

что размах колебаний этого показателя (отношения максимального значения к минимальному) равен 2,86, что существенно превосходит ошибки метода определения T_4 у крыс, свойственные исходным наборам, причем разница между минимальной и максимальной величинами статистически высокодостоверна ($p < 0,01$). Все это подтверждает ранее высказанное мнение о том, что при проведении экспериментальных исследований, касающихся определения концентрации T_4 в крови крыс, следует одновременно использовать и группы контрольных животных [7, 8]. При этом в случае относительного (в процентах) сравнения результатов неопределенности метода нивелируются.

Выводы

1. Между величинами концентрации T_4 в крови одних и тех же крыс, определяемыми исходными (с "человеческими" стандартами) и модифицированными (с "крысиными" стандартами) наборами РИО- T_4 -ПГ и РИА- T_4 -СТ, существует прямая корреляционная зависимость с коэффициентом корреляции, близким к 1 (0,9809 и 0,9802 соответственно).

2. Установлено, что в области реальных концентраций определение уровня T_4 в крови крыс коммерческими наборами (РИО- T_4 -ПГ и РИА- T_4 -СТ) дает несколько заниженные результаты.

3. При проведении исследований, касающихся определения концентрации T_4 в крови крыс с помощью коммерческих наборов, необходимо наличие одновременных контролей. При этом в случае относительного сравнения результатов неопределенности радиоиммунологического анализа, обусловленные "матрикс-эффектом", нивелируются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косовский М. И., Каткова С. П., Мирахмедов М. И., Рахмиджанов Р. Т. // Пробл. эндокринолог. — 1989. — № 3. — С. 50—54.
2. Красноперов Р. А., Глумова В. А., Трусев В. В. и др. // Там же. — 1992. — № 3. — С. 38—41.
3. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В. В. Меньшикова. — М., 1987.
4. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. — Минск, 1973.
5. Рязицкий С. Н., Глумова В. А. // Бюл. exper. биол. — 1988. — Т. 107, № 3. — С. 353—356.
6. Туракулов Я. Х., Таижджаева Т. П., Артыкбаева Г. М. // Пробл. эндокринолог. — 1991. — № 4. — С. 44—46.
7. Шкуматов Л. М., Крылова И. И., Маркова А. Г., Багель И. М. // Радиацион. биол. радиоэкол. — 1994. — № 3. — С. 386—390.
8. Шкуматов Л. М., Крылова И. И., Маркова А. Г., Багель И. М. // Вopr. мед. химии. — 1996. — № 2. — С. 111—114.
9. Jordan D., Rousset B., Perrin F. et al. // Endocrinology. — 1980. — Vol. 107. — P. 1245—1248.
10. Stringer B. J. H., Wynford-Thomas D. // Hormone Res. — 1982. — Vol. 16. — P. 392—397.

Поступила 25.05.99

◆ ОБЗОР

© В. В. ФАДЕЕВ, Г. А. МЕЛЬНИЧЕНКО, 2000

УДК 615.357.03:616.45-008.64-036.12(048.8)

В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Надпочечниковая недостаточность — клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников, являющийся результатом нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [2]. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (1-ХНН) развивается в результате разрушения более 90% коры обоих надпочечников патологическим процессом. Основными причинами 1-ХНН в настоящее время являются аутоиммунная (80—85%) и туберкулезная (5—10%) деструкция коры надпочечников [2, 3]. 1-ХНН указанной этиологии более известна под названием "болезнь Аддисона". 1-ХНН является относительно редким заболеванием (40—110 новых случаев на 1 млн населения в год) [2, 3], однако имеет немалое значение в практике эндокринологии. Все без исключения пациенты с установленным диагнозом 1-ХНН нуждаются в пожизненной заместительной терапии препаратами кортикостероидов (КС), о которой и пойдет речь в этой работе.

