Однако

присутствие в составе ЛПОНП таких медленно передвигающихся частиц неспецифично для гиперлипидемии III типа и может наблюдаться у больных с фенотипом IV типа. Недавно было показано, что простым и специфичным методом диагностики является радио-иммунологическое определение содержания апо-Е в цельной плазме; однако в настоящее время этот метод доступен лишь небольшому числу научно-исследовательских лабораторий. При обследовании больных с надежно установленной гиперлипидемией III типа оказалось, что диагностическое значение имеет уровень апо-Е в плазме, превышающий 400 мг/л, причем замораживание проб плазмы не влияет на результаты исследования [39]. Еще более специфичный метод, требующий разделения изоформ апо-Е с помощью изоэлектрической фокусировки, предложен Utermann и соавт. [37]. С помощью этого метода было обнаружено практически полное отсутствие у больных с гиперлипидемией III типа одного из белков, получивших название апо-Е-III. Поскольку апо-Е-III может служить маркером первичного продукта гена, такие определения создают большую, чем все предыдущие методы, возможность выявления членов семьи носителей генотипа III типа, но не имеющих гиперлипидемии и ее клинических симптомов.

## **Патологическая физиология**

Гиперлипопротеинемия III типа наверняка представляет собой врожденное нарушение обмена, на фенотипическое выражение которого влияют такие факторы, как ожирение, гипотиреоз или сопутствующие формы семейной гиперлипидемии. Хотя отсутствие апо-Е-III является, по-видимому, полезным специфическим маркером генотипа гиперлипидемии III типа, механизм (или механизмы), с помощью которого этот дефект у незначительного числа лиц обуславливает характерную и значительную гиперлипидемию, неизвестен. Действительно, неясно, связана гиперлипидемия III типа с нарушением печеночной элиминации ЛПОНП и хиломикронных остатков из плазмы или с чрезмерной продукцией ЛПОНП и ЛПНП, превышающей возможности нормальных механизмов их элиминации. Этот вопрос остается нерешенным. Липопротеиновые нарушения у человека с гиперлипидемией III типа напоминают возникающие у кроликов или обезьян, полу чающих с пищей большие количества холестерина. В обоих случаях в апо-Е области накапливаются необычные липопротеины с чрезмерно высоким отношением свободного холестерина к фосфолипидам. Избыток свободного холестерина, по-видимому, легко пере-

носятся на клеточные мембраны и может способствовать атерогенезу [40].

## Лечение

Гиперлипидемия III типа прекрасно поддается лечению. Как и при других формах гиперлипидемии, необходимо исключить вторичные причины, если удалось обнаружить сосуществующие заболевания. Так, всем больным нужно проводить соответствующие исследования для выявления избыточной массы тела, гипотиреоза, сахарного диабета, сопутствующей формы семейной гиперлипидемии и чрезмерного потребления алкоголя. В высшей степени показано ограничение калорийности питания для достижения идеальной массы тела у тучных больных, что само по себе оказалось эффективным в отношении нормализации уровня липидов у 25 из 39 больных, наблюдавшихся Morganroth и соавт. [34]. Мы являемся сторонниками унифицированного подхода к диетотерапии гиперлипидемии и рекомендуем диету с низким содержанием (20%) жира и холестерина (100 мг) наряду с ограничением калорийности питания для достижения идеальной массы тела.

У больных, которые недостаточно реагируют на диетотерапию, успеха обычно удается добиться с помощью лекарственных средств. Клофибрейт (средство выбора) приводит к быстрому снижению уровня в плазме как холестерина, так и триглицеридов (рис. 13–13). Никотиновая кислота столь же эффективна, но обычно хуже переносится больными. Вещества, связывающие желчные кислоты, при гиперлипидемии III типа противопоказаны и могут даже усиливать имеющиеся нарушения. При наблюдении за 6 больными с гиперлипидемией III типа недавно был обнаружен положительный лечебный эффект от применения экзогенных эстрогенов, а именно этинилэстрадиола в дозе 1 мкг/кг в сутки [41]. Хотя этот парадоксальный эффект эстрогенов отчасти может объяснить более высокую распространенность фенотипа гиперлипидемии III типа среди мужчин, но такой способ лечения вряд ли можно рекомендовать для широкого применения;



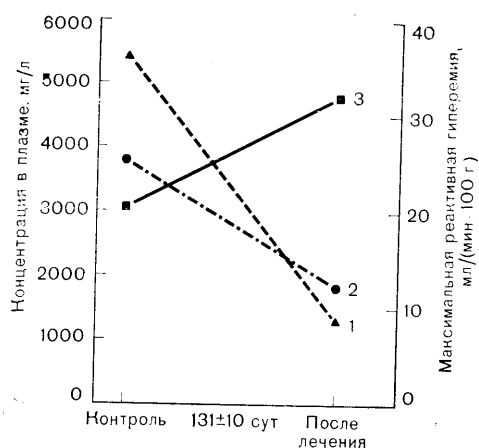


Рис. 13–13. Влияние изокалорийной диеты, включающей менее 300 мг холестерина в сочетании с клофибрейтом (2 г в день) на содержание триглицеридов (1) и холестерина (2) в плазме, а также на максимальную реактивную гиперемию (3) у больных с гиперлипопротеинемией III типа (по данным Zeiss et al. [42]). его следует прибегать лишь для отдельных женщин, у которых диетотерапия оказывается безуспешной, а прием клофибрейта или никотиновой кислоты по каким-либо причинам невозможен» Обычно наблюдается очень четкая реакция на диету- и лекарственную терапию, в результате чего менее чем через год происходит быстрая регрессия ксантом (см. рис. 13–11 и 13–12). Было отмечено также значительное ослабление симптомов стенокардии и перемежающейся хромоты, что указывает на возможность параллельной регрессии ксантом и соответствующих образований в стенках артерий. Объективные признаки таких изменений были зарегистрированы Zeiss и соавт. [42] (см. рис. 13–13). Они обнаружили 55% повышение максимального кровотока после адекватного лечения 6 больных с гиперлипидемией III типа. Прекрасный терапевтический эффект оправдывает интенсивные усилия по выявлению и лечению этого необычного расстройства.

## ПРОЧИЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ

## АБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ И ГИПОБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ

### Определение

Абеталипопротеинемия представляет собой врожденное отсутствие, апопротеина В. необходимого для образования ЛПНП и хиломикрон [43]. У больных с этой патологией отмечается крайне низкий уровень как общего холестерина (200–300 мг/л), так и триглицеридов (50–100 мг/л) в плазме. Это состояние можно заподозрить и диагностировать уже на ранних этапах жизни даже по результатам исследования крови из сосудов пуповины.

## **Клинические проявления**

Клинически у больных с абеталипопротеинемией с самого рождения отмечается стеаторея, так как у них отсутствует способность всасывать жир, поступающий с пищей. Одновременно нарушается всасывание, жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и холестерина. Полученные при биопсии клетки слизистой оболочка кишечника оказываются переполненными капельками жира.

Абета- и гипобеталипопротеинемия располагаются на одном конце кривой распределения апопротеина В среди населения, тогда как противоположный конец этой кривой занимает семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Если абеталипопротеинемия представляет собой патологию, то гипобеталипопротеинемия — это доброкачественное состояние, способствующее долголетию, поскольку больные и их родственники редко страдают атеросклерозом, особенно ИБС. При гипобеталипопротеинемии всасывание не нарушено и отсутствуют другие проявления абеталипопротеинемии. Гипобеталипопротеинемия наследуется как аутосомно-доминантный признак и нередко встречается в гетерозиготной форме. Соответствующий диагноз нужно ставить в том случае, если уровень общего холестерина плазмы не достигает 1000 мг/л, а холестерина ЛПНП — 500 мг/л. Содержание триглицеридов в плазме составляет менее 500 мг/л. Это состояние не требует лечения; разве только не желательны браки между лицами с гетерозиготной гипобеталипопротеинемией, поскольку у гомозиготного потомка могут проявиться клинические признаки абеталипопротеинемии.

Из-за нарушения всасывания жирорастворимых витаминов у лиц с абеталипопротеинемией в молодом возрасте может развиваться недостаточность витаминов А и К, а также авитаминоз Е. Это обусловлено, во-первых, нарушением всасывания витамина Е, как и всех других жирорастворимых витаминов, а, во-вторых, резким нарушением транспорта витамина Е в плазме, так как его основной переносчик — ЛПНП — во-

обще отсутствует. Именно поэтому авитаминоз Е у человека может особенно наглядно проявляться при абеталипопротеинемии.

В течение первых 10 лет жизни единственным проявлением заболевания служит обычно стеаторея; затем исподволь нарастают неврологические нарушения, которые в конце концов приводят к тяжелой инвалидности. Вначале нарушается нервная проводимость; исчезают глубокие сухожильные рефлексы и появляется легкое нарушение чувствительности. Затем страдают белое вещество мозга, мозжечка и периферические нервы. Появляются резко выраженная атаксия, моторные и сенсорные нарушения.

Третьей системой, обуславливающей клиническую симптоматику, является сетчатка. Вначале появляется «куриная слепота» а позднее и глубокая дегенерация сетчатки, клинически проявляющаяся пигментным ретинитом. Дело кончается тяжелым нарушением зрения.

Измененное соотношение липопротеинов в плазме сказывается и на эритроцитах, и в мазке периферической крови обнаруживается большое число акантоцитов, образующихся вследствие сдвига отношения холестерина/фосфолипиды. Однако у таких больных анемия из-за нарушения мембран эритроцитов не развивается. Акантоциты, будучи помещены в нормальную плазму, быстро восстанавливают обычную форму эритроцитов.

Медленно и постепенно болезнь приводит к смерти из-за тяжелых неврологических нарушений и/или сердечной недостаточности; смерть наступает обычно на 3-м или 4-м десятилетии жизни.

## **Генетика**

Абеталипопротеинемия наследуется двояким образом. Она может проявляться не только как аутосомно-рецессивный признак, когда у обоих родителей и всех родственников больного содержание липидов в плазме находится в пределах нормы, но и представлять собой гомозиготную форму доминантного признака — гипобеталипопротеинемии. Таким образом, от брака между индивидуумами с гипобеталипопротеинемией могут родиться дети с абеталипопротеинемией. В редких случаях эта форма абеталипопротеинемии клинически может протекать менее тяжело с замедленным прогрессированием неврологических и ретинальных нарушений.

## Диагностические лабораторные исследования

Как уже подчеркивалось, при этом состоянии крайне низок уровень холестерина и триглицеридов в плазме. Отсутствуют липопротеины всех классов, за исключением ЛПВП. Прием жирной пищи не сопровождается появлением хиломикрон в крови или сколько-нибудь заметным повышением концентрации триглицеридов в плазме. Содержание витамина А и каротина очень невелико, причем уровень каротина остается низким даже после соответствующего лечения витамином А. Витамин Е может вообще отсутствовать или его содержание очень мало. Из-за недостаточности витамина К может в определенной мере снижаться содержание зависимых от него факторов коагуляции, но это почти никогда не достигает степени, обуславливающей геморрагический синдром. Хотя нарушается и всасывание витамина D, его синтез в коже протекает нормально, почему рахит и не описан в числе осложнений абеталипопротеинемии.

## Патологическая физиология

Пигментный ретинит и неврологические нарушения могут быть проявлениями авитаминоза Е, так как они требуют для своего развития значительного периода времени. Согласно современным представлениям, в условиях низкого содержания витамина Е образуются перекиси, в течение длительного времени повреждающие ткани, особенно чувствительные клетки нервной системы и сетчатки.

Из-за нарушения всасывания жиров можно было бы ожидать у таких больных развития недостаточности незаменимых жирных кислот. Однако содержание линолевой кислоты в жировой ткани, по-видимому, остается неизменным, хотя уровень этой жирной кислоты в липидах плазмы и снижен. Линолеат присутствует в достаточном количестве, чтобы обеспечивать нормальный уровень арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов.

## Лечение

От стеатореи можно легко избавиться путем использования диеты с очень низким содержанием жира—примерно 5–10% общей калорийности. Испражнения в этих условиях становятся почти нормальными. Недостаточность жирорастворимых витаминов в случае витамина А удаётся полностью компенсировать введением аквазоля А (5000–10000 ЕД/сут), а в случае витамина К— аквамафитона. Дефицит витамина Е поддается

лишь частичной коррекции, да и то лишь очень большими дозами этого витамина. Взрослым обычно рекомендуют принимать внутрь 8000–9000 ЕД/сут, а детям – 3000–4000 ЕД/сут. Хотя считается, что массивные дозы витамина Е оказывают благоприятное действие [44], пока это не доказано. Небольшое число больных и вариабельность проявлений заболевания затрудняет точную оценку терапевтического значения витамина Е, но тем не менее эту форму терапии следует применять [44].

## ТАНЖЕРСКАЯ БОЛЕЗНЬ

### Определение

Танжерская болезнь – редкое нарушение, характеризующееся выраженной недостаточностью или отсутствием полноценных ЛПВП в плазме и накоплением эфиров холестерина во многих тканях организма. Это заболевание получило свое название от острова Танжер в штате Вирджиния (США), где впервые оно было обнаружено. До настоящего времени в США, Европе и Австралии описано всего 26 случаев заболевания [43].

### Клинические проявления

Подозрение на танжерскую болезнь чаще всего появляется при необычном виде миндалин, которые становятся крупными, дольчатыми, оранжевого или желтого цвета в результате отложения эфиров холестерина в их ткани. Отложение этих липидов в других тканях часто обуславливают спленомегалию (8%) и гепатомегалию (30%), а также лимфаденопатию (20%), что может вызвать подозрение на злокачественное заболевание. Эфиры холестерина откладываются также в слизистой оболочке прямой кишки, которая при ректороманоскопии выглядит усеянной пятнами оранжевого цвета размером 1–2 мм. При биопсии прямой кишки, показанной во всех подозрительных случаях, в слизистой и подслизистой слоях обнаруживают гистиоциты, переполненные пенообразными эфирами холестерина. У больных в возрасте старше 40 лет при исследовании с помощью щелевой лампы обычно выявляют и инфильтрацию роговицы, которая, однако, не нарушает зрения. У больных с танжерской болезнью встречаются различные неврологические симптомы, которые могут служить основной причиной обращаемости к врачу. К этим симптомам

часто относятся слабость, парестезии, диплопия и чрезмерная потливость. Объективно отмечаются снижение мышечной силы с быстрым истощением, замедление глубоких сухожильных рефлексов, глазодвигательные параличи и избирательная потеря болевой и температурной чувствительности. Электромиографическое исследование обнаруживает признаки денервации пораженных мышц. Нервная проводимость сохраняется. Хотя у двух больных с танжерской болезнью в возрасте 43 лет наблюдали стенокардию, у других признаки поражения коронарных или периферических сосудов отсутствовали до возраста 60 лет. Вопрос о том, испытывают ли больные с танжерской болезнью повышенный риск преждевременного развития атеросклероза, остается открытым. Если не считать варьирующих по степени неврологических нарушений, танжерская болезнь относится, по-видимому, к доброкачественным.

