

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.45-008.64-036.12-079.3(048.8)

Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, И. И. Бузиашвили

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Надпочечниковая недостаточность (недостаточность коры надпочечников, гипокортицизм, НН) — клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников в результате нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Согласно начальной локализации патологического процесса, НН делят на первичную (поражение самой коры надпочечников, 1-НН) и центральные формы, являющиеся результатом нарушения секреции адренокортикотропного гормона — АКТГ (вторичная НН) или КРГ (третичная НН). В связи с тем что в клинической практике наиболее часто встречается 1-НН (более 95%), рассмотрению различных аспектов этого вида гипокортицизма в мировой литературе отводится ведущее место.

1-НН — относительно редкое заболевание. Ее распространенность, по данным разных авторов, колеблется от 40—60 до 100—110 случаев в год на 1 млн населения [24, 56, 79]. Клиническая картина заболевания, связанного с деструкцией надпочечников патологическим процессом, впервые и достаточно полно была описана в 1855 г. английским врачом Томасом Аддисоном (Thomas Addison, 1793—1860 гг.). И хотя с тех пор в литературе неоднократно обсуждались частота и выраженность различных клинических проявлений этого заболевания, диагностика его порой представляет сложности для практического врача. Это связано прежде всего с многообразием и неспецифичностью симптомов гипокортицизма, а также с разной выраженностью клинической картины заболевания — от субклинических до манифестных форм. Своевременной диагностике 1-НН, первым этапом которой является клиническое и лабораторное подтверждение синдрома гипокортицизма, придается первостепенное значение, но не менее важным является и последующее выявление природы патологического процесса, развившегося в надпочечниках. В связи с тем что в предыдущих работах нами уже обсуждались аспекты лабораторной диагностики 1-НН [4], в данном обзоре затрагиваются вопросы только этиологической диагностики первичного гипокортицизма.

Основные причины хронической 1-НН

1. Аутоиммунная деструкция коркового вещества надпочечников (80—85%).
2. Туберкулезное поражение надпочечников (5—10%).
3. Адренолейкодистрофия.
4. Метастатическое поражение коры надпочечников.

5. Поражение надпочечников при диссеминированных грибковых инфекциях.

6. ВИЧ-ассоциированный комплекс.

7. Редкие причины (врожденная гипоплазия надпочечников, врожденная рефрактерность коры надпочечников к АКТГ) (рис. 1).

1-НН аутоиммунной и туберкулезной этиологии больше известна под названием "болезнь Аддисона". В зарубежной литературе соответственно этиологическому фактору часто используются термины "аутоиммунная болезнь Аддисона" и "туберкулезная болезнь Аддисона".

Аутоиммунное поражение коры надпочечников

Аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный адреналит) в настоящее время является основной причиной 1-НН. Еще в 1855 г. при классическом описании 11 случаев Т. Аддисоном была отмечена возможность развития заболевания вследствие атрофии коры надпочечников. По результатам вскрытия этих больных у 5 из них была выявлена туберкулезная деструкция надпочечников, у 1 — атрофия надпочечников, обусловленная, по мнению автора, предшествующим воспалительным процессом, и у 4 — метастазы опухолей. Но если во второй половине XIX — начале XX века на долю аутоиммунной деструкции приходилось не более 15—20% от всех случаев болезни Аддисона [28, 96], то на протяжении XX столетия соотношение этиологических факторов первичного гипокортицизма постепенно изменялось в сторону преобладания аутоиммунной деструкции (атрофии) над туберкулезной (рис. 2). Так, если в 1943 г. атрофия коркового вещества надпочечников была причиной заболевания в 41%

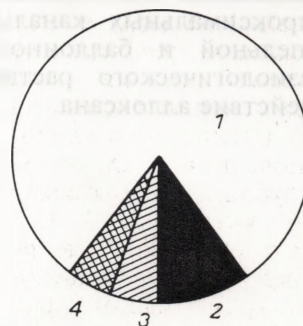


Рис. 1. Этиологическая структура хронической 1-НН (по данным разных авторов).

1 — аутоиммунная деструкция коры надпочечников (80%); 2 — туберкулезная деструкция надпочечников (10%); 3 — адренолейкодистрофия (5%); 4 — другие причины 1-НН (метастатическое поражение, диссеминированная грибковая инфекция, ВИЧ-ассоциированный комплекс, врожденная НН и др. — 5%).

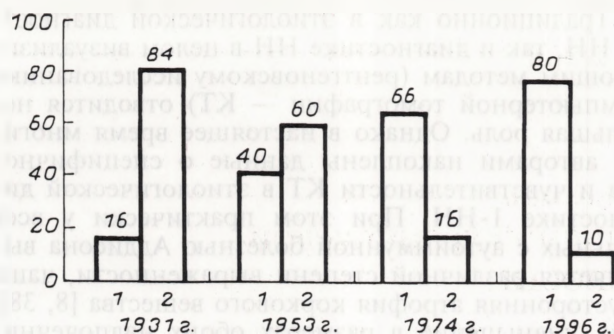


Рис. 2. Динамика этиологической структуры первичного гипокортицизма (в % от общего числа обследованных; по данным разных авторов).

1 — аутоиммунная деструкция коры надпочечников; 2 — туберкулезное поражение коры надпочечников.

случаев (7 из 17 больных) [27], то в 1974 г. идиопатической болезнью Аддисона страдал 71 (66%) из 108 обследованных больных [79]. В настоящее время, по данным одних авторов, аутоиммунный процесс лежит в основе 1-НН в 70—75% случаев [87], по результатам других, аутоиммунная деструкция коры надпочечников была причиной заболевания в 91—93% случаев [56, 121].

В начале и середине XX столетия было распространено мнение, что у мужчин болезнь Аддисона встречается чаще, чем у женщин. Так, среди 158 больных, описанных G. Thorn, было 89 (56%) мужчин и 69 (44%) женщин [109]. Это было связано, по-видимому, с преобладанием в те времена туберкулеза как причины 1-НН, который встречается чаще у лиц мужского пола. В настоящее время получено много данных о том, что среди больных болезнью Аддисона преобладают женщины, что связано с увеличением частоты аутоиммунной болезни Аддисона. Так, среди 71 больного с 1-НН аутоиммунного генеза, обследованного J. Nerup (1974 г.), была 41 женщина (соотношение 1:1,5) [79]. По данным других авторов, заболевание среди женщин встречается в 3,5—4 раза чаще, чем у мужчин [56, 104]. Средний возраст больных при манифестации заболевания, по результатам большинства авторов, колеблется в пределах 20—50 лет (чаще 30—40 лет) [56].

Причина нетуберкулезной деструкции коры надпочечников, приводящей к развитию болезни Аддисона, долгое время была неясна, из-за чего широко применялся термин "идиопатическая болезнь Аддисона". В 60-х годах XX столетия впервые были высказаны предположения об аутоиммунной природе заболевания, что связано с выявлением в крови больных с идиопатической болезнью Аддисона антител к различным компонентам коры надпочечников. Об этом свидетельствует множество публикаций как в зарубежной, так и в отечественной литературе [1, 42, 80]. Было также показано, что обнаруженные антитела в большинстве случаев взаимодействуют с внутриклеточными структурами клеток коры надпочечников (без точного описания структуры антигена) и редко — с компонентами других стероидпродуцирующих тканей (гонады, плацента) [16].

В начале 90-х годов были опубликованы данные о том, что в крови больных с аутоиммунным полигландулярным синдромом (АПГС) I типа

(см. ниже) были обнаружены антитела, связывающие антиген размером 55 кД, соответствующий 17 α -гидроксилазе — одному из ключевых ферментов надпочечникового и яичникового стероидогенеза [6, 58]. Однако при исследовании сыворотки от больных с изолированной болезнью Аддисона были получены отрицательные результаты.