История вопроса

После классического описания 1-ХНН Томасом Аддисоном в 1855 г. эффективная заместительная терапия заболевания оказалась возможной только в 30-х годах XX века. Первая попытка лечения больных экстрактом целых надпочечников, который назначали внутрь, была предпринята Stockman в 1867 г. и оказалась неудачной. Экстракт надпочечников, приготовленный в 1894 г. Oliver и Schäfer, давал четкий вазоконстрикторный эффект. В дальнейшем авторами из него был выделен адреналин, и безрезультатные попытки использования последнего для лечения болезни Аддисона привели к исчезновению интереса к исследованию других гормонов коры надпочечников вплоть до конца 20-х годов XX века.

В 1927 г. Rogoff и Stewart впервые показали эффективность введения липидного экстракта надпочечников адреналэктомизированным собакам, а F. Hartmann показал, что эффективность такого экстракта не зависит от содержания в нем адрена-

лина. В клинической практике экстракты коры надпочечника в виде подкожных инъекций были впервые с успехом применены в 1930 г. F. Hartmann, а в 1931 г. L. Rowntree, C. Greene, W. Swingle и J. Pfiffner [4].

В 40—70-х годах экстракт коры надпочечников в России был известен как кортин. Н. А. Шерешевский [6] для лечения аддисоновой болезни рекомендовал ежедневные подкожные инъекции 1—10 мл кортина 2—3 раза в день в зависимости от тяжести симптоматики. При этом указывалось, что инъекции "быстро оказывают хорошее влияние: меланодермия уменьшается, силы больного нарастают, кровяное давление повышается, явления со стороны желудочно-кишечного тракта стихают".

Задолго до открытия натрийзадерживающих эффектов КС Soddu в 1899 г. показал, что симптомы надпочечниковой недостаточности у адреналэктомизированных животных становятся менее выраженными после введения им поваренной соли. Н. А. Шерешевский [6] рекомендовал назначение больным в среднем 10 г поваренной соли в сутки (по 2 г 5 раз в день после еды). Кроме того, предлагалось назначение так называемого "эликсира Аддисона": 10 г поваренной соли и 5 г цитрата натрия в 1 л воды с фруктовым соком; за сутки больному рекомендовалось выпивать 1 л этого раствора. После выделения и внедрения в практику чистых препаратов КС и их производных, в первую очередь обладающего мощными минералокортикоидными свойствами 9 α -фторкортизола (9 α -FF), рекомендация больным 1-ХНН дополнительного приема поваренной соли потеряла актуальность. То же касается назначения больших доз аскорбиновой кислоты (до 300—500 мг в сутки), которая если и увеличивает неспецифические адаптивные возможности организма, никак не оказывает такого же влияния на ткани и органы, как КС. Даже если допустить предполагавшееся влияние аскорбиновой кислоты на синтез КС, то оно вряд ли может иметь значение в ситуации, когда кора надпочечников практически разрушена.

В 1936 г. E. C. Kendall и соавт. впервые выделили из экстракта коры надпочечников кортикостерон и дегидрокортикостерон в кристаллической форме, а в 1937 г. M. von Steiger и T. Reichstein выделили дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) и синтезировали его из сигмастерола. С 1939 г. ДОКСА в виде внутримышечных инъекций начали с успехом использовать в лечении 1-ХНН.

ДОКСА обладает исключительно минералокортикоидными свойствами, при этом его биологическая активность в 30 раз меньше, чем у альдостерона; препарат практически полностью метаболизируется в печени при первом прохождении. Сразу после внедрения внутримышечных инъекций масляного раствора ДОКСА (от 5 мг 3 раза в неделю до 10 мг ежедневно) стали появляться сообщения об осложнениях, связанных с его передозировкой: отеках, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности. В 1939 г. G. W. Thorn, а в 1940 г. L. Soffer стали применять имплантацию кристаллов и таблеток ДОКСА (по 25—50 мг) в подкожную клетчатку, длительность действия которых сохранялась до 2—3 мес. Терапия обеими формами препарата была малоуправляема — после инъекции или имплантации состояние больных было трудно контролировать. В 1940 г. Anderson предложил и успешно использовал таблетки ДОКСА сублин-

гвально. При таком назначении препарата его суточная эффективная доза возрастает в 3—5 раз, а для достижения необходимой абсорбции он должен задерживаться под языком не менее 5 мин.

