

часы суток ($4/5-1/5$), что создает возможность коррекции нарушений биоритма при сохранении лечебного эффекта.

Наконец, следует обратить внимание на значение нарушений биоритма водного обмена, которые диагностируются по исследованию гидроуреза с помощью пробы Зимницкого. Выявляемое у больных преобладание ночного гидроуреза над дневным связано прежде всего с расстройством биоритма, а не с уменьшением нагрузки на сердце и улучшением кровоснабжения почек ночью. Оно не может рассматриваться и как проявление почечной недостаточности. Эти нарушения биоритма водного обмена развиваются и по центральному (регуляторному), и по периферическому (органному, в данном случае почечному) типу. Конкретная причина этих нарушений у больного может быть установлена по изложенным выше критериям.

Таким образом, представленные клинические наблюдения за биоритмом ряда функций свидетельствуют о важной роли его нарушений в развитии и течении патологических процессов. Они должны расцениваться как еще одно важное последствие патогенного влияния на человека. Выявление этих нарушений позволяет более полно представить себе особенности заболевания и построить на этой почве терапевтический комплекс с учетом и нарушений биоритма, и необходимости коррекции этих нарушений. Все это уже сегодня представляет большой интерес, а необходимые дальнейшие научные исследования помогут уточнить неясные вопросы проблемы ритмологии и конкретизировать пути дальнейшего улучшения оказания помощи больным.

Поступила 10 мая 1978 г.

УДК 616.831.4+616.432]—07—08

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н. Т. Старкова, Н. А. Зарубина, В. С. Пронин, А. К. Жиенкулова

Терапевтическое отделение (зав.— доктор мед. наук Н. Т. Старкова) Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР (директор — акад. АМН СССР Н. А. Юдаев)

Гипоталамо-гипофизарные (нейроэндокринные) заболевания составляют один из основных разделов клинической эндокринологии. Благодаря внедрению в практику радиоиммунных методов определения гормонов, информативных тестов функциональной диагностики, успехам клинической фармакологии был выявлен ряд новых нейроэндокринных синдромов.

Нейроэндокринные заболевания могут развиваться в результате нарушений любого из звеньев гормональной регуляции, начиная с изменения состояния центральной нервной системы, образования нейротрансмиттеров, нейротропных гормонов гипофиза и периферических желез внутренней секреции, метаболизма гормонов и кончая изменением механизма действия гормонов и потери чувствительности органов-мишеней к их воздействию. Выявление нарушения механизмов регуляции и диагностика уровня поражения при нейроэндокринных заболеваниях необходимы для рациональной терапии. В клинической практике сейчас используются следующие методы и средства: 1) изучение гормональной активности и в ряде случаев биологических ритмов секреции вовлекаемых в процесс эндокринных желез, что отражает степень поражения железы и зависимость или автономность ее от центральных регуляторных механизмов; 2) изучение механизмов обратной связи в системах гипоталамус — гипофиз — периферическая железа (с помощью тестов с инсулиновой гипогликемией, нагрузкой глюкозой, проб с дексаметазоном, метопирином и др.); 3) определение уровня поражения с помощью проб с тиролиберином, люлиберином, ТТГ, АКТГ, лизин-вазопрессином и др., а также путем применения фармакологических средств, направленно влияющих на определенную моноаминергическую систему: а) стимуляторов допаминергических рецепторов — L-допа, парлодела; б) блокаторов серотониновых рецепторов — перитола (ципрогептадина), дезерила (метисергида); в) блокаторов адренорецепторов — фентоламина, пирроксана, пропранолола, резерпина и др.

Обоснованное длительное применение этих препаратов может служить средством медикаментозной терапии нейроэндокринных заболеваний.

Симптоматика эндокринных нарушений выявляется при пониженной (феномен ослабления) или повышенной (феномен доминантности) активности гормонов в организме. Основные симптомы заболевания отражают, как правило, процессы, зависящие от физиологического действия гормона на организм, что позволяет диагностировать признаки гипо- или гиперфункции той или иной железы внутренней секреции. Однако при эндокринных заболеваниях изменение функции одной железы может приводить к выраженным нарушениям функции другой железы, и симптоматика этих нарушений перекрывает симптомы основного заболевания (феномен переключения).