В дальнейшем в работах многих авторов было показано, что "мишенью" для антител при болезни Аддисона является другой ключевой фермент стероидогенеза — 21-гидроксилаза [12, 37, 116]. Этот фермент, локализуясь в эндоплазматической сети клеток коры надпочечников, катализирует реакцию превращения 17 α -гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол (соединение S Рейхштейна) в пучковой зоне, обеспечивая синтез кортизола, а также реакцию перехода прогестерона в 11-дезоксикортикостерон в клубочковой зоне, обеспечивая синтез альдостерона. Для функционирования 21-гидроксилазы, как и для других реакций гидроксирования в стероидогенезе, необходимо наличие НАДФ $\cdot$ H, молекулярного кислорода и системы донора кислорода, включающей флавопротеин и цитохром P-450 [6, 116]. Последний, хотя и выполняет во всех реакциях гидроксирования одну и ту же функцию, различается в каждом случае по своей белковой части. Так, цитохром P-450, принимающий участие в отщеплении боковой цепи (side chain cleavage enzyme; в отечественной литературе более распространено название "20, 22-десмолаза"), обозначают как P-450_{ОБЦ} (P-450_{sc}), цитохром P-450, участвующий в гидроксировании по 17-му атому углерода, — P-450_{C17} и т. д. [6]. Многочисленные исследования показали, что специфическим антигенным эпитопом является белковая часть цитохрома P-450.

В настоящее время антитела к 21-гидроксилазе обнаружены у большинства больных с идиопатической болезнью Аддисона. Так, по данным разных авторов, они были выявлены у 64—86% больных [19, 33, 34, 104]. Четкой корреляции наличия антител с полом больных не отмечено [104]. В ходе исследований было также доказано, что содержание антител зависит от длительности заболевания. Так, по данным одних авторов, при исследовании крови больных с продолжительностью болезни Аддисона менее 20 лет антитела были обнаружены в 100% случаев, а с длительностью заболевания более 20 лет — в 67% [33].

По имеющимся представлениям, первой в процесс вовлекается клубочковая зона коры надпочечников, чему соответствует прогрессирующее снижение уровня альдостерона и соответствующее увеличение активности ренина плазмы. В дальнейшем деструкции подвергается пучковая зона, что сопровождается выпадением секреции кортизола и ростом плазменного уровня АКТГ [13]. Было также доказано, что исход в каждом конкретном случае зависит не только от длительности заболевания, но и от титра антител. Так, в ходе одного из исследований все больные, у которых были обнаружены антитела к ткани надпочечников, были разделены на 5 групп (стадий развития заболевания). В качестве критерия оценивалось состояние функциональных резервов коры надпочечников: стадия 0 — нормальные пока-

затели функционирования коры надпочечников; стадия 1 — повышенный уровень активности ренина плазмы (как показатель минералокортикоидной недостаточности) в сочетании с нормальным или сниженным уровнем альдостерона; стадия 2 — стадия 1 + сниженный выброс кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ (при нормальном уровне АКТГ плазмы); стадия 3 — стадия 2 + повышенный уровень АКТГ плазмы; стадия 4 — клинически выраженная болезнь Аддисона [13, 23]. В результате исследования выявлено, что у большинства больных с титром антител от 1:8 до 1:64 НН прогрессировала до стадий 3 или 4. Напротив, у больных с титром ниже 1:8 происходила спонтанная элиминация антител из сыворотки крови, особенно при назначении кортикостероидной терапии при первом же их обнаружении [23].

Гены, кодирующие 21-гидроксилазу, расположены в локусе III класса антигенов гистосовместимости (MHC — Major Histocompatibility Complex, короткое плечо хромосомы 6, гены TNF, HSP70, C4, 21OH) [90, 116]. О связи заболевания с антигенами HLA свидетельствует и обнаружение у большинства больных гаплотипов DR3, DR4, A1, B8 [64, 113]. Доказано, что относительный риск развития заболевания возрастает примерно в 6,5 и 26,5 раза при наличии соответственно гаплотипов DR3, DR4 и гетерозиготности по этим аллелям (DR3/DR4) [64].

На основании вышесказанного становится ясным, что основой современной этиологической диагностики аутоиммунной болезни Аддисона считается выявление в крови больных антител к 21-гидроксилазе. Для их определения используют обычно такие методы, как радиоиммунологический анализ, вестерн-блоттинг, реакцию иммунопреципитации, обладающие наибольшей чувствительностью и специфичностью. Так, при исследовании крови от больных с идиопатической болезнью Аддисона и АПГС I и II типов антитела к 21-гидроксилазе с помощью радиоиммунологического анализа были выявлены у 86% [33, 34], при использовании вестерн-блоттинга — у 72% [104], а реакции иммунопреципитации — у 64–74% больных [14, 19, 20]. Результаты определения антител к 21-гидроксилазе методом вестерн-блоттинга также совпадали с результатами непрямого иммунофлюоресцентного метода, используемого для определения антител к ткани надпочечников, что доказывает возможность использования последнего как дополнительного метода диагностики аутоиммунной природы заболевания [104]. В то же время на основании результатов исследования сывороток больных с различными аутоиммунными заболеваниями, а также НН другой этиологии (туберкулез, адренолейкодистрофия, двусторонняя адреналэктомия) показано, что антитела к 21-гидроксилазе являются высокоспецифичным маркером аутоиммунного адреналита, протекавшего как в форме изолированной болезни Аддисона, так и в составе АПГС I или II типов (см. ниже) [19, 33, 34, 104]. Так, в одном из исследований антитела к 21-гидроксилазе не были 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 [33]. Эти антитела были обнаружены только у 1 (1,4%) из 70 здоровых лиц.

Традиционно как в этиологической диагностике НН, так и диагностике НН в целом визуализирующим методам (рентгеновскому исследованию, компьютерной томографии — КТ) отводится небольшая роль. Однако в настоящее время многими авторами накоплены данные о специфичности и чувствительности КТ в этиологической диагностике 1-НН. При этом практически у всех больных с аутоиммунной болезнью Аддисона выявляется различной степени выраженности, чаще двусторонняя атрофия коркового вещества [8, 38]. Так, уменьшение в размерах обоих надпочечников и отсутствие кальцификации в них выявлены у всех больных, у которых были обнаружены антитела к 21-гидроксилазе (100%) [38], что свидетельствует о высокой специфичности КТ [38].

При патологоанатомическом исследовании при аутоиммунной болезни Аддисона отмечено, что надпочечники значительно уменьшены в размерах, кора атрофирована, иногда — до полного исчезновения, при интактности мозгового вещества. При микроскопии остатков коркового вещества определяется обильная инфильтрация коры лимфоцитами [3, 5].

Сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями

Достаточно часто аутоиммунная 1-НН сочетается с другими аутоиммунными эндокринопатиями. Так, по данным одних авторов, при обследовании 97 больных подобные сочетания наблюдались в 39 (40%) случаях [104]. По данным других исследователей, одновременное наличие у больных 1-НН и другого аутоиммунного эндокринного заболевания выявлялось еще чаще (47–53%) [79, 121]. Сочетания первичного гипокортицизма с другими аутоиммунными заболеваниями традиционно объединяют в АПГС. В настоящее время известно 2 основных синдрома — I и II типов. 1-НН встречается при обоих типах АПГС и, как правило, является наиболее значимым их компонентом. Принципиальным отличием АПГС I типа от АПГС II типа является сочетание 1-НН с клинически выраженным гипопаратиреозом и редкость аутоиммунных тиреопатий. Кроме того, в классическую триаду компонентов АПГС I типа входит слизисто-кожный кандидоз. АПГС I типа — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Обычно первым проявлением синдрома является слизисто-кожный кандидоз в сочетании с гипопаратиреозом, как правило, в первые 10–15 лет жизни. Позднее (иногда через десятилетия) присоединяется надпочечниковая недостаточность. Помимо основных компонентов, с меньшей частотой с 1-НН в АПГС I типа сочетаются первичный гипогонадизм [81, 100, 115], хронический активный гепатит [17, 69, 81], алопеция [17], витилиго [50], пернициозная анемия [50, 81], синдром мальабсорбции [81] и другие аутоиммунные заболевания.

