

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Надпочечниковая недостаточность (НН) — клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников, являющийся результатом нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). При широкой трактовке понятия НН к этому синдрому, помимо собственно гипокортизолизма, можно отнести врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН; врожденный адреногенитальный синдром), изолированный гипоальдостеронизм и некоторые другие еще более редкие заболевания. Однако, как правило, под этим термином подразумевают различные по этиологии и патогенезу варианты гипокортизолизма. Первичная НН (1-НН) аутоиммунной и туберкулезной этиологии более известна под названием "болезнь Аддисона".

I. Причины 1-НН

1. Аутоиммунная деструкция коры надпочечников (75% от всех случаев 1-НН [27]).

2. Туберкулез, амилоидоз, грибковые инфекции, сифилис, метастазы опухолей, ВИЧ-ассоциированный комплекс, синдром Уотерхауса—Фридериксена.

3. Ятрогенные причины (двусторонняя адреналэктомия по поводу болезни Иценко—Кушинга, двустороннее кровоизлияние в надпочечники на фоне терапии антикоагулянтами).

II. Центральные формы НН

1. Вторичная НН (2-НН). Обусловлена патологией гипофиза и возникает в результате гипопитуитаризма различной этиологии.

2. Третичная НН (3-НН). Ее вызывают опухоли, ишемические и любые другие повреждения гипоталамической области.

1-НН развивается вследствие двустороннего поражения коры надпочечников и является относительно редким заболеванием — 40—60 новых случаев на 1 млн взрослых в год [27]. Центральные формы НН могут явиться следствием дефицита продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом (2-НН) и /или кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), а возможно, и других гипоталамических стимуляторов секреции АКТГ (3-НН). Истинная частота центральных форм НН неизвестна, но ее наиболее частой причиной является подавление ГГНС на фоне хронической терапии глюкокортикоидами. НН имеет широкий спектр клинических проявлений, выра-

женность которых варьирует от грубых гемодинамических нарушений до субклинической дисфункции, которая может манифестировать только на фоне тяжелого стресса. В связи с этим лабораторной диагностике НН придается первостепенное значение (см таблицу).

Наиболее частыми клиническими ситуациями, в которых бывает необходимо исследовать функциональное состояние ГГНС на предмет выявления НН, являются следующие.

1. Обследование пациентов, у которых имеются клинические признаки НН или подозрение на нее. Целью обследования является выяснение адекватности продукции кортизола корой надпочечника. После того как диагноз НН установлен, необходимо определить уровень повреждения ГГНС. Каждой из этих задач служат различные диагностические тесты.

2. Обследование пациентов, имеющих высокий риск развития НН. Самым частым фактором риска является длительная терапия препаратами глюкокортикоидных гормонов, затем следуют различные гипоталамо-гипофизарные заболевания, особенно если по их поводу предпринимались нейрохирургические вмешательства или лучевая терапия.

Кроме того, если предполагается симптоматический характер НН, для правильной постановки диагноза необходимо дальнейшее обследование пациента. В частности, при подозрении на ВДКН исследуют уровень экскреции 17-оксипрогестерона и дегидроэпиандростерона с мочой, при подозрении на адренолейкодистрофию или адреномиелонейропатию (нарушение метаболизма длинноцепочечных жирных кислот с X-сцепленным рецессивным типом наследования различной степени экспрессивности, вплоть до "мягких" клинически неявных форм) — плазменный уровень длинноцепочечных жирных кислот.

Лабораторная диагностика НН строится на 3 основных принципах функционирования ГГНС.

1. Кортизол по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию АКТГ гипофизом и КРГ гипоталамусом.

2. Основным секреторным и трофическим регулятором деятельности коры надпочечников является АКТГ. Недостаток АКТГ в течение непродолжительного времени приводит к обратимому подавлению секреции кортизола, в дальнейшем эти изменения становятся необратимыми.

3. ГГНС может быть активизирована различными фармакологическими и/или физиологическими стимулами, что на практике используется