## **Генетика**

Полное проявление танжерской болезни встречается у лиц, гомозиготных по данному признаку, что соответствует аутосомно-доминантному способу наследования [43]. У гетеризигот часто обнаруживают снижение уровня холестерина ЛПВП (менее 250 мг/л) и уменьшение концентрации апо-А-1 (менее 50% от нормы) [45]. У больных, являющихся облигатными гетерозиготами, отсутствуют любые тонзиллярные или неврологические признаки, наблюдаемые при гомозиготной форме болезни, и они не предъявляют никаких жалоб. Интересно, что низкий уровень ЛПВП, обнаруживаемый у большинства гетерозигот, по-видимому, не создает дополнительного риска преждевременных поражений сосудов.

## **Диагностические лабораторные исследования**

Профиль липидов при танжерской болезни характеризуется низким уровнем холестерина (400–120 мг/л) с умеренным повышением содержания триглицеридов (1000–3000 мг/л). При электрофорезе липопротеинов обнаруживают отсутствие  $\alpha$ -фракции (высокой плотности), что подтверждается при ультрацентрифугировании или осаждении гепарин-марганцем. Для подтверждения резкого снижения уровней апо-А-1 и апо-А-II (1–3% от нормы) в плазме при танжерской болезни можно воспользоваться специфическими радиоиммунологическими методами, но если есть другие критерии, необходимость в этом отпадает. Очень низкий уровень ЛПВП может наблюдаться также при недостаточности ЛХАТ, обструктивных заболе-

ваниях печени и тяжелом недоедании; это может быть связано и с появлением антител к ЛПВП вследствие дисглобулинемии. Окончательный диагноз танжерской болезни практически во всех случаях позволяет установить особенности клинической картины и дальнейшие лабораторные исследования, результаты которых исключают возможность перечисленных состояний.

## **Патологическая физиология**

Первичный биохимический эффект и патофизиологические механизмы развития нарушений в спектре липопротеидов и, по-видимому, вторичного накопления эфиров холестерина при танжерской болезни выяснены недостаточно. Недавно проведенные исследования [46] доказали присутствие в области ЛПВП небольшого числа липопротеиновых частиц, содержащих только апо-А-II, обнаружить апо-А-I в этих частицах не удалось. Избирательное исчезновение апо-А-I могло бы определяться его ускоренным катаболизмом. Несмотря на количественные изменения, нарушения аминокислотного состава или иммунохимической реактивности апо-А-I или апо-А-II в плазме больных танжерской болезнью остаются недоказанными. В качестве механизма гипертриглицеридемии, наблюдаемой при этом заболевании, предполагается отсутствие нормального источника пептидов класса С в ЛПВП, откуда апо-С-II мог бы транспортироваться в хиломикроны и ЛПОНП для активации липопротеиновой липазы. Это предположение согласуется с данными о том, что у больных танжерской болезнью снижается клиренс хиломикронов. Поглощение остатков хиломикронов, богатых эфирами холестерина, макрофагами ретикулоэндотелиальной системы остается наиболее привлекательной гипотезой, объясняющей избирательное накопление этих липидов при танжерской болезни.

## **Лечение**

Танжерская болезнь не поддается лечению. Некоторые авторы рекомендуют ограничивать содержание жира в диете, чтобы свести к минимуму образование хиломикроновых остатков, но пока не будут получены дополнительные данные, целесообразность такого подхода остается сомнительной.

## **СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРАЛИПОПРОТЕИНЕМИЯ**

Недавно выявленная дислиппротеинемия (семейная гипералипопротеинемия) характеризуется отчетливым повышением уровня холестерина ЛПВП при неизменном содержании холестерина ЛПНП и ЛПОНП и концентрации триглицеридов [48]. Уровень общего холестерина в плазме с учетом пола и возраста может быть слегка повышен и, как правило, находится в пределах 2000–2500 мг/л. Это состояние представляет интерес главным образом потому, что является единственной известной формой гиперлипидемии, которая приносит пользу ее носителям. В отличие от больных с семейной гипобеталипопротеинемией у лиц с этим нарушением редко наблюдаются сердечно-сосудистые заболевания, а продолжительность их жизни увеличена. Такой вывод согласуется с результатами недавно проведенных эпидемиологических исследований [49], когда была найдена отрицательная корреляция между уровнем ЛПВП (возможно, из-за их роли в удалении холестерина из артериальной стенки) и развитием атеросклероза. Семейную гипералипопротеинемию следует подозревать у любого мальчика или мужчины с уровнем холестерина ЛПВП, превышающим 700 мг/л (у девочек и женщин

750 мг/л), у которых можно исключить вторичные причины повышения ЛПВП, а именно: применение эстрогеновых или эстроген-прогестинных пероральных контрацептивов, чрезмерное потребление алкоголя, занятия бегом на длинные дистанции или воздействие гепатотоксических хлорных производных углеводорода. Генетические исследования Glueck и сотр. [50] показали, что семейная гипералипопротеинемия наследуется как аутосомно-доминантный признак с полной пенетрантностью у новорожденных и детей. Частота этого состояния в общей популяции неизвестна, но, вероятно, превышает 1 : 3000. Оно является доброкачественным и не требует лечения.

## **СЕМЕЙНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЛЕПИТИНХОЛЕСТЕРИНАЦИЛТРАНСФЕРАЗЫ**

Отсутствие фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) встречается редко и характеризуется умеренным повышением уровня общего холестерина и триглицеридов при выраженном снижении содержания эфиров холестерина и лизолецитина и увеличении уровня свободного холестерина в плазме. Клинически у больных мутнеет роговица и обнаруживается нормохромная анемия и прогрессирующая почечная недостаточность. До настоящего времени описано всего 14 та-



ких больных в Европе, тогда как в Северной Америке эти случаи не встречались [51].

## **Клинические проявления**

Наиболее постоянным и иногда единственным признаком недостаточности ЛХАТ является помутнение роговицы, развивающееся в раннем детстве. В корнеальной строме и особенно на периферии появляется множество серых точек, что напоминает старческую дугу. Это нарушение связано с преждевременным атеросклерозом и прогрессирующей патологией почек, которые часто проявляются лишь в возрасте старше 20–30 лет.

## **Генетика**

Семейная недостаточность ЛХАТ является, по-видимому, аутосомно-рецессивным заболеванием, клинические проявления которого наблюдаются только у гомозигот. У облигатных гетерозигот уровень ЛХАТ и эфиров холестерина в плазме находится в пределах нормы, помутнение роговицы у них не развивается.

## **Диагностические лабораторные исследования**

Профиль липидов плазмы у больных с дефицитом ЛХАТ варьирует, но, как правило, уровень общего холестерина составляет 2500–4000 мг/л, а триглицеридов – 2500–8000 мг/л. При хроматографическом разделении липидов плазмы обнаруживают 85–90% холестерина в свободной форме и только 10–15% в форме эфиров. Можно наблюдать различные нарушения спектра липопротеинов; при бумажном электрофорезе выявляется четкая  $\beta$ -полоса со слабыми или полностью отсутствующими пре-бета- и  $\alpha$ -полосами, а при ультрацентрифугировании обнаруживается уменьшение количества ЛПВП. Диагностика основана на отсутствии ЛХАТ. Заметное повышение уровня свободного холестерина и присутствие необычных ЛПНП, называемых ЛПХ, что напоминает недостаточность ЛХАТ, могут наблюдаться при некоторых других заболеваниях, особенно обструктивной желтухе, первичном билиарном циррозе и недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина. Однако для этих заболеваний характерны свои клинические проявления, и они не сопровождаются полным дефицитом ЛХАТ. При лабораторном исследовании у больных с недостаточностью ЛХАТ часто находят нормохромную анемию с концентрацией

гемоглобина 100 г/л и пораженные клетки, видимые в мазке периферической крови. Часто наблюдается протеинурия (1–2 г/сут), нарастающая по мере снижения почечной функции. При аспирации костного мозга обнаруживаются пенистые клетки, которые при окраске по методу Гимзы приобретают синевато-зеленоватый цвет.

## **Патологическая физиология**

Первично при этом заболевании нарушается синтез или секреция фермента ЛХАТ печенью.

В результате концентрация свободного холестерина и фосфатидилхолина в плазме превышает норму, что сопровождается разными изменениями спектра липопротеинов. Хотя патофизиологические механизмы поражения этими липидами кровеносных сосудов и почечных клубочков, в силу чего возникают клинические проявления недостаточности ЛХАТ, точно не выяснены они могут быть связаны либо с усиленным переносом свободного холестерина из липопротеинов плазмы на плазматические мембраны клеток, либо с угнетением нормального выхода этого липида из клеток в плазму.

## **Лечение**

В настоящее время отсутствуют специфические методы лечения больных с дефицитом ЛХАТ. При этом заболевании рекомендуется ограничивать содержание жира и холестерина в диете, что, по-видимому, приводит к снижению уровня как холестерина, так и триглицеридов в плазме.

При далеко зашедших стадиях поражения почек применяют гемодиализ и трансплантацию почки, но оба метода следует считать паллиативными.

## **БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ СТЕРОЛОВ**

### **АТЕРОСКЛЕРОЗ**

Распространенные атеросклеротические повреждения коронарных артерий, внечерепных артерий головы, а также дистальных отделов аорты и артерий нижних конечностей в своей основе имеют биохимическое нарушение, характеризующееся чрезмерным накоплением холестерина, особенно его эфиров. Вначале отложение холестерина происходит внутри клеток, но позднее (главным образом) внеклеточно. С этим связана пролиферация гладкомышечных клеток, которые из-за

накопления холестерина приобретают пенистый вид. Вторым биохимическим нарушением является синтез коллагена как реакция на присутствие холестерина в артериальной интиме. После нарушения целостности эндотелиальной поверхности растущей атероматозной бляшки возникают тромбоз и агрегация тромбоцитов.

Подобное накопление эфиров холестерина и свободного холестерина в интиме артерий встречается только при очень незначительном числе других состояний. Сходные отложения наблюдаются при ксантоматозных повреждениях, химия которых будет рассмотрена ниже. Свободный холестерин явно накапливается в желчных камнях, в которых на его долю приходится 60–80% массы. В физиологических условиях большие количества эфиров холестерина накапливаются в некоторых эндокринных железах,, где они служат предшественниками стероидных гормонов. Естественно, что эфиры холестерина в физиологических условиях содержатся и в крови в качестве важнейших компонентов липопротеинов. Однако только в последних двух случаях это не считают патологией.

Как у животных, так и у человека подробно выяснялось происхождение холестерина атеросклеротических бляшек. Хотя артериальная стенка обладает некоторой способностью к синтезу холестерина, эта способность явно недостаточна, чтобы обусловить присутствие столь значительных масс его. Исследования с применением изотопов показали, что большая часть холестерина атероматозной бляшки поступает из плазмы крови. Он проникает в стенку артерий в составе молекул ЛПНП, которые интенсивно поглощаются в процессе эндоцитоза, что наблюдается и в других тканях. Действительно, в атеросклеротических бляшках иммунологически удалось идентифицировать молекулы ЛПНП, наряду с некоторым количеством ЛПОНП. Если учесть, что на долю молекул ЛПНП с их высоким содержанием холестерина и его эфиров приходится примерно 50% массы бляшки, то атерогенность этих липопротеиновых частиц становится совершенно ясной.

В условиях гиперхолестеринемии и сопутствующего увеличению уровня холестерина ЛПНП молекулы последних захватываются артериальной стенкой со скоростью, превышающей скорость выхода холестерина в плазму и связывания его молекулами

ЛПВП для переноса в печень. Таким образом, при высоком содержании холестерина ЛПНП в плазме физиологическая система удаления избытка холестерина из тканей, но особенно из интимы артерий оказывается перегруженной. Пато-

логически низкая концентрация ЛПВП точно так же могла бы изменить ситуацию в пользу накопления холестерина в артериальной стенке [6].

Представления о транспорте и накоплении холестерина в артериях в значительной мере прояснились благодаря экспериментам с тканевыми культурами, в которых различные клетки животных и человека инкубировали в присутствии ЛПНП и ЛПВП. При высокой концентрации ЛПНП поглощается огромное количество холестерина, особенно его эфиров, накапливаемых в клетках, но исчезающих из них при инкубации в среде, содержащей ЛПВП.

После поглощения клеткой молекул ЛПНП они подвергаются внутриклеточному перевариванию и содержащийся в них холестерин, особенно в виде эфиров, остается в резервной форме, которую клетка не может экскретировать, пока в среде сохраняется высокая концентрация ЛПНП (см. рис. 13—3). Может произойти также некоторая внутренняя перестройка с дальнейшей эстерификацией поглощенного клеткой свободного холестерина [27]. Считается, что в артериальной стенке существует относительная недостаточность гидролазы эфиров холестерина, что должно было бы способствовать их накоплению после поступления в клетку в составе ЛПНП. Такой клеточный захват эфиров холестерина из среды можно рассматривать как систему, моделирующую поглощение холестерина и его эфиров артериальной стенкой при атеросклерозе, а также кожей и сухожилиями при ксантоматозе. Таким образом, процесс атеросклероза определяется происходящим на протяжении жизни накоплением холестерина в огромном числе гладкомышечных клеток и внеклеточной среде.

Патогенность других липопротеинов в отношении развития атеросклероза широко варьирует. В эпидемиологических исследованиях, если не брать в расчет женщин пожилого возраста не наблюдалось связи между уровнем ЛПОНП и триглицеридов, с одной стороны, и развитием ИБС, с другой. Однако в клинике среди членов семей больных с гиперлипидемией IV типа было обнаружено преждевременное развитие ИБС. В отличие от ЛПВП молекулы ЛПОНП могут захватываться клетками в тканевой культуре и содержать апопротеин В. Кроме того, они переносят значительные количества холестерина, хотя и меньшие, чем ЛПНП, Таким образом, разумно было бы считать, что избыток ЛПОНП связан с повышенным риском ИБС. Образующиеся при гиперлипидемии III типа ЛППП несомненно связаны как с атеросклерозом, так и с ксантоматозом. При повышении уровня ЛППП учащаются случаи ИБС и особенно периферического атеросклероза.

Хиломикроны сами по себе в силу больших размеров своих частиц, по-видимому, обладают минимальной атерогенностью. При гиперлипопротеинемии I типа в условиях отсутствия или недостаточности липопротеиновой липазы атеросклероз встречается редко. Однако имеются веские доказательства высокой атерогенности хиломикронных остатков, образующихся при действии тканевого фермента липопротеиновой липазы на входящие в их состав триглицериды. Такие остатки беднее триглицеридами и богаче холестерином и его эфирами, чем исходные хиломикроны. При гиперлипидемии V типа в условиях медленного клиренса хиломикронных, большего накопления их остатков и ЛПОНП, а также низкой концентрации ЛПВП, естественно возникает атеросклероз и ИБС. Продукты метаболизма хиломикронных могут быть сходными с продуктами метаболизма ЛПОНП, т. е. ЛППП.