АПГС II типа — наиболее частый вариант полигландулярных эндокринопатий. Наиболее часто в сочетании с 1-НН выступают аутоиммунный тиреоидит с исходом в первичный гипотиреоз (синдром Шмидта), инсулинзависимый сахарный диабет — ИЗСД (синдром Карпентера), первичный гипогонадизм, диффузный токсический зоб

(ДТЗ) [89, 121]. Заболевание, как правило, манифестирует в зрелом возрасте (пик в 30 лет), почти в 2 раза чаще встречается у женщин. Чаще всего АПГС II типа манифестирует надпочечниковой недостаточностью. Другой компонент (аутоиммунный тиреоидит, ИЗСД) присоединяется в среднем через 7 лет, хотя разрыв между началом заболеваний может составить и 20 лет [30]. Как и при изолированной болезни Аддисона, при АПГС II типа у больных часто выявляются лейкоцитарные антигены гистосовместимости A1, B8, DR3, DR4 [3, 48, 64, 113]. Лабораторным подтверждением вовлечения в аутоиммунный процесс 2 эндокринных желез и более является частое обнаружение в крови больных 1-НН антител к микросомальной фракции, тиреоглобулину, β -клеткам островков Лангерганса, клеткам гонад, а также париетальным клеткам желез желудка и клеткам выводных протоков слюнных желез (как патогенетическая основа пернициозной анемии и синдрома Шегрена) [80, 104].

Наиболее частым вариантом АПГС II типа является синдром Шмидта, при котором аутоиммунным процессом поражены надпочечники и щитовидная железа с развитием аутоиммунного тиреоидита (с исходом в первичный гипотиреоз) [3, 52]. Так, по данным одних авторов, аутоиммунный тиреоидит проявлялся клинически у 24 (23%) из 97 больных с болезнью Аддисона, причем 24 из них были больными женского пола [104]. Схожие результаты были получены и другими авторами [121]. По данным других исследований, тиреоидит Хашимото сопровождает НН всего в 7% случаев [79]. Антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции выявляются гораздо чаще клинически выраженного аутоиммунного тиреоидита — в 23—34 и 50—58% случаев у больных с болезнью Аддисона [79, 121], что свидетельствует о длительном субклиническом течении заболевания.

ИЗСД — также частый компонент АПГС II типа (синдром Карпентера). Так, среди 71 больного с идиопатической НН, обследованного J. Nerup в 1974 г., ИЗСД страдали 13 (18%), из них у 10 пациентов сахарный диабет предшествовал манифестации НН [79]. Аналогичные данные были получены при обследовании 44 больных с аутоиммунной болезнью Аддисона. Среди них ИЗСД наблюдался у 9 (21%) больных [89]. В отличие от антител к различным компонентам ткани щитовидной железы (при синдроме Шмидта) антитела к островковым клеткам обычно выявляются гораздо реже — всего в 6—8% случаев [104, 121]. Однако если умеренное повышение титров антител к тиреоглобулину и микросомальной фракции часто обнаруживается и у здоровых людей, у большинства из которых развития аутоиммунного тиреоидита не происходит, то обнаружение повышенного титра антител к панкреатическим островкам имеет плохой прогноз. Так, в результате одного исследования эти антитела выявлялись всего у 0,25% больных 1-НН, причем каждый год у 8% из них манифестировал ИЗСД [30, 108].

Несколько реже аутоиммунного тиреоидита и ИЗСД с 1-НН сочетаются первичный гипогонадизм и ДТЗ. По данным разных авторов, синдром преждевременного истощения яичников обнаруживается у 7,3—11% женщин, больных ауто-

иммунной болезнью Аддисона [79, 121], в то время как антитела к клеткам яичников выявляются в 29% случаев [79]. Среди больных, описанных J. Nerup в 1974 г., ДТЗ сопровождал НН в 7 (10%) из 71 случая [79]. По данным других авторов, ДТЗ встречается в среднем в 6% случаев НН [121]. Описаны и другие, более редкие сочетания болезни Аддисона с пернициозной анемией (2—4%), синдромом Шегрена (2,4%), неспецифическим язвенным колитом (1,2%) [79, 94, 121], а также единичные случаи наличия у больных сопутствующих бронхиальной астмы [98], миастении [83], саркоидоза [114], антифосфолипидного синдрома [41], герпетиформного дерматита [94]. В таблице представлены данные о частоте встречаемости различных компонентов АПГС I и II типов.

В настоящее время большинством исследователей при иммунологическом исследовании крови больных с АПГС с использованием вестерн-блоттинга обнаружены антитела к ключевым ферментам стероидогенеза. Как уже было сказано, в сыворотке больных с АПГС I типа с помощью иммуноблоттинга и иммунодиффузии выявлены антитела к 17α -гидроксилазе [58]. Аналогичные результаты были опубликованы и позже [92, 112]. Другими авторами получены данные, свидетельствующие о преобладании у этих больных антител к 20, 22-десмолазе (scc-enzyme), тогда как антитела к 17α -гидроксилазе обнаруживались у минимального числа больных (5 из 97) [104, 117, 118]. Антитела к 21-гидроксилазе методом иммунопреципитации и иммуноблоттинга были выявлены у многих больных с АПГС I типа (64%) и у большинства больных с АПГС II типа (96%) [19, 111].

Учитывая то, что НН аутоиммунного генеза часто сочетается с другими аутоиммунными эндокринопатиями, большинство авторов рекомендуют скрининговое обследование сывороток больных с первичным гипокортицизмом на наличие органоспецифических антител (к тиреоглобулину, микросомальной фракции, гонадам, островковым клеткам), а также определение у них уровня кальциемии, фосфатемии, гликемии, лютеи-

Частота встречаемости различных компонентов АПГС (по G. Eisenbarth, R. Jackson, 1992 г.)

АПГС I типа		АПГС II типа	
заболевание	частота встречаемости, %	заболевание	частота встречаемости, %
Гипопаратиреоз	82	НН	100
Слизисто-кожный кандидоз	75	Первичный гипотиреоз/ДТЗ	69
НН	67	ИЗСД	52
Первичный гипогонадизм	45	Витилиго	5—50
Алопеция	30	Первичный гипогонадизм	3,5
Мальабсорбция	23		
Пернициозная анемия	14		
Хронический активный гепатит	12		
Первичный гипотиреоз/ДТЗ	10		
Витилиго	4		
ИЗСД	2—4		

низирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тироксина, тиреотропного гормона (ТТГ) для исключения первичной недостаточности соответствующих желез [4, 31, 52, 104, 118]. В ходе некоторых наблюдений обнаружено, что у больных с 1-НН при отмене заместительной глюкокортикоидной терапии наряду с уровнем АКТГ повышается и уровень ТТГ, причем уровень тиреоидных гормонов остается в норме. По-видимому, это связано со способностью кортизола и его производных взаимодействовать с рецепторами тиреотрофов и влиять на уровень ТТГ. Вследствие этого, по мнению авторов, небольшое повышение уровня ТТГ при декомпенсации 1-НН не следует рассматривать как достоверный признак первичного гипотиреоза [25]. Всем больным с аутоиммунным тиреоидитом, ИЗСД, первичным гипогонадизмом, гипопаратиреозом показано также иммунологическое обследование на наличие антител к 21-гидроксилазе и другим ферментам стероидогенеза [15, 19, 33, 117].

Туберкулезное поражение коры надпочечников

Как уже говорилось, деструкция коркового вещества надпочечников туберкулезным процессом занимает второе место в ряду этиологических факторов 1-НН. Туберкулез надпочечников развивается вследствие гематогенного распространения микобактерий. Обычно в процесс вовлекается как корковое, так и мозговое вещество (последний феномен клинического значения, по-видимому, практически не имеет). Как и в случае аутоиммунного поражения, при туберкулезном процессе НН клинически манифестирует только при разрушении 90% коркового вещества [3].

