

СУТОЧНЫЙ РИТМ СЕКРЕЦИИ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА В ОЦЕНКЕ АДЕКВАТНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ¹

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова, клиника акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева (дир. — проф. Н. М. Побединский) ММА им. И. М. Сеченова

С целью оценки возможности использования суточного ритма секреции АКТГ для определения адекватности заместительной терапии первичной хронической надпочечниковой недостаточности (1-ХНН; болезнь Аддисона) глюкокортикоидами (ГК) плазменный уровень АКТГ с помощью РИА исследовали с интервалом каждые 4 ч на протяжении суток в трех группах. В 1-й группе пациенты с 1-ХНН (n = 14) в качестве заместительной терапии получали преднизолон (5 мг в 9 ч и 2,5 мг в 14 ч), во 2-й группе — дексаметазон (0,5 мг в 23 ч) в сочетании с преднизолоном (2,5 мг в 14 ч). Все пациенты с 1-ХНН, кроме того, получали 0,005—0,01 мг/сут 9α-фторкортизола. Группа контроля состояла из 14 здоровых добровольцев. При обоих вариантах заместительной терапии обнаружена большая вариабельность уровня АКТГ по сравнению с нормой. Площади под кривой (ППК) концентрации АКТГ на протяжении суток достоверно не различались между 1-й и 2-й группами, а также между 2-й группой и группой контроля. ППК АКТГ в 1-й группе достоверно превышала таковую в группе контроля. Средние концентрации АКТГ в 1-й группе в 7 и 11 ч достоверно превышали таковые в двух других группах. В целом продемонстрировано большее соответствие суточного ритма секреции АКТГ нормальному в группе пациентов, получающих терапию дексаметазоном. Поскольку, по данным собственного клинического опыта, не менее чем у 2/3 пациентов, которым исходно назначалась терапия дексаметазоном, последний приходилось отменять из-за развития синдрома передозировки (избыток массы тела, жалобы на повышенный аппетит и бессонницу), сделан вывод о расхождении данных клинической картины и результатов исследования суточного ритма секреции АКТГ.

При оценке адекватности заместительной терапии 1-ХНН выявление нормального ритма секреции АКТГ на протяжении суток не позволяет исключить передозировки ГК, что делает необходимым интерпретацию результатов этого исследования в зависимости от данных клинической картины.

Plasma level of ACTH was radioimmunoassayed every 4 hours for 24 h in three groups of patients in order to evaluate the possibility of using circadian rhythm of ACTH secretion for assessment of the efficacy of substitute glucocorticoid therapy for primary chronic adrenal insufficiency (CAI-I, Addison's disease). In group 1 (n = 14) patients with CAI-I were treated with prednisolone (5 mg at 9.00 and 2.5 mg at 14.00), in group 2 dexamethasone (0.5 mg at 23.00) and prednisolone (2.5 mg at 14.00). In addition, all patients with CAI-I were administered 9α-fluorocortisol in a daily dose of 0.005–0.01 mg. Control group consisted of 14 healthy volunteers.

The level of ACTH varied within a wide range in both variants of substitute therapy in comparison with the norm. The areas under the curve reflecting ACTH concentrations within 24 h differed negligibly in groups 1 and 2 and in group 2 and control. The area under ACTH curve in group 1 was significantly larger than in the control. The mean concentrations of ACTH in group 1 at 7.00 and 11.00 were significantly higher than in the two other groups. In general, circadian rhythms of ACTH secretion were closer to the norm in the patients treated with dexamethasone. According to our clinical experience, dexamethasone had to be discontinued because of the overdosage syndrome (body weight excess, high appetite and insomnia) in at least 2/3 of patients initially prescribed this agent, and therefore we conclude that the clinical picture and data on the 24-h rhythm of ACTH secretion disagree. Evaluating the results of substitute therapy for CAI-I, one should remember that normal rhythm of ACTH secretion during 24 h does not rule out overdosage of glucocorticoids, and therefore the results of laboratory tests should be interpreted with due consideration for the clinical picture.

Надпочечниковая недостаточность — клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов корой надпочечников, являющийся результатом нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [1–3]. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (1-ХНН), основными причинами которой в настоящее время являются аутоиммунный (85%) и туберкулезный процесс, развивается при разрушении более 90% коры обоих надпочечников [1, 2].

