54. Niendore A., Arps H., Dietel M. // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 27, N 4—6.— P. 825—828.
55. Norman A. W., Weckler W. R. // Receptors and Hormone Action / Eds B. W. O'Malley, L. Birnbaumer.— New York, 1978.— P. 533—571.
56. Norman A. W. // The Calcium Homeostasis Steroid Hormone.— New York, 1979.— P. 490—498.
57. Ong D. E. // Nutr. Rev.— 1985.— Vol. 43, N 8.— P. 225—232.
58. Pappu A. S., Fatterpacher P., Sreenivasan A. // Wld Rev. Nutr. Duet.— 1978.— Vol. 31.— P. 190—200.
59. Rasmussen H., Wong M., Blike D., Goodman D. P. P. // J. clin. Invest.— 1972.— Vol. 51.— P. 2502—2504.
60. Reichel H., Koefler H. P., Norman A. W. // J. biol. Chem.— 1987.— Vol. 262, N 10.— P. 931—937.
61. Rich K. A., deKretser D. M. // Endocrinology.— 1979.— Vol. 101.— P. 959—604.
62. Shapiro S., Kelly J. P., Rosenberg L. et al. // New Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 313.— P. 969—972.
63. Somjen D., Earon Y., Harell S. et al. // J. Steroid Biochem.— 1987.— Vol. 27, N 4—6.— P. 807—813.
64. Sporn M. B., Newton D. L. // Fed. Proc.— 1979.— Vol. 3.— P. 2528—2534.
65. Stumpf W. E., Denny M. E. // Amer. J. Obstet. Gynec.— 1989.— Vol. 161, N 5.— P. 1375—1384.
66. Tanaka Y., Castillo L., de Luka H. F. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1976.— Vol. 73.— P. 2701—2705.
67. Thomasset M., Parkes C. O., Cuisinier-Gleizes P. // Amer. J. Physiol.— 1982.— Vol. 243.— P. E483—E488.
68. Thompson J. W., Howell J., Pitt G. A. J. // Proc. roy. Soc. B.— 1964.— Vol. 195.— P. 510.
69. Veldhus J. D., Klase P. A. // Endocrinology.— 1982.— Vol. 111.— P. 1—7.
70. Wark J. D., Tashjian A. H. Jr. // J. biol. Chem.— 1983.— Vol. 258.— P. 12118—12121.
71. Weisman Y., Harell A., Edelstein S. et al. // Nature.— 1979.— Vol. 281.— P. 317—319.
72. White B. A., Bauerle L. R., Bancroft F. C. // J. biol. Chem.— 1981.— Vol. 256.— P. 5942—5945.

Поступила 30.01.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.154:577.175.62]-008.61-085.357:577.175.62]-015.23

Д. Е. Шилин, И. И. Дедов, Е. А. Григорьева

ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ СПИРОНОЛАКТОНА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Кафедра эндокринологии (зав.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Синдром гиперандрогении (СГА), основными проявлениями которого являются патологический гирсутизм, акне, жирная себорея, андрогенная алопеция, сопровождается широкий круг заболеваний женской репродуктивной системы, проявляющихся разнообразными нарушениями менструальной функции и бесплодием. Естественно, что терапии гиперандрогенных проявлений придает большое значение. Серьезной проблемой в психологическом и косметическом плане является также изолированный гирсутизм, тем более что избыточное оволосение наблюдается практически у каждой десятой женщины репродуктивного возраста [8]. Для избавления от «лишних» волос женщины используют различные методы. Но применение пинцета или бритвы малоэффективно, так как помогает лишь на короткое время и, кроме того, усиливает и ускоряет последующий рост волос. Применение химических паст и кремов-депиляторов имеет в основном те же проблемы, а электроэпиляция достаточно дорога, болезненна и практически сложно осуществима при значительном оволосении. Поэтому при выраженных проявлениях гиперандрогении или в случае тяжелого и среднетяжелого гирсутизма целесообразно применение системной антиандрогенной терапии.

Блокировать андрогенное действие в организме возможно несколькими путями: 1) торможением биосинтеза и секреции гормонов в железах; 2) увеличением концентрации тестостерон-эстрадиольсвязывающего глобулина (ТЭСГ) в плазме крови (что приводит к снижению биологической активности мужских половых гормонов в коже); 3) торможением образования в тканях-мишенях 5 α -дигидротестостерона (ДГТ) за счет угнетения активности фермента 5 α -редуктазы; 4) блокированием андрогенных рецепторов в реагирующих клетках с изменением внутриклеточного транспорта гормон-рецепторного комплекса к ядру; 5) ускорением метаболической инактивации и выведения андрогенов из организма [4]. В последнее время экспериментальная и клиническая эндокринология накопила много данных о том, что в основе ряда форм эндокринных и неэндокринных заболеваний, в том числе СГА, может лежать не столько нарушение деятельности той или иной железы внутренней секреции, гормонального транспорта или метаболизма гормонов, сколько нарушение чувствительности клеток к гормонам. Патология гормональной рецепции, а именно: повышение чувствительности рецепторов к андрогенам, играет определенную роль в патогенезе идиопатического гирсутизма (ИГ) [4]. На основании этого уделяется все больше внимания созданию и практическому использованию фармакологических средств, способных блокировать физиологическое и патологическое действие стероидов в андрогенчувствительных тканях на уровне взаимодействия мужских половых гормонов с клеточными рецепторами. Эти средства, называемые антиандрогенами (АА),— антагонисты мужских половых гормонов — вытес-