В конце прошлого и начале нынешнего столетия туберкулез надпочечников был ведущей причиной НН (см. рис. 2). Так, по результатам вскрытия 31 больного установлено, что у 26 (84%) больных заболевание было вызвано туберкулезным процессом [96]. По данным отдельных авторов, туберкулезная инфекция в те времена была в основном результатом инфицирования палочками *M. bovis* [28]. В 1934 г. высказано мнение о том, что туберкулез надпочечников постепенно уступает место идиопатической атрофии в ряду этиологических факторов болезни Аддисона [103]. Доказательством этого утверждения являлись данные вскрытий многих больных с 1-НН. Так, если в 1953 г. туберкулез был причиной заболевания в 22 (60%) из 37 случаев [102], то в 1974 г. на долю туберкулезной болезни Аддисона приходилось не более 16% [79]. Указанные изменения в структуре причин НН являлись прежде всего результатом открытия химиотерапевтических средств и связанного с этим начала эффективной профилактики и лечения туберкулеза. В настоящее время туберкулез является причиной 1-НН примерно в 6,6% случаев [121]. По данным других авторов, при обследовании 86 больных с болезнью Аддисона достоверных данных, свидетельствующих о туберкулезной этиологии заболевания, не установлено ни у одного больного [56]. В отличие от аутоиммунной болезни Аддисона НН туберкулезной этиологии редко манифестирует у лиц моложе 40 лет, чаще мужского пола [79].

При туберкулезе надпочечников в большинстве случаев у больных имеются следы ранее перенесенного туберкулеза или активный процесс [5]. Чаше всего у больных имеется туберкулезное поражение легких, мочеполовых путей, брюшины [5]. По данным проведенных исследований, у 32% больных хроническим туберкулезом легких был обнаружен сниженный выброс кортизола в ответ на стимуляцию синактеном [75]. Описаны и более редкие случаи сочетания туберкулезной болезни Аддисона с лимфаденитом, остеомиелитом [5], эпидидимитом [44], артритом [70] той же этиологии.

Традиционно считается, что инструментальные методы являются ведущими в установлении туберкулезной этиологии 1-НН. Кальцификация надпочечников, определяемая обычным рентгенологическим методом, достаточно часто свидетельствует о туберкулезной этиологии болезни Аддисона. Однако техника данного исследования достаточно трудна и полученные результаты могут быть ошибочно оценены ввиду частой кальцификации реберных хрящей, тень которых накладывается на надпочечники, а также в связи со встречающимися иногда кальцифицированными лимфатическими узлами в области надпочечников [5]. Для подтверждения туберкулезного генеза заболевания обязательно проводится рентгенологическое исследование органов грудной клетки и малого таза. Такие лабораторные методы, как проба Манту, а также посев мочи, мокроты на обнаружение микобактерий туберкулеза, в ряде случаев помогают подтвердить диагноз туберкулезной болезни Аддисона.

В настоящей работе наиболее информативным методом инструментальной этиологической диагностики туберкулезной болезни Аддисона является КТ. Данные о высокой чувствительности этого метода получены подавляющим большинством исследователей [8, 38]. Практически у всех больных при впервые выявленном гипокортицизме туберкулезной этиологии надпочечники увеличены в размерах. На более поздних стадиях заболевания они подвергаются атрофии, часто в них выявляются участки некроза и кальцификации [8, 38]. Таким образом, КТ может оказаться методом не только этиологической диагностики НН, но и определения длительности заболевания и фазы туберкулезного процесса. Так, в ходе одного из исследований, проводимых для выявления изменений надпочечников при туберкулезе легких, КТ выполнена 20 больным с активным туберкулезом и 41 больному с хронической формой заболевания. За норму брали средние размеры правого и левого надпочечников у 20 лиц контрольной группы ($27,81 \times 4,52$ и $23,2 \times 4,61$ мм соответственно). Выявлено, что средние размеры надпочечников у больных с активной формой туберкулеза легких больше ($29,4 \times 5,67$ и $29,4 \times 6,17$ мм соответственно), а у больных с хроническим туберкулезом легких меньше ($23,98 \times 3,88$ и $23,63 \times 4,7$ мм соответственно) по сравнению с таковыми в контрольной группе [54]. При поражении надпочечников туберкулезным процессом, приводящим к развитию клинической симптоматики НН, надпочечники увеличены в размерах в 2—3 раза. Так, описан больной, у которого размеры правого и левого надпочечников на КТ были равны соответственно 60×25 и 33×20 мм [67]. Данные об ин-

формативности магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике туберкулеза надпочечников в настоящее время недостаточны.

Увеличение надпочечников на компьютерных томограммах при туберкулезной болезни Аддисона необходимо дифференцировать от такового при НН другой этиологии (метастазы, грибковые инфекции; см. ниже). Основная роль в этом в настоящее время отводится тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) надпочечников [63, 91, 120]. При микроскопическом исследовании биопсийного материала при туберкулезе выявляются участки казеозного некроза, окруженные скоплениями эндотелиальных и гигантских клеток, фибробластов и лимфоцитов. В большом количестве определяются кислотоустойчивые палочки *M. tuberculosis*. При патологоанатомическом исследовании органов часто не удается обнаружить интактных участков; надпочечники увеличены в размерах, достигая в массе 26—28 г (вместо обычных 4—10 г) [5].

На протяжении многих лет в клинической практике существовало правило, что при отсутствии признаков туберкулезного процесса, выявляемых доступными инструментальными и лабораторными методами (рентгенография, посев мочи и мочи на микобактерии туберкулеза), устанавливалась аутоиммунная этиология 1-НН. Еще более к этому склоняло обнаружение у больного сопутствующей аутоиммунной патологии. Возможно, с чисто практических клинических позиций это оправдано, поскольку мало отражается на заместительной терапии и прогнозе заболевания. Однако такой подход не отвечает современным возможностям этиологической диагностики. Известно, что чувствительность рентгенологического исследования в диагностике органного туберкулеза не абсолютна. Другими словами, НН может иметь туберкулезный генез и без видимого легочного поражения. В современных условиях более правильным является обратное утверждение — обнаружение старого кальцификата или первичного комплекса не может достоверно свидетельствовать о том, что НН не является результатом аутоиммунного адреналита. Так, авторам статьи известны случаи сочетания НН с аутоиммунным тиреоидитом при одновременном наличии старых туберкулезных очагов. В мировой литературе также описаны случаи активного туберкулезного процесса в легких и НН, вызванной их атрофией [5], метастатическим поражением [78], а также развитие синдрома Шмидта у больного, перенесшего в прошлом туберкулезный эпидидимит [62]. Из этих примеров видно, что положительные результаты традиционных методов диагностики туберкулеза отнюдь не являются абсолютным подтверждением туберкулезной этиологии НН. Таким образом, обнаружение специфических серологических маркеров (антител к 21-гидроксилазе) в крови больных НН имеет большое научно-практическое значение.

Адренолейкодистрофия

Адренолейкодистрофия (АЛД, болезнь Зимерлинга—Крейтцфельдта, меланодермическая лейкодистрофия) — генетическое заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, проявляющееся преимущественным поражением

белого вещества нервной системы и коры надпочечников. Болезнь обусловлена делецией гена ALD (22q28), проявляющейся недостаточностью лигноцероил-КоА-лигазы (а возможно, и других ферментов липидного обмена) [59]. Это в свою очередь ведет к нарушению β -окисления насыщенных длинноцепочечных жирных кислот (ДЖК, имеющих 24—32 атома углерода) в пероксисомах и последующему их накоплению вместе с эфирами холестерина в клетках нервной системы и коркового вещества надпочечников в виде слоистых, триламинарных внутриклеточных включений [61]. Последние хорошо окрашиваются в ярко-красный цвет обычными жировыми красителями, в связи с чем АЛД относят к суданфильным лейкодистрофиям [2]. Встречается заболевание с частотой 1 случай на 20 000 рождений [51].