Метод	Процедура	Интерпретация	Показания	Механизм	Ограничения
Спонтанное определение уровня кортизола	По срочным показаниям, одновременно с определением уровня АКТГ	Норма: $F^1 \geq 18$ мкг%. Вероятная НН: F 5—13 мкг%. Сомнительный результат: F 13—18 мкг%. НН: $F < 5$ мкг%	Исследование состояния ГГНС в острой, неотложной ситуации	В условиях острого физиологического стресса ГГНС находится в состоянии активации	Часто в проведении этого исследования нет необходимости
Утренний уровень кортизола плазмы	Между 6 и 8 ч	Норма: $F > 19$ мкг%. Сомнительный результат: F 3—19 мкг%. НН: $F < 3$ мкг%	Исследование состояния ГГНС у госпитализированных пациентов	Продукция F пульсаторна и пикового уровня достигает в утренние часы	То же
Короткий тест с синактеном	250 мг АКТГ внутривенно. Уровень F исследуется в пробах крови через 0, 30 и 60 мин	Норма: $F > 18$ мкг% в любой из проб	Непрямое исследование целостности ГГНС	Деятельность коры надпочечников зависит от секреторных и трофических стимулов АКТГ	Относительные показатели повышения уровня F (в % от базального) менее ценны. При 2-НН и 3-НН уровень F возрастает адекватно
ИТТ	0,1—0,15 ЕД инсулина внутривенно. Исследование уровня глюкозы и F в пробах через 0, 30 и 60 мин	Норма: $F \geq 18$ мкг% в любой из проб. НН: $F \leq 18$ + гипогликемия (≤ 40 мкг%)	Прямое исследование целостности ГГНС	Гипогликемический стресс является сильным стимулятором ГГНС	Противопоказан у тяжелобольных и душевнобольных пациентов. При инсулинорезистентности различного генеза необходимы большие дозы инсулина
Короткий метирапоновый тест	30 мг/кг метирапона per os в 24 ч с определением уровней F и S^3 в 8 ч следующего утра	Норма: $S \geq 7,0$ мкг%. Сомнительный результат: S 5—7 мкг%; $F \geq 5$ мкг%. НН: $S < 7$ мкг%, $F < 5$ мкг%	Чувствительный тест в диагностике центральной формы НН	Гипокортизолемиа вследствие подавления 11β -гидроксилазы стимулирует секрецию АКТГ и стероидогенез проксимальнее ферментного блока	Может спровоцировать острую НН. Производится в стационаре. После взятия крови — введение глюкокортикоидов
Длинный метирапоновый тест	500—750 мг метирапона per os 6 раз через 4 ч. Через 24 ч — исследование суточной мочи на содержание 17-ОКС	Норма: уровень 17-ОКС возрастает в 2—3 раза и более по сравнению с предшествовавшим базальным. НН: уровень 17-ОКС возрастает в 2—3 раза и более	То же	То же	То же
Плазменный уровень АКТГ	Между 6 и 8 ч	1-НН: АКТГ ≥ 100 пг/мл (РИА)	Наилучший тест для дифференциальной диагностики 1-НН и 2-НН	При 1-НН в ответ на гипокортизолемию плазменный уровень АКТГ по механизму отрицательной обратной связи значительно возрастает	Не должен использоваться собственно для диагностики НН. Уровень АКТГ нормализуется уже через несколько часов после введения глюкокортикоидов. Проба крови максимально быстро должна доставляться в лабораторию во льду
Тест с длительной стимуляцией АКТГ ⁴ [1, 2]	Синактен-депо (1 мг АКТГ) внутримышечно. На 1, 3, 5-й день исследуется содержание F и 17-ОКС в суточной моче	Норма: экскреция F и 17-ОКС увеличивается до 300—700% от исходного базального уровня	Дифференциальная диагностика 1-НН и 2-НН	Атрофия надпочечников на фоне длительной стимуляции АКТГ подвергается обратному развитию	Фенобарбитал, фенитоин и ряд других препаратов усиливают метаболизм F и выделение 17-ОКС снижается
Тест с длительной стимуляцией АКТГ ⁴	3 мг/ч АКТГ внутривенно на протяжении 2 дней с определением содержания 17-ОКС в суточной моче на протяжении последующих 2 дней	Центральная НН: 17-ОКС ≥ 10 мг/24 ч. 1-НН: 17-ОКС ≤ 4 мг/24 ч.	То же	То же	То же
КРГ-тест	1 мг/кг КРГ внутривенно F и АКТГ исследуются в пробах через 0, 15, 30, 60, 90 и 120 мин	Общепринятые критерии на сегодняшний день отсутствуют	Позволяет отличить 1-НН и 2-НН от 3-НН	При изолированном поражении гипоталамуса экзогенный КРГ стимулирует секрецию АКТГ и кортизола	Побочные реакции в виде приливов, реже тахипноэ
Активность ренина плазмы	Спонтанное определение уровня	1-НН: АРП $> 3,0$ нг/дл	Применение ограничено	При дефиците минералокортикоидов активность ренина плазмы увеличивается	Тест не позволяет достоверно отличить 1-НН от центральных форм
Тест со стимуляцией секреции альдостерона	АКТГ-стимулирующий тест с дополнением уровня альдостерона плазмы на 60-й минуте	1-НН: базальный уровень альдостерона < 5 нг% не реагирует на стимуляцию синактеном	Применение ограничено	При 1-НН уровень альдостерона в ответ на введение АКТГ не повышается	То же

¹ F — обозначение кортизола (соединение F).² Для пересчета показателей из мкг% в мкмоль/л используют коэффициент 0,0277 (18 мкг% = 0,5 мкмоль/л).³ S — обозначение 11-дезоксикортизола (соединение S Рейхштейна).⁴ Различные варианты этого теста обсуждаются в тексте статьи.

для выяснения ее потенциальных функциональных резервов.

Кортизол и его метаболиты

Нормальная продукция кортизола осуществляется благодаря координированному функционированию всей ГГНС. На протяжении суток высвобождение гормона происходит в пульсирующем режиме и наиболее высокого уровня достигает в ранние утренние часы. Продукция кортизола корой надпочечников активизируется при снижении уровня гормона в плазме, а также в ответ на физиологические стрессоры, такие как гипогликемия. В качестве самостоятельного теста уровень кортизола исследуют между 6 и 8 ч. Кроме того, его определяют в рамках различных динамических тестов, исследующих состояние ГГНС. Необходимо иметь в виду, что ряд препаратов глюкокортикоидов, в частности гидрокортизон (кортизол), кортизон и метилпреднизолон (медрол, урбазон), дают перекрестную реакцию с эндогенным кортизолом, что требует их отмены как минимум за 24 ч до исследования. Дексаметазон (дексазон, кортадекс, миникорт) такой перекрестной реакции не дает, однако следует иметь в виду, что он является наиболее мощным ингибитором секреции АКГГ гипофизом. В плазме крови большая часть (80%) кортизола связана со специфическим кортикостероидсвязывающим глобулином — транскортином, колебание уровня которого также может сказаться на результатах определения уровня кортизола [2]. Эстрогены (в том числе входящие в контрацептивные препараты) стимулируют продукцию транскортина печенью, в результате чего увеличивается и общий уровень кортизола. При циррозе печени, нефротическом синдроме, гипертиреозе и ряде других состояний содержание транскортина в плазме уменьшается, однако на плазменном уровне кортизола это сказывается не всегда.

На протяжении многих десятилетий глюкокортикоидную функцию надпочечников оценивали по уровню суточной экскреции 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) с мочой (реакция Портера—Зильбера). Несмотря на то что 70—80% экскретируемых метаболитов кортизола относится к фракции 17-кетогенных стероидов (кортол, кортолон), в состав 17-ОКС входят наиболее физиологически важные стероиды — кортизол, кортизон, 11-дезоксикортизол и их тетрагидроформы. В норме уровень экскреции 17-ОКС у взрослых составляет примерно 8,2—22 мкмоль (3—8 мг) в сутки. Несмотря на достаточно низкую диагностическую ценность этого исследования, его результаты для сопоставления с данными литературы прошлых лет продолжают описывать и в современных работах. Еще менее информативна оценка суточной экскреции 11-оксикортикостероидов (11-ОКС), к фракции которых, помимо кортизола и кортизона, относится кортикостерон. Экскреция 11-ОКС с мочой в норме составляет 250—830 нмоль в сутки. Кроме того, имеются различные варианты исследования плазменного уровня метаболитов кортикостероидов, в том числе и в рамках дина-

мических тестов (см. ниже). Следует еще раз подчеркнуть, что определение уровней 17-ОКС и 11-ОКС — малоинформативный метод, который на сегодняшний день для диагностики НН использоваться не должен.