Все без исключения пациенты с установленным диагнозом 1-ХНН нуждаются в пожизненной заместительной терапии кортикостероидами, которая подразумевает комбинированное назначение препаратов глюко- и минералокортикоидов. За-

местительная терапия 1-ХНН минералокортикоидами в настоящее время достаточно разработана. С одной стороны, это связано с тем, что она подразумевает использование только одного препарата — 9α-фторкортизола, а с другой — с достаточно подробным описанием физиологических взаимодействий в системе надпочечник—почка (калий—натрий—водный баланс—артериальное давление) [3]. Оценка адекватности терапии минералокортикоидами подразумевает исследование уровня калия, натрия, активности ренина плазмы, динамику массы тела, поддержание нормального артериального давления [3, 5].

Заместительная терапия 1-ХНН глюкокортикоидами (ГК) представляет большие трудности. Для этого есть целый ряд предпосылок: в арсенале врача имеется большое число препаратов ГК, которые потенциально могут использоваться для заместительной терапии 1-ХНН; трудно имитируемый циркадный характер секреции ГК; короткий период полужизни кортизола и его препаратов. Основной проблемой в этом плане является отсутст-

¹ Авторы выражают благодарность сотруднику кафедры теории вероятностей и математической статистики механико-математического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова А. В. Садовничей за помощь в статистической обработке материала.

вие объективных критериев адекватности терапии ГК, приемлемых в клинической практике. При терапии гидрокортизоном и кортизоном-ацетатом для этого предлагались такие исследования, как определение уровня кортизола плазмы и экскреции свободного кортизола с мочой [4, 14]. По данным большинства авторов [3], эти исследования отражают только фармакокинетику препаратов и не позволяют оценить адекватность заместительной терапии в целом; кроме того, они непригодны для терапии синтетическими ГК. По аналогии с использованием уровня тиреотропного гормона для оценки адекватности терапии первичного гипотиреоза при первичном гипокортицизме предполагается использование уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ). Однако время полужизни АКТГ в плазме составляет 20—51 мин, а число секреторных эпизодов — 8—10 в час [15]. Таким образом, однократное определение нормального уровня АКТГ, которое только и возможно в повседневной амбулаторной практике, не может свидетельствовать об адекватности терапии ГК. Целью настоящей работы явилась оценка значимости динамического, на протяжении суток, исследования уровня АКТГ при различных вариантах терапии ГК.

Другой целью исследования явилась сравнительная характеристика терапии ГК среднего (преднизолон) и длительного (дексаметазон) действия с позиции динамики суточной секреции АКТГ. Наиболее используемым в мире ГК для заместительной терапии 1-ХНН является таблетированный гидрокортизон. В России в подавляющем большинстве случаев традиционно назначаются синтетические препараты (преднизолон, дексаметазон). Последние 2 препарата принципиально отличаются длительностью действия ($T_{1/2}$ биоэффекта преднизолона составляет 8—12 ч, дексаметазона — 36—54 ч) и АКТГ-подавляющей активностью (значительно выше у дексаметазона) [7].

Материалы и методы

Пациенты. В исследование было включено 27 пациентов (8 мужчин и 19 женщин) в возрасте $48 \pm 3,1$ года, на протяжении $14 \pm 1,9$ года страдающих 1-ХНН. У 4 пациентов (все женщины) заболевание имело туберкулезный, а у 23 — аутоиммунный генез (8 мужчин, 15 женщин). В последней группе у 16 пациентов (7 мужчин, 9 женщин) 1-ХНН была изолированным заболеванием, а у 7 пациентов (1 мужчина, 6 женщин), сочетаясь с аутоиммунным тиреоидитом в фазе первичного гипотиреоза, являлась частью аутоиммунного полигlandулярного синдрома 2-го типа (АПС-2). На протяжении года, предшествовавшего исследованию, первичный гипотиреоз у всех 7 пациентов расценивался как компенсированный, чему соответствовал нормальный уровень тиреотропного гормона. Все пациенты были случайным образом разделены (рандомизированы) на 2 группы. Больные 1-й группы ($n = 14$) в качестве заместительной терапии ГК получали преднизолон (5 мг в 9 ч и 2,5 мг в 14 ч); в эту группу вошли 4 мужчин и 10 женщин, средний возраст $52 \pm 2,5$ года, длительность заболевания $13 \pm 2,3$ года. Во 2-й группе ($n = 13$) пациенты в качестве заместительной терапии ГК получали 0,5 мг дексаметазона в 23 ч и 2,5 мг пред-