ДОКСА — первый, а с другой стороны, практически единственный чистый препарат из группы КС, который в настоящее время признан малоэффективным и перестал использоваться для заместительной терапии 1-ХНН. Его полностью вытеснил 9 α -FF (кортинефф, флоринефф), который, помимо того, что обладает значительно более мощными минералокортикоидными свойствами, эффективен при приеме внутрь.

Главный надпочечниковый глюкокортикоид (ГК) человека кортизол (гидрокортизон) был выделен из экстракта коры надпочечников в 1937 г. T. Reichstein; в 1946 г. из желчных кислот был получен кортизон. Вплоть до 1948 г., когда P. S. Hench показал эффективность кортизона ацетата при ревматоидном артрите, КС использовали исключительно для заместительной терапии болезни Аддисона. После этого стала очевидной необходимость в препаратах с максимально усиленными глюкокортикоидными и минимально выраженными минералокортикоидными свойствами. Так, в 1955 г. путем введения двойной связи между 1-м и 2-м атомами стеранового скелета были синтезированы преднизон и преднизолон, а в дальнейшем, в 50-е годы — все остальные известные в настоящее время препараты из группы КС. Именно поэтому, несмотря на большое число работ, посвященных обсуждаемой теме, подходы к заместительной терапии 1-ХНН с 60—70-х годов практически не претерпели изменения.

Основным принципом современной заместительной терапии 1-ХНН является сочетанное назначение препаратов ГК и минералокортикоидов (МК). Принципы назначения этих групп препаратов будут рассмотрены отдельно.

Заместительная терапия препаратами МК

Несмотря на некоторую условность разделения заместительной терапии 1-ХНН на минералокортикоидный и глюкокортикоидный компоненты, можно сказать, что на сегодняшний день заместительная терапия МК более разработана, чем заместительная терапия ГК. Для этого имеется ряд предпосылок: современная заместительная терапия 1-ХНН МК подразумевает использование только одного препарата — 9 α -FF (кортинефф, флоринефф); отсутствие существенной суточной динамики секреции МК в норме, которая характерна для секреции ГК; достаточно подробное описание физиологических взаимодействий в системе надпочечник—почка (калий—натрий—ренин—альдостерон—водный баланс—АД).

В одной из первых крупных монографий, посвященных патологии надпочечников, L. Soffer обозначает МК как препараты первого ряда в заместительной терапии 1-ХНН. Надпочечники по сути выполняют 2 жизненно важные функции: поддержание водно-солевого баланса и адаптация организма к стрессовым воздействиям внешней среды. При выпадении первой функции, которую обеспечивают МК, организм погибает в результате обезвоживания (потеря натрия и воды) и нарастающей гиперкалиемии. Дефицит же ГК без стрессовых воздействий в принципе может и не сказаться. Тем не менее типичной ошибкой в заместительной терапии

Сравнительная активность основных препаратов КС (по данным разных авторов)

Препарат	Стандартная таблетированная форма, мг (эквивалентная доза по глюкокортикоидной активности)	Сравнительная активность			T _{1/2} в плазме, ч	T _{1/2} биоэффекта, ч
		глюкокортикоидная	минералокортикоидная	АКТГ-подавляющая		
Гидрокортизон	20	1	1	+	0,5—1,5	8—12
Кортизон	25	0,8	1	+	0,67—2	8—12
Преднизолон	5	4	0,5	+	2—4	18—36
Метилпреднизолон	4	5	0,1	+	2—4	18—36
Триамцинолон	4	5	0,05	++	3,5	24—48
Дексаметазон	0,5	30	0,05	+++	5	36—54
9α-FF	0,1	15	150	—	3,5	18—36

1-ХНН является назначение монотерапии ГК, в лучшем случае кортизоном, но чаще всего преднизолоном. В этой ситуации, несмотря на возрастающую дозу препарата, состояние больных не нормализуется; дозу продолжают увеличивать, что в ряде случаев приводит к развитию экзогенного синдрома Кушинга. По данным крупного нидерландского исследования [75], обоснованное назначение монотерапии ГК возможно не более чем в 6,6% случаев, при этом следует учитывать, что практически все пациенты, включенные в исследование, получали таблетированный гидрокортизон или кортизона ацетат, которые обладают большей минералокортикоидной активностью, чем синтетические ГК (см. таблицу).