Косвенные лабораторные данные

Косвенную оценку надпочечниковой функции, а в клинической практике ориентировочную оценку адекватности заместительной терапии можно производить, исходя из минералокортикоидных эффектов кортикостероидов и их препаратов. Кортизол (не говоря уже об альдостероне, а в той или иной степени и о большинстве синтетических стероидов), действуя на уровне почечных канальцев, повышает задержку в организме натрия и экскрецию калия с мочой. Таким образом, для гипокортицизма характерны гиперкалиемия и гипонатриемия той или иной степени выраженности. Результатом глюкокортикоидной недостаточности является гипогликемия. Кроме того, в крови часто отмечаются нормохромная или гипохромная анемия, умеренная лейкопения, относительный лимфоцитоз и эозинофилия. СОЭ возрастает лишь при сопутствующем воспалительном процессе [1].

Экскреция свободного кортизола с мочой

Радиоиммунологический анализ с использованием высокоспецифических антител, которые связываются исключительно с D-кольцом кортизола, исключает перекрестную реакцию с другими стероидами. Экскреция свободного кортизола составляет менее 1% от объема его суточной секреции надпочечниками, однако вполне адекватно отражает последнюю. На фоне развернутой клинической картины болезни Аддисона низкое содержание свободного кортизола в суточной моче (норма 55—250 нмоль, или 20—90 мкг, в сутки) свидетельствует о НН и диктует необходимость начала заместительной терапии. Однако ценность этого метода в диагностике НН также ограничена, поскольку 20% больных с НН имеют нормальное содержание свободного кортизола в суточной моче [35].

Утренний уровень кортизола

Для оценки функционального состояния коры надпочечников уже длительное время используется определение уровня кортизола плазмы в утренние часы, поскольку именно этот уровень отражает пик активности ГГНС. Однако нормальный уровень кортизола (9—25 мкг%, или 0,24—0,69 мкмоль/л) может определяться и при наличии НН. В одном исследовании у 15% пациентов с документированной НН утренний уровень кортизола колебался в пределах 9—19 мкг% [35]. При сопоставлении утреннего уровня кортизола с результатами других исследований выяснилось, что у 51 из 52 пациентов, у которых он составил 11 мкг% (0,3 мкмоль/л), инсулинотолерантный тест (ИТТ) патологии не выявил [11]. В другом исследова-

нии ИТТ оказался отрицательным у всех пациентов с уровнем кортизола выше 14 мкг% (0,39 мкмоль/л) [38]. Приводить пограничную цифру, оторванную от конкретной лаборатории, нецелесообразно, однако можно с уверенностью сказать, что утренний уровень кортизола плазмы выше 19 мкг% (0,53 мкмоль/л) исключает НН, и такие пациенты в дальнейшем обследовании на этот счет не нуждаются [10].

Нормальный утренний уровень кортизола считается маркером нормальной надпочечниковой функции после операций на гипофизе и после длительной глюкокортикоидной терапии. Показано, что утренний уровень кортизола, превышающий 9 мкг% (0,25 мкмоль/л), через несколько дней после операции на гипофизе является благоприятным, и еще через 2—3 дня у этих пациентов можно обнаружить нормальную реакцию в ИТТ [40]. Спорной является информативность определения утреннего уровня кортизола у больных, находящихся на хронической терапии глюкокортикоидами. Только половина из них с уровнем кортизола более 5 мкг% (0,14 мкмоль/л) демонстрировали при дальнейшем обследовании адекватную реакцию на введение КРГ [32]. Следует, однако, заметить, что уровень кортизола 5 мкг% в этом исследовании был выбран достаточно низким. Большинство исследователей утверждают, что уровень кортизола менее 3 мкг% (0,08 мкмоль/л) является абсолютно диагностичным в отношении НН [11, 32, 40].

Таким образом, становится понятной недостаточная информативность исследования утреннего уровня кортизола — у многих пациентов он будет иметь пограничные значения, примерно между 3 и 19 мкг%, что требует дальнейшего обследования. И тем не менее технически простое определение уровня кортизола в плазме крови между 6 и 8 ч в обследовании пациентов с подозрением на наличие у них НН является тестом "первого уровня". Обнаружение у пациентов нормальных, пограничных или очень низких показателей позволяет быстро сориентироваться в ситуации и определить целесообразность дальнейшего обследования.

Произвольное определение уровня кортизола

Исследование уровня кортизола в произвольном взятом моменте времени (не утром) целесообразно только по неотложным показаниям [10], в состоянии тяжелого стресса, когда, с одной стороны, ГГНС максимально активирована, а с другой — нет времени дожидаться утра или проводить динамическое исследование (стимулирующие тесты). Диагноз острой НН, как правило, ставят на основании клинической картины. Помочь в этом плане может обнаружение характерной дисэлектrolитемии (гиперкалиемии, гипонатриемии). При подозрении на острую НН заместительная терапия должна быть начата сразу же после взятия крови. Если с этой целью используется дексаметазон, это никак не отразится на результатах синактенового теста, который необходимо будет провести в дальнейшем.

Уровень кортизола ниже 18 мкг% (0,49 мкмоль/л) в ситуации острого физиологического стресса расценивается как неадекватно низкий [25]. Этот вывод авторы сделали на основании последующего короткого синактенового теста. Уровень кортизола у тяжелобольных колеблется в широких пределах. Есть сообщение об уровнях кортизола 22, 40 и 15 мкг% у пациентов соответственно с желудочно-кишечными кровотечениями, дыхательной недостаточностью и сепсисом [10]. У тяжелобольных уровень кортизола плазмы ниже 13 мкг% (0,36 мкмоль/л) является прогностически неблагоприятным: высокая смертность, как правило, неадекватная реакция в ответ на стимуляцию АКТГ [25]. Существуют данные о пациентах, у которых в тяжелом состоянии уровень кортизола составлял 5 мкг%, а проведенный в дальнейшем тест с АКТГ выявлял нормальный секреторный ответ коры надпочечников [17]. Таким образом, уровень кортизола на фоне тяжелого стресса (в произвольно взятый момент времени) ниже 5 мкг% свидетельствует о НН, уровень в пределах 5—13 мкг% позволяет с высокой долей вероятности предполагать НН и диктует необходимость начала терапии глюкокортикоидами в связи с потенциальной опасностью ситуации. Уровень 13—18 мкг% — пограничный, требует динамического обследования и временного назначения глюкокортикоидов [10].