С другой стороны, между уровнем ЛПВП, или  $\alpha$ -липопротеинов и атеросклерозом существует обратная зависимость [49]. Все имеющиеся данные свидетельствуют о защитной роли ЛПВП в отношении развития атеросклероза. Это особенно справедливо применительно к женскому населению Америки в возрасте до наступления менопаузы, у которых частота приступов ИБС намного ниже, чем у мужчин соответствующего возраста, а уровень ЛПВП на 100–150 мг/л выше. Как уже отмечалось [6], современные представления о роли ЛПВП в этом плане заключаются в том, что ЛПВП могут служить механизмом транспорта холестерина из тканей в печень. Характерно, что животные, например крысы и собаки, у которых уровень ЛПВП высок, относительно резистентны к атеросклерозу. В опытах на тканевых культурах ЛПВП не вызывают накопления эфиров холестерина. Наоборот, их присутствие в среде, по-видимому, предотвращает их накопление и даже обуславливает уменьшение количества эфиров холестерина в клетках, предварительно инкубированных с ЛПНП. Описанные представления об атерогенности различных липопротеинов и липидов плазмы подтверждаются также результатами аутопсий и коронарографических исследований.

## **КСАНТОМАТОЗ**

При обсуждении различных типов гиперлипидемий значительное внимание уделялось ксантоматозу как одному из основных и кардинальных клинических проявлений этих состояний. В данном разделе рассматриваются общие характерные черты ксантом, особенно как особой патологии отложения

липидов. Сухожильные и бугорчатые ксантомы представляют собой отложения стеролов в виде эфиров, но в ксантоматозных высыпаниях на коже присутствуют главным образом триглицериды (из хиломикрон).

Ксантомы, как правило, служат клиническим проявлением выраженной гиперлипидемии. Чем тяжелее гиперлипидемия, тем в более раннем возрасте появляются ксантомы. В наибольшей мере это справедливо для гомозиготных носителей семейной гиперхолестеринемии, у которых ксантомы появляются в первые годы жизни или присутствуют уже при рождении.

Хотя появление ксантом обычно зависит от продолжительности и степени гиперхолестеринемии, это правило имеет существенные исключения. К ним относятся другие болезни отложения стеролов, перебросухожильный ксантоматоз (ЦСК-синдром) и «бета-ситостеролемиа с ксантоматозом». Как подчеркивается ниже, присутствие в крови и тканях других стеролов (холестанола при ЦСК-синдроме и растительных стеролов при «бета-ситостеролемиа с ксантоматозом» способствует развитию ксантом, особенно сухожильных.

Ксантомы можно рассматривать в качестве внешних проявлений накопления стеролов и липидов, аналогичного внутреннему отложению холестерина при атеросклерозе. Как правило, эти проявления сопутствуют друг другу, и при ксантоматозе всегда следует учитывать возможность латентного атеросклероза. Ксантомы могут также служить диагностическим признаком отдельных видов гиперлипидемии. Ксантомные высыпания означают гиперлипидемию I или V типа с чрезмерным содержанием хиломикрон в плазме. Бугорчатые ксантомы могут указывать на семейную гиперхолестеринемию II типа или гиперлипопротеинемию III типа. При этих двух состояниях очень вероятно появление а сухожильных ксантом. Ксантелазмы не являются абсолютной прерогативой какой-либо формы гиперлипидемии, но чаще всего наблюдаются все-таки в сочетании с гиперхолестеринемией. Неопределенность вносит и тот факт, что у многих больных с тяжелой семейной гиперхолестеринемией ксантелазмы могут вообще отсутствовать. Роговичная дуга (другое проявление накопления липидов) также, конечно, не является обязательным признаком гиперлипидемии: она может быть, а может и не быть. Однако выраженная роговичная дуга без повреждения глаз в ранний период жизни в высшей степени характерна для тяжелой гиперхолестеринемии.

Подобно рано появившимся атеросклеротическим бляшкам, ксантомы состоят в основном из пенистых клеток, переполненных эфирами холестерина; вокруг них возникает легкая воспалительная реакция с присутствием гигантских клеток и некоторым разрастанием коллагена.

Увеличение содержания эфиров холестерина – наиболее характерное изменение химизма ткани [52]. Предполагается, что клетки сухожилий и кожи поглощают ЛПНП (или ЛППП) в основном так же, как эти липопротеины поглощаются из плазмы, образуя атеросклеротическую бляшку.

Важно подчеркнуть потенциальную обратимость всех ксантом при снижении концентрации липидов в плазме. Наиболее четко она проявляется в отношении ксантомных высыпаний при гиперлипидемии I и V типов. За несколько месяцев эти проявления могут полностью исчезать. Исчезновение ксантелазм и бугорчатых ксантом при выраженном снижении уровня липидов в плазме требует нескольких лет. С наибольшим трудом обратному развитию подвергаются сухожильные ксантомы.

Хирургическое удаление ксантоматозных изменений, выполняемое в основном с косметической целью, почти наверняка приводит к их повторному появлению, если не уделять специального внимания одновременному снижению содержания липидов в плазме. Это особенно справедливо в отношении ксантелазм, но наблюдается также при хирургическом удалении сухожильных и бугорчатых ксантом.

## **ДЕФИЦИТ КИСЛОЙ ГИДРОЛАЗЫ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА**

Известны еще два генетических заболевания, связанных с отложением стеролов: , болезнь Волмана и болезнь отложения эфиров холестерина, при которых эти эфиры и триглицериды накапливаются в лизосомах [53]. В обоих случаях биохимический дефект заключается в недостаточности лизосомной эстеразы с оптимумом активности в кислой среде, гидролизующей как эфиры холестерина, так и триглицериды. Этнологически оба заболевания, по-видимому, сходны с другими лизосомными болезнями отложения, связанными с недостаточностью ферментов катаболизма, такими, как сфинголипозы и ганглиозидозы.

## **БОЛЕЗНЬ ВОЛМАНА**

Болезнь Волмана выявляется обычно в первые недели жизни. К ее симптомам относятся рвота, увеличение объема

живота, стеаторея и общая задержка развития. При обследовании обнаруживают гепатоспленомегалию и неизменные миндалины. Рентгенологически обычно выявляется обызвествление надпочечников, уровень липидов в плазме находится в пределах нормы или снижен. В костном мозге содержатся пенные клетки, перегруженные эфирами холестерина и триглицеридами; при аутопсии повышенную концентрацию этих липидов находят во всех тканях, особенно в печени, селезенке и лимфатических узлах. Окончательный диагноз ставят на основании клинической картины и отсутствия кислой холестеринэстеразы в культуре фибробластов или лейкоцитов периферической крови. Изучение 25 известных случаев указывает на аутосомно-рецессивное наследование этого заболевания; у облигатных гетерозигот активность кислой эстеразы может быть снижена, но клинические проявления отсутствуют. Лечение симптоматическое, и болезнь приводит к смерти в течение 1-го года жизни.

## **БОЛЕЗНЬ НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА**

Клинически менее тяжелая, чем болезнь Волмана, болезнь отложения эфиров холестерина обычно, но не всегда, выявляется в детстве. У больных детей симптоматика, как правило, отсутствует и единственным постоянным признаком при физикальном обследовании является гепатомегалия, которая может сохраняться и в более позднем возрасте. Кальцификация надпочечников у детей нехарактерна, но может быть обнаружена в зрелом возрасте. В 3 из 10 описанных случаев наблюдали гипертензию в воротной системе и варикозные расширения вен пищевода вследствие фиброза и цирроза печени. Уровень липидов в плазме умеренно повышен (2500–4000 мг/л); при этом увеличивается содержание ЛПОНП и ЛПНП и уменьшается ЛПВП. Ксантомы не встречались, но при аутопсии у 2 больных были выявлены признаки преждевременного атеросклероза.

Диагностика этого аутосомно-рецессивного заболевания основывается на клинической картине в сочетании с результатами исследования ферментов, как при болезни Волмана. Практически полностью отсутствует лизосомная холестеринэстераза. Специфического лечения не существует; можно было бы рекомендовать ограничение потребления жира и холестерина, но эффективность этой меры не доказана.



## СЕМЕЙНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С НАКОПЛЕНИЕМ НЕ ХОЛЕСТЕРИНА, А ДРУГИХ СТЕРОЛОВ

В настоящем разделе описаны два заболевания, связанные с отложением липидов, характеризующиеся накоплением необычных стеролов в крови и тканях. При церебросухожильном ксантоматозе в крови и тканях накапливается холестеранол (дигидрохолестерин). Второе заболевание (бета-ситостеролемиа с ксантоматозом) заключается в накоплении растительных стеролов, в частности  $\beta$ -ситостерола в крови и тканях, особенно в сухожилиях. При обоих этих заболеваниях появляются ксантомы, в то время как гиперхолестеринемия отсутствует [54].

### ЦЕРЕБРОСУХОЖИЛЬНЫЙ КСАНТОМАТОЗ

Это редко встречающееся семейное заболевание, характеризующееся появлением ксантом на сухожилиях, в легких и мозге, несмотря на нормальные или низкие показатели содержания холестерина в плазме [54]. К другим клиническим проявлениям этого состояния относятся катаракты, снижение интеллекта, прогрессирующая мозжечковая атаксия, деменция и спинномозговые парезы. В белом веществе головного мозга и мозжечка и в ксантомах накапливается холестеранол. Содержание холестеранола в плазме увеличено. Болезнь наследуется, очевидно, как аутосомно-рецессивный признак. Первичный наследуемый дефект пока не известен.

### Клинические проявления

Цереброспинальный ксантоматоз начинается незаметно, и он непредсказуем. Деменцию наблюдали уже у детей в возрасте 10 лет, катаракты и сухожильные ксантомы – в возрасте 15 лет, а атаксию – в 18 лет.

Течение заболевания можно разделить на несколько временных этапов. Начальная стадия обычно проявляется в детстве, когда удается отметить небольшое или выраженное снижение психического развития или даже деменцию. Это, однако, не обязательно и некоторые больные сохраняют нормальный интеллект даже в возрасте после 20 и 30 лет.

В юности и в молодые годы развивается спастичность мышц и иногда атаксия, выраженность которых прогрессивно нарастает. На этой 2-й стадии заболевания часто наблюдаются ювенильные катаракты и сухожильные ксантомы, достигшие своего полного развития обычно в постпубертатном воз-

расте. Наиболее частым местом образования ксантом является пяточное сухожилие, но они могут образовываться также на сухожилиях трехглавой мышцы плеча, буграх большеберцовой кости и сухожилиях разгибателей пальцев рук. По виду они напоминают ксантомы при семейной гиперхолестеринемии. Могут быть обнаружены и бугорчатые ксантомы и ксантелазмы (ксантомы век).

На 3-й стадии заболевания уже отчетливо проявляются крупные ксантомы и неврологические нарушения со спастичностью мышц, атаксией, затрудненной речью, тремором и атрофией дистальной мускулатуры. Может развиваться двусторонний симптом Бабинского, а также потеря болевой и вибрационной чувствительности. Заболевание прогрессирует, появляются мозжечковая атаксия, системное поражение спинного мозга и наконец начинается фаза псевдобульбарного пареза, заканчивающегося смертью. Однако в 4 из 10 описанных до сих пор случаев смерть наступила от острого инфаркта миокарда. В остальных случаях причиной смерти предположительно служили неврологические нарушения. Смерть наступает обычно в возрасте между 40 и 60 годами.

## **Лабораторные и патологоанатомические данные**

У большинства больных уровень холестерина и триглицеридов в плазме находится в пределах нормы, т. е. 1170–2200 мг/л. Содержание холестанола (5 $\alpha$ -холестан-3- $\beta$ -ол) в плазме увеличено (до 40 мг/л при норме менее 6 мг/л). Холестанол представляет собой насыщенный стерол, отличающийся от холестерина отсутствием двойной связи между 5-м и 6-м углеродным атомом. Он и в норме присутствует в тканях и плазме в небольшом количестве и обнаруживается как в свободной форме, так и в виде эфиров.

В норме следы холестанола выводятся с желчью, но при церебросухожильном ксантоматозе его экскреция резко увеличивается (4–11% от всех стеролов). Одновременно нарушается секреция желчных кислот, причем концентрация хенодезоксихолевой кислоты уменьшается, а холевой повышается примерно до 80% от всех желчных кислот. Содержание аллохолевой кислоты, образующейся из холестанола, также увеличивается, что представляет собой еще одно нарушение в обмене желчных кислот.

При церебросухожильном ксантоматозе большие количества холестанола находят во всех тканях организма. Это особенно относится к нервной системе, в которой на долю холестанола может приходиться до 25% всех стеролов. Хотя и

в сухожильных ксантомах на его долю может приходиться 11% от общего содержания стеролов, но все же основным содержащимся в них стероидом является холестерин. Значительные количества холестанола могут быть найдены в любой ткани, в том числе в коже, легких, печени, селезенке, жировой ткани и мышцах. Во внутренних органах, в частности в легких и головном мозге, могут обнаруживаться крупные эктопические ксантомы особенно богатые холестанолом.

## **Патологическая физиология**

Метаболический дефект, определяющий чрезмерное накопление холестанола в тканях, особенно в нервной системе и сухожилиях, неизвестен. Тканевой холестанол мог бы накапливаться за счет повышения местного синтеза, поступления из крови после синтеза в другом месте, всасывания из желудочно-кишечного тракта или блокады его катаболизма или выведения из тканей. Наиболее современная точка зрения заключается в том, что холестанол накапливается в тканях из-за нарушения транспортных процессов его выведения. Другим метаболическим дефектом, связь которого с накоплением холестанола в тканях пока не известна, является выраженное нарушение синтеза одной из желчных кислот — хенодезоксихолевой. Функциональные расстройства нервной системы определяются, вероятно, накоплением холестанола в миелине.

## **Лечение**

Хотя специфическое лечение в настоящее время отсутствует, но поскольку холестанол содержится в некоторых продуктах питания животного происхождения (в основном в яйцах и молочных продуктах), уменьшение их потребления или исключение из диеты, наряду с очень низким потреблением холестерина, приводит к снижению уровня холестанола в плазме [54]. Влияет ли такая диетотерапия на концентрацию холестанола в тканях, что составляет главную проблему патологии, остается неясным.

## **Бета-СИТОСТЕРОЛЕМИЯ С КСАНТОМАТОЗОМ**

Это редкое семейное заболевание недавно было описано у двух сестер, а в настоящее время распознано еще у одного больного [54]. Оно характеризуется накоплением растительных стеролов, особенно  $\beta$ -ситостерола, в крови и тка-

нях. Наиболее наглядными из описанных до сих пор клинических проявлений болезни

являются возникающие в детстве ксантомы на сухожилиях и коже, несмотря на нормальную или только слегка повышенную концентрацию холестерина в плазме.