низолона в 14 ч; в эту группу вошли 4 мужчины и 9 женщин, средний возраст $43 \pm 4,2$ года, длительность заболевания $14 \pm 2,7$ года. Согласно общепринятым стандартным расчетам [7], пациенты обеих групп получали эквивалентные суммарные дозы ГК. Указанную терапию пациенты получали на протяжении как минимум 1 нед до проведения исследования. В качестве минералокортикоидного компонента заместительной терапии все пациенты независимо от группы получали 9 α -фторкортизол в дозе 0,05—0,1 мг/сут. На протяжении как минимум полугода до исследования компенсация 1-ХНН расценивалась как удовлетворительная на основании данных клинического (стабильная масса тела, нормальная работоспособность, стабильное артериальное давление) и лабораторного (нормальные уровни калия и натрия плазмы, нормальная или незначительно повышенная активность ренина плазмы) обследований. Непосредственно перед исследованием указанные лабораторные показатели также были в пределах нормы. Контрольную группу составили 14 здоровых добровольцев (5 мужчин и 9 женщин) в возрасте $26 \pm 4,5$ года.

Лабораторные исследования. Исследование уровня АКТГ проводили радиоиммунным методом с помощью набора "ICN Biomedicals, Inc" (США). Стандартная норма для АКТГ составила 10—100 пг/мл. Во время исследования все пациенты и лица контрольной группы сохраняли умеренную двигательную активность и находились в одинаковых условиях. Исследование проводили по следующему протоколу (рис. 1).

1. В 10 ч пациентам устанавливали внутривенный катетер (браунюля; размер 18 G; "Helm Pharm. GmbH") в кубитальную вену.

2. Кровь с помощью катетера брали 6 раз в сутки с интервалом каждые 4 ч: в 11, 15, 19, 23, 3 и 7 ч.

3. Кровь брали в охлажденную пробирку с ЭДТА и сразу центрифугировали в течение 15 мин при 2000 оборотах в минуту в центрифуге, с ротором, охлажденным при -20°C . Отделенную плазму в течение суток, на протяжении которых осуществляли забор крови, замораживали до -20°C , после чего хранили при -55°C .

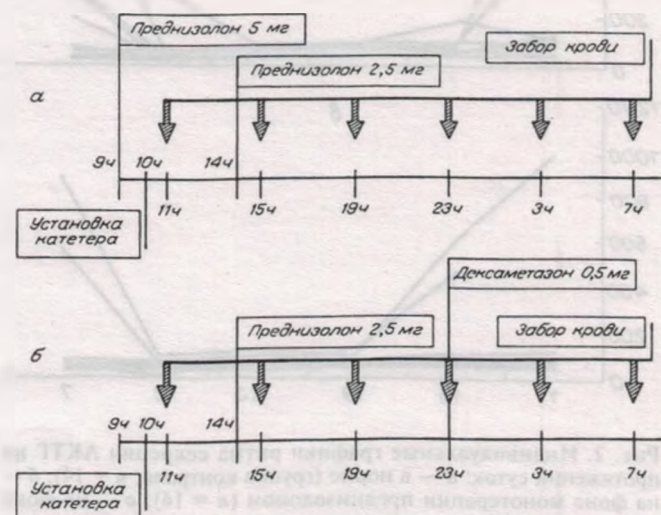


Рис. 1. Схема протокола исследования.

Средние уровни концентрации АКТГ (в пг/мл) в группах обследованных ($M \pm m_p$)

Группа обследованных	Средний уровень на протяжении суток	11 ч	15 ч	19 ч	23 ч	3 ч	7 ч
Дексаметазон ($n = 13$)	$111,45 \pm 33,2$	$166,3 \pm 76,38$	$135,26 \pm 48,67$	$66,57 \pm 6,03$	$68,76 \pm 6,59$	$58,88 \pm 7,42$	$172,91 \pm 74,06$
Преднизолон ($n = 14$)	$161,84 \pm 41,54$	$292,11 \pm 97,13$	$108,17 \pm 44,68$	$80,48 \pm 24,34$	$85,16 \pm 25,79$	$107,01 \pm 37,53$	$298,10 \pm 88,87$
Норма ($n = 14$)	$61,78 \pm 4,22$	$66,53 \pm 5,85$	$64,74 \pm 4,58$	$59,82 \pm 3,84$	$56,24 \pm 3,69$	$54,74 \pm 5,62$	$68,6 \pm 6,45$