Инсулинотолерантный тест

ИТТ — один из самых старых, однако до сегодняшнего дня не потерявших своего значения в диагностике НН тестов, который позволяет исследовать интегративную целостность сразу всей ГГНС. Гипогликемический стресс является сильным непрямым стимулятором секреции кортизола, которая опосредуется через активацию гипоталамических центров и кортикотропной функции гипофиза.

Инсулин короткого действия вводят внутривенно в дозе 0,1—0,15 ЕД/кг. Если у пациента имеет место инсулинорезистентность того или иного генеза (например, при акромегалии), дозу инсулина можно повысить. Следует иметь в виду, что доза инсулина менее 0,1 ЕД/кг не приведет к достаточной активации ГГНС [19]. Как и в синактеновом тесте (см. ниже), в ИТТ наиболее важным показателем является не прирост уровня кортизола по сравнению с базальным, а его пиковый уровень, более адекватно отражающий резервные функциональные способности ГГНС [8]. Нормальную надпочечниковую функцию отражает повышение уровня кортизола на протяжении теста выше 18 мкг% (0,5 мкмоль/л) [10, 26]. НН диагностируется, если пиковый уровень кортизола не достигает 18 мкг% и при этом развивается гипогликемия (40 мг%, или 2,2 ммоль/л). В редких случаях при наличии клинических признаков НН ИТТ может оказаться отрицательным. Это было продемонстрировано на группе, состоящей из 6 человек, у которых, несмотря на гипокортизолемию и регресс симптомов НН на фоне терапии глюкокортикоидами, определялось достаточ-

ное повышение уровня кортизола в ответ на гипогликемию [39]. И тем не менее ИТТ считается чувствительным тестом, исследующим функциональное состояние ГГНС, особенно в плане выявления кортикотропных резервов гипофиза у пациентов, имеющих риск развития 2-НН [10, 30]. Основным недостатком ИТТ является его потенциальная опасность из-за развития при имеющейся НН тяжелых гипогликемий, которые могут сопровождаться сосудистым коллапсом, т. е. может быть спровоцирован аддисонический криз. Пожилым пациентам, а также лицам с сердечно-сосудистой и другой тяжелой патологией ИТТ противопоказан.

Синактеновый стимуляционный тест

Синактен (кортизонин, β^{1-24} -кортикотропин) представляет собой соединение, состоящее из первых 24 аминокислот от всех 39 аминокислот природного АКТГ, и обладает всеми его фармакологическими свойствами, т. е. при нормальном функциональном состоянии коры надпочечников он стимулирует биосинтез кортикостероидов. Стимуляционный тест с исследованием уровня кортизола плазмы через 30 и 60 мин после внутривенного введения 250 мг (25 ЕД) синактена на 5 мл физиологического раствора — классическое исследование в диагностике НН. Однако этот тест позволяет исследовать только функциональную целостность коры надпочечников и лишь косвенно судить о состоянии всей ГГНС, поскольку в такой дозе и за такой промежуток времени АКТГ не успевает оказать на кору надпочечника трофического влияния, вызывая лишь экстренный секреторный ответ. При достаточно длительном нарушении продукции АКТГ в результате гипоталамо-гипофизарной патологии надпочечники теряют способность реагировать на кратковременную экзогенную стимуляцию. В отношении короткого синактенового теста обсуждаются в основном 2 вопроса: оцениваемые в тесте показатели (пик кортизола или относительный прирост его уровня) и диагностические критерии.

Ранее придавали значение обоим указанным показателям, однако, как выяснилось, относительный прирост уровня кортизола плазмы (в процентах от базального) — показатель не вполне надежный [10]. В одном из исследований было показано, что у 1/3 нормальной контрольной группы уровень кортизола плазмы в ответ на введение АКТГ повысился менее чем на 7 мг% [36]. В связи с тем что относительный прирост кортизола обратно пропорционален его базальному уровню, утром, когда уровни эндогенного АКТГ и кортизола максимальны, этот прирост будет небольшим [20, 23]. Максимальный уровень, которого кортизол достигает в ответ на введение синактена, является более ценным показателем, позволяющим судить о функциональном состоянии надпочечников [3, 10]. Таким образом, ориентироваться на один только прирост уровня кортизола в тесте с синактеном, как это рекомендует ряд руководств [1, 2], не следует.

Повышение уровня кортизола до 15–25 мкг% (0,42–0,69 мкмоль/л) в тесте с синактеном принято считать критерием нормального надпочечникового ответа на стимуляцию [10]. Значение уровня кортизола 18–20 мкг% (0,5–0,55 мкмоль/л) также подтверждено в литературе [36]. Ценность короткого синактенового теста показана в работах, сопоставлявших его результаты с полученными в других динамических исследованиях. Только у 8 из 200 обследованных на предмет НН лиц результаты синактенового теста и ИТТ расходились. В 6 случаях эти расхождения либо были незначительными, либо относились к неадекватной реакции на гипогликемию. В 2 случаях, где у пациентов имела место острая гипофизарная дисфункция, синактеновый тест патологии не выявил, тогда как ИТТ свидетельствовал о НН [22]. Эти случаи демонстрируют тот феномен, когда на протяжении нескольких недель с момента выпадения собственной секреции АКТГ кора надпочечника еще сохраняет способность нормально реагировать на экзогенное введение АКТГ [13]. Как было показано, при впервые диагностированных (свежих) заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы тест с синактеном может оказаться ложноотрицательным по сравнению с положительными результатами ИТТ [4].