Заболевание обусловлено двояким биохимическим дефектом резким повышением кишечного всасывания содержащихся в продуктах питания  $\beta$ -ситостерола и других растительных стеролов, которые в норме всасываются лишь в минимальных количествах, и нарушением выведения  $\beta$ -ситостерола из организма. Точная природа этих метаболических дефектов неизвестна. Болезнь наследуется, по-видимому, как аутосомно-рецессивный признак.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

У больных, описанных в первом сообщении, ксантомы впервые были обнаружены в детстве и располагались на сухожилиях разгибателей обеих рук; с возрастом они появились и на сухожилиях в области коленного сустава, стопы и пяточном сухожилии. Ни физикальное обследование двух сестер, ни тщательное лабораторное исследование не выявили каких-либо отклонений от нормы. У больного, наблюдавшегося позднее, прослушивался шум над брюшной аортой. В крови и тканях обнаружена высокая концентрация растительных стеролов:  $\beta$ -ситостерола, кампестерола и стигмастерола.

## **ХИМИЯ, ВСАСЫВАНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ РАСТИТЕЛЬНЫХ СТЕРОЛОВ У ЧЕЛОВЕКА**

Три растительных стерола ( $\beta$ -ситостерол, кампестерол и стигмастерол) обычно обнаруживаются только в липидах растений и, следовательно, содержатся особенно в больших количествах в растительных маслах, орехах и богатых жиром овощах и фруктах. По химической структуре эти стеролы напоминают холестерин, отличаясь от него лишь небольшими особенностями боковых цепей.

Растительные стеролы издавна потребляются человеком с обычной диетой. Типичная диета жителей Америки может содержать до 250 мг этих стеролов в день, причем до 75% указанного количества приходится на долю  $\beta$ -ситостерола, а меньшая часть на долю кампестерола и стигмастерола.

В кишечнике человека в норме всасывается не более 5% того количества растительных стеролов, которое присутст-

вует в диете, что и определяет их низкую концентрацию в плазме (3–17,3 мг/л). В детстве, однако, в крови можно обнаружить большие количества  $\beta$ -ситостерола (до 90 мг/л), выявляющиеся также в аорте детей, вскармливаемых овощными смесями, богатыми маслом. Из всосавшегося  $\beta$ -ситостерола 20% превращается в желчные кислоты, а остальное его количество выводится с желчью в виде свободного стерола. Как будет видно из дальнейшего, большие количества растительных стеролов тормозят всасывание холестерина и раньше находили некоторое применение в лечении гиперхолестеринемии.

## Лабораторные показатели

Главной особенностью  $\beta$ -ситостеролемии с ксантоматозом является высокая концентрация  $\beta$ -ситостерола и двух других растительных стеролов в плазме. Преобладает  $\beta$ -ситостерол, концентрация которого колеблется от 120 до 270 мг/л. Концентрация кампестерола составляет 60–100 мг/л, а стигмастерол присутствует в количестве менее 10 мг/л. Примерно 60% бета-ситостерола и кампестерола плазмы имеет форму эфиров. Растительные стеролы в плазме распределяются между липопротеинами низкой (около 70% от общего содержания) и высокой плотности. Липопротеины очень низкой плотности содержат лишь их следы.

Неэстерифицированные растительные стеролы присутствуют и в эритроцитах. Отношение холестерина/бета-ситостерол в этих клетках сходно с таковым в плазме и свидетельствует о свободном обмене обоих стеролов между двумя пространствами.

Значительные количества растительных стеролов, преимущественно неэстерифицированного  $\beta$ -ситостерола, обнаруживаются в сухожильных ксантомах. Несмотря на столь высокий уровень растительных стеролов, однако, главным стеролом этих образований остается холестерин, на долю которого приходится 73–88% от общего содержания стеролов. Гистологически такие ксантоматозные повреждения неотличимы от сухожильных ксантом, образующихся при гиперхолестеринемии и церебросухожильном ксантоматозе.

В подкожной жировой ткани и коже больных также было обнаружено присутствие растительных стеролов. Вероятно, и другие ткани содержат их в повышенном количестве, но данные аутопсии в отношении этой недавно описанной болезни пока отсутствуют.

## Патологическая физиология

Главным метаболическим дефектом при  $\beta$ -ситостеролемии с ксантоматозом является, по-видимому, резкое увеличение всасывания пищевого  $\beta$ -ситостерола в кишечнике, но точный механизм этого расстройства неизвестен. Одна из гипотез предполагает, что чрезмерно увеличивается эстерификация растительных стеролов, которая и обуславливает повышение их всасывания. Возможно также, что резко ограничивается экскреция с желчью  $\beta$ -ситостерола в виде нейтрального стерола или желчной кислоты, в силу чего замедляется его кругооборот в организме.

Накопление  $\beta$ -ситостерола и меньших количеств двух других растительных стеролов в сухожилиях означает, вероятно, что основные проявления болезни определяются именно растительными стеролами, которые инициируют образование ксантом. Важно отметить, что подобно ситуации, наблюдаемой при церебросухожильном ксантоматозе, несмотря на высокую концентрацию  $\beta$ -ситостерола в ксантомах, большее значение имеет накопление холестерина. Предполагается, что включение растительных стеролов в липопротеины плазмы может изменять стабильность липопротеиновых комплексов, способствуя тем самым отложению всех стеролов в ткани.

Следует в этой связи рассмотреть потенциальную роль растительных стеролов в патогенезе атеросклеротических поражений сосудов. Возможно, растительные стеролы способствуют отложению холестерина в сосудистой стенке и преждевременному развитию атеросклеротических повреждений. Появление шума над. аортой у больного в молодом возрасте, страдающего  $\beta$ -ситостеролемией с ксантоматозом, служит фактом, подтверждающим эту точку зрения.

Диагностика бета-Ситостеролемии с ксантоматозом следовало бы подозревать у любого человека, у которого еще в детстве появляются ксантомы, но отсутствует семейная гиперхолестеринемия или церебросухожильный ксантоматоз. Диагноз заболевания может быть установлен путем анализа стеролов плазмы с помощью газожидкостной хроматографии.

## Лечение

Логичным подходом к лечению этой болезни накопления стеролов является диета с низким содержанием или отсутствием растительных стеролов. В результате такого лечения двух больных содержание  $\beta$ -ситостерола в плазме снизилось

на 29%. Содержание растительных стеролов в плазме находится, вероятно, в равновесии с их большими запасами в тканях, и для нормализации уровня  $\beta$ -ситостерола в плазме необходима длительная диетотерапия.

Основными принципами составления диеты с низким содержанием растительных стеролов являются: 1) исключение всех источников растительных жиров, например растительных масел, жиров, добавляемых в тесто для придания ему рассыпчатости, и маргаринов; 2) исключение всех продуктов питания растительного происхождения, содержащих большие количества жира, например, семечек, шоколада, олив и авокадо; 3) потребление только очищенных зерновых продуктов. Как правило, продукты с высоким содержанием растительных жиров содержат также большое количество растительных стеролов. Подробный состав такой диеты описан в специальной публикации [54].

Теоретически появлению  $\beta$ -ситостеролемии с ксантоматозом могли бы препятствовать средства, нарушающие всасывание растительных стеролов в кишечнике. Однако пока не предпринималось попыток лекарственного лечения этого состояния. Совершенно ясно, что цителлин – средство, содержащее растительные стеролы и применяемое для лечения гиперхолестеринемии, в этом случае полностью противопоказан.

## **ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯХ**

Креугольным камнем в лечении гиперлипидемий являются диетические мероприятия. Это справедливо независимо от степени, в которой развитие гиперлипидемии полностью или частично определяется первичными генетическими нарушениями. У населения Америки факторы диеты неизбежно обостряют любое генетическое нарушение, определяющее в основном состояние гиперлипидемии. Диетотерапия же почти всегда приводит к некоторому улучшению этого состояния. Концепция, согласно которой для лечения всех форм гиперлипидемии можно вначале использовать единую основную диету, упрощает подход к лечению [55]. Такая диета содержит мало холестерина, общего и насыщенного жира и обогащена сложными углеводами. Ее калорийность ограничена и достаточна лишь для достижения и поддержания идеальной массы тела.

Диетотерапия при гиперлипидемии имеет ясную цель: достижение «нормальных» концентраций холестерина и триг-

лицидиров в плазме. Ее нужно начинать, когда концентрация холестерина в плазме у пожилых лиц превышает 2200 мг/л, а у молодых людей и детей — 2000 мг/л; верхняя граница нормальных колебаний концентрации триглицеридов в плазме составляет 1400 мг/л.

Рекомендуемая диетотерапия адекватна и безопасна как для взрослых, так и для детей. Она должна удовлетворять всем потребностям организма и в то же самое время оказывать положительное влияние на повышение концентрации липидов и липопротеинов в плазме. Эти критерии соблюдаются как теоретически, так и практически [55].

## **ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПИЩИ НА УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ В ПЛАЗМЕ**

С давних пор и до настоящего времени при обследовании человека, а также в опытах на животных получены многочисленные данные, указывающие на гиперлипидемические эффекты определенных факторов диеты (табл. 13–6), другие оказывают гиполлипидемическое действие, а многие факторы практически не оказывают никакого влияния в этом отношении. Следует кратко рассмотреть эти факторы, чтобы создать теоретическую и практическую основу диетических предписаний, важных для лечения гиперлипидемии.

### **Холестерин**

Содержание холестерина в диете существенно влияет на липидный обмен [56]. Богатая холестерином пища постоянно вызывает гиперхолестеринемию, атеросклероз и иногда инфаркт миокарда

Таблица 13–6. Диета и уровень липидов в плазме у человека

#### *Гиперлипидемические факторы диеты*

1. Холестерин пищевых продуктов
  2. Насыщенные жиры
  3. Общее содержание жира в пище
  4. Общий калораж (только в отношении некоторых лиц)
  5. Алкоголь (некоторые лица)
- Гиполлипидемические факторы диеты
1. Полиненасыщенные жиры (в очень больших количествах)



2. Некоторые волокнистые продукты (пектин, гуаровая смола) Факторы диеты без определенного долговременного эффекта

1. Углеводы
2. Большинство волокнистых продуктов
3. Белки
4. Витамины и минеральные вещества

Очень большие количества полиненасыщенного жира, хотя и обладают гипохолестеринемическим действием, но, как правило, вызывают гипертриглицеридемию после еды.

у животных разных видов, в том числе у приматов [57, 58]. Неоднократно наблюдали гиперхолестеринемический эффект пищевого холестерина и у человека [56]. Холестерин пищи всасывается в кишечнике с эффективностью около 40%, причем пропорциональность между всосавшимся и поступившим с пищей количеством холестерина сохраняется, вероятно, до уровня его потребления 1200–1500 мг/сут. Всосавшийся холестерин попадает в конце концов в разные классы липопротеинов, особенно в  $\beta$ -липопротеины, или ЛПНП, и таким образом принимает участие в повышении содержания общего холестерина в плазме. Например, при переводе 25 лиц с исходной бесхолестериновой диеты (средний уровень холестерина в плазме 2110 мг/л) на диету, содержащую холестерин яичного желтка (1000 мг/сут), концентрация холестерина в плазме увеличилась до 2470 мг/л, прирост составил 360 мг/л. Содержание холестерина стало больше даже у больных с гиперлипидемией IV типа, но особенно его уровень повысился (прирост на 670 мг/л) у больных с тяжелой гиперлипидемией II типа [55].

У здоровых лиц и больных с гиперлипидемией на типа уровень холестерина плазмы повысился почти целиком за счет фракции ЛПНП, или  $\beta$ -липопротеинов, при небольшом увеличении ЛПВП, или  $\alpha$ -липопротеинов. Однако у больных с гиперлипидемией IV типа примерно в равной степени увеличилось содержание холестерина во фракциях ЛПОНП и ЛПНП, определившее повышение уровня общего холестерина в плазме. Таким образом, у большинства обследуемых влияние холестерина пищи проявилось увеличением концентрации холестерина ЛПНП. Это было свойственно даже здоровым лицам, у которых исходная концентрация холестерина в плазме была очень низкой, а также больным с гиперлипидемией IIa типа с лег-

кой или резко выраженной гиперхолестеринемией. У больных с гиперлипидемией IV типа проявился метаболический блок нормального превращения ЛПОНП в ЛПНП и увеличилась их концентрация. После потребления холестерина с пищей наблюдалось и небольшое повышение содержания холестерина ЛПВП, но как показали Mahley и соавт. [59], ЛПВПс (а увеличилось содержание именно этой фракции) нельзя считать благоприятной формой ЛПВП.

Затем выясняли вопрос о том, существует ли предельный уровень холестерина в диете, превышение которого уже не будет способствовать увеличению содержания холестерина в плазме. При потреблении обследуемыми количеств холестерина, превышающих указанные, концентрация его в плазме больше не увеличивалась. По нашему мнению, для многих лиц такой «потолок» холестерина в диете составляет 300–500 мг/сут. Так, если человек получает с пищей больше 500 мг в день холестерина, то дополнительное увеличение его содержания в диете может и не вызывать дальнейшего повышения его концентрации в плазме. Однако если человек потребляет в день 200 мг холестерина или меньше, то дополнительное поступление с пищей 500 мг (что эквивалентно двум яичным желткам) в день должно заметно повысить его концентрацию в плазме. Наши данные свидетельствуют также о том, что добавление 100 мг холестерина в рацион людей, ранее находившихся на бесхолестериновой диете, практически не влияет на концентрацию его в плазме, тогда как добавление 300 мг в день значительно увеличивает ее.

Механизм, с помощью которого холестерин пищи повышает содержание общего холестерина и холестерина ЛПНП в плазме, может заключаться в перегрузке системы элиминации этого соединения. Синтез холестерина у человека – параметр достаточно стабильный, и в большинстве исследований было обнаружено слабое влияние на него поступающего с диетой холестерина. Это означает, что у лиц, потребляющих продукты с высоким содержанием холестерина общее количество стерола, попадающее в организм (будь то за счет диеты или за счет синтеза), должно быть гораздо больше, чем у лиц, находящихся на диете с низким содержанием холестерина. В большинстве исследований, проведенных до настоящего времени, не удалось также выявить существенного повышения экскреции желчных кислот или нейтрального стероида после потребления холестерина с пищей. Таким образом, при потреблении холестерина может, во-первых, повыситься уровень его в плазме, а во-вторых (как следствие этого), произойдет накопление холестерина в тканях, особенно в

артериях, что «запускает» и поддерживает процесс атеросклероза.

## **Пищевой жир, количество и насыщенность**

Количество и вид жира в диете влияют на концентрацию липидов в плазме. Количество жира в пище непосредственно сказывается на образовании хиломикрон в слизистой оболочке кишечника и повышении содержания триглицеридов в плазме после еды. При нарушении клиренса триглицеридов, наблюдаемом при гиперлипидемии I и V типов, важно уменьшить количество жира в диете до такого уровня, который не давал бы возможности сохраниться остатку хиломикрон в плазме натошак.