Естественный МК альдостерон не используют для заместительной терапии по той же причине, что и ДОКСА — из-за полной метаболизации при первом прохождении через печень; кроме того, препарат чистого альдостерона достаточно дорог.

Основные преимущества 9α-FF (кортинефф, флоринеф), синтезированного в 1953 г. Freed и Sabo, как указывалось, заключаются в его эффективности при пероральном применении, а также в мощном сользадерживающем эффекте, сопоставимом с таковым у альдостерона. Период полувыведения 9α-FF составляет 18—36 ч, что позволяет имитировать не имеющую циркадного ритма секрецию альдостерона ежедневным однократным приемом 0,05—0,2 мг препарата. Своего пика плазменная концентрация 9α-FF достигает через 1,5 ч после приема. Интересен тот факт, что, как и сам альдостерон, кортизол и 9α-FF имеют одинаковую аффинность к рецептору альдостерона в почках. Однако если альдостерон и 9α-FF достигают рецептора, то кортизол, попав в клетку, в результате действия 11β-гидроксистероиддегидрогеназы превращается в неактивный кортизон. Именно поэтому минералокортикоидная активность 9α-FF в 200—400 раз выше, чем у кортизола, хотя эти соединения отличаются друг от друга всего на 1 атом фтора, который и делает 9α-FF неуязвимым для указанного фермента [50].

Глюкокортикоидными эффектами 9α-FF на практике можно пренебречь, поскольку ощутимо они проявляются, если доза препарата превышает 0,5 мг/сут. Глюкокортикоидный эффект 1 мг 9α-FF (10 таблеток кортинеффа) эквивалентен 20 мг гидрокортизона.

На сегодняшний день разработаны следующие критерии адекватности минералокортикоидного компонента заместительной терапии 1-ХНН: нормальные уровни калия и натрия плазмы; нормальный или

умеренно повышенный уровень активности ренина плазмы (АРП); нормальное (комфортное) АД; отсутствие отечности, задержки жидкости; на стадии разработки находятся такие критерии, как плазменные уровни предсердного натрийуретического фактора (ПНУФ), эндотелина-1 (Э-1), ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

По мере развития представлений о регуляции водно-солевого обмена и увеличения числа клинических наблюдений было высказано предположение о низкой чувствительности определения уровня калия и натрия плазмы для контроля за проводимой терапией 1-ХНН.

Впервые исследование уровня АРП для оценки адекватности минералокортикоидного компонента заместительной терапии 1-ХНН было предложено М. Linquette и соавт. в 1975 г. [44] и W. Oelkers и соавт. в 1976 г. [47]. М. Linquette и соавт. в 1975 г. [44] исследовали уровень АРП у 13 пациентов с 1-ХНН в положении лежа и после вставания. Уровень АРП после назначения гидрокортизона и свободной солевой диеты достоверно снижались, при попытке снизить потребление соли повышался вновь; после добавления к терапии 9α-FF уровень АРП приближался к норме в наибольшей степени. W. Oelkers и M. L'Age [47] динамически, на протяжении 10 нед, исследовали уровень АРП у 7 пациентов с 1-ХНН. При этом каждые 2 нед заместительную терапию изменяли с постепенным увеличением суммарной минералокортикоидной активности. В результате было показано, что уровень АРП достоверно уменьшался по мере увеличения суммарной минералокортикоидной активности терапии, аналогичная зависимость была выявлена для ангиотензина II.