Наиболее частой клинической ситуацией, в которой не показано проведение синактенового теста, является послеоперационный период после нейрохирургического вмешательства на гипофизе, когда эндогенная секреция АКТГ может быть нарушена, а кора надпочечника еще не успела подвергнуться гипо- или атрофии. В этой ситуации целесообразно определение утреннего уровня кортизола, а также проведение метирапонового теста или ИТТ. Последний тест является более чувствительным для исследования резервов АКТГ, но имеет много противопоказаний. Поэтому как альтернатива стандартному тесту с 250 мг синактена был предложен тест с 5 мг синактена, который, как выяснилось, в этой ситуации оказался чувствительнее первого. Из 26 пациентов, у которых ИТТ выявил снижение резервов АКТГ, тест с 250 мг синактена обнаружил НН только у 18, тогда как тест с 5 мг — у 22 пациентов, которым накануне было предпринято нейрохирургическое вмешательство на гипофизе [30]. Через 1 мес после вмешательства методом выбора, по-видимому, является стандартный синактеновый тест, хотя были описаны его ложноотрицательные по сравнению с ИТТ результаты и через 3 мес после операции [6].

Наиболее часто причиной относительной НН является подавление ГГНС длительным экзогенным введением глюкокортикоидов [10]. У таких больных необходимо выяснить их способность переносить сильные стрессовые воздействия, в том числе оперативные вмешательства, без дополнительного назначения глюкокортикоидов. Нормальное повышение уровня кортизола в ответ на стимуляцию синактеном хорошо коррелирует с уровнем кортизола, который определяется во время операции [18]. Более того, пациенты с субнор-

мальным ответом на синактен в периоперативном периоде продемонстрировали меньший подъем уровня кортизола, чем пациенты с нормальным ответом на синактен, но патологическими результатами ИТТ и метирапонового теста [15].

Таким образом, короткий синактеновый тест является на сегодняшний день "золотым стандартом" в диагностике НН, за исключением случаев *de novo* заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы (в первую очередь речь идет о состояниях после операций на гипофизе). Повышение уровня кортизола до 18 мкг% (0,5 мкмоль/л) и более на протяжении теста является адекватным. При небольшом снижении этого уровня — до 13–17 мкг% (0,36–0,47 мкмоль/л) тест следует повторить. Решение вопроса о необходимости начала заместительной терапии решается индивидуально в зависимости от весомости подозрения на НН [10, 24].

Метирапоновый тест

Метирапоновый (метопирионовый) тест исследует наличие функциональных резервов АКТГ гипофиза. Метирапон подавляет надпочечниковый фермент 11 β -гидроксилазу, который обеспечивает превращение 11-дезоксикортизола (вещество S) в кортизол, что является конечным этапом надпочечникового стероидогенеза. 11-дезоксикортизол, хотя и обладает глюкокортикоидной активностью, не подавляет продукцию АКТГ гипофизом. В норме при приеме метирапона блокада продукции кортизола приведет к стимуляции секреции АКТГ, которая в свою очередь активизирует стероидогенез проксимальнее ферментного блока и приведет к накоплению избытка 11-дезоксикортизола. При НН этого не произойдет.

В классической форме (по G. Liddle и соавт.) метирапоновый тест заключается в назначении пациенту 500–750 мг препарата *per os* 6 раз каждые 4 ч (суммарно 3–4,5 г) с оценкой содержания в моче 17-ОКС (одной из фракций которых является 11-дезоксикортизол) на протяжении последующих 2 дней [21]. О НН будет свидетельствовать увеличение содержания 17-ОКС в суточной моче менее чем в 2–3 раза от исходного уровня. В дальнейшем была предложена более простая модификация метирапонового теста. Пациент выпивает препарат в дозе 30 мг/кг одномоментно ночью в 24 ч. На следующее утро в 8 ч у пациента берут кровь для определения в ней содержания кортизола и 11-дезоксикортизола [37]. Поскольку метирапон потенциально может спровоцировать острую НН, тест проводят только у госпитализированных пациентов. После взятия крови пациентам с вероятной НН с профилактической целью вводят преднизолон или гидрокортизон [10]. Нормальную функцию ГГНС отражает уровень 11-дезоксикортизола более 7 мкг% (0,19 мкмоль/л) независимо от параллельно определенного уровня кортизола [37]. НН диагностируют, если уровень 11-дезоксикортизола не достигает 7 мкг% и при этом определяется низкий уровень кортизола (2–5 мкг%, или 0,06–0,14 мкмоль/л). Последний свидетельствует об адекватной блокаде 11 β -гидро-

ксилазы. Если уровень 11-гидрокортизола ниже 7 мкг%, а уровень кортизола превышает 5 мкг%, никакого заключения по результатам теста сделать нельзя.

Для диагностики НН метирапоновый тест, по видимому, является наиболее чувствительным [10]. В одном исследовании сравнивали диагностическую ценность метирапонового, синактенового тестов и ИТТ у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на гипофизе, и пациентов, длительно получавших терапию глюкокортикоидами. В 6 из 25 случаев результаты тестов расходились. Синактеновый тест оказался положительным в 1, ИТТ — в 3, а метирапоновый тест в 4 из 6 случаев [12]. В другой работе изучали функциональное состояние ГГНС у 31 пациента, перенесшего облучение области гипофиза, при этом определяли уровень кортизола, а также проводили тесты с синактеном, КРГ и метирапоном. У всех пациентов утренний уровень кортизола, а также результаты тестов с АКТГ и КРГ были в пределах нормы, тогда как метирапоновый тест оказался положительным в 35% случаев [5]. Клиническое значение выявленной в данном случае дисфункции ГГНС непонятно. Таким образом, высокая чувствительность метирапонового теста сомнений не вызывает, однако его специфичность требует дальнейшего изучения.

Результаты метирапонового теста могут быть искажены приемом глюкокортикоидов, фенитоина (дифенина) и фенобарбитала. Последние 2 препарата усиливают метаболизм метирапона, снижая, таким образом, его плазменный уровень и делая неадекватной блокаду 11 β -гидроксилазы [24].