Хотя большие количества пищевого жира могут способствовать повышению всасывания холестерина и, следовательно, увеличению его концентрации в плазме, наиболее важное действие пищевой жир оказывает на уровень холестерина в плазме в зависимости от своего вида, а не от количества. Насыщенные жиры увеличивают, а полиненасыщенные уменьшают содержание холестерина в плазме. Мононенасыщенный жир (характерной жирной кислотой которого является олеиновая) нейтрален и сам по себе не повышает и не снижает уровень липидов в плазме. Все жиры животного происхождения (сливочное масло, говяжий жир и лярд) высоко насыщенные, за исключением рыбьего жира и жира панцирных водных животных, которые, наоборот, очень богаты полиненасыщенными жирными кислотами. Многие имеющиеся в настоящее время в продаже растительные масла, кулинарные жиры и маргарины гидрогенизированы лишь в слабой степени и поэтому, как правило, сохраняют основные свойства ненасыщенных растительных масел.

Часто в существенных количествах потребляются «насыщенные» растительные жиры, например масло кокосовых орехов, масло какао (жир шоколада) и жиры плодов масличной пальмы; все они увеличивают содержание холестерина в плазме. Отношение полиненасыщенных жирных кислот к насыщенным в данном жире или масле называют показателем П/Н. Жиры с высоким показателем П/Н (2 и выше) обычно оказывают гипохолестеринемическое действие; жиры с показателем П/Н 0,4 и ниже оказывают наиболее выраженное гиперхолестеринемическое действие. Показатель П/Н для обычной диеты жителей Америки равен 0,4. В лечебных диетах предусматривается показатель П/Н 1,0 и выше.

Были выведены уравнения регрессии, позволяющие рассчитать изменения уровня холестерина в плазме при изменении содержания в диете насыщенного, полиненасыщенного жира и холестерина [60, 61]. При расчете на грамм массы насыщенный жир оказывается вдвое более эффективным в отношении подъема уровня холестерина в плазме, чем полиненасыщенный жир в отношении снижения этого уровня. Эти уравнения имеют следующий вид

$$\Delta\text{-холестерин} = 2,74 \Delta\text{-Н} - 1,31 \Delta\text{-П} \text{ [Keyes et al. (60)];}$$

$$\Delta\text{-холестерин} = 2,16 \Delta\text{-Н} - 1,65 \Delta\text{-П} + 6,66 X - 0,53 \text{ [Hegsted et al. (61)],}$$

где Н и П — процент калорийности диеты, обеспечиваемый насыщенным и полиненасыщенным жиром, а X — содержание холестерина в диете в 100-миллиграммовых единицах.

## Калории

Чрезмерное по калорийности потребление любого пищевого продукта, приводящее к ожирению, может обусловить гипертриглицеридемию. Избыток калорий играет особенно важную роль в условиях уже имеющегося повышения уровня триглицеридов и имеет меньшее значение в генезе гиперлипидемии при повышении уровня в плазме только холестерина. Чрезмерная калорийность диеты и ожирение имеют два следствия: 1) у некоторых восприимчивых лиц с повышением количества субстратов синтеза триглицеридов в печени усиливается секреция ЛПОНП; 2) может тормозиться клиренс из крови триглицеридов ЛПОНП. Умеренное ограничение калорийности диеты у тучных лиц с гипертриглицеридемией и последующее уменьшение массы тела приводят к снижению уровня триглицеридов в плазме и даже к полной его нормализации. Уровень ЛПВП может реципрокно повышаться.

Для установления характера питания, которого следует придерживаться после достижения массы тела, более близкой к идеальной, важное значение имеет источник калорий в диетах, применяемых для похудения. У многих больных наблюдают смешанную или комбинированную гиперлипидемию (например, гиперлипидемия 116 типа), и гиперхолестеринемия, в той или иной степени сохраняющаяся после стабилизации массы тела на более «идеальном» уровне, должна требовать особого внимания. Концепция единой или «альтернативной» диеты может оказаться полезной как в период уменьшения массы тела, так и в последующий период стабилизации ее.

## Углеводы

В настоящее время можно сказать, что ни количество, ни вид углеводов естественной диеты практически не оказывают долговременного влияния на уровень липидов в плазме. Однако резкое увеличение количества углеводов в диете вначале вызывает кратковременное повышение концентрации триглицеридов в плазме, что получило название углеводной гиперлипидемии. Этот краткосрочный феномен отчетливо проявляется как у здоровых лиц, так и у больных с гиперлипидемией жителей Америки, потребляющих продукты с высоким содержанием углеводов (65–90% от общей калорийности). Гипертриглицеридемия обычно сохраняется в течение 2–4 нед, но нормальный уровень липидов в плазме может восстановиться и через 20 нед. У здоровых и больных диабетом американцев повышенное содержание углеводов в диете за длительный период времени привело в действительности к снижению уровня липидов в сыворотке (если при этом одновременно уменьшалось содержание холестерина и жира в диете) [62].

Отсутствуют данные, которые указывали бы на то, что снижение обычного для американцев потребления углеводов (45% от общей калорийности диеты) с одновременным увеличением потребления жира снижает у больных гипертриглицеридемию. Напротив, у больных с гипертриглицеридемией, получающих диету с высоким содержанием жира, замедляется клиренс всосавшихся триглицеридов и усиливается гипертриглицеридемия после еды.

Хотя, по мнению некоторых исследователей, метаболическая реакция на прием углеводов с пищей у человека зависит от вида потребляемых углеводов, четкие данные, которые подтверждали бы эту точку зрения или свидетельствовали бы о большей способности сахарозы по сравнению с крахмалом повышать уровень липидов в сыворотке, отсутствуют [56]. Тем не менее, поскольку сахар является источником калорий, играющих роль в генезе ожирения, рекомендация уменьшить потребление простых Сахаров представляется научно обоснованной в отношении большинства больных с гиперлипидемией и избыточной массой тела.

## **Волокнистые продукты**

Диетические волокна – это нечеткое название широкого круга углеводов, которые, как считают, не подвергаются перевариванию в кишечнике человека. К ним относятся целлюлоза, гемицеллюлозы, лигнин и пектин, которые обычно содержатся в зерновых и бобовых продуктах, овощах и фрук-

тах. Пищевые волокна составляют значительную часть диеты человека, но лишь в очень малой степени определяют ее калорийность. На гипохолестеринемическое действие большинства диетических волокон указывают малочисленные данные, хотя при использовании определенных волокон (пектин или смола гуара) в качестве фармакологических средств можно достичь некоторого снижения уровня холестерина в плазме.

По всей вероятности, волокна при гиперлипидемических состояниях играют косвенную роль. Малокалорийные и содержащие много волокон пищевые продукты в привычной для американцев диете вытеснены продуктами, обладающими высокой калорийностью, а также высоким содержанием холестерина и насыщенного жира. При потреблении продуктов, богатых волокнами и содержащих мало холестерина и насыщенного жира, уменьшаются и факторы, вызывающие гиперхолестеринемию.

## **Алкоголь**

Влияние алкоголя на уровень липидов плазмы обсуждалось среди вторичных причин гиперлипидемии. Это влияние зависит от дозы алкоголя и продолжительности его потребления. Описано небольшое увеличение содержания холестерина и фосфолипидов под действием алкоголя. Однако что касается триглицеридов плазмы, то их уровень у здоровых лиц и больных алкоголизмом, потребляющих алкоголь в виде виски в количестве до 230–280 г в день или эквивалентные количества других напитков, может повышаться лишь транзиторно. Период потребления алкоголя часто оказывается периодом чрезмерного потребления калорий, так что влияние алкоголя на уровень липидов сыворотки вполне можно объяснить присутствием в нем калорий.

Некоторые лица весьма чувствительны к «избыточной калорийности» самого алкоголя и реагируют на него быстрым повышением содержания ЛПОНП и триглицеридов в плазме. Другие пищевые продукты, обуславливающие дополнительную калорийность диеты, вполне могли бы оказывать точно такой же эффект. Механизм влияния алкоголя на содержание липидов в сыворотке может сводиться к нарушению процессов очищения плазмы от триглицеридов и повышению синтеза богатых триглицеридами липопротеинов.

По этой причине алкоголь наверняка мог бы играть роль поставщика избыточного количества калорий и способствовать ожирению, а у некоторых лиц и развитию гиперлипидемии. Потребление «калории алкоголя» может быть важным фактором у тучных лиц с гипертриглицеридемией. Обычная

однократная доза алкоголя (виски, джин, пиво или вино) содержит около 140 кал. Четыре дозы в день могли бы, таким образом, обуславливать потребление 560 кал или 1/4–1/5 часть общих калорических потребностей большинства людей. В периоды похудения прием алкоголя лучше всего прекратить. После достижения идеальной массы тела можно назначить небольшие количества алкоголя, чтобы проверить, разовьется ли или усилится гипертриглицеридемия. Назначаемые количества алкоголя должны учитываться при расчете общего потребления калорий. При условии отсутствия прибавки в массе тела потребление 30–80 г алкоголя как части общей диеты у большинства людей не вызывает гиперлипидемии. Однако если гиперлипидемия при этом все же разовьется, то алкоголь следует полностью исключить. Потребление алкоголя наверняка противопоказано больным с гиперлипидемией I и V типов, страдающим панкреатитом. Если гиперлипидемия сочетается с поражением печени, алкоголь нельзя использовать ни при каких обстоятельствах.

## **Белок**

Широко изучалось возможное влияние белка диеты на концентрацию липидов в плазме. При этом применяли диеты, содержащие белок одного вида или смесь различных белков в количестве от 25 до 150 г/сут. В условиях, обеспечивающих потребление по крайней мере минимального количества незаменимых аминокислот, разные количества и виды белка не влияли на уровень холестерина и триглицеридов в плазме. На основании экспериментальных исследований предположили, что белок животного происхождения (например, казеин молока) повышает, а растительный белок (например, соевый) снижает уровень холестерина в плазме. Однако у человека не проводилось тщательно спланированных исследований, которые позволили бы проверить эти различия. Мы полагаем, что результаты экспериментов на кроликах нельзя полностью экстраполировать на человека. Во многих исследованиях человеку назначали диеты, единственным белком которых служил казеин. Поскольку в этих диетах отсутствовал холестерин, уровень липидов в плазме значительно снижался; вероятно, это указывает на отсутствие у казеина гиперхолестеринемического эффекта. Хотя концепция единой диеты предполагает широкое применение белков растительного происхождения, эта диета все же содержит казеин и не является вегетарианской. В настоящее время мы не можем утверждать, что сам по себе растительный белок оказывает гиполлипидемическое действие.

## **Лецитин**

Этот фосфолипид, получаемый из соевых бобов, обычно добавляют к пищевым продуктам и рекламируют в качестве популярного средства против гиперхолестеринемии. Если не считать высокого содержания в нем линолевой кислоты, потребление лецитина лишено научной основы, поскольку он не всасывается, а подвергается в пищеварительном тракте предварительному гидролизу на составляющие жирные кислоты, глицерин и холин. В связи с этим если нужно повысить содержание линолевой кислоты в рационе, то этого можно достичь гораздо менее дорогим способом – потреблением жидкого полиненасыщенного растительного масла. Отсутствуют как практические, так и теоретические основания для отдельного применения лецитина.

## **Минеральные вещества и витамины**

Если диета покрывает минимальные суточные потребности организма в минеральных веществах и витаминах, то их дополнительные количества вряд ли сказываются на концентрации липидов в плазме. Это справедливо и в отношении витаминов С и Е, применение которых опять-таки популяризуется без каких-либо доказательств их положительного действия. Чрезмерные количества витамина D вызывают гиперкальциемию и тем самым могли бы способствовать атерогенезу. Единственным исключением является ниацин, витамин В<sub>2</sub>, который, будучи назначаем как лекарственное средство (в дозах, в 50 раз превышающих потребность в нем как в витамине), оказывает гиполипидемическое действие. В этом случае ниацин используется как фармакологическое средство, а не как компонент диеты.

## **ЕДИНАЯ ДИЕТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ**

Вместо многочисленных диет, каждая из которых предназначена для разной формы гиперлипидемии, мы предпочитаем рекомендовать единую диету. Далее описаны основные компоненты единой диеты, называемой альтернативной. Конечная и оптимальная цель использования такой диеты, заключающаяся в максимальном снижении уровня липидов в плазме, должна достигаться постепенно через ряд фаз, которые подробно и полно описаны в недавно опубликованных работах наряду с соответствующими указаниями по планированию меню и рецептам приготовления блюд [56, 63, 64].



Содержание холестерина в диете снижено с обычных для жителей Америки 600–800 мг в день до 100 мг в день. Это должно привести к снижению уровня холестерина ЛПНП, повышенного при гиперлипидемии На и 116 типов, а также ЛПОНП и ЛППП, уровень которых повышен при гиперлипидемии IV и III типов соответственно (табл. 13–7). У лиц, у которых гипер

Таблица 13–7. Каузальные и корригирующие факторы диеты при нарушении обмена липопротеинов

	Причина	Факторы диеты, повышающие синтез липопротеинов	Диетическая коррекция
Повышены липопротеины: хиломикроны (типы I и V)	Нарушен клиренс	Жир независимо от насыщенности	Снижение содержания жира в диете до 5–10% от общей калорийности
ЛПОНП (типы IV и IIб) и ЛППП (тип III)	Нарушен клиренс (ожирение) и/или повышен синтез	Избыточное потребление калорий из любого источника Холестерин и насыщенный жир пищи	Гипокалорийная диета с 20% жира для уменьшения массы тела, снижение содержания холестерина и насыщенного жира
ЛПНП (типы IIа и IIб)	Повышен синтез и нарушен клиренс	Холестерин, насыщенный	Снижение холестерина в диете до 100 мг,

Причина	Факторы диеты, повышающие синтез липопротеинов	Диетическая коррекция
	жир и общее содержание жира в диете	насыщенно-го жира до 5% от общей калорийности и общего жира до 20%
Снижены липопротеины ЛПВП	Включенные апопротеинов ЛПВП в липопротеины, переносящие триглицериды при гиперлипидемии I, V, IV, 116 и III типов	Ликвидация ожирения, как описано выше

-У всех тучных лиц с гиперлипидемией следует не только изменять таким образом диету, но и снижать ее калорийность с целью нормализовать массу тела. Подобно этому при заболевании инсулинозависимым диабетом правильное применение инсулина также помогает коррекции гиперлипидемии.

холестеринемия IIa и IIb типов обусловлена диетой, уменьшение содержания в ней холестерина до 100 мг в день вызывает снижение уровня липидов в плазме до нормы (концентрация холестерина ниже 2200 мг/л). Больные с гиперли-

пидемией часто имеют избыточную массу тела. Тучным лицам вначале следует рекомендовать ту же диету, но меньшей калорийности, пока они не добьются оптимальной массы тела. После этого применяют альтернативную диету нормальной калорийности.