Клинически выделяют 3 варианта АЛД.

Церебральная форма ("классическая АЛД"), манифестирующая в детском возрасте (5—12 лет), является самой распространенной и тяжело протекающей разновидностью (45%) [84]. Для нее характерна демиелинизация белого вещества головного мозга с развитием неврологической симптоматики в виде спастического парапареза, генерализованной атаксии, нарушения зрения, речи, глотания, эпилептических припадков, деменции [74]. Заболевание протекает прогрессирующе, и больные с церебральной формой обычно погибают в первые 6—8 лет от начала болезни [2].

Адреномиелонейропатия (АМНП) является более "мягкой" формой заболевания, встречающейся в 35% случаев АЛД [59]. Возраст больных при манифестации АМНП обычно варьирует между 15 и 30 годами. В отличие от церебральной формы при АМНП в основном поражается белое вещество спинного мозга и периферических нервов с развитием моторных и сенсорных расстройств [18]. НН в большинстве случаев выступает в сочетании с церебральной формой или АМНП, часто предшествуя неврологической симптоматике [60].

У 8% больных *наследственная НН* как отдельный вариант АЛД является единственным проявлением заболевания [59].

В литературе описаны случаи обнаружения 1-НН у нескольких членов семьи. Чаще заболевание манифестировало в молодом возрасте и встречалось у лиц как мужского, так и женского пола. На вскрытии практически у всех этих больных находили атрофию надпочечников [5]. Механизм наследственной передачи НН окончательно не выяснен, однако таким больным показано целенаправленное обследование на предмет выявления АЛД (определение плазменного уровня ДЖК, КТ и МРТ головного мозга) [57].

Ранее считалось, что НН, вызванная АЛД, встречается крайне редко. Причиной этого, вероятно, являлись высокая смертность больных АЛД в детском возрасте, а также невозможность определения болезни на субклинической стадии. Однако, по современным представлениям, АЛД выходит из разряда редких причин НН [22, 46, 56, 99]. Это связано с появлением возможности определения в крови больных уровня ДЖК. Так, из 14 пациентов мужского пола с ранее диагностированной идиопатической болезнью Аддисона повышенный уровень ДЖК выявлен у 5 (35%) больных при отсутствии антител к коре надпочечников. У

2 из них с помощью электрофизиологических исследований и МРТ выявлена церебральная форма АД, у 2 — клинически выраженная АМНП и у 1 — АМНП на субклиническом уровне [59]. Об отсутствии надпочечниковых антител, а также антител к тканям других эндокринных желез у больных НН в составе АД свидетельствуют и данные других авторов [60]. В ходе других исследований повышенный уровень ДЖК был обнаружен у 4 (33%) из 12 мужчин, болеющих НН, причем у 2 из них были признаки парапареза [99]. Несмотря на Х-сцепленное рецессивное наследование заболевания, у большинства женщин, гетерозиготных по данному гену, выявляется повышенный плазменный уровень ДЖК [10, 47, 66, 72]. У некоторых из них развиваются признаки параплегии [66]. По данным большинства авторов, частота НН, вызванной АД, зависит от возраста больных при манифестации болезни. Так, у больных с признаками НН до 15 лет высока вероятность АД [51]. По этой причине многие авторы рекомендуют определение плазменного уровня ДЖК у пациентов этого возраста с диагностированной НН, особенно в сочетании с периферической нейропатией неясного генеза [10, 99]. Для установления диагноза АД определенное значение имеют электромиография, а также КТ и МРТ головного мозга [9, 53, 85].

Метастатическое поражение надпочечников

Само по себе поражение надпочечников метастазами опухолей встречается достаточно часто. Так, отмечено, что метастазы рака молочной железы поражают надпочечники в 58% случаев, бронхогенного рака легкого — в 36–40%, меланомы — в 33% [39]. Вместе с тем НН при этом развивается очень редко. Так, среди 86 больных с НН, обследованных М. Kong и W. Jeffcoate, метастатическое поражение надпочечников было причиной заболевания у 2 (2,3%) [56]. По данным других авторов, метастазы злокачественных опухолей являлись причиной развития НН у 5 (8%) из 62 больных [89]. Такое несоответствие между частотой метастатического поражения надпочечников и развитием клинической картины гипокортицизма связано с несколькими факторами: 1) как уже говорилось, для развития клинической симптоматики первичного гипокортицизма необходима деструкция более 90% ткани коркового вещества; 2) симптоматика НН во многом сходна с признаками метастазирующего онкологического заболевания (утомляемость, диспепсические расстройства), что часто приводит к поздней диагностике гипокортицизма [45]; 3) достаточно частое применение в онкологии стероидных препаратов приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов НН [73]. У части пациентов НН расценивается как результат относительно длительного приема глюкокортикоидов. В связи с этим некоторые авторы полагают, что метастазы злокачественных опухолей являются, возможно, более частой причиной заболевания, чем указано в литературе [73]. Вместе с тем описаны случаи, когда НН являлась первым проявлением опухолевого процесса [43, 49, 78, 84, 86].

Наиболее часто опухолью, метастазы которой вызывают развитие клинической картины гипо-

кортицизма, является неходжкинская крупноклеточная лимфома [11, 29, 49, 71, 86, 101, 106]. Чуть менее часто причиной заболевания являются метастазы бронхогенного рака легкого [29, 43]. Так, среди 2 больных гипокортицизмом, вызванным метастатическим поражением надпочечников, один страдал неходжкинской лимфомой, другой — периферическим раком легкого [56]. По результатам других авторов, у 3 из 62 больных с НН обнаружены метастазы опухолей внутренних органов, у 2 — злокачественной лимфомы [89]. По данным разных авторов, неходжкинская лимфома достаточно часто (в 10–25% случаев) встречается вне лимфатических узлов [97]. По сравнению с данными аутопсий (метастазы в надпочечниках выявлены у 35% больных) поражение надпочечников редко диагностируется при жизни больного [105]. Более редкими причинами являются метастазы рака почки [40], мочевого пузыря [55], предстательной железы [78], толстого кишечника [84]. В большинстве случаев НН является первым проявлением опухолевого процесса. Средний возраст больных варьирует в зависимости от вида опухоли, но в связи с преобладанием метастазов неходжкинской лимфомы, встречающейся чаще у пожилых людей, как причины НН заболевание встречается в основном у лиц старше 50–60 лет.

На компьютерных томограммах органов брюшной полости при метастатическом поражении надпочечников чаще всего выявляется равномерное увеличение последних [29, 49]. ТАБ, проведенная под контролем УЗИ или КТ, в большинстве случаев является ключом к выяснению этиологии НН. Обычно при микроскопии биопсийного материала, а также патологоанатомическом исследовании обнаруживаются признаки крупноклеточной лимфомы (клетки с большим круглым ядром, несколькими ядрышками; обнаружение маркера В-лимфоцитов — лейкоцитарного антигена CD45R), реже — бронхогенного рака [19, 43, 88]. В ряде случаев исследование пунктата лимфатических узлов, а также послойная КТ легких и бронхоскопия позволяют уточнить диагноз основного онкологического заболевания [71].

Поражение надпочечников при диссеминированной грибковой инфекции

Данная причина является одной из самых редких в ряду этиологических факторов НН. За все время изучения НН в мировой литературе имеется 3–4 десятка сообщений о развитии гипокортицизма, вызванного грибковой инфекцией. Наиболее часто надпочечники поражаются при таких системных микозах, как кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, реже — при системном кандидозе, бластомикозе, гистоплазмозе, криптококкозе. Нередко НН, вызванная грибковым поражением надпочечников, развивается в рамках ВИЧ-ассоциированного комплекса (см. ниже).