Статистический анализ. Статистическую обработку материала проводили с помощью стандартных методов. Значения в тексте и таблицах представлены как $M \pm m_m$ (где m_m — ошибка репрезентативности средней). Равенство генеральных дисперсий в сравниваемых группах оценивали по критерию Фишера. Достоверность различий между данными подсчитывали с помощью t -критерия Стьюдента; $p < 0,05$ рассматривали как достоверный критерий различий. Площади под кривой (ППК) рассчитывали по пра-

вилу трапеции. Статистическую обработку материала проводили с использованием статистических функций программы Excel'97.

Результаты и их обсуждение

Индивидуальные графики изменения уровня АКТГ на протяжении суток представлены на рис. 2, а средние значения уровней АКТГ в трех указанных группах — в табл. 1 и на рис. 3. Если проанализировать представленные в табл. 1 показатели ошибки репрезентативности для средних уровней АКТГ, можно сделать вывод о меньшей вариабельности последнего в норме по сравнению с таковым при 1-ХНН. Значительная вариабельность уровня АКТГ свидетельствует о невозможности использования однократного определения уровня АКТГ для суждения о качестве компенсации заболевания. В этом плане может иметь значение обнаружение значительной гиперсекреции гормона, которая тем не менее часто не отражает данные клинической картины.

Следует отметить, что полученные данные для группы контроля отражают характерную суточную динамику секреции АКТГ в норме: максимальные уровни АКТГ в ранние утренние часы (7 и 11 ч) с постепенным уменьшением на протяжении суток и минимальными показателями в вечерние и ночные часы.

Зависимость динамики секреции АКТГ от того или иного варианта заместительной терапии в литературе уже обсуждалась. Речь, как правило, шла о характере секреции АКТГ при терапии таблетированным гидрокортизоном. Следует сразу оговориться,

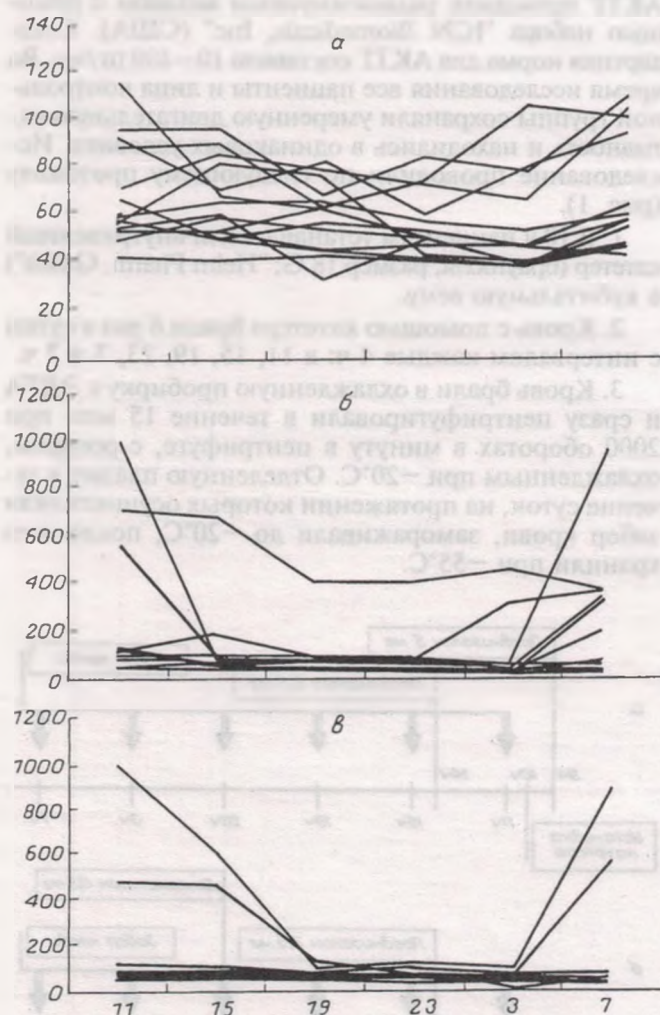


Рис. 2. Индивидуальные графики ритма секреции АКТГ на протяжении суток: а — в норме (группа контроля; $n = 14$); б — на фоне монотерапии преднизолоном ($n = 14$); в — на фоне терапии дексаметазоном и преднизолоном.