У больных с генетически детерминированной тяжелой гиперхолестеринемией невозможно с помощью одной диеты добиться нормализации уровня холестерина в плазме; диету нужно сочетать с лекарственной терапией. Тем не менее ограничение холестерина и насыщенного жира в диете имеет первостепенное значение при лечении больных с тяжелой гиперлипидемией На типа.

Содержание жира в диете снижено до 20 % от общей калорийности, тогда как обычно у жителей Америки на долю жира приходится 40% всей калорийности диеты. Это снижение осуществляется главным образом за счет насыщенного жира, который определяет не более 5% общей калорийности. Такое уменьшение общего содержания жира и изменение его состава по уже рассмотренным причинам оказывают благоприятное действие при всех формах гиперлипидемии, но особенно при гиперлипидемии II, а также I и V типов (см. табл. 13-7). В последних двух случаях уменьшение содержания жира в диете до минимума приводит к постепенному исчезновению хиломикроннов из крови и снижению уровня триглицеридов в плазме. Концентрация холестерина в плазме также снижается. Такой «минимум» содержания жира в диете индивидуален для каждого больного с гиперхиломикронемией; точный его уровень, необходимый для исчезновения хиломикроннов, оценивают лишь путем пробного применения нескольких диет, содержание жира в которых варьирует от 5 до 20% [64]. При назначении диеты с 5-10% жира можно для вкуса включать небольшое количество триглицеридов, содержащих жирные кислоты со средней длиной цепи, метаболизм которых сходен с метаболизмом углеводов.

Некоторым больным с выраженной хиломикронемией, у которых существует опасность развития острого панкреатита, можно назначать диету, содержащую 1 % жира или вовсе лишённую жира (белок, глюкоза, соли и витамины), чтобы способствовать максимальному снижению у них уровня хиломикроннов. Другим простым, но эффективным подходом является потребление фруктовых соков в течение нескольких первых дней лечения. В обоих случаях уровень триглицеридов в плазме быстро снижается (рис. 13-14).

Хотя главной проблемой при гиперлипидемии I и V типов является вовсе не избыток холестерина в пище, а лечебные диеты не нуждаются в ограничении количества холестерина как такового, они содержат мало холестерина, потому что большинство пищевых продуктов, в состав которых входит этот стерол, одновременно богаты и жиром. Однако мясо моллюсков сравнительно богато холестерином и содержит мало жира, насыщенного в частности В связи с этим его как и содержащие мало жира белые мышцы рыб, можно свободно использовать больным с гиперлипидемией I и V типов.

Содержание насыщенного жира в диете резко снижено, чтобы добиться максимально возможного уменьшения уровня ЛПНП при гиперлипидемии На и 116 типов. Содержание полиненасыщенного жира мало отличается от обычного для жителей США рациона, в котором на его долю приходится 6–8% от общей калорийности. Из-за уменьшения содержания насыщенного жира показатель П/Н диеты увеличивается с 0,4 до 1,3. Снижение общего количества жира с 40 до 20% калорийности диеты осуществляется в основном за счет исключения продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами.

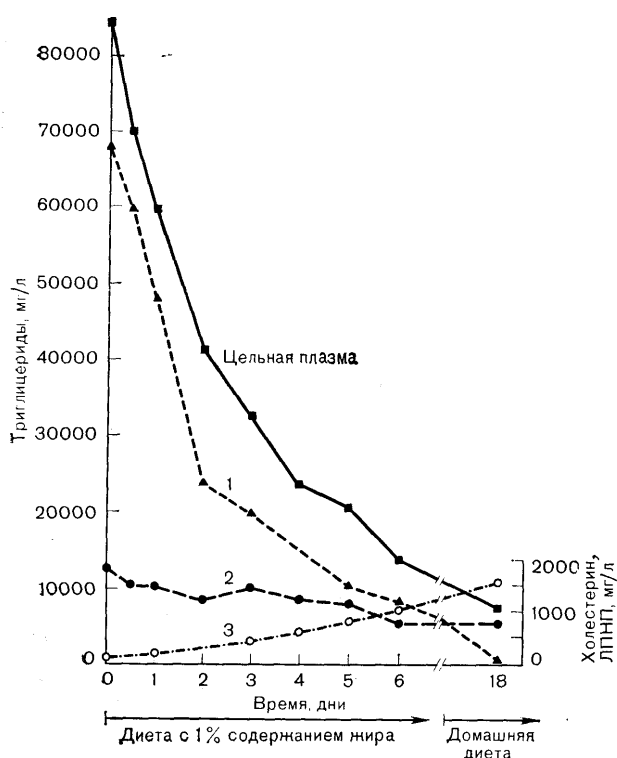


Рис. 13–14. Уменьшение хиломикронемии при использовании диеты с 1% содержанием жира в сочетании с инсулином у больного сахарным диабетом взрослого типа и гиперлипидемией V типа. Снижение уровня хиломикронов (1) и

ЛПОНП (2) сопряжено с реципрокным повышением уровня ЛПНП (3). Значительно повышается также уровень ЛПВП (на рисунке не показано)-

Потребление белка остается в пределах, свойственных обычной диете, а именно на уровне около 15% от общей калорийности. Таким образом, снижение содержания жира компенсируется увеличением содержания в диете углеводов, которое может достигать 65% от общей калорийности. Назначают главным образом сложные углеводы, обычно связанные с белком. Количество остальных компонентов в диете не уменьшается или даже увеличивается в рамках пищевой адекватности.

Чрезвычайно важно контролировать калорийность диеты у тучных больных для снижения уровня ЛПОНП при гиперлипидемии I и IV типа, ЛПНП при гиперлипидемии III типа и хиломикронов при гиперлипидемии V типа (см. табл. 13-7). У тучных больных повышен уровень триглицеридов в плазме часто на фоне диабета взрослого типа. Гиперлипидемии в этих случаях особенно чувствительны к состоянию энергетического баланса. Факторы диеты косвенно, но значительно влияют на количество субстратов для синтеза триглицеридов. Гиперлипидемия III типа встречается редко, и поскольку ее диетическое лечение подобно таковому при гиперлипидемии IV типа, мы больше не будем специально останавливаться на нем, разве что подчеркнем необходимость контроля за массой тела.

Снижение избыточной массы тела имеет наибольшее значение для коррекции гиперлипидемии IV типа. Мы подчеркиваем необходимость постепенного, а не резкого снижения, так что диета для похудения должна быть сбалансированной по составу и не оказывать нежелательных действий. Калорийность диеты, предназначенной для тучных лиц, можно снизить до 1/3 или 2/5 потребностей в калориях. Это обеспечивает уменьшение массы тела со скоростью примерно 900 г в неделю.

Уровень триглицеридов в плазме быстро и резко реагирует на ограничение калорийности диеты и снижение массы тела. Он снижается уже через 1-2 нед и продолжает снижаться в течение всего периода уменьшения массы тела. При нормализации массы тела обычно нормализуется и содержание триглицеридов в плазме. Исчезновение гипертриглицеридемии может сопровождаться также нормализацией глюкозотолерантности и ликвидацией симптомов диабета.

Дальнейшего обсуждения заслуживает особый случай тучности у больных с гиперлипидемией IIb типа. После снижения чрезмерно высокого уровня триглицеридов в плазме путем уменьшения массы тела у таких больных должна сохраниться некоторая гиперхолестеринемия за счет ЛПНП.

В связи с этим, когда начинают применять эукалорийную диету для поддержания достигнутой массы тела, необходимо обращать специальное внимание на ограничение количества холестерина в диете.

## **АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ДИЕТА: ФАЗОВЫЙ ПОДХОД К ДИЕТОТЕРАПИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ**

Реалистическая точка зрения заключается в том, что даже при всем желании у больных возникают трудности при попытке остро изменить свои привычки в отношении питания. Изменение его характера может потребовать многих месяцев и даже лет. Большинству лиц с гиперлипидемией рекомендуется постепенно отказываться от обычной диеты, причем в течение каждой из трех фаз следует изменять ее все более в направлении «альтернативной диеты», в окончательном виде необходимой для максимальной эффективности лечения.

Цель I фазы заключается в замене привычных продуктов, очень богатых холестерином и насыщенными жирами (табл. 13–8). Этого можно достичь путем отказа от яичных желтков, сливочного масла, лярда и натурального мяса с заменой, по возможности, масла на маргарин, лярда на растительные масла и кулинарные жиры, цельного молока на снятое и яиц на яичный белок.

---

Таблица 13–8. Сводка предлагаемых изменений на различных фазах альтернативной диеты

**Фаза I** Исключение продуктов, очень богатых холестерином и насыщенными жирами: отказ от яичного желтка, сливочного масла, лярда и натурального мяса; замена масла мягкими сортами маргарина, лярда растительными маслами и кулинарными жирами, цельного молока снятым, яиц яичным белком

**Фаза II** Постепенное уменьшение потребления мяса: не более 170–230 г в день,

---

Таблица 13–8. Сводка предлагаемых изменений на различных фазах альтернативной диеты

---

**уменьшение потребления жиров и сыра, переход на новые рецепты приготовления пищи**

**Фаза III Питание в основном зерновыми и бобовыми продуктами, фруктами и овощами: потребление мяса только в виде приправ и сыров с низким содержанием холестерина**

---

Дополнительные количества мяса, обычный сыр, шоколад, сладости и кокосовые орехи потребляются только в исключительных случаях.

Целью II фазы является уменьшение потребления мяса с постепенным переходом от характерных для американской диеты 450 г в день до 170–250 г в день (см. табл. 13–8). Мясо больше не должно быть главным продуктом питания, особенно 2 или 3 раза в день. В пробных меню и рецептах предусмотрены некоторые изменения второго завтрака с сэндвичами и без них [55, 63, 64]. Рекомендуется во II фазу потреблять меньше жира и сыра.

Предложены кулинарные рецепты, заменяющие те, основой которых является мясо или богатые жирами молочные продукты (сметанный сыр, сливочное масло, сметана, сыр). Поскольку эти продукты следует потреблять в меньшем количестве или необходимо даже полностью исключить их (сливочное масло), больной нуждается в кулинарных рецептах, предусматривающих потребление больших количеств зерновых и бобовых продуктов, овощей и фруктов. Примеры таких рецептов содержатся в специальных публикациях [55, 63, 64].

В III фазу устанавливается максимально эффективная лечебная диета (см. табл. 13–8). Содержание холестерина в ней снижено до 100 мг в день, а насыщенного жира—до 5–6% от общей калорийности. Поскольку холестерин присутствует только в продуктах животного происхождения, необходимые изменения означают дальнейшее уменьшение потребления мяса. Мясо, рыбу и птицу следует употреблять в виде приправ, а не основной еды. Такой подход лишает мясные блюда их основного значения. Вместо этого небольшое количество мяса должно служить лишь приправой к овощным, рисовым,

крупяным и бобовым блюдам, что исторически характерно для восточной, индийской и средиземноморской кухни. Общее количество мяса, рыбы и птицы должно составлять в среднем 80–100 г, но преимущество следует отдавать рыбе и птице, так как в этих продуктах содержится меньше насыщенного жира. Потребление специальных сыров с низким содержанием холестерина также является важным моментом III фазы. Опубликованы пробные раскладки продуктов [55, 63, 64], в которых предусмотрены некоторые особенности питания в III фазе.

## **Химический состав альтернативной диеты**

Типичная для жителей Америки диета содержит примерно 750 мг холестерина в день. В I фазу это количество снижают до 450 мг, во II – до 300 и в III – до 1000 мг в день. Содержание жира снижается с 40% их общей калорийности до 35% в I фазу, 25% – во II и 20%–в III, причем особое внимание уделяется снижению содержания насыщенного жира. Для восполнения требующихся организму калорий по мере снижения содержания жира следует увеличивать содержание в диете углеводов, в основном волокнистые сложные углеводы, присутствующие в цельных крупах, зерновых и бобовых продуктах. Содержание углеводов повышают с обычных 45% калорийности диеты до 50% в I фазу, 60% во II и 65% в III. Количество волокнистых продуктов в диете значительно увеличивается, что позволяет быстрее достичь насыщения и способствует уменьшению массы тела. Содержание грубоволокнистых продуктов в альтернативной диете увеличивается с 4 до 12 г в день.

## **Прогноз снижения уровня холестерина в плазме при лечении альтернативной диетой**

Как уже отмечалось, уровень холестерина в плазме повышается при потреблении с пищей как холестерина, так и насыщенного жира, тогда как полиненасыщенные жиры оказывают легкое снижающее холестеринемии действие. По мере перехода на альтернативную диету потребление холестерина и насыщенного жира постепенно, от фазы к фазе, снижается и в III фазе достигает минимума. В соответствии с расчетами, проведенными по уравнениям Hegsted и сотр., альтернативная диета в III фазе должна обеспечить максимальное снижение уровня холестерина в плазме на 720 мг/л. Во II фазу должно произойти снижение на 490 мг/л, а в I – на 280 мг/л. Эти изменения содержания холестерина на протя-



жении всех фаз создают возможность нормализации липидов плазмы в зависимости от степени диетических ограничений, причем окончательная цель достигается в III фазе.

## **Альтернативная диета у больных диабетом, беременных, детей и при гипертензивной болезни**

При подходе к диетотерапии больных диабетом с гиперлипидемией руководствуются теми же соображениями, что и при лечении самой гиперлипидемии. Альтернативная диета в ее III фазе оказывает положительное действие у больных как ювенильным диабетом, так и диабетом взрослого типа (инсулинозависимом и инсулинонезависимом диабете). Совершенно ясно, что важнейшим компонентом лечения должна быть адекватная компенсация углеводного и липидного обмена с помощью нужных количеств инсулина, а также уменьшение массы тела у тучных больных. Особенно важно бороться с гиперлипидемией у больных диабетом, предрасположенных к атеросклеротическим поражениям сосудов. Изложенные принципы диетотерапии полностью сохраняют свое значение при лечении больных диабетом.

Особенно трудные проблемы возникают у беременных, поскольку у большинства из них даже в физиологических условиях уровень липидов и липопротеинов (в частности, ЛПНП) повышается на 40–50%. Беременные больные с гиперлипидемией должны продолжать придерживаться той же диеты, которая была им назначена ранее для лечения гиперлипидемии, но ее необходимо обогатить витаминами и минеральными веществами. Больным с семейной гиперхолестеринемией рекомендуют ту же диету III фазы, что и ранее, но с несколько более высокой калорийностью, обеспечивающей возможность необходимого увеличения массы тела. У беременных с гиперлипидемией I или V типа отмечается тенденция к резкому нарастанию обычной для них гиперхиломикронемии, и во избежание панкреатита они часто должны строжайшим образом соблюдать диету, содержащую не более 5–10% жира.