Так, описан синдром галактореи и аменореи, при котором гиперпролактинемия является результатом первичного гипотиреоза и повышенной секреции тиреолиберина. Хорошо известен синдром Нельсона, при котором на первый план выступают нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, развивающиеся в результате тотального удаления надпочечников при болезни Иценко — Кушинга.

Установлено, что в определенных условиях рецепторы гипофизарных гормонов теряют свою специфичность. Дополнительная стимуляция гипофиза может приводить к неадекватной реакции. Так, введение тиреолиберина у здоровых людей стимулирует секрецию гипофизом ТТГ и пролактина. В условиях патологии тиреолиберин может стимулировать секрецию и гормона роста. Чаше нарушения рецепции определяются при опухолях гипофиза и при повышении его функции.

Применение фармакологических средств при эндокринных заболеваниях предусматривает или усиление действия гормонов путем замещения и стимуляции секреции (при феномене ослабления), или ослабление действия гормонов (при феномене доминантности). При феномене переключения используются указанные выше подходы в зависимости от патогенеза заболевания.

Болезнь Иценко — Кушинга. Основные клинические проявления болезни связаны с избыточной секрецией надпочечниками глюкокортикоидов, преимущественно кортизола, в результате чрезмерного выделения АКТГ. Гиперсекреция АКТГ может быть обусловлена патологией самого гипофиза (опухоль, аденома), гипоталамуса или, как показали исследования последних лет, сложными и еще мало изученными нарушениями центральной нервной системы с подавлением допаминергических структур и растормаживанием серотонинергической системы. Исследования секреции АКТГ показали, что у здоровых людей уровень АКТГ в крови в утренние часы достигает 20—50 нг/л, а в вечерние он в 1,5—2 раза ниже. При болезни Иценко — Кушинга содержание АКТГ повышено или нормально, ритм секреции АКТГ нарушен, что в условиях гиперсекреции кортикостероидов свидетельствует о расстройстве механизма обратной связи в системе гипоталамус — гипофиз — надпочечник и о повышении порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к подавляющему действию глюкокортикоидов [6].

Гиперглюкокортицизм диагностируется на основании следующих данных.

1. Результатов исследования ритма секреции и содержания в крови 17-ОКС (по Портеру — Сильберу или методом конкурентного связывания белками). При болезни Иценко — Кушинга концентрация 17-ОКС повышена, суточный ритм секреции нарушен (относительно более высокий уровень 17-ОКС наблюдается в вечерние и ночные часы) [1].

Кортикостероидсвязывающая способность глобулина (транскортина) понижена [12, 13], содержание в крови физиологически активного кортизона в 2,5—3 раза выше нормы [10].

2. Определения скорости секреции кортизола (по изменению удельной активности меченого стероида в крови и по разведению изотопной метки в моче). При болезни Иценко — Кушинга скорость секреции кортизола равна в среднем $223,4 \pm 17,4$ мкмоль/сут при норме $46,6 \pm 5,8$.

Экскреция 17-ОКС с мочой при болезни Иценко — Кушинга составляет $44,9 \pm 5,2$ мкмоль/сут (в норме $8,8 \pm 1,5$), экскреция 17-КС имеет тенденцию к повышению в основном за счет этиохоланолона и дегидроэпандростерона.

Дифференциальная диагностика болезни Иценко — Кушинга, синдрома гиперглюкокортицизма при первичной опухоли коры надпочечников и гипоталамо-гипофизарных синдромов с отдельными признаками болезни Иценко — Кушинга производится с помощью функциональных тестов, позволяющих путем направленных блокирующих и стимулирующих воздействий на различные звенья системы гипоталамус — гипофиз — надпочечник и различные механизмы регуляции биосинтеза глюкокортикоидов выявить уровень поражения этой системы, а также зависимость или автономность функции надпочечников от центральных механизмов регуляции.

Наиболее информативными из этих тестов являются [11]: проба с инсулиновой гипогликемией; большая и малая пробы с дексаметазоном; проба с метопином; проба с лизин-вазопрессорином; проба с АКТГ.