Определение уровня поражения ГГНС

После того как с помощью описанных исследований диагноз НН установлен, на следующем этапе необходимо выявить уровень поражения ГГНС. Это во многом определяет тактику лечения. Так, пациентам с 2-НН нет необходимости назначать препараты минералокортикоидных гормонов (кортинеф), поскольку при этой форме клубочковая зона коры надпочечника интактна и продолжает функционировать автономно в системе ренин—ангиотензин—альдостерон. При 1-НН в деструктивный процесс вовлекается вся кора надпочечника, что в большинстве случаев требует дополнительного назначения минералокортикоидов. Информативность инструментальных методов обследования (прежде всего компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии) варьирует в зависимости от предполагаемого уровня повреждения ГГНС и его характера. Указанные визуализирующие методы более ценны при выявлении гипоталамо-гипофизарной патологии, чем в диагностике 1-НН (за исключением случаев поражения надпочечников объемным процессом и возможного обнаружения кальцинатов при туберкулезе). Таким образом, целесообразность использования визуализирующих методов будет определяться, исходя из данных клинической картины и лабораторных исследований.

Уровень АКТГ

Исследование плазменного уровня АКТГ позволяет дифференцировать 1-НН и 2-НН. Секретция АКТГ происходит пульсаторно и, если гипофиз и гипоталамус интактны, в ответ на гипокортизолемию она возрастает. Уровень АКТГ более 100 пг/мл, определенный с помощью радиоиммунологического анализа [10], при уже подтвержденной НН, однозначно свидетельствует о ее первичном генезе. Короткое время полужизни АКТГ в плазме и его очень большая уязвимость для клеточных ферментов требуют скорейшей доставки крови в лабораторию во льду. Кровь для определения уровня АКТГ необходимо взять до назначения глюкокортикоидов, которые нормализуют его уровень буквально за несколько часов. Такое колебание уровня АКТГ можно наблюдать на фоне болезни Аддисона препаратами глюкокортикоидов короткого действия [34]. К последним относят кортизол (гидрокортизон) и кортизон с периодом полувыведения 90 мин и периодом полураспада 8—12 ч в отличие от препаратов средней продолжительности действия — преднизолона и метипреда (соответственно 200 мин и 18—36 ч), и длительного действия — дексаметазона и триамцинолона (250 мин и 36—48 ч).

Следует еще раз подчеркнуть, что само по себе исследование уровня АКТГ для диагностики НН непригодно, а лишь помогает локализовать уровень поражения ГГНС, наличие которого было доказано с помощью описанных выше методик. Как было показано, уровень АКТГ пациентов с гипоталамо-гипофизарной патологией почти не отличался от такового в контрольной группе — 4—81 и 8—75 пг/мл соответственно [28].

Тест с длительной стимуляцией надпочечников АКТГ

До того как были разработаны надежные методы определения плазменного уровня АКТГ, для дифференциальной диагностики 1-НН и 2-НН использовали тест с длительным введением препаратов АКТГ. При этом по 8 ч в день на протяжении 3—5 дней подряд пациенту внутривенно вводили по 250 мг АКТГ, после чего исследовали содержание 17-ОКС в суточной моче. При 1-НН кора надпочечника уже не может отреагировать на стимуляцию, тогда как при 2-НН, наоборот, столь длительное введение АКТГ восстанавливает функцию гипотрофированной коры надпочечников, и уровень 17-ОКС возрастает в 3—5 раз по сравнению с базальным [16]. Тест со 100% точностью позволяет дифференцировать 1-НН и 2-НН [13]. Существует несколько упрощенных модификаций этого теста. При одной из них однократно внутримышечно вводят синактен-депо (1 мг β^{1-24} -кортикотропина), при этом содержание в суточной моче свободного кортизола и 17-ОКС исследуют на 1, 3, 5-й день. В норме их экскреция увеличивается до 300—700% от исходной. При полной 1-НН уровень свободного кортизола и 17-ОКС в крови и моче будет низким и одинаковым как до, так и после стимуляции. При относительной

1-НН исходные показатели могут быть в норме или сниженными, в 1-й день стимуляции могут увеличиваться до нормы, однако на 3-й день снижаются, сохраняясь на подпороговом уровне. При 2-НН в первые дни стимуляции АКТГ уровни свободного кортизола и 17-ОКС могут остаться неизменными, но в последующие 3—5 дней достигают нормы [1, 2]. В еще одной модификации теста АКТГ вводят постоянно внутривенно на протяжении 48 ч со скоростью 3 ЕД/ч. Содержание 17-ОКС в суточной моче на следующий день при 2-НН составит как минимум 10 мг/сут, а при 1-НН не превысит 4 мг/сут [31].

Следует отметить, что такие препараты, как фенобарбитал, рифампицин и фенитоин (дифенин), стимулируют печеночную метаболизацию кортизола до соединений, не относящихся к фракции 17-ОКС, что требует их предварительной отмены [10]. При необходимости оценки функции надпочечников на фоне лечения ингибиторами стероидогенеза следует помнить, что аминоглутетимид (элиптен) и митотан (хлодитан) оказывают аналогичное влияние на печеночный метаболизм кортизола.

С целью дифференциации 1-НН и 2-НН предлагалось определять уровень альдостерона на фоне стимуляции АКТГ [7], однако ни данное исследование, ни определение активности ренина плазмы не позволяют сделать это достаточно надежно [10, 28]. Таким образом, тест с длительной стимуляцией коры надпочечников АКТГ — точное, но требующее много времени исследование, позволяющее дифференцировать 1-НН и 2-НН.

Уровень КРГ

Определение уровня КРГ и тест с КРГ в будущем, возможно, приобретут диагностическое значение для определения уровня поражения ГГНС. Секретция КРГ значительно возрастает в ответ на гипокортизолемию, что происходит при 1-НН и 2-НН, однако не при повреждении собственно гипоталамуса, т. е. при 3-НН. В норме плазменный уровень КРГ увеличивается в ответ на введение инсулина (ИТТ) и метирапона и уменьшается при введении дексаметазона. Однако такая закономерность непостоянна [29]. Причиной этого могут быть колебание уровня КРГ-связывающего белка, различные методики исследования, наличие других стимуляторов секреции АКТГ [10]. Кроме того, весьма сомнительно, что по уровню КРГ, который определяется в пробе крови, взятой из кубитальной вены, можно судить о его колебаниях в портальной системе гипофиза. Таким образом, определение уровня КРГ для диагностики НН использоваться не может.