При лечении детей с гиперлипидемией можно применять ту же единую диету, что и у взрослых, за тем лишь исключением, что детям в возрасте до 4 лет холестерин следует ограничивать в еще большей степени, чем детям старшего возраста. В возрасте старше 4 лет дети должны получать не более 85 г мяса. Яичный желток, натуральное мясо и сливочное масло следует исключать из диеты даже самых маленьких детей. Необходимое количество железа компенсируют усиленным потреблением крупяных изделий. Рекомендуется

оставлять детей на грудном вскармливании или прикармливать их цельным коровьим молоком до отнятия от груди или до того, как ребенок сможет потреблять достаточное количество обычной пищи, чтобы обеспечить необходимое для роста поступление калорий. Это обычно происходит в возрасте 1 года— 2 лет. С этого времени ребенок должен получать снятое молоко.

Для редких случаев гиперлипидемии I типа у детей содержание жира в обычном грудном или цельном коровьем молоке оказывается слишком большим. Чтобы избежать появления болей в животе и приступов панкреатита, к которому столь предрасположены эти больные, нужно переводить их на искусственное вскармливание снятым молоком. Главной трудностью при этом является обеспечение организма достаточным количеством незаменимых жирных кислот, которые можно использовать отдельно в виде сафлора или масла семян сафлора, чтобы на их долю приходилось не менее 1–2% от общей калорийности диеты. Таким путем можно обеспечить организм жиром главным образом за счет линолевой кислоты и создать условия для очень малого потребления других жиров. У некоторых детей с гиперлипидемией I типа с помощью такого подхода удалось добиться успеха и ликвидировать приступы болей в области живота.

Больные с гиперлипидемией и повышенным артериальным давлением требуют специального внимания. Во-первых, больные гипертонической болезнью часто умирают от атеросклеротического поражения коронарных и мозговых сосудов. Во-вторых, некоторые диуретические средства (тиазиды) сами по себе способствуют развитию гиперлипидемии, так что у больного только гипертонической болезнью повышен уровень липидов в плазме в результате применения этих средств. В связи с этим больные гипертонической болезнью, получающие тиазиды, должны соблюдать более строгую альтернативную (или единую) диету. Наконец, при использовании альтернативной диеты легко ограничивать прием соли, что служит дополнительным средством лечения гипертонической болезни. Уменьшение массы тела также может способствовать снижению артериального давления. Чтобы объединить диетотерапию при гипертонической болезни и гиперлипидемии, рекомендуется постепенно уменьшать потребление соли [63].

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ**

Основанием для лечения гиперлипидемии служит предположение, согласно которому уменьшение содержания липидов в плазме приводит к обратному развитию атеросклероза с последующим снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Недавно полученные ангиографические данные подтверждают эту точку зрения. Поскольку гиперлипидемия сохраняется в течение всей жизни, решение о начале лекарственного лечения следует принимать лишь после безуспешных попыток добиться удовлетворительного уровня липидов с помощью адекватной диеты. Необходимо подчеркнуть, что диетотерапия не теряет своего значения после начала лекарственной терапии гиперлипидемии. Как правило, такой подход обеспечивает максимальную реакцию на лечение. Существует немного лекарственных средств, используемых при гиперлипидемии, и в этом разделе мы кратко рассмотрим клинические показания к их применению [65, 66].

## **КЛОФИБРЕЙТ**

Клофибрейт (атромид-S) представляет собой этиловый эфир *p*-хлорфеноксизомасляной кислоты. Он полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. В плазме его эфирная связь гидролизуеться и свободная кислота транспортируется в связанном с альбумином виде. Период полужизни в плазме составляет 12–15 ч; терапевтический уровень 50–200 мкг/мл достигается через 1–2 ч после приема внутрь 1 г; экскретируется с мочой, и его клиренс у больных с хроническим поражением почек замедляется.

## **Механизм действия**

Механизм действия клофибрейта на молекулярном уровне неизвестен. Однако наиболее важным его действием является снижение печеночного синтеза и/или секреции ЛПОНП в плазму. Это-действие может опосредоваться рядом механизмов, включая снижение печеночного синтеза холестерина и желчных кислот, торможение мобилизации жирных кислот из жировой ткани и повышение экскреции холестерина с желчью, но в какой степени каждый из перечисленных механизмов определяет снижение синтеза ЛПОНП, остается неизвестным. Помимо своего влияния на синтез ЛПОНП, клофибрейт снижает адгезивность тромбоцитов и увеличивает фибринолитическую активность. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что клофибрейт повышает и активность липопротеиновой липазы, стимулируя тем самым метаболизм богатых триглицеридами липопротеинов.

## **Побочное действие**

Клофибрейт обычно хорошо переносится больными и после его приема редко наблюдаются побочные эффекты. Из них чаще всего встречаются тошнота, неприятные ощущения в области живота у мужчин снижение либидо и болезненность молочных желез. Реже наблюдают сухость кожи, выпадение волос и развитие миозитоподобного синдрома с болезненностью мышц и повышением активности креатинфосфокиназы. Описаны также отдельные случаи, когда лечение клофибрейтом сопровождалось аритмией желудочков сердца или волчаночноподобным синдромом. Наиболее частыми лабораторными изменениями являются транзиторное повышение показателей функции печени и снижение уровня щелочной фосфатазы. По данным программы изучения коронаротропных средств [67], у лиц, получающих клофибрейт, несколько повышена частота эмболии легочной артерии, стенокардии и желчнокаменной болезни. Последнего и следовало ожидать, исходя из повышенной способности желчи к камнеобразованию, что обнаруживают у лиц, получающих клофибрейт. Между клофибрейтом и другими связывающимися с альбумином средствами, особенно производными варфарина, может наблюдаться взаимодействие.

## **Показания к применению и дозы**

Клофибрейт представляет собой средство выбора при лечении гиперлипидемии III и IV типов и в сочетании с холестирамином может применяться при гиперлипидемии IIб типа. При IIа типе он оказывает минимальное действие. Препарат выпускается в капсулах по 500 мг; обычно его используют в дозе по 1 г 2 раза в день. В настоящее время этот препарат считается противопоказанным при хроническом поражении почек или нефротическом синдроме, если же его назначают, то обязательно путем медленного подбора доз, обеспечивающих поддержание в крови терапевтической концентрации и при условии пристального наблюдения за больными. Наиболее легко поддаются лечению клофибрейтом больные с гиперлипидемией III типа, у которых часто удается полностью нормализовать содержание как холестерина, так и триглицеридов; в то же время при гиперлипидемии IV типа описано снижение уровня триглицеридов только на 15–50% с одновременным уменьшением содержания холестерина на 5–10%. У тучных больных с гиперлипидемией IV типа препарат может оказаться неэффективным. Хотя при гиперлипидемии IIа типа клофибрейт и не является средством выбора, у некоторых

больных под его влиянием наблюдалось снижение уровня холестерина на 5–10%.

## СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

В настоящее время два вещества – холестирамин (квестран, куемид) и колестипол (колестид) – обладают подобным действием. Это высокомолекулярные полимеры, с которыми желчные кислоты, обладающие свойствами анионов, связываются, обмениваясь с ионами хлора. Смолы, связывающие желчные кислоты, не всасываются, и их действие полностью основано на секвестрации желчных кислот в просвете кишки. Комплекс желчных кислот со смолой экскретируется с калом.

### Механизм действия

Основное действие как холестирамина, так и колестипола заключается в связывании желчных кислот в просвете кишечника. Это в свою очередь приводит к размыканию циркуляции желчных кислот между кишечником и печенью и резкому повышению экскреции этих стероидов с калом. Количество желчных кислот уменьшается, что стимулирует их синтез в печени из холестерина. К сожалению, повышение синтеза желчных кислот сопровождается одновременным повышением синтеза холестерина. В целом, однако, экскреция стероидов, по-видимому, превышает компенсаторное увеличение их синтеза, в силу чего обычно снижается как уровень ЛПНП в плазме, так и количество холестерина в организме.

### Побочное действие

Единственными побочными эффектами холестирамина и колестипола, да и то слабо выраженными у большинства больных, являются нарушения функции желудочно-кишечного тракта: запоры, вздутие живота, чувство переполнения в подложечной области, тошнота и метеоризм. Эти явления часто быстро исчезают. Больные недовольны необходимостью приема больших количеств препарата и его вкусом, напоминающим вкус песка. При запорах, наиболее частом побочном действии, применяют слабительные. К редким побочным эффектам относятся кишечная непроходимость и гиперхлоремический ацидоз. При приеме обеих смол в больших дозах может снизиться всасывание жирорастворимых витаминов, и у детей может потребоваться дополнительное пероральное введение их. Поскольку холестирамин и колестипол жадно связывают молекулы анионов, они могут препятствовать всасыванию

других лекарственных средств, поэтому целесообразно принимать такие средства либо за 1 ч до приема смол, либо через 4 ч. Нарушение всасывания описано применительно к дигоксину, тироксину, варфарину, тиазидам и ацетаминофену, но может развиваться и при использовании любых средств, обладающих анионными свойствами.

## **Показания к применению и дозы**

Холестирамин (квестран, куемид) выпускают в пакетах по 4 г, что по силе действия эквивалентно примерно 5 г колестипола (колестида). Препараты можно смешивать с водой или соком лучше за несколько часов до применения; дозу делят на 2–3 приема. Принимают с едой или тотчас после нее. Общая суточная доза холестирамина составляет 8–24 г, а колестипола – 10–30 г. Эти препараты являются средством выбора при гиперлипидемии На типа и должны снижать повышенный уровень ЛПНП у больных с гиперлипидемией не только На, но и 116 типа. Их не следует применять для лечения других гиперлипидемий, а при гиперлипидемиях III, IV и V типов они могут еще больше повышать уровень триглицеридов в плазме. Больные с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии по-разному реагируют на этот вид лечения, но типично все-таки снижение уровня холестерина плазмы на 20–25%, что проявляется преимущественно уменьшением содержания ЛПНП. Добавление к этим средствам никотиновой кислоты может привести к дальнейшему снижению гиперхолестеринемии на 20–25%. Это сочетание остается наиболее эффективным у больных с тяжелой гиперлипидемией На типа. Лекарственная терапия в редких случаях гомозиготной семейной гиперхолестеринемии обычно способствует снижению и уровня холестерина, но не до оптимального. Секвестранты желчных кислот – единственное безопасное средство лечения беременных с гиперлипидемией II типа.

## **НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА**

Гиполипидемическое действие никотиновой кислоты, или ниацина, известно уже более 20 лет и, по-видимому, не связано с ее ролью в качестве кофермента межуточного обмена. Она хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и экскретируется с мочой.

## **Механизм действия**

Хотя точный механизм действия никотиновой кислоты в плане снижения уровня липидов неизвестен, есть многочисленные данные о том, что она тормозит синтез ЛПОНП. Это вещество обладает мощным ингибиторным действием на липолиз и вызывает снижение уровня свободных жирных кислот в плазме, что сопровождается замедлением синтеза ЛПОНП в печени и в конце концов приводит к снижению уровня как ЛПОНП, так и ЛПНП в плазме. Отмечены также независимые эффекты никотиновой кислоты, заключающиеся в торможении синтеза холестерина, ускорении превращения ЛПОНП в ЛПНП, а также в ускорении распада ЛПНП.

## **Побочное действие**

Основные побочные эффекты никотиновой кислоты проявляются в воздействии на кожу и желудочно-кишечный тракт. Через 1–2 ч после приема препарата практически у всех больных начинаются «приливы» к коже, но этот симптом обычно ослабевает в течение 1–2 нед применения полной дозы вещества. У 3–5% больных, получающих никотиновую кислоту, появляются зуд, сыпь, гиперпигментация кожи и *acanthosis nigricans*, после отмены препарата эти явления исчезают. Наиболее частыми побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта являются тошнота, неприятные ощущения в животе и понос. К другим побочным эффектам относится обострение язвенной болезни и диабета, а также усиливается гиперурикемия. Что касается лабораторных данных, у лиц, получающих никотиновую кислоту, то чаще всего у них отмечают изменения печеночных проб, особенно при увеличении дозы препарата (более 3 г/сут) или при использовании длительно действующих постепенно высвобождающихся в кровь его форм. Следует проводить обычные пробы на функцию печени и в случае значительного повышения соответствующих показателей никотиновую кислоту следует либо отменить, либо уменьшить дозу. Никотиновая кислота противопоказана больным с острыми заболеваниями печени и, вероятно, может усиливать проявление диабета и гиперурикемию.

## **Показания к применению и дозы**

Лечение никотиновой кислотой начинают обычно с дозы 250–500 мг 3 раза в день во время еды. Дозу постепенно увеличивают с недельными интервалами, пока общая суточная доза не достигнет 3–4,5 г. В некоторых рефрактерных случаях можно вводить до 6–8 г, но следует учитывать, что

большой гиполипидемический эффект при этом сопряжен с повышением частоты побочных эффектов, возникающих при дозах более 4,5 г/сут. Никотиновую кислоту применяют главным образом при лечении гиперхолестеринемии II типа. Ее комбинация с холестирамином или колестиполом является, вероятно, оптимальным средством лечения больных с тяжелой гиперлипидемией На типа. Добавление никотиновой кислоты часто приводит к снижению уровня холестерина на 20–25% сверх того, которого удается достичь с помощью одних секвестрантов желчных кислот, и в результате содержание холестерина в плазме может нормализоваться. Никотиновая кислота служит вторым средством выбора при лечении больных с гиперлипидемией III и IV типов; с ее помощью в этих случаях удается достичь такого же снижения уровня холестерина и триглицеридов, как и с помощью клофибрейта.

## **ПРОБУКОЛ**

Пробукол (лорелко) – это недавно предложенный для лечения гиперхолестеринемии препарат, оказывающий благоприятное действие при гиперлипидемии На и 116 типов. Он всасывается в желудочно-кишечном тракте в ограниченном количестве, и концентрация его в крови постепенно увеличивается в течение 3–4 мес, после чего остается стабильной.

### **Механизм действия**

Механизм действия пробукола неизвестен. Он, по-видимому, не тормозит синтез холестерина и не приводит к накоплению его циклических предшественников. Неизвестно также влияние пробукола на экскрецию холестерина с желчью, его всасывание и кругооборот ЛПНП.

### **Побочное действие**

Пробукол хорошо переносится больными и его побочные эффекты, по-видимому, незначительны. В порядке убывания частоты можно перечислить следующие известные побочные эффекты: понос (у 10% больных), метеоризм, боли в животе, а также тошнота и рвота. К менее частым побочным эффектам относятся гипергидроз, зловонная потливость и сосудистоневротический отек. За возможным исключением легкой эозинофилии, при лабораторном исследовании не находят постоянных изменений. Пробукол откладывается в жировой ткани и



после отмены уровень его в крови снижается медленно. Безопасность его применения у детей не доказана.