няют андрогены за счет специфического связывания с рецепторами и выключения их из внутриклеточного цикла. По классическому определению R. Doglman [25], «АА — это вещества, которые препятствуют проявлению активности андрогенов в тканях-мишенях. Ингибиторное действие этих веществ нужно отличать от соединений, которые снижают синтез и/или выделение гормонов гипоталамуса (рилизинг-факторов) и передней доли гипофиза (гонадотропинов, в частности ЛГ), и от веществ, действующих непосредственно на половые железы, ингибируя биосинтез и/или секрецию андрогенов» [2]. В настоящее время термин «антиандрогены» в основном употребляется как синоним «блокаторов циторецепторов мужских половых гормонов» [4]. За последние 10—15 лет произошел существенный прогресс в исследовании АА, внедрении их в практику. Определены показания к применению. В конце 70-х годов осуществились первые попытки по использованию спиронолактона (СЛ) как АА в лечении женщин с гирсутизмом [12, 45, 49]. В настоящее время накопилось много сведений как о механизме действия, так и об опыте применения препарата.

В нашей стране каких-либо эффективных лекарственных средств, обладающих антиандрогенной активностью, попросту не было. Так, широко применяемый за рубежом ципротеронацетат (ЦПА) использовался только в отдельных клиниках и начал закупаться лишь недавно в виде комбинированного препарата «Диане-35» (ЦПА+этинилэстрадиол) [7]; использование циметидина в качестве АА только начинается [8], а изучение синтезированного в Киевском НИИЭиОВ нифтолида остается на фазе клинических испытаний [4]. Ввиду того что результаты применения традиционных АА не удовлетворяли ни врачей, ни пациентов как из-за недостаточной эффективности, так и из-за побочных эффектов, продолжается поиск новых препаратов этого ряда.

Таким образом, применение с антиандрогенной целью СЛ (верошпирон), закупаемого в Венгрии и имеющегося в настоящее время на советском рынке, было бы удачно и в чисто практическом плане. СЛ является, по классификации А. Г. Резникова и С. В. Варги [4], представителем группы «чистых» блокаторов андрогенных рецепторов стероидного химического строения.

СЛ был синтезирован в 50-х годах (рис. 1), введен в практику с 1960 г. [1] как конкурентный антагонист альдостерона в отношении действия на дистальные отделы почечных канальцев. Используется при первичном гиперальдостеронизме (с низким содержанием ренина и сопутствующей гипокальциемией): при альдостероме — в качестве предоперационной подготовки, при идиопатической гиперплазии коры надпочечников — средство выбора хронической терапии; в комбинированной терапии при гипертонической болезни; при кардиальных

почечниках и гонадах на 80—90 % [42]. К таким ферментам относятся 17 α -гидроксилаза, 11 β -гидроксилаза, 21-гидроксилаза, 17, 20-лиаза, 18-гидроксилаза. Напротив, активность 17 β -редуктазы (фермента, не зависящего от цитохрома P-450) даже несколько повышалась [42]. Кроме того, снижение активности ферментов под влиянием СЛ происходит у тех животных, у которых основным синтезируемым глюкокортикоидом является кортизол и у которых имеется соответственно высокий уровень активности 17 α -гидроксилазы.

Поскольку по химической структуре СЛ имеет стероидное строение, постольку при попадании в организм (и, в частности, в кровотоки органов, синтезирующих и/или деградирующих стероиды) он активно метаболизируется естественными биохимическими путями по правилам, свойственным для нативных эстрогенных стероидов. Предполагается, что 17 α -гидроксилаза в связи с цитохромом P-450 превращает СЛ в активный метаболит. Последний, разрушая ген цитохрома, по биохимическому принципу субстратного ингибирования снижает 17 α -гидроксилазную активность. Видимо, поэтому СЛ не влияет на количество P-450 в тканях, лишенных 17 α -гидроксилазной активности, т. е. печень, почки, легкие.

Морфологическим доказательством влияния СЛ на стероидогенез является обнаружение его включений, «спиринолактоновых телец», в надпочечниках пациентов, длительно принимавших препарат [37].

5. Повышение метаболического клиренса Т [52], возможно, связано со снижением его связывания с ТЭСГ и периферическими рецепторами под действием СЛ, а также может быть обусловлено индукцией печеночных ферментов, которую вызывает СЛ [19, 30].

Этим, видимо, объясняется повышение конверсии Т в Е₂, так как прием препарата сопровождается одновременным повышением уровня эстрогенов и снижением уровня андрогенов [2, 36].

Таким образом, концепцию об антиандрогенном действии СЛ, а следовательно, и обоснование применения СЛ при СГА можно свести к следующим положениям:

1) снижение синтеза Т путем ингибирования ферментов 17 α -гидроксилазы, 17, 20-лиазы;

2) увеличение метаболического клиренса Т за счет индукции печеночных ферментов, утилизирующих андроген, освобожденный из специфического связывания с ТЭСГ;

3) повышение периферической конверсии Т в эстрогены;

4) эстрогеноподобное действие, обусловленное непосредственным связыванием СЛ с рецепторами эстрогенов;

5) периферическое действие осуществляется на двух уровнях: во-первых, СЛ ингибирует активность 5 α -редуктазы в тканях-мишенях; во-вторых, препарат непосредственно связывается с рецепторами андрогенов, прерывая их действие, т. е. проявляет собственно антиандрогенное действие.