Сравнительно недавно был предложен КРГ-стимулирующий тест, диагностическая ценность которого продолжает исследоваться как в отношении выявления НН, так и для топической диагностики уровня повреждения ГГНС. Пациенту внутривенно вводят КРГ в дозе 1 мг/кг массы, после чего через 2 ч исследуют уровень кортизола плазмы. Такая доза КРГ безопасна для пациента и только в 20 случаев вызывает такие побочные ре-

акции, как тахипноэ и приливы [32]. В одном из исследований у пациентов (61 человек), получавших длительную терапию глюкокортикоидами, ценность этого теста сопоставляли с ИТТ. Результаты тестов с учетом того, что в качестве диагностического критерия был выбран уровень кортизола 20 мкг% (0,55 мкмоль/л), оказались одинаковыми в 85% случаев [32].

Предполагается, что исследование изменений уровня АКТГ в ответ на стимуляцию КРГ позволит различить 1-НН, 2-НН и 3-НН. При 1-НН изначально высокий базальный уровень АКТГ в ответ на введение КРГ возрастает еще более, а затем медленно возвращается к исходно высокому уровню. При 2-НН исходно низкий уровень АКТГ на стимуляцию КРГ никак не реагирует. При 3-НН исходно низкий уровень АКТГ в ответ на введение КРГ делает значительный скачок и затем еще долго продолжает оставаться высоким [33]. Широкого распространения и, таким образом, исчерпывающей оценки эти исследования пока не получили.

Лабораторные исследования в этиологической диагностике НН

Наиболее часто (примерно в 75% случаев) причиной хронической 1-НН является аутоиммунное поражение коры надпочечника, далее следует туберкулезный процесс [27]. До недавнего времени аутоиммунную природу НН (идиопатическую НН) устанавливали путем исключения других возможных причин (туберкулез, метастатическое поражение). На сегодняшний день многочисленными исследованиями выявлен специфический маркер "аутоиммунного адреналита" — антитела к надпочечниковому ферменту 21-гидроксилазе (P450c21), которые до этого описывались как антитела к антигену микросомальной фракции 55 кД. В одном из исследований антитела к 21-гидроксилазе обнаружены у 24 (86%) из 28 пациентов с идиопатической 1-НН и не обнаружены ни у одного из 5 пациентов, имевших туберкулезную природу 1-НН, ни у одного из 3 пациентов с адренолейкодистрофией и ни у одного из 2 пациентов, перенесших адреналэктомию [9]. Эти антитела были обнаружены только у 1 (1,4%) из 70 здоровых лиц.

При аутоиммунном поражении надпочечников необходимо скринирующее исследование состояния других эндокринных желез — уровня кальциемии, фосфатемии, гликемии, трийодтиронина, тироксина, тиреотропного, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, антител к тиреоглобулину, поскольку 1-НН может являться частью аутоиммунного полигландулярного синдрома. По последним сообщениям, найден маркер и этого процесса — антител к L-аминоацетилдекарбоксилазе [14].

Заключение

Существующие методы лабораторной диагностики НН имеют разное диагностическое значение и, таким образом, разные показания. Наибо-

лее оптимален ступенчатый принцип. В зависимости от тяжести состояния пациента обследование начинают со спонтанного определения уровня кортизола плазмы или с короткого синактенового теста. При подозрении на острую гипоталамо-гипофизарную дисфункцию проводят метирапоновый тест. Исследование базального уровня АКТГ позволяет дифференцировать 1-НН и 2-НН. Как альтернатива в этом плане может рассматриваться тест с длительной стимуляцией АКТГ. Обследование пациентов в связи с имеющимся риском развития НН более проблематично, поскольку нарушения могут иметь минимальную выраженность и носить функциональный характер. В этой ситуации тактика будет варьировать у разных пациентов в зависимости от конкретных факторов риска и предполагаемого уровня дисфункции ГНС. Для этого рекомендуются синактеновый, метирапоновый тесты и ИТТ. Ценность КРГ-стимулирующего теста в диагностике НН окончательно не выяснена. Специфическим маркером 1-НН аутоиммунного генеза являются антитела к надпочечниковому ферменту 21-гидроксилазе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1995.
2. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
3. Azziz R., Bradley Y., Huth J. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 1273—1279.
4. Borst G. C., Michenfelder H. J., O'Brian J. T. // N. Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 302. — P. 1462—1464.
5. Constine L. S., Woolf P. D., Cann D. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 328. — P. 87—94.
6. Cunninham S. K., Moore A., McKenna T. J. // Arch. intern. Med. — 1983. — Vol. 143. — P. 2276—2279.
7. Dluhy R. G., Himathongkam T., Greenfield M. // Ann. intern. Med. — 1974. — Vol. 80. — P. 693—696.
8. Donald R. A. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1971. — Vol. 32. — P. 225—231.
9. Falorni A., Nikoshkov A., Laureti S. et al. // 1995. — Vol. 80, N 9. — P. 2752—2755.
10. Grinspoon S. K., Biller B. M. K. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79, N 4. — P. 923—931.
11. Hagg E., Asplund K., Lithner F. // Clin. Endocrinol. — 1987. — Vol. 26. — P. 221—226.
12. Hartzband P., VanHerle J., Sorger I., Cope D. // J. Endocrinol. Invest. — 1988. — Vol. 11. — P. 769—776.
13. Hjortrup A., Kehlet H., Lindholm J., Stentoft P. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57. — P. 668—670.
14. Husebye E. S., Rorsman F., Batterle C. et al. // International Congress of Endocrinology, 10—th: Proceedings.—San Francisco. — 1996. — Abst. P3—1031.
15. Jasani M. K., Freeman P. A., Boyle J. A. et al. // O. J. Med. — 1968. — Vol. 147. — P. 407—421.
16. Jenkins D., Forsham P. H., Laidlaw J. C. et al. // Amer. J. Med. — 1955. — Vol. 18. — P. 3—14.
17. Journey T. H., Cockrell J. L., Lindberg J. S. et al. // Chest. — 1987. — Vol. 92. — P. 292—295.
18. Kehlet H., Binder C. // Brit. med. J. — 1973. — Vol. 2 — P. 147—149.
19. Landon J., Greenwood F. C., Stamp T. C. B., Wynn V. // J. clin. Invest. — 1996. — Vol. 45. — P. 437—449.
20. Leisti S., Perheentupa J. // Pediatr. Res. — 1978. — Vol. 12. — P. 272—278.
21. Liddle G. W., Estep H. L., Kendall J. W. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1959. — Vol. 19. — P. 875—894.
22. Lindholm J., Kehlet H. // Clin. Endocrinol. — 1987. — Vol. 26. — P. 53—59.
23. May M. E., Carey R. M. // Amer. J. Med. — 1985. — Vol. 79. — P. 679—684.