Долгое время основными методами лечения болезни Иценко — Кушинга являлось рентгено- или гамма-облучение гипоталамо-гипофизарной области (в настоящее время изучаются возможности использования облучения протоновым пучком), а также двусторонняя тотальная адреналэктомия. При быстрой ликвидации симптомов гиперглюкокортицизма после операции устраняется и картина болезни Иценко — Кушинга, но развиваются трудно компенсируемые явления надпочечниковой недостаточности, усугубляются нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе, нередко появляется опухоль гипофиза (или стимулируется ее рост) с развитием так называемого синдрома Нельсона.

Поиски средств, способных частично снижать функцию коры надпочечников, привели к созданию различных видов блокаторов биосинтеза кортикостероидов в коре надпочечников: метопирона, блокирующего 11 β -гидроксирование; аминоглютеимида (элиптина) и хлоридана (орто-пара-ДДД), блокирующих стероидогенез на ранних его этапах. Применение этих блокаторов весьма перспективно в период подготовки больных к хирургическому лечению, а также для поддержания ремиссии

после односторонней адреналэктомии [4, 5]. С последней целью чаще используется хлоридан.

Для фармакологических воздействий на центральные механизмы регуляции секреции АКТГ при болезни Иценко — Кушинга начали с успехом применять также препараты, влияющие на содержание в головном мозге биогенных аминов и на активность их рецепторов, с целью стимуляции допаминовых структур (L-допа, парлодел), блокирования эффектов серотонина (перитол, дезерил). Наряду с этим используются адrenoблокаторы (фентоламин, резерпин) [7]. Клинический опыт последних лет свидетельствует о нормализующем действии этих соединений на гипоталамо-гипофизарную систему, выражающемся в повышении ее чувствительности к кортико-стероидам. Это дает основание утверждать, что в терапии болезни Иценко — Кушинга появились новые возможности и перспективы [8].

Нарушение соматотропной функции (карликовость, акромегалия). Образование и освобождение СТГ аденогипофизом находятся под контролем гипоталамуса, выделяющего соматотриберин и соматостатин. Большая роль при этом отводится моноаминергическим медиаторам. Доказано усиливающее влияние допамина на освобождение гормона роста. Также отмечено, что стимуляция серотонинергических и α -адренергических рецепторов увеличивает, а стимуляция β -адренорецепторов блокирует выделение этого гормона [21]. Мощным фактором регуляции секреции СТГ является обмен углеводов. Инсулиновая гипогликемия ведет к освобождению, а гипергликемия — к угнетению освобождения гормона роста из гипофиза. Физическая нагрузка, различные стрессовые факторы приводят к стимуляции секреции СТГ. С целью исследования регуляции СТГ в клинической практике используются: инсулиновая гипогликемия; глюкозо-толерантный тест; введение аминокислот (аргинина, глицина); введение L-допа; введение парлодела; проба с тиролиберин; физическая нагрузка и др.

Особенно информативной и хорошо переносимой больными оказалась проба с тиролиберин. Эта проба при низизме выявляет резервы эндогенного гормона роста более четко и в более ранние сроки исследования, чем классический инсулино-толерантный тест. Максимум секреции СТГ в пробе с тиролиберин составил $0,05 \pm 0,01$ нмоль/л и регистрировался на 60-й минуте после введения тиролиберина, в то время как на фоне инсулино-толерантного теста он был равен $0,02 \pm 0,01$ нмоль/л ($P < 0,05$) и наблюдался на 90-й минуте исследования.