Периферический компонент, видимо, является основным, так как стойкий положительный клинический эффект развивается и при отсутствии достоверных лабораторных изменений в концентрации суммарных стероидов.

Использование СЛ, как и других собственно АА (периферических блокаторов), позволяет устранить патологическое влияние мужских половых гормонов независимо от причины андрогенизации (избыточная выработка, нарушение транспорта, метаболизма или повышенная чувствительность тканей-мишеней). Универсальность действия — выключение рецепторов андрогенов из внутриклеточного цикла — открывает широкий спектр показаний к применению СЛ при СГА и ИГ.

Гормональные изменения

При анализе работ о влиянии СЛ на метаболизм С₁₉-стероидов сложно провести обобщение в силу их отчетливой противоречивости. Не наблюдается достоверных изменений уровня экскреции суммарных 17-КС с мочой [9, 11, 27, 52]. Для выяснения раздельного влияния СЛ на надпочечниковый и яичниковый стероидогенез проводили исследование в двух группах больных. В 1-ю группу входило 8 кастрированных женщин, получавших заместительную терапию эстрогенами и СЛ ежедневно в течение 4 нед. Во 2-й группе было 18 пациенток с ИГ, получавших дексаметазон (0,5 мг на ночь) и СЛ (200 мг/сут) 1-ю неделю и затем только СЛ еще 4 нед. После ожидаемого на фоне применения дексаметазона снижения уровня дегидроэпандростеронсульфата (ДЭАС), Т и андростендиона последующее назначение СЛ привело лишь к незначительному снижению содержания ДЭАС, но заметному снижению уровня Т даже у тех пациенток, у которых на фоне комбинации с дексаметазоном уровень Т не изменялся. После отмены СЛ наблюдалось возвращение уровня Т к исходным величинам.

Если предположить, что за время приема дексаметазона выработка Т подавляется в надпочечниках, то последующее

снижение его уровня, по-видимому, объясняется уменьшением синтеза андрогенов в яичниках под влиянием СЛ.

У кастрированных женщин отмечено достоверное снижение уровня ДЭАС во время приема СЛ. Эти данные согласуются с результатами применения СЛ у кастрированных мужчин и подтверждают влияние СЛ и на надпочечниковый стероидогенез [52].

Несмотря на разноречивость данных литературы о направленности гормональных изменений, при гирсутизме наблюдается довольно стойкий эффект [27, 36, 52].

Терапия СЛ довольно часто сопровождается повышением общего уровня эстрогенов в сыворотке. Как указано выше, это скорее всего связано с повышением конверсии Т в эстрогены. Предполагают также, что СЛ может обладать потенциальной возможностью вытеснять Е₂ из связи с ТЭСГ, таким образом увеличивая содержание свободного — биологически активного — эстрогена [11].

Отмеченное некоторыми исследователями увеличение уровня ПГ [36] и 17-окси-ПГ, вероятно, обусловлено блокадой некоторых этапов стероидогенеза. Влияние на содержание в крови гонадотропинов четко не выявляется. По некоторым данным, ФСГ достоверно снижается [36, 46, 52] или, что чаще, существенно не изменяется. Окончательно об этом можно судить только при учете пульсативного ритма выбросов гормона.

Достоверных изменений уровня ЛГ и ПРЛ крови не определяется. Иными словами, СЛ не обладает антигонадотропной активностью и не влияет на лактоτροφную функцию гипофиза.

Показания к применению

АА, учитывая широкий спектр их действия, с успехом применяются в клинике: в гинекологии и дерматологии: выраженные проявления андрогенизации у женщин (гирсутизм, андрогенная алопеция, акне, себорея); в андрологии и психиатрии: подавление гиперсексуальности у мужчин с сексуальными отклонениями; химическая кастрация лиц, совершающих сексуальные преступления; при тяжелых формах акне; в онкологии: лечение рака предстательной железы (при непереносимости эстрогенов), аденома предстательной железы; в педиатрии: лечение идиопатического преждевременного полового созревания [7].

СЛ на сегодняшний день с антиандрогенной целью эффективно используется только в гинекологической эндокринологии, хотя описано применение его в комбинации с тестостероном для лечения семейного преждевременного полового развития у мальчиков [38].

В гинекологической эндокринологии успешно применен СЛ при синдроме поликистозных яичников (Штейна — Левенталя) и ИГ [2, 35, 36, 52]. Использование препарата в комбинации с другими средствами возможно и в остальных случаях неопухолевой гиперандрогении: при так называемом гипоталамическом синдроме со вторичным поликистозом яичников, постпубертатной форме врожденной дисфункции коры надпочечников, первичном гиперпролактинемическом гипогонадизме в сочетании с СГА [8].

Клинические результаты

Гирсутизм

Результаты лечения гирсутизма анализировать не просто, ввиду того что оценка его тяжести и выраженности во многом субъективна.