Повышение плазменного уровня АРП известно в качестве одного из диагностических критериев 1-ХНН и сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников, а также лабораторного маркера декомпенсации этих заболеваний. При разрушении коры надпочечников снижение уровня альдостерона сопровождается повышением уровня АРП. Отрицательный натриевый баланс через развитие гиповолемии приводит к активизации системы ренин—ангиотензин. Повышение уровня АРП в данном случае связано именно с гиповолемией, т. е. низкий уровень альдостерона приводит к повышению уровня АРП не напрямую, а через развитие гиповолемии при потере натрия и воды [49, 66]. Аналогичным образом при терапии 1-ХНН 9α-FF уровень АРП связан не напрямую с дозой препарата (как уровень АКТГ с дозой гидрокортизона или другого ГК), а с его натрийзадерживающими и объемзадерживающими эффектами. Таким обра-

зом, нормальный уровень АРП при 1-ХНН отражает нормальный объем циркулирующей плазмы [65]. Принципиален в этом плане тот факт, что уровень АРП, определяясь объемом циркулирующей плазмы, меняется значительно медленнее, чем, например, уровень АКТГ, и, таким образом, он может быть использован для оценки длительной компенсации 1-ХНН по минералокортикоидному компоненту. Уровень АРП целесообразно исследовать не ранее чем через 2 нед после изменения дозы 9 α -FF или после его назначения впервые [44, 47, 49, 65]. Показательно, что у детей с сольтеряющей формой ВДКН и 1-ХНН длительная нормализация уровня АРП в наибольшей степени, чем другие маркеры, соответствовала нормальным показателям роста [41].

Т. Fiad и соавт. [26] исследовали уровень АРП и электролитов у 22 больных 1-ХНН 3 раза: через 8, 24 и 32 ч после последнего приема 9 α -FF. Уровни АРП и калия достоверно повысились только между 24 и 32 ч; различий между указанными показателями между 8 и 24 ч не выявлено. W. Oelkers [49] и P. Zel-lisen [75] делают вывод о большей корреляции уровня АРП с дозой 9 α -FF, чем уровней калия и натрия.

Тем не менее, несмотря на очевидный прогресс в подходах к терапии 9 α -FF, об информативности исследования АРП стали появляться и другие мнения. Так, S. Smith и соавт. [65] обследовали 10 пациентов с 1-ХНН, у 9 из которых в плазме не определялся альдостерон. Несмотря на то что они получали 0,05–0,1 мг 9 α -FF и оптимальную дозу гидрокортизона, были обнаружены гипонатриемия, гиповолемия и повышенный уровень АРП. 9 α -FF в госпитальных условиях был отменен, после чего сразу были выявлены повышение натрийуреза и дальнейший рост уровня АРП. После того, как всем пациентам назначили по 0,3 мг 9 α -FF, стали определяться задержка натрия и воды, увеличение массы тела, уменьшение уровня АРП, у части пациентов выявлено развитие отеков, а когда подбор дозы 9 α -FF стал осуществляться по уровню АРП, выяснилось, что большая часть пациентов стали получать относительно большую дозу — 0,2 мг/сут. В уже упоминавшемся исследовании Т. Fiad и соавт. [26] попытка снижения высокой АРП у 5 больных с 1-ХНН и нормокалиемией путем увеличения дозы 9 α -FF привела к нормализации АРП у всех больных, однако при этом у 2 из них развились гипокалиемия и отеки. Снижение дозы 9 α -FF у 1 больного с гипокалиемией привело к повышению АРП значительно выше нормы, тем не менее уровень калия при этом нормализовался. Разнонаправленные изменения показателей водно-солевого обмена продемонстрировало исследование М. Jadoul и соавт. [35]. У 22 пациентов с 1-ХНН, получавших традиционную терапию 9 α -FF и гидрокортизоном, исследовали АРП и объем циркулирующей плазмы. Средний уровень АРП оказался в 3 раза выше нормы, а объем плазмы был снижен в среднем до 87% от нормы. Была выявлена обратная корреляция уровня АРП и объема плазмы, оба показателя достоверно коррелировали с дозой 9 α -FF. С другой стороны, не выявлено корреляции между объемом плазмы и уровнем систолического АД, тогда как последнее достоверно коррелировало с уровнем АРП.