В 1946 г. опубликованы данные о вскрытии 50 больных с хроническим диссеминированным кокцидиомикозом, из них поражение надпочечников было выявлено у 16 [35]. Однако истинная НН редко бывает обусловлена этим заболеванием. При кокцидиомикозе (возбудитель — *Coccidioides immitis*) первичный очаг чаще всего локализуется в легких, однако могут быть поражены кожа, кос-

ти, суставы, другие внутренние органы. При развитии НН органы увеличиваются в размерах, их ткань практически полностью замещается казеозными массами, окруженными участками грануляционной и фиброзной ткани [65].

Паракокцидиомикоз (южно-американский бластомикоз, возбудитель — *Paracoccidioides brasiliensis*) является наиболее частой грибковой инфекцией, приводящей к развитию НН. Это системный микоз, распространенный в странах Латинской Америки. Для него характерно первичное поражение легких с развитием в них гранулем, окружающих участки казеозного некроза или микроабсцессов, а также лимфатических узлов, слизистой оболочки рта и верхних дыхательных путей. Отмечено, что грибок обладает высокой тропностью к ткани надпочечников. Так, поражение надпочечников в эндемичных районах наблюдалось у 85–90% больных [110], причем снижение их функциональных резервов было выявлено (по данным разных авторов) у 14–44% из них [7]. По данным многих авторов, функция надпочечников полностью восстанавливалась после начала противогрибковой терапии на ранних стадиях заболевания. Напротив, при длительно текущей инфекции наблюдались признаки необратимой деструкции надпочечников с развитием клинически выраженной НН. По этой причине большинство авторов рекомендуют исследование функциональных резервов коркового вещества надпочечников у всех больных с паракокцидиомикозом до и после проведения противогрибковой терапии [7, 21, 26]. Считается, что на ранних этапах в надпочечниках преобладают явления гранулематозного воспаления, когда возможно восстановление функции надпочечников. На поздних же стадиях происходит замещение ткани органа участками казеозного некроза вследствие эмболии мелких сосудов крупными частицами грибка [26].

Менее часто встречается развитие НН при системном *бластомикозе* (возбудитель — *Blastomyces dermatitidis*), распространенном в государствах Северной и Центральной Америки (другое название — североамериканский бластомикоз) [95]. Описаны также случаи НН, вызванные развитием в организме системного гистоплазмоза [76], криптококкоза [77].

При КТ надпочечников, пораженных грибковой инфекцией, как и в других случаях инфильтративного процесса, выявляется их увеличение [3]. В этих случаях основным методом дифференциальной диагностики системных микозов является ТАБ, проведенная под контролем УЗИ или КТ [32, 95]. Часто мицелий и споры грибка обнаруживают при цитологическом исследовании мокроты, пунктата лимфатических узлов или соскоба со слизистых оболочек [26].

При патологоанатомическом исследовании надпочечников обнаруживается, что последние увеличены в размерах, достигая иногда гигантских величин. Так, описаны результаты вскрытия больного с хроническим диссеминированным кокцидиомикозом. При изучении надпочечников, из которых левый весил 75 г, а правый — 90 г (норма 4–10 г), совершенно не было обнаружено интактной ткани коркового слоя. В паренхиме над-

почечников были видны большие области казеозного некроза, разделенные участками грануляционной и фиброзной ткани. При микроскопическом исследовании надпочечников часто обнаруживаются крупные клетки грибка, а также обильная инфильтрация ткани эпителиоидными и гигантскими клетками [65].

Поражение надпочечников при ВИЧ-инфекции

В рамках ВИЧ-ассоциированного комплекса нередко наблюдается снижение функции коры надпочечников. Так, среди 93 больных с ВИЧ-инфекцией сниженный выброс кортизола в ответ на стимуляцию синактеном наблюдался у 14% больных [68]. По другим данным, субклиническая НН выявляется у 8–12% больных с ВИЧ-инфекцией [93]. Выделяют несколько групп потенциальных причин НН в рамках ВИЧ-ассоциированного комплекса. Наиболее часто она развивается в результате поражения ткани надпочечников инфильтративным процессом с последующей ее деструкцией (цитомегаловирусная инфекция, грибковые инфекции, саркома Капоши, лимфома и т. д.). Применение различных медикаментозных препаратов, влияющих на стероидогенез (кетоканазол, рифампин, фенитоин) также может стать причиной НН. Некоторые авторы считают наблюдающуюся у многих ВИЧ-инфицированных больных гипохолестеринемию дополнительным фактором декомпенсации НН (сниженный уровень главного субстрата стероидогенеза) [36]. Данные вскрытий больных СПИДом также подтверждают многообразие этиологических факторов НН. Так, поражение надпочечников цитомегаловирусом наблюдалось, по данным разных авторов, в 38–88% случаев [36, 107]. Чуть реже надпочечники были поражены возбудителями микобактериозов (*Mycobacterium avium intracellulare* — возбудитель пневмоний у лиц с иммунодефицитами), саркомой Капоши [36]. Несмотря на это, клинически выраженная НН у больных с ВИЧ-инфекцией диагностируется крайне редко, обычно на поздних стадиях СПИДа [36]. В связи с тем что ВИЧ-инфицированные больные составляют группу повышенного риска развития НН, многие авторы рекомендуют исследование функциональных резервов коры надпочечников всех больных с ВИЧ-инфекцией, особенно при наличии симптомов гипокортицизма [36].

В литературе имеются сообщения о нескольких ВИЧ-инфицированных больных с симптомами НН и одновременно повышенным уровнем кортизола. Уровень АКТГ у таких больных был умеренно повышен. Авторы полагают, что в основе этого явления лежит приобретенная нечувствительность периферических тканей к кортизолу. При исследовании мононуклеарных лейкоцитов таких больных выявлено повышенное содержание рецепторов к глюкокортикоидам и одновременное снижение аффинности к ним. Степень угнетения эффектов глюкокортикоидов была обратно пропорциональна уровню α -интерферона, что, как полагают, является дополнительным защитным механизмом противовирусного иммунитета [82].

К редким причинам первичного гипокортицизма можно отнести врожденную гипоплазию коры надпочечников. Это заболевание, как и АД, относится к наследственно обусловленным болезням, сцепленным с X-хромосомой. Симптомы НН при нем появляются обычно уже на протяжении первых недель жизни и часто сочетаются с крипторхизмом, гипогонадотропным гипогонадизмом, мышечной дистрофией Дюшенна [87].

Патогенетической основой синдрома рефрактерных надпочечников (врожденной нечувствительности коры надпочечников к АКТГ) является дефект структуры рецепторов к АКТГ (или пострецепторных структур). Заболевание, как правило, манифестирует в юношеском возрасте и по клинической картине ничем не отличается от болезни Аддисона. Болеют им обычно члены одной семьи. Особенности НН связаны с интактностью клубочковой зоны, что определяет нормальную реакцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ответ на стимуляцию фуросемидом. Дефект рецепторов АКТГ может быть обнаружен при исследовании моноцитов. У части больных при повышенном уровне АКТГ в плазме, нормальной аффинности рецепторов к нему и связи рецепторов с аденилатциклазой выявляется отсутствие реакции коры надпочечников (выброс кортизола) в ответ на введение циклического аденозинмонофосфата, что позволяет высказать предположение о дефекте внутриклеточного звена стимуляции коры надпочечников кортикотропным гормоном [119].