У здоровых людей тиролиберин не стимулирует секрецию СТГ [14]. Это свидетельствует о том, что в условиях патологии роста (как при карликовости, так и при акромегалии) рецепторные механизмы гипофиза к стимуляторам соматотропной секреции изменены. Проведение проб с L-допа или инсулиновой гипогликемией и с тиролиберин у одного и того же больного позволяет оценить уровень поражения гипоталамо-гипофизарной системы. Отрицательная реакция на L-допа и гипогликемию при положительной реакции на тиролиберин дает основание считать, что очаг поражения локализуется в гипоталамусе, а соматотропная недостаточность обусловлена отсутствием гипоталамической стимуляции, в то время как сам гипофиз интактен. Отсутствие реакции гормона роста во всех этих пробах свидетельствует о первичном поражении гипофиза. В редких случаях обнаружения при карликовости нормального или даже повышенного уровня секреции СТГ необходимо дифференцировать аномалию, биологическую неактивность эндогенного СТГ и нечувствительность тканей к гормону роста. Для этого проводят пробное лечение препаратом соматотропина человека. При аномалии СТГ наблюдается ростовая реакция на препарат, при нечувствительности тканей она отсутствует.

Современная терапия карликовости включает в качестве основных средств, стимулирующих рост, анаболические стероиды (метандростенолон, нероболл, ретаболл и др.). Эти препараты, оказывая выраженное белково-анаболическое действие, стимулируют и секрецию эндогенного гормона роста [3]. На одном из этапов лечения может быть использован препарат соматотропина человека, срок действия которого ограничен в связи с образованием антисоматотропиновых антител [2]. По показаниям назначают тиреоидные препараты (тиреонин, триидотропин, тиреокомб и др.) в компенсирующих гипотиреоз дозах, общеукрепляющие средства, витамины. Завершающим этапом лечения карликовости является применение гонадотропинов и препаратов половых гормонов.

Представляются перспективными при наличии доказанных пробами резервов эндогенного СТГ попытки медикаментозной стимуляции гипофиза.

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, ведущим патогенетическим звеном которого является чрезмерная секреция гормона роста. В ранние сроки заболевания отмечается нарушение чувствительности гипоталамических структур к экзогенным и эндогенным стимулам и нарушение ритма секреции СТГ. С ростом опухоли гипофиза происходит дальнейшее нарушение механизмов обратной связи, развивается измененная рецепторная чувствительность опухоли гипофиза, что проявляется положительным ответом на пробу с тиролиберин и парадоксальным блокирующим влиянием препаратов, стимулирующих допаминергические рецепторы (L-допа, парлодел) [19].

Для лечения акромегалии применяют внешнее облучение гипоталамо-гипофизарной области (рентгенотерапию, гамма-терапию, протоновый пучок), внутреннее облу-

чение (введение в опухоль радиоактивного иттрия, золота); в последние годы усиленно развивается малая хирургия (криохирургия, ультразвуковое, термическое, химическое разрушение опухоли гипофиза); при наличии соответствующих показаний предпринимают большое хирургическое вмешательство (перезрезку ножки гипофиза, гипофизэктомия). В настоящее время на вооружении врачей имеются и препараты, влияющие на биогенные амины в центральной нервной системе, прежде всего парлодел (бромокрептин, СВ-154) — препарат, стимулирующий допаминергические рецепторы и блокирующий секрецию соматотропного гормона при акромегалии. Парлодел снижает базальную секрецию СТГ, оказывает нормализующее влияние на регуляторные механизмы, что приводит к клинической ремиссии заболевания [16]. Используют также препараты, блокирующие серотонин (перитол, дезерил) и α -адренергические рецепторы (фентоламин, резерпин). Пока эти виды медикаментозной терапии служат только дополнением к рутинным методам лечения, но с развитием нейтрофармакологии откроется перспектива для более широкого их применения.

Синдром лакторей—аменореи. Описан рядом авторов у женщин в связи с беременностью: у нерожавших, у девушек, у больных с опухолью гипофиза, в ранние сроки после прерывания беременности, а также в сочетании с другими эндокринными заболеваниями: болезнью Иценко—Кушинга, первичным гипотиреозом, преждевременным половым развитием, нервной анорексией. Основную роль в патогенезе этого заболевания играет гиперсекреция пролактина. Пролактин—полипептид, который секретируется в лактотрофах передней доли гипофиза. В физиологических условиях регуляция секреции пролактина осуществляется тоническим поступлением из гипоталамуса в гипофиз пролактина-ингибирующего фактора (ПИФ), подавляющего секрецию пролактина до базального уровня. Химическая природа ПИФ до сих пор неизвестна. На уровень ПИФ влияют биогенные амины: дофамин, норадералин, которые угнетают освобождение пролактина, стимулируют ПИФ. Серотонин тормозит действие катехоламинов. Предполагается также существование пролактин-рилизинг-гормона, но у людей он еще не выделен.