В наиболее современном понимании термин «гирсутизм» применяют в случаях избыточного роста терминальных волос в андрогензависимых областях кожного покрова, не соответствующего полу (гирсутизм у женщин) или возрасту (у мальчиков в препубертате) [8]. Считается, что оволосение на определенных участках тела контролируется различными гормонами, и в соответствии с этим различают три типа оволосения: 1) неполовое (контролируемое СТГ, инсулином и другими гормонами) — брови, голени, предплечья, затылок; 2) андрогензависимое, половое (полностью регулируемое тестостероном) — лицо, грудь, бедра, верхняя часть живота; 3) характерное для обоих полов (зависящее от слабых андрогенов или слабых эстрогенов преимущественно надпочечникового происхождения — ДЭАС, андростендиол) — аксиллярное, нижняя часть живота [23].

Впечатляющие результаты получены в исследовании, когда пациентки получали СЛ в дозе 200 мг/сут в течение 6 мес [36]. В среднем гирсутное число (ГЧ) снижалось на 5 баллов (на 27 % по сравнению с исходными показателями) через

3 мес лечения и на 9 баллов (на 47 %) — через 6 мес. Меньше всего лечению поддавалось избыточное оволосение на животе и спине.

В аналогичном исследовании [9] оценивалось изменение ГЧ у пациенток, принимавших СЛ в той же дозе в течение 12 мес. Однако результаты были менее эффективными: ГЧ снизилось на 2,6 балла (9 %) через 3 мес лечения, на 5 баллов (18 %) через 6 мес и на 6 баллов (23 %) через 12 мес. Другие авторы сообщают, что пациентки, получавшие СЛ в дозе 200 мг/сут в течение 12 мес, отмечают уменьшение оволосения лица и тела примерно на 30—40 %, что выражалось в снижении частоты бритья и выщипывания [27]. Подобные наблюдения касаются пациенток, получавших СЛ в дозе 100—200 мг/сут [12, 13, 35, 41, 43]. Максимальное улучшение отмечается на лице [43].

Более детально влияние АА на рост волос оценивается по длине и диаметру волосяного стержня с последующим вычислением объема [9]. Во избежание ошибки в оценке результатов рост волос измеряется в строго определенных участках стандартным способом в 4 областях: 3 из них в андрогенчувствительных зонах (периаурикулярная область лица, брюшная стенка вокруг пупка, передняя поверхность бедер); 4-й участок (на предплечьях) считается андрогеннечувствительным и служит контролем.

В течение 12 мес лечения СЛ в дозе 200 мг/сут линейный рост волос снизился на лице на 44 %, на животе на 25 %, на бедрах на 28 % по сравнению с долей уровнем, а снижение диаметра волосяного стержня составило на лице 17 %, на животе 26 %, на бедрах 20 %, на предплечьях 12 %.

Для сравнения [22], уменьшение диаметра волос произошло на 25 % через 2 мес и на 40 % через 6 мес приема СЛ в дозе 200 мг/сут.

В целом подсчитанный объем волос снизился на лице на 40 %, на животе на 66 %, на бедрах на 52 %, на предплечьях на 48 %.

Таким образом, антиандрогенная терапия приводит к снижению диаметра и длины волос не только на животе, лице и бедрах, но также на голених и предплечьях. Предполагают, что рост волос на предплечьях частично андрогензависим.

При определении массы сбритых волос по специальной методике на бедрах до и после 12 мес лечения (100 мг/сут) получено снижение ее на 22 % по сравнению с исходным значением [49].

Не все авторы отмечают положительное действие терапии на диаметр и длину волос. Так, обнаружены колебания диаметра волос с тенденцией к повышению за 9 мес лечения СЛ (50—200 мг/сут) [42], а в другом случае не отмечено снижения диаметра и длины за 12 мес терапии (150 мг/сут), но выделена подгруппа женщин, «чувствительных» к СЛ, у которых снижение объема волос на бедрах составило более 20 % [24]. В аналогичном исследовании [9] — после 12 мес терапии — уменьшение диаметра волос более чем на 20 % отмечено у части женщин на лице, предплечьях и бедрах, и у части — на животе.

Acne vulgaris

Дисбаланс андрогенов и эстрогенов способствует нарушению секреции кожного сала с развитием жирной себореи и себорейного дерматита. Как осложнение данного состояния при присоединении специфического микробного возбудителя развивается угревая сыпь (*acne vulgaris*). Устраняя андрогенное влияние, СЛ позволяет значительно снизить выраженность аспе уже через 3 мес приема 100—200 мг препарата [50, 52] или добиться полного излечения [36].

При выраженном клиническом улучшении на фоне приема СЛ отмечается снижение секреции кожного сала на 80 % [52]. По влиянию на секрецию кожного сала СЛ превосходит циметидин [33].

Предлагают прием СЛ для лечения аспе *vulgaris* и для мужчин, но короткими курсами, во избежание побочного действия на фертильность и вторичные половые признаки [33]. Данная рекомендация, на наш взгляд, небесспорна и требует очень осторожного отношения.

Андрогенная алопеция

Отмечены положительные результаты применения СЛ при андрогенной алопеции [15, 43] у женщин. Полагают, что необходим прием препарата в дозе 200 мг/сут [9].

Влияние СЛ на овуляцию

Само по себе назначение СЛ не преследует цели индукции

овуляции. Вместе с тем у ряда больных прослежено спонтанное восстановление овуляторного цикла на фоне приема СЛ [12, 43, 52].

* Овуляция наступает у 30 % пациенток и у 40 % появляются регулярные менструальные циклы через 6 мес лечения СЛ (200 мг/сут) [36]. По другим данным, на фоне приема препарата овуляция наступает у 85 % больных [28], а в 1 случае наблюдалось наступление беременности [19].