ЛИТЕРАТУРА

- Баранов В. Г. // Пробл. эндокринологии. — 1981. — № 3. — С. 3—5.
- Болезни нервной системы: Руководство для врачей / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана, П. В. Мельникова. — М., 1995.
- Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
- Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 5. — С. 39—47.
- Соффер Л., Дорфман Р., Гебрилава С. Надпочечные железы человека: Пер. с англ. — М., 1966.
- Тенпермен Дж., Тенпермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. — М., 1989.
- Abad A., Gomez I., Velez P., Restrepo A. // Infection. — 1986. — Vol. 14. — P. 22—26.
- Ammini A. C., Gupta R., Mukopadhyay C. et al. // Austr. Radiol. — 1996. — Vol. 40, N 1. — P. 38—42.
- Aubourg P., Adamsbaum C., Lavallard-Rousseau M. C. et al. // Neurology. — 1992. — Vol. 42, N 1. — P. 85—91.
- Baerwald C., Ehlenz K., Korber R. et al. // Dtsch. med. Wochenschr. — 1991. — Bd 116. — S. 254—258.
- Baskal N., Erdogan G., Kamel A. N. // Endocrinol. Jpn. — 1992. — Vol. 39. — P. 269—276.
- Bednarek J., Furmaniak J., Wedlock N. et al. // FEBS Lett. — 1992. — Vol. 309, N 1. — P. 51—55.
- Betterle C., Scalici C., Presotto F. et al. // J. Endocrinol. — 1988. — Vol. 117. — P. 467—475.
- Betterle C., Presotto F., Magrin L. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1991. — Vol. 14, N 4. — P. 293—297.
- Betterle C., Rossi A., Dalla Pria S. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39. — P. 35—43.
- Bright G. M., Singh I. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 95—99.
- Brun J. M. // Horm. Res. — 1982. — Vol. 16, N 5. — P. 308—316.
- Chaudhry V., Moser H. W. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1996. — Vol. 61, N 2. — P. 181—185.
- Chen S., Sawicka J., Betterle C. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1871—1876.
- Colls J., Betterle C., Volpato M. // Clin. Chem. — 1995. — Vol. 41, N 3. — P. 375—380.
- Colombo A. L., Faical S., Kater C. E. // Mycopathologia. — 1994. — Vol. 127. — P. 89—93.
- Coria F., Garcia-Viejo M. A., Delgado J. A. et al. // Acta neurol. scand. — 1993. — Vol. 87, N 6. — P. 499—502.
- De Bellis A., Bizzarro A., Rossi R. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 1002—1007.
- De Bellis A., Bizzarro A., Fioridelis F. et al. // Minerva endocrinol. — 1996. — Vol. 21, N 1. — P. 1—6.
- De Nayer P., Dozin B., Vandeput Y. et al. // Eur. J. clin. Invest. — 1987. — Vol. 17. — P. 106—110.
- Do Valle A. C., Guimaraes M. R., Cuba J. et al. // Amer. J. trop. Med. Hyg. — 1993. — Vol. 48, N 5. — P. 626—629.
- Duffin J. D. // Arch. Pathol. — 1943. — Vol. 35. — P. 649—655.
- Dunlop D. // Brit. med. J. — 1963. — Vol. 3. — P. 887—891.
- Efremidis S. C., Harsoulis F., Douma S. et al. // Abdom. Imaging. — 1996. — Vol. 21, N 2. — P. 168—171.
- Eisenbarth G. S., Jackson R. A. // Williams Textbook of Endocrinology. — Philadelphia, 1992. — P. 1555—1566.
- Elder M., Maclaren N., Riley W. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 52, N 6. — P. 1137—1142.
- Faical S., Borri M. L., Hauache O. M., Ajzen S. // Amer. J. Roentgenol. — 1996. — Vol. 166, N 2. — P. 461—462.
- Falorni A., Nikoshkov A., Laureti S. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 9. — P. 2752—2755.
- Falorni A., Laureti S., Nikoshkov A. et al. // Clin. exp. Immunol. — 1997. — Vol. 107, N 2. — P. 341—346.
- Forbes W. D., Bestebreurtje A. M. // Milit. Surg. — 1946. — Vol. 99. — P. 653—660.
- Freda P. U., Wardlaw S. L., Brudney K., Golland R. S. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79, N 6. — P. 1540—1545.
- Furmaniak J., Kominami S., Asawa T. et al. // Ibid. — N 5. — P. 1517—1521.
- Garcia Pascual L., Simo R., Mesa J. et al. // Med. Clin. (Barc.). — 1993. — Vol. 101, N 4. — P. 121—124.
- Glomset P. H. // Amer. J. Cancer. — 1938. — Vol. 32. — P. 57—63.
- Goldenberg S. L., Wright J. E., McLoughlin M. G. et al. // Urology. — 1983. — Vol. 22, N 4. — P. 408—409.
- Gonzalez G., Gutierrez M., Ortiz M. et al. // J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 23. — P. 1286—1287.
- Goudie R. B., McDonald E., Anderson J. R., Gray K. G. // Clin. exp. Immunol. — 1968. — Vol. 3. — P. 119—131.
- Guzzini F., Cozzi C., Cortese F. et al. // Tumori. — 1989. — Vol. 75. — P. 634—636.
- Higashihara M., Nagata N., Takeuchi K., Ushio K. // Endocrinol. Jpn. — 1984. — Vol. 31. — P. 1—5.
- Hill G. J., Wheeler H. B. // Cancer. — 1965. — Vol. 18. — P. 1467—1470.
- Hochstenbag M. M., Peters F. P., Anten H. W., Moers A. M. // Neth. J. Med. — 1996. — Vol. 49. — P. 77—81.
- Holmberg B. H., Hagg E., Duchek M., Hagenfeldt L. // Acta neurol. scand. — 1992. — Vol. 85. — P. 147—149.
- Huang W., Connor E., Rosa T. D. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 7. — P. 2559—2563.
- Hummer D., Garty M., Lapidot M. et al. // Amer. J. Med. — 1988. — Vol. 84. — P. 169—172.
- Inaba M., Morii H. // Nippon Rinsho. — 1995. — Vol. 53, N 4. — P. 974—978.
- Jorge P., Quelhas D., Oliveira P. et al. // Eur. J. Pediatr. — 1994. — Vol. 153. — P. 594—597.
- Kasperlik-Zaluska A., Czarnocka B., Czech W. // Autoimmunity. — 1994. — Vol. 18. — P. 213—216.
- Kawai M., Negoro K., Matsumoto K., Morimatsu M. // No To Shinkei. — 1993. — Vol. 45. — P. 769—771.
- Kelecstimur F., Unlu Y., Ozesmi M., Tolu I. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 41. — P. 53—56.
- Kennedy R. L., Ball R. Y., Dixon A. K., ApSimon A. T. // J. Urol. — 1987. — Vol. 137, N 5. — P. 986—988.
- Kong M. F., Jeffcoate W. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 41. — P. 757—761.
- Korczowski R., Nizankowska-Blaz T., Watrobska S. // Pol. Tyg. Lek. — 1985. — Vol. 40. — P. 467—468.
- Krohn K., Uibo R., Aavik E. et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 770—773.
- Laureti S., Casucci G., Santeusano F. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 2. — P. 470—474.
- Laureti S., Falorni A., Volpato M. et al. // Horm. Metab. Res. — 1996. — Vol. 28. — P. 319—322.
- Lehmann J., Kunnert B., Keller E. // Zentralbl. Allg. Pathol. — 1981. — Bd 125. — S. 34—43.
- Letizia C., Sellini M., Baccarini S. et al. // Minerva endocrinol. — 1990. — Vol. 15, N 2. — P. 101—104.