По осям ординат здесь и на рис. 3: уровень АКТГ плазмы (в пг/мл); по осям абсцисс здесь и на рис. 3, 4: время суток (в ч).

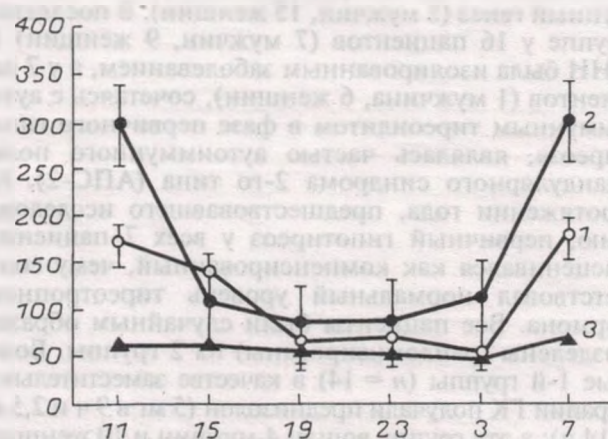


Рис. 3. Суточный ритм секреции АКТГ при различных вариантах заместительной терапии 1-ХНН и в норме.

1 — на фоне терапии дексаметазоном; 2 — на фоне терапии преднизолоном; 3 — секреция АКТГ в норме.

Критерий *t* Стьюдента различия уровней АКТГ в группах пациентов, получающих преднизолон и дексаметазон, по сравнению с контрольной группой (нормой)

Критерий <i>t</i> Стьюдента различия уровней АКТГ	11 ч	15 ч	19 ч	23 ч	3 ч	7 ч
Дексаметазон/норма	1,3	1,44	1,45	1,66	0,45	1,4
Преднизолон/норма	2,32	0,97	0,84	1,11	1,38	2,58

что, несмотря на разрыв нормальных взаимоотношений в системе аденогипофиз—кора надпочечников, при 1-ХНН, даже без лечения, сохраняется характерный суточный ритм секреции АКТГ [16].

По данным большинства исследователей, стандартная (двух- или трехразовая) терапия гидрокортизоном (15—20 мг утром; 5—10 мг днем) не позволяет имитировать секрецию кортизола в норме, что в первую очередь связано с коротким периодом полужизни препарата ($T_{1/2}$ составляет 30—120 мин). Поскольку при двухразовом приеме гидрокортизона последний прием препарата происходит около 14 ч, утром следующего дня перед очередным приемом препарата плазменный уровень кортизола обычно очень низок, соответственно этому уровень АКТГ значительно повышен. Примерно через 1—2 ч после утреннего приема препарата уровень кортизола имеет пиковые значения. После этого уровень АКТГ начинает снижаться, максимально через 2—4 ч. Через 6—7 ч кортизол вновь достигает исходно низкого уровня, а через 8 ч уровень АКТГ оказывается вновь значительно повышенным [3, 13]. С этим хорошо согласуются клинические данные. Так, типичной жалобой пациентов, получающих не только гидрокортизон или кортизонаацетат, но и препарат средней продолжительности действия преднизолон, является утренняя слабость, соответствующая низким концентрациям препарата в крови. Многими авторами описаны пациенты, длительно получающие таблетированный гидрокортизон, у которых уровень АКТГ никогда не удавалось нормализовать полностью, в связи с чем делали вывод о формировании автономии кортикотрофов гипофиза [6, 13].

Приведенные данные позволили D. Orth [9, 10] сформулировать концепцию преимущественного использования синтетических ГК длительного действия. В соответствии с ней автор рекомендует однократный прием дексаметазона на ночь (около 23 ч), пик биологической активности которого, таким образом, приходится на ранние утренние часы, а действие сохраняется на протяжении целых суток. Однако крупные научно аргументированные исследования, целенаправленно сравнивающие терапию различными ГК и ее отдаленные последствия, на сегодняшний день отсутствуют.