## **Показания к применению и дозы**

Пробукол показан для снижения уровня ЛПНП при гиперлипидемии IIa и IIb типов. Хотя он и не является первым средством выбора при этом расстройстве, но все же играет определенную роль в терапии больных, не переносящих секвестранты желчных кислот. В качестве дополнения к диете Пробукол следует в настоящее время считать вторым средством выбора для лечения взрослых больных с гиперлипидемией IIa и IIb типов, у которых можно при этом ожидать снижение холестерина ЛПНП на 10%. Пробукол выпускается в таблетках по 250 мг; рекомендуется принимать 500 мг 2 раза в день во время завтрака и ужина. **бета-СИТОСТЕРОЛ (ЦИТЕЛЛИН)**

Этот препарат представляет собой смесь растительных стеролов, по структуре сходных с холестерином, которые при приеме внутрь конкурируют с последним за механизмы всасывания. За исключением очень редких случаев  $\beta$ -ситостеролемии с ксантоматозом, этот стерол практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Механизм действия бета-Ситостерол, по-видимому, конкурирует с холестерином за процессы всасывания в просвете кишечника. У животных, а также у человека этот препарат способствует снижению всасывания как экзогенного, так и эндогенного (присутствующего в желчи) холестерина, что приводит к повышению его экскреции с калом.

Побочные эффекты минимальны. Препарат противопоказан больным, страдающим  $\beta$ -ситостеролемией с ксантоматозом, у которых всасывание его значительно повышено.

Показания к применению и дозы бета-Ситостерол (цителлин) в качестве второстепенного средства показан для лечения гиперхолестеринемии IIa и IIb типов, когда главной целью служит снижение уровня ЛПНП. При применении этого средства наблюдалось лишь легкое уменьшение содержания холестерина ЛПНП (на 10–15%) и практически отсутствие изменений со стороны ЛПОНП. Препарат выпускается в виде суспензии для орального приема по 15 мл, в которых содержится 3 г  $\beta$ -ситостерола. Обычная доза составляет 3–6 г (15–30 мл), принимаемых 3 раза в день перед едой.

## **ПРОЧИЕ СРЕДСТВА**

Изучаются другие гиполипидемические средства, но пока они не получили одобрения Федеральной диабетической ассоциации или обладают побочными эффектами, препятствующими их применению. Эти средства не рекомендуются для широкого использования и рассматриваются лишь кратко.

### ***P*-Аминосалициловая кислота**

Высокоочищенная форма этого препарата, называемая ПАСК, является многообещающим средством лечения гиперлипидемии На и 116 типов. Barter и соавт. [68], применив его в дозах 6–8 г в день, отметили снижение уровня как холестерина, так и триглицеридов в плазме на 15–20%. Это вещество хорошо переносится больными и наиболее выраженными побочными эффектами его являются лишь неприятные ощущения в подложечной области и жидкий стул. Механизм его действия заключается, по-видимому, в торможении всасывания холестерина.

### **Неомицин**

В дозах 1,2–2,0 г, принимаемых внутрь, это вещество способствует снижению уровня холестерина в плазме на 15–20%. Оно всасывается лишь в небольшой степени и, вероятно, препятствует всасыванию холестерина в желудочно-кишечном тракте. Потенциальные побочные эффекты могли бы быть связаны с его ото- и нефротоксичностью.

### **Анаболические стероиды**

Оксандролон в дозе 7,5 мг в день вызывает снижение уровня как ЛПОНП, так и хиломикроннов и увеличивает постгепариновую липолитическую активность плазмы. Это вещество можно было бы использовать у мужчин с гиперлипидемией IV или V типа, резистентных к другим видам лечения.

### **Прогестины**

Применение норэтиндрона ацетата (норлютат) в дозе 5 мг/сут снижает уровень триглицеридов у-женщин с гиперлипидемией V типа. Это вещество, по-видимому, повышает постгепариновую липолитическую активность и ускоряет клиренс триглицеридов плазмы. Оно может оказаться полезным у

женщин с гиперлипидемией IV и V типов, резистентных к другим терапевтическим воздействиям.

## **Эстрогены**

Эстрогены не играют никакой роли при лечении гиперлипидемий. Исключением, возможно, являются редкие случаи гиперлипидемии III типа у женщин, которые не переносят клофибрейт и никотиновую кислоту. По данным программы изучения коронаротропных средств [69], применение према-рина в дозах 2,5 и 5 мг сопряжено с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний, что заставило раньше времени прекратить исследование. Хотя эстрогены повышают уровень ЛПВП, они увеличивают и содержание ЛПОНП и могут усиливать гипертриглицеридемию у больных с гиперлипидемией IV или V типа.

## **D-Тироксин (холосин)**

Правовращающий изомер тироксина D-тироксин обладает слабо выраженным гипохолестеринемическим действием и не вызывает при этом гиперметаболизма. Однако поскольку в ходе программы изучения коронаротропных средств была найдена повышенная смертность при использовании этого препарата (что заставило прекратить испытания его) [70], в настоящее время он не применяется для лечения гиперлипидемий.

## **ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ**

К настоящему времени более чем у 600 больных выполнена операция по наложению частичного подвздошного кишечного анастомоза с целью лечения гиперлипидемии [71]. В результате такой операции происходит разрыв физиологического кольца циркуляции желчных кислот между желудочно-кишечным трактом и печенью, т. е. эффект этого вмешательства имеет тот же механизм, что в действие смол, связывающих желчные кислоты. Всасыванию жирных кислот препятствует резко ускоряющаяся экскреция их с калом. Подвздошный анастомоз повышает распад ЛПНП и холестерина; в результате у многих больных с гиперхолестеринемией II типа уровень холестерина в плазме снижается на 35–40%. При создании анастомоза выключается 200 см дистального отдела подвздошной кишки, остается слепая петля, и у опытного хирурга летальность при операции не достигает 1%. Операция чревата двумя осложнениями: недостаточностью витамина

Віс и диареей. После операции у больных нередко учащается стул – до 5–10 раз в день, правда, со временем стул становится реже, больные нуждаются также в постоянных инъекциях витамина В<sub>12</sub>. Разумным основанием для наложения подвздошного анастомоза может служить необходимость снижения уровня холестерина в плазме у больных с выраженной гиперлипидемией II типа, которые с трудом поддаются диетологической и лекарственной терапии. Операция без специальных показаний наверняка не приведет к большему снижению уровня холестерина в плазме, чем комбинированная диетологическая и фармакотерапия. Эту операцию следует производить только при безуспешности консервативного подхода и у больных, которые готовы примириться с ее осложнениями. Поскольку влияние анастомоза на рост и развитие неизвестно, операцию не следует производить детям. По-видимому, отсутствуют основания для наложения подвздошного анастомоза при других формах гиперлипидемии.

### **Хирургические операции при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии**

Результаты подвздошного анастомоза у носителей гомозиготной гиперлипидемии II типа более сомнительны. В этих случаях происходит компенсаторное повышение синтеза холестерина, которое сводит к нулю эффект повышенной экскреции желчных кислот. У некоторых больных весьма эффективной оказывается другая операция: портокавальное шунтирование. Поскольку эта операция сопровождается высокой смертностью, а ее долговременные эффекты неизвестны, в настоящее время ее следует считать лишь экспериментальной процедурой.

### **ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОБЫ В ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ**

Краеугольным камнем диагностики гиперлипидемий остается точное определение уровня холестерина и триглицеридов. В этом разделе мы кратко рассмотрим факторы, мешающие производить эти определения, а также имеющиеся методы количественного определения липопротеинов и показания к их применению. Будут упомянуты также провокационные пробы, которые могут способствовать диагностике гиперлипидемий. Подробнее все эти вопросы освещены в опубликованных обзорах [72, 73].

## Получение и обработка проб

Определения липидов и липопротеинов можно производить в сыворотке или плазме, но последнее предпочтительнее, так как позволит быстрее осуществлять охлаждение и отделение плазмы от эритроцитов. В качестве антикоагулянта лучше пользоваться ЭДТА. Показатели содержания липидов в плазме примерно на 3% ниже, чем в пробах сыворотки, одновременно полученных у одного и того же человека. Из-за увеличения объема плазмы при переходе от вертикального положения тела в горизонтальное показатели содержания липидов у лежачего больного могут оказываться заниженными на 5–10%. Гораздо меньшие изменения возникают, когда больной принимает положение сидя. Именно в этом положении рекомендуется производить пункцию вены. При длительной венозной окклюзии также может измениться содержание жидкости в сосуде, что дает резко завышенные результаты определения уровня липидов.

Отделение эритроцитов следует производить быстро; в промежутке пробы нужно хранить при температуре 4 °С. Пробы плазмы для определения общего холестерина и триглицеридов можно замораживать или хранить при 4 °С в течение недели. Если планируется разделение липопротеинов, то плазму не следует замораживать, и ее пробы должны быть подвергнуты быстрой обработке. Желательно добавлять к таким пробам ингибиторы SH-групп, чтобы свести к минимуму изменения липидов, которые могут произойти до разделения липопротеинов. Уровень триглицеридов в плазме после еды повышается и поэтому для точности их определения необходимо, чтобы больной голодал перед пункцией вены в течение 12–16 ч. В отличие от триглицеридов уровень холестерина практически не зависит от приема пищи, и при необходимости определить только холестерин пробы можно брать в любое время.

## Определение липидов

Для определения холестерина и триглицеридов наиболее широко применяется многоканальная автоматическая система, обеспечивающая получение надежных данных исследования. Экстракция проб изопропанолом перед колориметрическим определением холестерина – процедура более трудоемкая, но позволяет добиться большей точности, и именно она рекомендована Советом по научно-клиническим исследованиям липидов. Триглицериды также определяют в изопропаноловом экстракте.

## РАЗДЕЛЕНИЕ ЛИПОПРОТЕИНОВ

### Показания

Диагноз большинства форм гиперлипидемии можно поставить с помощью точного определения уровня холестерина и триглицеридов в сочетании с визуальной оценкой состояния плазмы, хранимой в течение 12–18 ч при 4°C. Исключением являются больные с повышенным содержанием как холестерина, так и триглицеридов в плазме, когда невозможно разграничить гиперлипидемию На и 116 типов, а также больные, у которых требуется определить уровень ЛПВП. В первом случае методом выбора служит ультрацентрифугирование плазмы в градиенте плотности, при котором всплывают ЛПОНП, с последующим определением отношения холестерина ЛПОНП к общему содержанию триглицеридов. Как отмечалось, этот метод предпочтительнее выявления  $\beta$ -мигрирующей полосы при электрофорезе ЛПОНП, выделенных с помощью ультрацентрифугирования. Авторы считают, что в настоящее время практически нет оснований для проведения электрофореза цельной плазмы и что информативность этой методики весьма мала.

### Возможные методы

Лipoproteины можно разделять с помощью трех методов: электрофореза, ультрацентрифугирования и осаждения. Обычно пользуются электрофорезом на бумаге, ацетате целлюлозы или агарозе, но этот метод неточен и данные, получаемые с его помощью, нелегко интерпретировать количественно в плане содержания липидов в липопротеинах отдельных классов. Разделение плазмы с помощью ультрацентрифугирования – наиболее точный метод, но он занимает много времени и требует наличия ультрацентрифуги. Подробное описание методов выделения ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП содержится в других публикациях [73] и не входит в задачи настоящей главы. Все большее признание приобретают в настоящее время методы, основанные на осаждении, принцип которых сводится к взаимодействию между липопротеинами более низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП), сульфатированными полисахаридами и двухвалентными катионами. Например, супернатант, образующийся после осаждения ЛПОНП и ЛПНП гепаринмарганцем, содержит только ЛПВП и может быть использован для определения содержания холестерина в этих липопротеинах. Для получения дополнительных данных этот метод сочетают с

двумя другими. Первый из них заключается в удалении ЛПОНП из субнатанта с  $d = 1,006$ , содержащего ЛПНП и ЛПВП, с помощью ультрацентрифугирования. Определение содержания липидов в цельной плазме, гепаринмарганцевом супернатанте цельной плазмы (ЛПВП), а также во фракциях ЛПОНП и ЛПНП совместно с ЛПВП, полученных при ультрацентрифугировании, позволяет количественно охарактеризовать ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП. При втором, более простом, методе, не требующем ультрацентрифугирования, получают косвенные значения для ЛПОНП и ЛПНП и прямые для ЛПВП. Этот метод основан на предположении, что концентрация холестерина ЛПОНП примерно равна общему уровню триглицеридов в плазме, деленному на 5. Определяют уровень липидов в цельной плазме и гепаринмарганцевом супернатанте (ЛПВП) и нужные концентрации вычисляют следующим образом: Холестерин ЛПВП = холестерин в гепаринмарганцевом супернатанте; холестерин ЛПОНП = общие триглицериды плазмы : 5; холестерин ЛПНП = общий холестерин плазмы – (холестерин ЛПВП + холестерин ЛПОНП).

Этот метод нельзя применять при концентрации триглицеридов более 4000 мг/л или в присутствии хиломикрон или липопротеинов промежуточной плотности, появляющихся при гиперлипидемии III типа.

## **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОБЫ**

### **Отношения неэстерифицированный холестерин/общий холестерин**

При обструктивных заболеваниях печени, первичном билиарном циррозе и недостаточности ЛХАТ увеличивается относительное содержание неэстерифицированного холестерина. Определение этого отношения требует экстракции липидов плазмы смесью хлороформа с метанолом и разделения свободного и эстерифицированного холестерина с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках, покрытых кремниевой кислотой.

### **Определение липопротеиновой липазы**

Существуют две пробы, способствующие дифференциации гиперлипидемии на I и V типы. В соответствии с первым из них, натощак и через 10 мин после внутривенной инфузии 10 ЕД/кг натриевой соли гепарина берут пробы крови и прово-

дят электрофорез плазмы из обеих проб на бумаге или агарозе. При гиперлипидемии I типа электрофореграммы обеих проб идентичны, тогда как при гиперлипидемии V типа на электрофореграмме постгепариновой пробы будет наблюдаться смазанность  $\beta$ - и пре-бета-полос и очень четкая  $\alpha$ -полоса. К сожалению, интерпретация результатов этого теста весьма субъективна и не исключает ошибок. Второй тест более специфичен и основывается на определении активности постгепариновой липопротеиновой липазы. Внутривенно вводят соль гепарина (100 ЕД/кг); через 30 мин в пробирку с ЭДТА (в качестве антикоагулянта) помещают пробу крови, и в плазме определяют активность липопротеиновой липазы. Поскольку постгепариновая плазма содержит два фермента: липопротеиновую и печеночную липазы, первый из которых при гиперлипидемии I типа отсутствует, важно, чтобы тест-система могла бы дифференцировать эти ферменты. Этого удастся достичь путем ингибирования липопротеиновой липазы протамин-сульфатом или хроматографическим разделением ферментов на гепаринсефарозной колонке. С практической точки зрения и в силу стабильности липопротеиновой липазы при хранении при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  лучше, вероятно, отсылать такие пробы в центры, специально занимающиеся метаболизмом липопротеинов, в которых регулярно проводятся соответствующие анализы.