Вероятно, такое действие СЛ обусловлено благоприятным влиянием восстановления баланса в содержании мужских и женских половых стероидов на механизм обратной связи между яичниками и гипоталамо-гипофизарной системой. Вместе с тем прямого влияния на центральные звенья регуляции репродуктивной системы СЛ практически лишен.

Влияние на массу тела

В некоторых работах сообщается о сопутствующем снижении массы тела пациенток на 2—3 кг [9, 27]. Предполагают, что оно вызвано диуретическим действием СЛ, наблюдается преимущественно у тучных женщин и не прогрессирует после 3 мес [27]. Применение СЛ в комбинации с традиционными рекомендациями по диете позволяет добиться более выраженного похудения.

Схемы терапии

Применяется СЛ с антиандрогенной целью около 12 лет. За это время не удалось выработать единой общепринятой концепции относительно дозы лекарства, продолжительности курса его приема и синхронизации его с определенными фазами менструального цикла. Многие используют разнообразие дозировки при неопределенном назначении, что приводит к достаточно противоречивым оценкам лечебных свойств препарата и необоснованному разочарованию в его эффективности со стороны как больных, так и врачей. В основном лечение проводится в двух режимах — высокими или низкими дозами: 1) по 50 мг (2 таблетки) × 2 раза в сутки = 100 мг/сут (4 таблетки) с 4-го по 21-й день менструального цикла [13, 33, 43]; 2) по 100 мг (4 таблетки) × 2 раза в сутки = 200 мг/сут (8 таблеток) с 4-й по 21-й день менструального цикла [9, 12, 27, 35].

Иногда рекомендуется дополнительная контрацепция. Длительность терапии колеблется от 3 мес [2] до 1 года циклического приема препарата [48]. При положительном клиническом эффекте и хорошей переносимости препарата курс лечения можно повторить через 2—3 мес и продлить на 1,5 года и более.

Не вызывает сомнений, что назначение высоких доз длительным курсом дает несомненно более выраженный эффект. Ограничения могут быть связаны лишь с осложнениями терапии. Оптимальным, видимо, является лечение по нарастающей схеме, начиная с 50 мг × 2 раза в сутки (100 мг/сут), подбирая индивидуальную дозу, не вызывающую выраженного побочного эффекта (до 250—300 мг/сут).

Длительность лечения СЛ обусловлена механизмом его действия и физиологическим циклом развития волосяного фолликула и роста волос [5, 6, 10].

Рост волос как на теле, так и на голове происходит циклически. Цикл волосяного фолликула включает в себя фазу роста (анаген), фазу покоя (телоген). В период анагена клетки волосяной матрицы пролиферируют и последовательно превращаются в кератин. По мере их движения вверх по фолликулу волос удлиняется. Постепенно активность волосяной матрицы снижается и она атрофируется (этот период, несколько дней, выделяют как фазу катагена). Затем волосяной фолликул вступает в фазу телогена, во время которого колба сформированного волоса удерживается в волосяном мешочке благодаря межклеточным соединениям до конца телогена или при удалении волоса сразу вступает в фазу роста (анаген). Длительность фаз волосяного цикла на различных участках одинакова. Так, на голове период роста волос составляет 2—3 года с периодом покоя 2—3 мес. Соотношение анаген/телоген на коже голени и предплечий обратное — 1/2, а полный цикл составляет несколько месяцев. Каждый волосяной фолликул проходит свой цикл независимо от других, и смена волос осуществляется поочередно и довольно постепенно [5, 6, 10].

Мужские половые гормоны влияют на фазу роста волосяного фолликула. Следовательно, СЛ, блокируя андрогенное действие, будет также влиять лишь на фолликулы, находящиеся в фазе анагена. Таким образом, учитывая, что их количество в коже ноги составляет лишь 45 % [6], а длительность цикла развития волос несколько месяцев, то первых ощутимых результатов от лечения можно ожидать по меньшей мере лишь через 10—12 мес, что и подтверждается клини-

ческими данными [4, 9]. Действительно, эффект лечения в виде облысения гирсутных зон можно наблюдать лишь тогда, когда под действием АА перестали расти волосы на фазе их закладки и выпадают те, на которые препарат уже не действует, но завершение их жизненного цикла приводит к естественному выпадению (процесс, напоминающий линьку у животных). Поэтому сообщения об отсутствии терапевтического эффекта СЛ при его использовании в непозволительно короткие сроки, например 3—6 мес, следует рассматривать критически и рекомендовать непрерывное курсовое лечение длительностью не менее года.

Применение любых АА, включен и СЛ, при СГА дает временный, обратимый эффект. На фоне отмены препарата через 2—3 мес рост волос возобновляется. Причем, чем длительнее был курс проведенной терапии, тем дольше сохраняется эффект лечения. Поэтому для развития длительного положительного эффекта оптимальным является максимально длительное лечение возможно большими дозами препарата. В любом случае лечение имеет паллиативный характер.

Что касается величины дозы 200 мг/сут, то она является скорее лишь относительно «высокой». И при хорошей переносимости возможен прием до 400 мг (16 таблеток) в сутки. Тем более что данную дозировку иногда используют при лечении некоторых форм первичного альдостеронизма без особых осложнений [51]. Развитие гиперкалиемии и на этом фоне аритмии у некоторых больных отмечают лишь при дозе 800 мг (32 таблетки) в сутки [1].