63. Luning M., Hoppe E., Schopke W. // Fortschr. Röntgenstr. — 1986. — Bd 144. — S. 154—159.
64. Maclaren N. K., Riley W. J. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 62. — P. 455—459.
65. Maloney J. P. // Arch. intern. Med. — 1952. — Vol. 90. — P. 869—876.
66. Masson C. // Presse med. — 1986. — Vol. 15. — P. 1091—1093.
67. McMurry J. F. Jr., Long D., McClure R., Kotchen T. A. // Amer. J. Med. — 1984. — Vol. 77, N 2. — P. 365—368.
68. Membrano L., Irony I., Dere W. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 65. — P. 482—487.
69. Michele T. M., Fleckenstein J., Sprignoli A. R., Thuluvath P. J. // Postgrad. med. J. — 1994. — Vol. 70. — P. 128—131.
70. Miller K. D., Moore M. E. // Clin. Rheumatol. — 1983. — Vol. 2, N 1. — P. 61—64.
71. Miyabayashi H., Kitano K., Terashima M. et al. // Rinsho Ketsueki. — 1993. — Vol. 34. — P. 1016—1021.
72. Molzer B., Bernheimer H., Budka H. et al. // J. Neurol. Sci. — 1981. — Vol. 51. — P. 301—310.
73. Mor F., Lahav M., Kipper E., Wysznebeck A. J. // Postgrad. med. J. — 1985. — Vol. 61. — P. 637—639.
74. Mosser J., Douar A. M., Sarde C. O. et al. // Nature. — 1993. — Vol. 361. — P. 726—730.
75. Mugusi F., Swai A. B., Turner S. J. et al. // Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg. — 1990. — Vol. 84. — P. 849—851.
76. Munger D. M., Gasser J., Schar G. et al. // Schweiz. med. Wochenschr. — 1994. — Bd 124. — S. 2188—2195.
77. Nakamura M., Nakashima T., Fujishima M. et al. // Fukuoka Igaku Zasshi. — 1981. — Vol. 72, N 11. — P. 639—645.
78. Navarro M., Felip E., Garcia L. et al. // Tumori. — 1990. — Vol. 76. — P. 611—613.
79. Nerup J. // Acta endocrinol. — 1974. — Vol. 76. — P. 127—141.
80. Nerup J. // Ibid. — 1974. — Vol. 76. — P. 142—158.
81. Neufeld M., Maclaren N. K., Blizzard R. M. // Medicine (Baltimore). — 1981. — Vol. 60, N 5. — P. 355—362.
82. Norbiato G., Galli M., Righini V., Moroni M. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 8. — P. 777—787.
83. Okada T., Kawamura T., Tamura T. et al. // Intern. Med. — 1994. — Vol. 33. — P. 686—688.
84. Omoigui N. A., Cave W. T. Jr., Chang A. Y. // J. clin. Gastroenterol. — 1987. — Vol. 9, N 4. — P. 470—474.
85. O'Neill B. P., Forbes G. S. // Arch. Neurol. — 1981. — Vol. 38. — P. 293—296.
86. Oppong F. C., Brodribb A. J., Hunt A. C., Ring N. E. // Eur. J. Surg. Oncol. — 1991. — Vol. 17. — P. 395—396.
87. Orth D. N., Kovacs W. J., DeBold C. R. // Williams Textbook of Endocrinology. — Philadelphia, 1992. — P. 489—619.
88. Pagliuca A., Gillett D. S., Salisbury J. R. et al. // Postgrad. med. J. — 1989. — Vol. 65. — P. 684—686.
89. Papadopoulos K. I., Hallengren B. // Acta endocrinol. — 1990. — Vol. 122, N 4. — P. 472—478.
90. Partanen J., Peterson P., Westman P. et al. // Hum. Immunol. — 1994. — Vol. 41. — P. 135—140.
91. Penne D., Oyen R., Demedts M., Baert A. L. // J. Belge Radiol. — 1993. — Vol. 76. — P. 324—325.
92. Peterson P., Krohn K. J. // Clin. exp. Immunol. — 1994. — Vol. 98. — P. 104—109.
93. Raffi F., Brisseau J., Planchon B. et al. // AIDS. — 1991. — Vol. 5. — P. 729—733.
94. Reunala T., Salmi J., Karvonen J. // Arch. Dermatol. — 1987. — Vol. 123, N 7. — P. 930—932.
95. Rimondi A. P., Bianchini E., Barucchello G., Panzavolta R. // Cytopathology. — 1995. — Vol. 6. — P. 277—279.
96. Rowntree L. G., Snell A. M. Addison's Disease. — Philadelphia, 1931.
97. Rudders R. A., Ross M. E., DeLellis R. A. // Cancer. — 1978. — Vol. 42. — P. 406—416.
98. Saraclar Y., Turktacs I., Adalioglu G., Tuncer A. // Respiration. — 1993. — Vol. 60, N 4. — P. 241—242.
99. Schafer J. R., Ehlenz K., Steinmetz A. et al. // Dtsch. med. Wochenschr. — 1994. — Bd 119. — S. 327—331.
100. Schmitt K., Tulzer G., Tulzer W. // Wien. klin. Wochenschr. — 1992. — Bd 104. — S. 325—327.
101. Serrano S., Tejedor L., Garcia B. et al. // Cancer. — 1993. — Vol. 71. — P. 4030—4033.
102. Sloper J. S. // J. Pathol. Bacteriol. — 1953. — Vol. 66. — P. 53—60.
103. Snell A. M. // Proc. Mayo Clin. — 1934. — Vol. 9. — P. 57—63.
104. Soderbergh A., Wingvist O., Norheim I. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45, N 4. — P. 453—460.
105. Straus D. J., Filippa D. A., Lieberman P. H. et al. // Cancer. — 1983. — Vol. 51. — P. 101—109.
106. Takahashi T., Ishii S., Atsumi S. et al. // Rinsho Ketsueki. — 1996. — Vol. 37, N 9. — P. 867—869.
107. Takasawa A., Morimoto I., Wake A. et al. // Intern. Med. — 1995. — Vol. 34. — P. 533—536.
108. Tarn A. C., Thomas J. M., Dean B. M. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 16. — P. 845—850.
109. Thorn G. W. Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency. 2-nd Ed. — Springfield, 1951.
110. Torres C. M., Duarte E., Guimaraes J. P., Moreira L. F. // Amer. J. Pathol. — 1952. — Vol. 28. — P. 145—155.
111. Uibo R., Aavik E., Peterson P. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 2. — P. 323—328.
112. Uibo R., Perheentupa J., Ovod V., Krohn K. J. // J. Autoimmun. — 1994. — Vol. 7. — P. 399—411.
113. Valenta L. J., Bull R. W., Hackel E., Bottazzo G. F. // Acta endocrinol. — 1982. — Vol. 100. — P. 143—149.
114. Watson J. P., Lewis R. A. // Postgrad. med. J. — 1996. — Vol. 72. — P. 435—436.
115. Wieacker P., Emmerich D., Runge M., Breckwoldt M. // Geburtsh. Frauenheilk. — 1991. — Bd 51, N 12. — S. 1004—1005.
116. Wingvist O., Karlsson F. A., Kampe O. // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 1559—1562.
117. Wingvist O., Gustafsson J., Rorsman F. et al. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 92, N 5. — P. 2377—2385.
118. Wingvist O., Gebre-Medhin G., Gustafsson J. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 1717—1723.
119. Yamaoka T., Kudo T., Takuwa Y. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 75. — P. 270—274.
120. Yee A. C., Gopinath N., Ho C. S., Tao L. C. // Can. Assoc. Radiol. J. — 1986. — Vol. 37. — P. 287—289.
121. Zelissen P. M., Bast E. J., Croughs R. J. // J. Autoimmun. — 1995. — Vol. 8, N 1. — P. 121—130.

Поступила 23.10.97

◆ РЕФЕРАТЫ¹

Влияние кратности приема пероральных сахарпонижающих препаратов на согласие пациентов с лечением

(Paes A., Bakker A., Soe-Agnie C. J. Impact Of Dosage Frequency On Patient Compliance // Diabet. Care. — 1997. — Vol. 20, N 9. — P. 1512.)

Группа из 91 больного сахарным диабетом II типа, находящаяся на терапии пероральными сахарпонижающими препаратами, ежемесячно получала лекарства в специальных контейнерах, ко-

торые фиксировали каждое открывание крышки. В конце исследования всем больным была предложена специальная анкета. На основании того, какую часть предписанных на месяц таблеток больной действительно принял, оценивали согласие больных с лечением (compliance). Кроме того, оценивали "согласие с режимом приема препарата" (количество дней, в которые прием таблеток происходил в предписанном режиме). Согласие больных с лечением было равно в среднем 74,8%. При назначении препарата 1 раз в день этот показатель составил 79%, а при трехкратном приеме — лишь 38%. Основной формой нарушения предписаний во всех группах был пропуск очередной до-

¹ Составитель О. В. Удовиченко