При расчете ППК графиков зависимости уровня АКТГ от времени было показано, что достоверные различия уровня АКТГ на протяжении суток между группами, получающими дексаметазон ($1996,26 \pm 517,9$ пг/мл в час) и преднизолон ($2703,66 \pm 702,94$ пг/мл в час), отсутствуют ($t = 0,81$; $p > 0,05$). Достоверных различий по уровню АКТГ не выявлено ($t = 1,5$; $p > 0,05$) и между группами, получающими дексаметазон, и контрольной группой ($1212,42 \pm 80,86$ пг/мл в час). Тем не менее ППК концентрации АКТГ оказалась достоверно больше в группе пациентов, получающих преднизолон, по сравнению с контрольной группой ($t = 2,11$; $p < 0,05$). Полученные данные, вероятно, отражают большую АКТГ-подавляющую активность дексаметазона.

Как следует из рис. 2 и 3, при терапии преднизолоном наибольшие концентрации АКТГ приходятся на утренние часы (7 и 11 ч), т. е. ритм секреции АКТГ при терапии преднизолоном в принципе аналогичен таковому при терапии гидрокортизоном — в обоих случаях определяется утренняя гипер-

секреция АКТГ, отражающая длительность действия препаратов, принятых в дневные часы. У пациентов, получающих преднизолон, средние концентрации АКТГ в 7 и 11 ч достоверно превышали таковые в норме (табл. 2). В норме соотношение средних концентраций АКТГ в 7 и 23 ч оказалось равным 1,22; при терапии дексаметазоном — 2,5; тогда как в группе пациентов, получающих преднизолон, — 3,5.

Чтобы выяснить, при каком из указанных вариантов заместительной терапии ГК суточный ритм секреции АКТГ в большей степени приближается к нормальному, были рассчитаны *T*-коэффициенты Стьюдента отличия средних концентраций АКТГ у больных 1-ХНН по сравнению с нормой для отдельно взятых моментов времени на протяжении суток. Таким образом, рассматривались графики, отражающие уровни достоверности отличия уровней АКТГ в группах пациентов с 1-ХНН по сравнению с контрольной группой в различные моменты времени (рис. 4). При расчете ППК указанных графиков достоверность отличия уровней АКТГ от нормального в группе пациентов, получающих преднизолон, превышала таковую для пациентов, получающих дексаметазон ($27 > 25,4$). Таким образом, сделан вывод о том, что при терапии дексаметазоном суточный ритм секреции АКТГ в большей степени приближается к таковому в норме, чем при терапии преднизолоном.

Особый интерес представляет сопоставление полученных данных с клиническим опытом ведения заместительной терапии 1-ХНН ГК. В клинике эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова на протяжении 2,5 лет в общей сложности наблюдались около 60 пациентов с 1-ХНН. Около 50% пациентов получали заместительную терапию, подразумевающую назначение дексаметазона на ночь. При дальнейшем наблюдении практически 2/3 пациентов, которым исходно назначали дексаметазон на

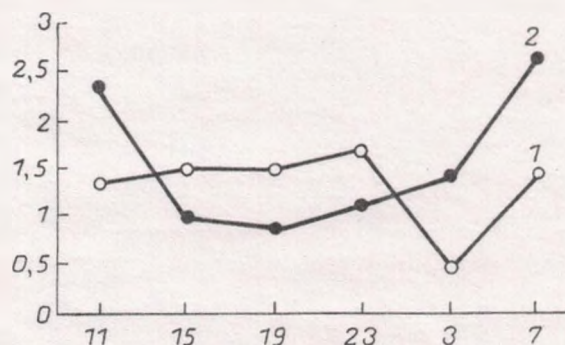


Рис. 4. Достоверность отличия уровня АКТГ от нормы в зависимости от варианта заместительной терапии 1-ХНН.

По оси ординат — критерий *T* Стьюдента. 1 — критерий *T* Стьюдента отличия уровня АКТГ при терапии дексаметазоном от такового в норме; 2 — аналогичные показатели для терапии преднизолоном

ночь, приходилось переводить на терапию преднизолоном или кортизоном-ацетатом.

Основанием для этого являлось появление признаков передозировки ГК (чаще всего избыток массы тела или ожирение) при условии приема средних терапевтических доз (не более 0,5 мг дексаметазона в сутки). Кроме того, типичными жалобами пациентов, получающих дексаметазон, были бессонница во второй половине ночи и повышенный аппетит в течение дня. Таким образом, можно говорить о расхождении данных клинической картины и результатов исследования суточной динамики секреции АКТГ. Если выраженная гиперсекреция АКТГ соответствует декомпенсации заболевания (значительно реже — формированию автономии кортикотрофов или микрокортикотропиноме), то нормальный уровень гормона, даже при учете исследования его суточной динамики, не позволяет исключить передозировку ГК.