Побочное действие

Основным нежелательным эффектом терапии СЛ является уменьшение нормального менструального цикла и развитие дисфункциональных маточных кровотечений [1, 9, 35, 43, 52], что, видимо, обусловлено эстрогеноподобным действием СЛ. Наиболее часто побочными реакциями являются метроррагии [2, 9, 35, 52]. Отмечено, что обычно они появляются у пациенток с длительностью менструального цикла менее 35 дней и практически не возникают у женщин с предшествующей лечению опсо- или аменореей. На основании этого представляется возможным заранее прогнозировать развитие метроррагии по длительности менструального цикла и предпринять меры ее профилактики.

Врачебная тактика при развитии метроррагии на фоне приема СЛ: 1) продолжать лечение, несмотря на кровотечение; 2) учитывая эстрогеноподобный характер действия СЛ, назначить комбинацию с гестагенами во 2-ю фазу менструального цикла; 3) прервать лечение с последующим возобновлением на той же дозе; 4) отменить лечение [9, 35].

На наш взгляд, наиболее приемлема вторая рекомендация.

Кроме того, иногда отмечают развитие диспепсических нарушений (тошнота, рвота, боли в животе) [1, 52], а также нарушений со стороны ЦНС (слабость, сонливость, заторможенность, головная боль) [1, 2, 52], очень редко — развитие крапивницы [2]. В одном случае во время приема СЛ развивается тотальное облысение [9]. Полиурия и жажда изредка отмечаются в начале приема препарата, но довольно быстро проходят [12]. Данный эффект объясняется зависимостью действия СЛ от содержания альдостерона или других минералокортикоидов в циркуляции, а также количеством натрия в нефронах почки [20].

Нарушений электролитного баланса не отмечают [33, 43], хотя у больных с хронической сердечной недостаточностью, получающих СЛ, нередко наблюдается умеренная гиперкалиемия (до 6 ммоль/л при норме 3,5—5 ммоль/л) без нарушений сердечного ритма [1].

СЛ может вызывать нарастание гиперурикемии, преимущественно у больных с исходно повышенным содержанием мочевой кислоты в крови, а также при нарушении функции печени и почек [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Н., Баранова Н. В. // Клин. мед. — 1987. — № 9. — С. 104—108.
2. Комаров Е. К., Свечникова Ф. А., Хрусталева Р. Ф. // Акуш. и гин. — 1985. — № 9. — С. 60—61.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М., 1988. — Т. 1. — С. 149.
4. Резников А. Г., Варга С. В. Антиандрогены. — М., 1988. — С. 33—34; 184—188; 191.
5. Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы: Пер. с англ. — М., 1985. — С. 116—127.
6. Хэм А., Кормак Д. Гистология: Пер. с англ. — М., 1983. — Т. 4. — С. 68—74.
7. Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. // Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбаха и др.: Пер. с нем. — М., 1988. — С. 116—127.
8. Шилин Д. Е. Синдром гиперандрогении у женщин с различными формами нарушений репродуктивной системы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
9. Barth J., Cherry C., Wojnarowska F., Dawber R. // J. clin. Endocr. — 1983. — Vol. 8, N 5. — P. 966—970.
10. Barth J. // Drugs. — 1988. — Vol. 35. — P. 83—91.
11. Biffignandi P., Massucchetti C., Molinatti G. // Horm. Metab. Res. — 1983. — Vol. 15, N 1. — P. 55—56.
12. Blum J., Kaufman H., Marilus R. et al. // Obstet. and Gynec. — 1981. — Vol. 57, N 5. — P. 661—665.
13. Blum J., Bruhis S., Kaufman H. // Fertil. and Steril. — 1981. — Vol. 35, N 6. — P. 629—633.
14. Bonne C., Raynaud J. // Molec. cell. Endocr. — 1974. — Vol. 2. — P. 59—67.
15. Burke B. M., Cunliffe W. J. // Brit. J. Derm. — 1982. — Vol. 96. — P. 143—148.
16. Caminos-Torres R., Ma L., Snyder P. J. // J. clin. Endocr. — 1977. — Vol. 45, N 2. — P. 255—260.
17. Cheng S., Suzuki K., Sodee W., Harding B. W. // Endocrinology — 1976. — Vol. 99, N 4. — P. 1097—1106.
18. Clark E. // J. A. M. A. — 1965. — Vol. 193. — P. 163—164.
19. Cnibert E. et al. // Arch. int. Pharmacodyn. — 1987. — Vol. 290, N 2. — P. 302—309.
20. Coevoet B., Andrejak M., Lambrey G. et al. // Rev. Med. — 1978. — Vol. 19, N 1—2. — P. 35—42.
21. Corvol P., Michaud A., Menard J. et al. // Endocrinology — 1975. — Vol. 97. — P. 52—58.
22. Cumming D., Young J., Rebar R., Yen S. // J. A. M. A. — 1982. — Vol. 247. — P. 1295—1298.
23. Daubress J. C., Lenny C., Bailly A., Duchateau A. // Rev. med. Liege. — 1985. — Vol. 40, N 2. — P. 52—60.
24. Dorrington-Ward P., McCartney A. C. E., Holland S. et al. // Clin. Endocr. — 1985. — Vol. 23. — P. 161—167.
25. Dorfman R. J. // Brit. J. Derm. — 1970. — Vol. 82, Suppl. 6. — P. 3—8.
26. Eil Ch., Edelson E. // J. clin. Endocr. — 1984. — Vol. 59, N 1. — P. 51—53.
27. Evans D. J., Burbic C. // J. roy. Soc. Med. — 1986. — Vol. 79, N 8. — P. 451—453.
28. Euron S., Shapiro G., Diamond G. // Ibid. — 1981. — Vol. 36. — P. 468—471.
29. Ferriman D., Gallwey J. D. // J. clin. Endocr. — 1961. — Vol. 21. — P. 1440—1447.
30. Fujita S., Uesugi T., Ohta M., Kitani U. // Res. Commun. chem. Path. Pharmacol. — 1982. — Vol. 36. — P. 87—103.
31. Funder J., Duval D. // Rev. Med. — 1978. — Vol. 19, N 1—2. — P. 21—25.
32. Greenblatt D. J., Koch-Weser J. // J. A. M. A. — 1973. — Vol. 225. — P. 40—43.
33. Hatwal A. et al. // Acta dermat. venereol. (Stockh.). — 1988. — Vol. 68, N 1. — P. 84—87.
34. Hecker A., Hasan S. H., Neumann F. // Acta endocr. (Kbh.). — 1980. — Vol. 95, N 4. — P. 540—545.
35. Helfer L., Miller L., Rose J. // J. clin. Endocr. — 1988. — Vol. 66, N 1. — P. 208—211.
36. Köksal A. // Arch. Gynec. — 1987. — Vol. 240, N 2. — P. 95—100.
37. Kuramoto H., Kumazawa J. // Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. — 1985. — Vol. 407, N 3. — S. 271—278.
38. Laue L., Kenigsberg D., Pescovitz O. H. et al. // New Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320, N 8. — P. 496—502.
39. Levitt J. J. // J. A. M. A. — 1970. — Vol. 211. — P. 2014—2015.
40. Levy J., Burshell A., Marbach M. et al. // J. Endocr. — 1980. — Vol. 84, N 3. — P. 371—379.
41. Lobo R. A., Young J. C., Rebar R. W., Yen S. S. C. // J. A. M. A. — 1982. — Vol. 247. — P. 1295—1298.
42. McLellan A. R. et al. // Postgrad. med. J. — 1989. — Vol. 65, N 765. — P. 459—462.
43. Milewicz A., Siloer D., Kirschner M. // Obstet. and Gynec. — 1983. — Vol. 61, N 4. — P. 429—432.
44. Ober K. P. et al. // Ann. intern. Med. — 1978. — Vol. 89, N 5. — Pt 1. — P. 643—644.
45. Pila J. C., Lippman M. S., Thompson E. B. et al. // Endocrinology. — 1975. — Vol. 97. — P. 1521—1527.
46. Schacher A., Neumann F. // Acta endocr. (Kbh.). — 1983. — Vol. 102, Suppl. 253. — P. 35—36.
47. Serafini P. C., Catalino I. J., Lobo R. A. // J. Steroid Biochem. — 1985. — Vol. 23, N 2. — P. 191—194.
48. Shapiro G. et al. // J. clin. Endocr. — 1980. — Vol. 51, N 3. — P. 429—432.