В 1971 г. было установлено, что тирوليберин стимулирует скорость синтеза и секреции пролактина [23]. Предполагают, что эндогенный тирوليберин может быть физиологическим регулятором секреции пролактина. Определенную регулиющую роль выполняют эстрогены, стимулирующие синтез и секрецию пролактина путем непосредственного влияния на гипоталамус, где они снижают уровень ПИФ. Кроме того, путем воздействия на гипофиз эстрогены снижают уровень гонадотропинов. Периферическое действие эстрогенов на молочные железы проявляется в снижении лактации.

Уровень пролактина в плазме повышают различные фармакологические средства: резерпин, транквилизаторы фенотиозинового ряда и α -метилдопа. Эти препараты тормозят синтез допамина или блокируют его действие на допаминергические рецепторы, снижая секрецию ПИФ и тем самым стимулируя освобождение пролактина; угнетает выброс пролактина допаминергический стимулятор парлодел. В этиологии гиперпролактинемии имеют значение и другие факторы: механическая стимуляция грудных желез, стресс и т. д.

В диагностике синдрома персистирующей лакторей—аменореи главное значение придают лабораторному подтверждению гиперпролактинемии, реакции пролактина на стимуляцию тирوليберина и подавлению ее парлоделом. В редких случаях синдром лакторей—аменореи может развиваться и при нормальном уровне пролактина, что связывают предположительно с повышением чувствительности к нему ткани молочной железы. Важную роль в выяснении этиопатогенеза лакторей играет и выявление сопутствующих эндокринных нарушений.

Длительное время лечение при синдроме лакторей—аменореи сводилось к циклическому применению половых гормонов. Достигалось временное улучшение: появление индуцированных менструаций, уменьшение галактореи и атрофических изменений половых органов. В то же время эстрогены повышали уровень пролактина, увеличивался риск развития аденомы гипофиза.

Применение L-допа снижает содержание пролактина, но этот эффект со временем значительно ослабевает [22]. Наиболее эффективным оказался полусинтетический алкалоид спорыньи парлодел, который снижает и базальный, и стимулированный уровень пролактина у человека и животных [9, 18], стимулируя постнапигические, допаминергические рецепторы, тем самым повышая уровень ПИФ [15, 20]. Он оказывает также непосредственное влияние на гипофиз, уменьшая количество митозов в пролакто- и соматотрофах и подавляет рост аденом гипофиза, а также восстанавливает циклическую секрецию гонадотропинов. Однократная доза парлодела ингибирует пролактин в течение 12 ч. В дозе 5—7,5 мг/сут препарат нормализует уровень пролактина, восстанавливает двухфазный менструальный цикл, прекращает галакторею и восстанавливает фертильность. Однако эффект наблюдается только во время лечения, при отмене наступает рецидив.

В последние годы имеется успешный опыт применения антисеротониновых препаратов в терапии синдрома лакторей—аменореи. Под действием метисергида, например, наблюдалось уменьшение концентрации пролактина на 40,8—86,9% [17]. При наличии сопутствующего гипотиреоза компенсация его тиреоидными препаратами снижает уровень ТТГ и, вероятно, тирوليберина, что приводит к ликвидации лакторей