Исследование W. Oelkers [48] показало, что через 1–2 нед после отмены 9 α -FF у всех 8 пациентов с 1-ХНН развилась гиперкалиемия при отсутствии достоверной корреляции с уровнями ангиотензина

II и АРП. Таким образом, был сделан вывод о том, что гиперкалиемия может сочетаться с нормальным уровнем АРП. И действительно, как неоднократно указывалось, последний показатель в первую очередь определяется объемом циркулирующей плазмы.

Суммируя результаты приведенных исследований, все без исключения авторы приходят к заключению о том, что оптимальная заместительная терапия 9 α -FF может сопровождаться умеренным повышением АРП. Для того, чтобы избежать передозировки, уровень АРП рекомендуется поддерживать на верхней границе нормы. Добиваться нормализации уровня АРП "любой ценой" не следует, и этот показатель необходимо интерпретировать вместе с уровнем калия плазмы. АРП не может использоваться для выявления передозировки 9 α -FF [49, 65, 69] — передозировка препаратом диагностируется по тенденции к развитию гипокалиемии, а не по снижению уровня АРП, который и в случае гипокалиемии может оказаться нормальным. Для исследования уровня калия плазмы кровь оптимально центрифугировать сразу после взятия, поскольку даже небольшой гемолиз приведет к завышению истинного показателя. Для исследования АРП кровь берут в охлажденную пробирку с антикоагулянтом, сразу центрифугируют, после чего плазму доставляют в лабораторию во льду или замораживают.

Классическим симптомом 1-ХНН была и остается артериальная гипотония. Этот факт столь очевиден, что работы, его изучающие, практически отсутствуют. В исследовании F. Fallo и соавт. [24] проводилось суточное мониторирование АД у 10 пациентов с впервые диагностированной и нелеченой 1-ХНН, а также у 17 больных 1-ХНН, получающих заместительную терапию. Авторы делают вывод о том, что при нелеченой 1-ХНН достоверно чаще имеется нарушение циркадного ритма АД.

На сегодняшний день можно говорить об определенном патоморфозе 1-ХНН — на фоне современной заместительной терапии продолжительность жизни больных увеличилась, и у отдельных пациентов пожилого возраста стала фиксироваться артериальная гипертензия. Как показало исследование М. Jadoul и соавт. [35], АД при 1-ХНН коррелирует с АРП и, таким образом, с дозой 9 α -FF, следовательно, первым шагом в лечении артериальной гипертензии у больных 1-ХНН является ограничение потребления пищевой соли и уменьшение дозы 9 α -FF [35]. Назначение диуретиков и спиронолактона не оправдано, поскольку препараты действуют как антагонисты 9 α -FF.

Частым симптомом передозировки 9 α -FF являются отеки [26, 27, 49, 65]. В связи с этим следует отметить, что при первичном гиперальдостеронизме отеки, как известно, никогда не развиваются, что связывается с феноменом "ускользания от альдостерона" (aldosterone escape). Этот феномен заключается в уменьшении натрийзадерживающего эффекта альдостерона за счет повышения периферического сосудистого сопротивления и, таким образом, АД. Повышение АД приводит к так называемому гипертензионному диурезу и натрийурезу. При 1-ХНН описанный феномен отсутствует. Передозировка 9 α -FF сопровождается отечностью и задержкой жидкости, при этом значительного повышения АД, как правило, не наблюдается.