49. Spandri P., Gangemi M., Nardelli C. B. et al. // Clin. exp. Obstet. Gynec.— 1984.— Vol. 11.— P. 49—54.
50. Strauss J. S., Pocki P. E. // J. invest. Derm.— 1961.— Vol. 36.— P. 293—298.

51. Vetter H., Appenheimer M., Lucas R. // Horm. Res.— 1977.— Vol. 8, N 1.— P. 23—28.
52. Young R. L. // Fertil. and Steril.— 1987.— Vol. 48, N 2.— P. 223—228.

Поступила 16.08.91

© Э. С. МАХМУДОВ, В. А. ХОДЖИМАТОВ, 1992

УДК 618.2:612.015.32

Э. С. Махмудов, В. А. Ходжиматов

ОБМЕН ГЛЮКОЗЫ И ЗАЧАТИЕ

Институт физиологии АН Узбекистана, Ташкент

Рождение полноценного жизнеспособного потомства находится в прямой зависимости от состояния материнского организма. Начиная с самых ранних периодов беременности многие факторы внешней и внутренней среды оказывают влияние на внутриутробное развитие плода. Успешное завершение беременности и рождение здорового потомства возможны при сбалансированности обмена веществ и удовлетворении всех потребностей материнского организма. В этом процессе большую роль играют углеводы, и в частности глюкоза, которая интенсивно используется внутриутробно развивающимся эмбрионом. Дефицит ее в организме матери может затормозить развитие и даже вызвать раннюю гибель потомства. Поэтому, учитывая важность глюкозы для развивающегося организма, в настоящем обзоре обсуждаются вопросы, связанные с ее обменом и регуляцией в процессе беременности.

Глюкоза является одним из основных энергетических субстратов. В свободном виде она всегда присутствует в крови и тканевых жидкостях организма. Концентрация ее в периферической крови относится к константным показателям, у здорового человека в состоянии относительного покоя ее величина составляет 4,5—5,5 ммоль/л, а общее количество глюкозы в организме составляет приблизительно 20 г [11]. В процессе эволюции сформировалась сложная система регуляции глюкозы в крови [4].