Эти данные во многом отражают хорошо известный факт, что с увеличением длительности действия ГК суживается их терапевтический диапазон, т. е. интервал между дозой, приводящей к передозировке, и неадекватно низкой дозой препарата [3, 7]. Это во многом определяет популярность гидрокортизона, наиболее часто используемого для заместительной терапии 1-ХНН во всем мире. Принципиален также тот факт, что гидрокортизон является естественным гормоном человека, а преднизолон и дексаметазон — синтетические вещества, не свойственные человеческому организму. У растущих детей использования синтетических кортикостероидов, вероятно, следует избегать, поскольку были получены данные о задержке роста при применении метилпреднизолона и параметазона у детей, больных как 1-ХНН, так и вирильной формой дефицита 21-гидроксилазы [8].

Тем не менее есть немало больных, у которых назначение небольших доз дексаметазона на ночь оправдано. Речь, как правило, идет о пациентах, предъявляющих жалобы на выраженную слабость утром, а, кроме того, учитывая мощную АКТГ-подавляющую активность дексаметазона, о пациентах с выраженной меланодермией и значительной гиперсекрецией АКТГ. Последний факт следует отметить особо. Развитие вторичных кортикотропином гипофиза — редкое осложнение длительно неадекватно компенсируемой 1-ХНН [12]. Тем не менее неоднократно описывалось формирование автономности секреции АКТГ гипофизом при 1-

ХНН [3,6], которая характеризуется очень высоким (порядка 1000 пг/мл) уровнем АКТГ, несмотря на увеличение дозы ГК. В этой ситуации эффект может быть достигнут длительной заместительной терапией дексаметазоном [11].

Выводы

1. Однократное исследование уровня АКТГ плазмы не позволяет оценить качество компенсации и адекватность проводимой заместительной терапии 1-ХНН ГК.

2. Выявление близкого к нормальному суточного ритма АКТГ практически исключает декомпенсацию заболевания по глюкокортикоидному компоненту, но не позволяет исключить передозировки ГК, что делает необходимым интерпретацию результатов этого исследования в зависимости от данных клинической картины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 39–47.
2. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Бузиашвили И. И. // Там же — 1998. — Т. 44, № 4. — С. 46–55.
3. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Там же. — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 31–45.
4. Burch W. M. // J. A. M. A. — 1982. — Vol. 247. — P. 2002–2004.
5. Diederich S., Bahr V., Oelkers W. // Dtsch. med. Wschr. — 1994. — Bd 119, N 16. — S. 595–597.
6. Feek C. M., Ratcliffe J. G., Seth J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1981. — Vol. 14. — P. 451–458.
7. Kaiser H., Kley H. K. Cortisontherapie — Corticoid in Klinik und Praxis. — 9 Auflage. — Stuttgart, 1992.
8. Laron Z., Pertzalan A. // J. Pediat. — 1968. — Vol. 73, N 5. — P. 774–782.
9. Orth D. N., Kovacs W. J., DeBold C. R. // Williams Textbook of Endocrinology / Eds J. D. Wilson, D. W. Foster. — Philadelphia, 1992. — P. 489–619.
10. Orth D. N. // Curr. Ther. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 5. — P. 124–130.
11. Sagiya K., Kimura M., Abe T. et al. // Int. Med. — 1996. — Vol. 35. — P. 555–559.
12. Scheithauer B. W., Kovacs K., Randall R. V. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1983. — Vol. 107. — P. 484–487.
13. Scott R. S., Donald R. A., Espiner E. A. // Clin. Endocrinol. — 1978. — Vol. 9, N 6. — P. 571–576.
14. Stoffer S. S. // Postgrad. Med. — 1993. — Vol. 4. — P. 265–266; 277–278.
15. Tanaka K., Nicholson W. E., Orth D. N. // J. clin. Endocrinol. — 1978. — Vol. 46, N 6. — P. 883–890.
16. Wittert G. A., Livesey J. H., Florkowski C. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 76, N 1. — P. 192–196.

Поступила 28.12.98