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров В. Н., Марова Е. И. и др. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., Медицина, 1975, вып. 5.— 2. Зарубина Н. А. Гипофизарный нанизм. М., Медицина, 1975.— 3. Зарубина Н. А., Балаболкин М. И. Probl. эндокриол., 1967, 6.— 4. Комиссаренко И. В. Лечение болезни и синдрома Иценко — Кушинга хирургическим методом и с применением ингибитора функции коры надпочечных желез хлоридитана (о. п.-ДДД). Автореф. докт. дисс., М., 1977.— 5. Лемешева С. Н. Изучение влияния метопирона, дексаметазона, дифенина, элиптина на систему гипофиз — кора надпочечников при болезни и синдроме Иценко — Кушинга. Автореф. канд. дисс., М., 1972.— 6. Макаровская Е. Е. Содержание АКТГ и кортикостероидов в крови при болезни Иценко — Кушинга и влияние на него различных методов лечения. Автореф. канд. дисс., М., 1971.— 7. Марова Е. И., Сафронова Н. А., Бутрова С. А. Сов. мед., 1977, 6.— 8. Марова Е. И., Бутрова С. А., Пронин В. С. Там же, 1978, 6.— 9. Мельниченко Г. А. Особенности клинического течения и методы лечения синдрома персистирующей лактореи — аменореи. Автореф. канд. дисс., М., 1977.— 10. Розен В. Б. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., Медицина, 1969, вып. 3.— 11. Старкова Н. Т. Там же, 1975, вып. 5.— 12. Юдаев Н. А., Розен В. Б., Микоша А. С. Probl. эндокриол., 1964, 2.— 13. Юдаев Н. А., Антоничев А. В., Розен В. Б. Там же, 1966, 5.— 14. Anderson M. S., Bowers S. C., Kastin A. Y. New Engl. J. Med., 1971, 285, 1279.— 15. Besser J. M., Triangel (Biling). 1978, v. 17 (1).— 16. Chiodini P. J., Luizza A. a. o. J. clin. Endocr., 1975, 40, 705.— 17. D'Agata R., Audo S. a. o. Ibid., 1977, 45 (5).— 18. DelPoso E., Varga L. a. o. Ibid., 1974, 39 (1).— 19. Faglia J., Beck-Peccor P. a. o. Ibid., 1973, 36, 1959.— 20. Fuxe K., Fredholm B. B. a. o. Acta endocr. (Kbh.), 1978, 88, Suppl., 216.— 21. Growth hormone end related peptides. Ed. by A. Pecile, E. E. Muller. Proceedings of the III International Symposium (Milan, September 16—20, 1975).— 22. Turkington R. W. J. clin. Endocr., 1972, 34 (1).— 23. Tushjan A. N., Burowsky N. J., Jenson D. K. Biochem. biophys. Res. Commun., 1971, 43 (3).

Поступила 20 апреля 1979 г.

УДК 616.831.4—056.3

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ ГИПОТАЛАМУСА

М. Ш. Биялов

Кафедра нервных болезней (зав.— проф. И. Н. Дьяконова) и кафедра общей клинической патологии (зав.— проф. И. М. Рахматуллин) Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина

Реферат. Изучены нейро-гуморальные взаимоотношения у больных с первичной патологией гипоталамуса, сопровождающейся аллергическими реакциями (27 чел.), и у страдающих аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, отек Квинке, лекарственная аллергия и т. д.) со вторичным вовлечением в патологический процесс гипоталамуса (35 чел.). Выявлены значительные нарушения функции симпат-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, систем серотонин — моноаминоксидаза, ацетилхолин — холинэстераза и гепарина. Десенсибилизирующая и антиаллергическая терапия давала значительный положительный эффект у большинства больных. Наряду с этим нормализовалось содержание (или проявлялась тенденция к его нормализации) биологически активных веществ в жидких средах организма, отражающих состояние различных адаптационных систем.

Ключевые слова: гипоталамус, реактивность, нейро-гуморальные нарушения.

1 таблица. Библиография: 3 названия.

Мы изучали нейро-гуморальные соотношения у больных с гипоталамическими нарушениями аллергического генеза и у больных с первичной патологией гипоталамуса и аллергическими реакциями.

Под наблюдением было 62 пациента (12 мужчин и 50 женщин в возрасте от 17 до 62 лет с давностью заболевания от 1 до 15 лет). Все они были подвергнуты, наряду с клиническим, и аллергологическому обследованию и в зависимости от первопричины возникновения гипоталамических расстройств разделены нами на 2 группы.

1-ю группу составили 27 больных с гипоталамическими нарушениями различного генеза. В клинической картине у них отмечались вегетативно-висцерально-сосудистые отклонения (у 3 больных они сочетались с выраженными эндокринно-обменными сдвигами — ожирением или истощением, дисменореей). Аллергические проявления