24. Meikle A. W., Jubiz W., Matsukura S. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — Vol. 29. — P. 1553—1558.
25. MeKee J. I., Finlay W. E. // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 484.
26. Nelson J. C., Tindall D. J. // Amer J. med. Sci. — 1978. — Vol. 275. — P. 165—172.
27. Nerup J. // Acta endocrinol. — 1974. — Vol. 76. — P. 127—141.
28. Oelkers W., Diderich S., Bahr V. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 259—264.
29. Orth D. N. // Endocr. Rev. — 1992. — Vol. 13. — P. 164—191.
30. Reis A. F., Ferreira J. G. et al. // International Congress of Endocrinology, 10-th: Proceedings. — San Francisco, 1996. — Abst. P3—634.
31. Rose L. I., Williams G. H., Jagger P. I. et al. // Ann. Intern. Med. — 1970. — Vol. 73. — P. 49—59.
32. Schlageke R., Kornely E., Sauien R. T., Ridderskamp P. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 226—230.
33. Schulte H. M., Chrousos G. H., Avgerinos P. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 58. — P. 1064—1067.
34. Scott R. S., Donald R. A., Espiner E. A. // Clin. Endocrinol. — 1978. — Vol. 9. — P. 571—576.
35. Snow K., Jiang N. S., Kao P. S., Scheithauer B. W. // Mayo Clin. Proc. — 1992. — Vol. 63. — P. 1055—1065.
36. Speckart P. f., Nicoloff J. T., Bethune J. E. // Arch. intern. Med. — 1971. — Vol. 128. — P. 761—763.
37. Spiger M., Jubiz W., Meikle W. et al. // Ibid. — 1975. — Vol. 135. — P. 698—700.
38. Stewart P. M., Corrie J., Seckl J. R. et al. // Lancet. — 1988. — Vol. 1. — P. 1208—1210.
39. Tsatsoulis A., Shalet S. M., Harrison J. et al. // Clin Endocrinol. — 1988. — Vol. 28. — P. 225—232.
40. Watts N. B., Tindall G. T. // J. Amer. med. Assoc. — 1988. — Vol. 259. — P. 708—711.

Поступила 05.12.96

© М. М. ГИНЗБУРГ, Г. С. КОЗУПИЦА, 1997

УДК 616-056.257(048.8)

М. М. Гинзбург, Г. С. Козупица

ОЖИРЕНИЕ. ДИСБАЛАНС ЭНЕРГИИ ИЛИ ДИСБАЛАНС НУТРИЕНТОВ?

Самарский государственный медицинский университет

Ожирение уже сейчас является самым распространенным заболеванием населения экономически развитых стран, где до 25% жителей имеют массу тела, более чем на 15% превышающую норму [8]. Наблюдается рост заболеваемости около 10% за 10 лет [33]. Хорошо известна причинная связь ожирения с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом II типа [6, 10]. В то же время современное состояние проблемы профилактики, терапии и контроля рецидивов ожирения далеко от совершенства. И обусловлено это прежде всего тем, что мы до конца не знаем патогенеза данного заболевания.

До недавнего времени считалось, что ведущей причиной развития ожирения является энергетический дисбаланс, а именно преобладание энергии потребления над энергией расхода. Положение, которое всегда воспринималось нами как абсолютно бесспорное, тем не менее требует для своей реализации соблюдения по крайней мере 2 условий. Жиры и углеводы, на долю которых приходится около 80—90% поступающей энергии, должны свободно переходить друг в друга, а окисление их должно быть одинаково доступным и на энергетическом уровне одинаково выгодным для организма. Однако исследования, специально посвященные этому вопросу, показывают, что и 1-е, и 2-е условие не выполняется организмом в полной мере. Энергетический эффект (разница между затраченной и полученной энергией) от расщепления углеводов выше, чем таковой от расщепления жиров, что подтверждается и более высоким их постпрандиальным термогенезом [2], а утилизация жира непосредственно из пищи более проста и в энергетическом плане более выгодна, чем формирование жира из углеводов [3]. Другими словами, при достаточном поступлении этих субстратов в организм последний при окислении отдает предпочтение углеводам, а при утилизации — жирам.

Установлено, что хотя взаимопереход жиров и углеводов возможен, однако представленность его в организме весьма невелика, т. е. метаболизм каждого из этих нутриентов относительно автономен. Это подтверждается и данными К. Acheson и соавт. [2, 3], согласно которым у человека источником накопления жира в депо служит в основном диетический жир, а не углеводы, поступающие с пищей. Синтез жиров *de novo* из углеводов возможен только при их массивном, порядка 500 г, поступлении в организм [3].

В ряде работ показано, что увеличение доли жира в пище приводит в большей степени к увеличению его накопления, чем к повышению окисления жирных кислот. Так, по данным J. Flatt и соавт. [13], добавление маргарина к стандартному завтраку не увеличивает окисления жиров по крайней мере в течение следующих 9 ч. Согласно данным Y. Schutz и соавт. [31], добавление жира к стандартному суточному рациону не приводит к заметным изменениям окисления липидов в течение суток.

Возможности утилизации жиров и углеводов существенно различаются. Емкость депо углеводов в организме лимитирована и составляет около 70 г в печени и 120 г в мышцах [1]. В виду ограниченной возможности депонирования углеводов организм довольно жестко контролирует их баланс. Баланс углеводов поддерживается, с одной стороны, их преимущественным окислением, а с другой — регуляцией их потребления. Так, по данным J. Flatt и соавт. [14], потребление энергии и углеводов в настоящий день в большей степени зависит от количества углеводов, съеденных накануне, чем от других причин. Как полагают, существенную роль в формировании аппетита и в регуляции потребления углеводов играют глюкозы в крови [39], а также состояние депо гликогена в печени и мышцах [23].

В отличие от углеводов возможности накопления жира могут достигать нескольких десятков килограммов. Депонирование энергии в виде жи-