Из 15 пациентов, обследованных M. Flynn и соавт. [27], у 5 (все женщины) клинически определялись отеки. При этом, как ни странно, у всех 5 больных имелись признаки минералокортикоидной недостаточности в виде повышенного уровня АРП (как в положении лежа, так и после вставания), а также неадекватно низкого падения АД в ответ на ортостаз. Кроме того, развитие отеков описано и при нормальном уровне АРП и нормальном уровне электролитов [47]. По нашему опыту, отечность на фоне терапии 9 α -FF, как правило, носит преходящий характер, развиваясь при первом назначении или увеличении дозы препарата. Тем не менее опубликованы единичные сообщения, описывающие хотя и доброкачественные, но тяжелые осложнения терапии 9 α -FF. Так, женщина 47 лет через 2 нед после установления диагноза 1-ХНН и начала заместительной терапии гидрокортизоном (40 мг/сут) и 9 α -FF (0,1 мг/сут) прибавила в массе 3 кг и была доставлена в клинику с выраженными периферическими отеками, при рентгенологическом обследовании был диагностирован отек легкого. Через 5 дней после отмены 9 α -FF и терапии фуросемидом симптоматика была полностью купирована [11]. Имеются описания передозировки 9 α -FF и развития преходящей сердечной недостаточности у детей [72].

Следует иметь в виду некоторые особенности заместительной терапии 9 α -FF во время беременности. При беременности происходит постепенное и значительное увеличение уровня прогестерона, который, подобно спиронолактону, является антагонистом МК [51]. В связи с этим необходимая доза 9 α -FF при беременности может значительно возрастать. Подбор дозы должен осуществляться по уровню калия плазмы и АД. Уровень АРП не информативен, поскольку во время беременности он и в норме значительно повышен. Описаны случаи, когда, основываясь на перечисленных критериях, дозу 9 α -FF необходимо было увеличивать до 0,3 и даже до 0,6 мг в день [21].

Кроме того, дозу 9 α -FF, как правило, необходимо увеличивать летом, особенно в условиях жаркого климата, в связи с увеличением потерь натрия и воды с потом.

Помимо уже разобранных критериев адекватности минералокортикоидного компонента заместительной терапии 1-ХНН, в ряде работ предлагается исследовать и другие компоненты системы, регулирующей водно-электролитный баланс: ПНУФ, Э-1 и АПФ.

В исследовании N. Cohen и соавт. [16] 14 пациентов с 1-ХНН получали обычные дозы гидрокортизона, но были рандомизированы по различным дозам 9 α -FF (0, 0,05, 0,1 и 0,2 мг) сроком на 2 нед. Уровень АРП достоверно снижался от исходно повышенного по мере увеличения дозы препарата. Уровень ПНУФ был достоверно выше в период, когда пациенты получали максимальные дозы препарата, и снижался по мере уменьшения дозы. Авторы делают вывод о том, что АРП является наиболее чувствительным маркером недостаточности дозы 9 α -FF, а уровень ПНУФ более чувствителен как маркер передозировки препаратом.

В работе С. Letizia и соавт. [43] у 15 пациентов с 1-ХНН и 14 лиц контрольной группы исследовали плазменный уровень Э-1. При этом у 5 пациентов уровень Э-1 исследовали до, а у 9 — после назна-

чения заместительной терапии гидрокортизоном и 9 α -FF. Средний уровень Э-1 оказался в 3 раза выше, чем таковой в контрольной группе. У пациентов, обследованных после назначения заместительной терапии, уровень Э-1 был достоверно ниже, чем у больных без лечения. Тем не менее даже после назначения лечения уровень Э-1 оставался достоверно выше, чем в контрольной группе. Авторы делают вывод о том, что при 1-ХНН имеется повышенный плазменный уровень Э-1, при этом с началом заместительной терапии он достаточно быстро снижается.

В исследовании G. Falezza и соавт. [23] у 4 пациентов с нелеченой 1-ХНН исследовали плазменный уровень АПФ. При этом уровень АПФ при 1-ХНН оказался достоверно выше, чем в контрольной группе. После начала заместительной терапии уровень АПФ нормализовался. У 1 пациента он уменьшился на 50%. Еще у 2 пациентов с 1-ХНН, уже длительно получающих заместительную терапию, уровень АПФ также оказался в пределах нормы.