Глюкоза, поступающая в организм с пищей, может резервироваться в виде гликогена или использоваться для быстрого образования энергии, необходимой клеткам и тканям. Окисление глюкозы в тканях высших организмов сопровождается освобождением химической энергии, аккумулированной в форме АТФ. В процессе анаэробного распада глюкозы образуются 2—3 молекулы, а при аэробном, наиболее выгодном пути окисления, 38—39 молекул АТФ [2]. Использование глюкозы в организме зависит от скорости ее накопления в виде гликогена в мышцах и печени [8]. Гликоген печени по мере надобности быстро распадается с высвобождением глюкозы. Обмен углеводов может изменяться не более чем на 30 % при различных функциональных напряжениях организма человека и животных [6, 8]. Это касается и беременности, в процессе которой наступает глубокая перестройка метаболических процессов в организме. Изменения, возникающие в организме матери, начиная с самых ранних сроков беременности, отражаются и на внутриутробно развивающемся потомстве, ибо между ними устанавливается тесная взаимосвязь [12, 13].

С наступлением беременности в крови животных нарастает уровень ряда гормонов (прогестерона, эстрадиола), усиливается кровоснабжение репродуктивных органов и существенно перестраивается обмен веществ в сторону накопления в организме матери жира [40]. Одновременно активируется и обмен углеводов. Внутривенное введение беременным ^{14}C -аланина, ^{14}C -глицина или ^{14}C -пирувата приводит к усиленному образованию ^{14}C -глюкозы в срезах печени [19]. О высокой интенсивности обмена глюкозы свидетельствуют и другие работы. Например, у крыс линии Rattus — Rattus во время беременности содержание гликогена в печени, скелетных мышцах и матке снижается, в то время как концентрация глюкозы в крови возрастает. Последняя используется для покрытия энергетических потребностей развивающихся эмбрионов [49]. Эксперименты, проведенные на беременных овцах, показали, что при нормогликемических состояниях скорость выработки глюкозы в 2 раза выше, чем у овец с гипогликемией. В матке крольчих утилизируется глюкоза крови при беременности увеличивается [26].

У человека и животных в период беременности содержание глюкозы в крови и гликогена в печени существенно

снижается [26, 27, 54]. В одном из последних обзоров [41], посвященном метаболизму глюкозы, указывается, что у разных видов животных в поздние сроки беременности происходит снижение уровня глюкозы в крови при одновременном увеличении в ней концентрации инсулина, а в печени гликогена. Предполагается, что в период беременности глюкоза используется в первую очередь для удовлетворения энергетических потребностей плода, что же касается тканей матери, то в них происходит перестройка метаболизма в сторону использования в качестве источника энергии свободных жирных кислот [44].

Нами также проведено определение содержания глюкозы в крови крыс в разные периоды беременности в условиях относительного температурного комфорта и на фоне воздействия высокой окружающей температуры. Эксперименты показали, что, начиная с ранних сроков беременности, уровень глюкозы в крови снижается, но особенно резко после гипертермических воздействий на организм. В этих условиях скармливание глюкозы или ее внутривенное введение беременным животным улучшают углеводный обмен, повышают воспроизводительную функцию и жизнеспособность потомства [1, 9]. Эстрогены, введенные в ранние сроки беременности, стимулируют поступление глюкозы в полость матки и тем самым способствуют имплантации бластоцисты [45]. Вопрос об использовании глюкозы оплодотворенной яйцеклеткой в доимплантационном периоде остается спорным.

Имеются данные, что значительная часть глюкозы у эмбрионов свиный до 8-й клеточной стадии развития обменивается по пентозофосфатному пути, а начиная с 8-й клеточной стадии до бластоцисты по гликолитическому пути [23]. В то же время на мышиных оплодотворенных яйцеклетках установлено, что глюкоза предпочтительно утилизируется в период имплантации и не используется до формирования бластоцисты. Однако на человеческих зародышах показано, что до стадии бластоцисты они используют глюкозу, другие эндогенные источники и возможно гликоген. Установлен факт влияния глюкозы на имплантацию у овец и крыс [1, 3].

В наших исследованиях также показано, что скармливание крысам в период имплантации глюкозы из расчета 1 г на 100 г массы сопровождается повышением рождаемости крыс на 20 % по сравнению с контрольными животными [10]. Аналогичную закономерность наблюдали и другие исследователи, вводившие в рацион беременных крыс нарастающие количества углеводов [37]. Положительное влияние избытка углеводов следует объяснить повышением их метаболизма в эндометрии матки, что создает благоприятные условия для имплантации бластоцисты, которая в свою очередь начинает активно утилизировать глюкозу [18].

Интересно отметить, что на адгезивной стадии имплантации обнаруживаются изменения в продукции D-галактозы и N-ацетилгалактозы. Введение в просвет одного рога беременной матки мыши в предимплантационный период X-D-N-ацетилгалактозиламинидазы, β -галактозидазы или α -галактозидазы или лактальбумина предотвращает этот процесс у одних мышей и задерживает эмбриональное развитие у других.

Следовательно, нарушение метаболизма D-галактозы мешает процессу имплантации и тормозит активность децидуальных клеток [21]. Также показано, что нарушение метаболизма углеводов, и в частности глюкозы, приводит к бесплодию. Из этого следует, что глюкоза в материнском организме является важным энергетическим субстратом, не только поддерживающим репродуктивную функцию, но и обеспечивающим метаболические потребности внутриутробно