Заместительная терапия препаратами ГК

Как уже указывалось, разработка принципов заместительной терапии ГК представляет собой большие трудности по сравнению с уже описанной терапией МК. Для этого имеется несколько предпосылок: в арсенале врача имеется большое число препаратов ГК, которые потенциально могут использоваться для заместительной терапии 1-ХНН; циркадный характер секреции ГК в норме; короткий период полужизни естественного и основного ГК человека кортизола и его препаратов; отсутствие объективных (лабораторных) критериев адекватности заместительной терапии ГК, пригодных для повседневной практики.

Для того, чтобы продемонстрировать суть недостатков заместительной терапии 1-ХНН, на чем в дальнейшем мы остановимся достаточно подробно, мы хотели бы привести пример близкого к идеальному по всем перечисленным пунктам варианта заместительной терапии. Речь идет о первичном гипотиреозе — недостаточности другой эндокринной железы, так же как и кора надпочечников, регулируемой гипофизарными влияниями. Для заместительной терапии этого заболевания применяют практически только один препарат — L-тироксин, который идентичен естественному Т₄. В норме секреция Т₄ практически не имеет суточных колебаний; время полужизни таблетированного препарата составляет порядка 7 сут [18]. Подбор дозы (порядка 1,4 мкг/кг) и оценку адекватности терапии проводят под контролем уровня ТТГ. Задачу облегчает тот факт, что последний показатель относится к очень стабильным — максимально необходимая кратность исследования составляет 1 раз в 2—3 мес.

Для простоты изложения кортизолом в дальнейшем будет обозначаться эндогенный гормон, гидрокортизоном — таблетированный препарат, без особых указаний речь будет идти именно о таблетированном препарате.

В обычных условиях суточная секреция кортизола в норме составляет 10—30 мг. Без дополнительной стимуляции кортизол секретируется с интервалом 8—12 эпизодов в день с максимумом в ранние утренние часы и значительными паузами

секреции в вечерние часы и в середине ночи. Этот ритм относительно стабилен и меняется примерно через 2 нед после перемены режима сна. Концентрация кортизола в плазме между 7 и 9 ч составляет в норме 140—500 нмоль/л (5—18 мкг%), а в полночь — всего 1/5—1/10 часть от утренней.

Основной принцип и цель заместительной терапии заключаются в максимальной имитации физиологической секреции гормона. Кора надпочечников в отличие от большинства других эндокринных желез не способна накапливать продукты своей секреции, что позволяет ей чувствительно и дискретно по времени реагировать на стимулирующие влияния, обеспечивая циркадный ритм секреции и адаптацию к стрессу. Циркадный ритм секреции кортизола вторичен по отношению к циклической секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. Гиперсекреция АКТГ в ответ на низкий уровень кортизола плазмы — характерный лабораторный феномен при 1-ХНН. Интересным представляется тот факт, что, несмотря на разрыв нормальных взаимоотношений в системе аденогипофиз—кора надпочечников, при 1-ХНН даже без лечения сохраняется характерная динамика (суточный ритм) секреции АКТГ (при базально повышенном уровне) [39, 64, 73].

Логичным представляется вывод о возможности использования уровня АКТГ для контроля заместительной терапии 1-ХНН по аналогии с использованием уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при терапии первичного гипотиреоза. Однако время полужизни АКТГ составляет 20—51 мин, в среднем 40 мин. Число секреторных эпизодов как в норме, так и при 1-ХНН составляет 8—10 в час [68]. По данным других исследователей, время полужизни АКТГ в плазме еще меньше — около 10 мин [28]; таким образом, физиологические колебания его секреции могут быть не выявлены при взятии крови даже с интервалом в 30—60 мин. Таким образом, однократное определение нормального уровня АКТГ, которое только и возможно в повседневной амбулаторной практике, не может свидетельствовать об адекватности терапии ГК в целом. В этих условиях значение может иметь только обнаружение выраженной гиперсекреции АКТГ. Сказанное несколько не умаляет важное диагностическое значение исследования уровня АКТГ [2] в случае, когда проблема заключается в постановке диагноза заболевания, а не в подборе его терапии. Во всех ситуациях следует помнить о значительной нестойкости АКТГ *in vitro*, в связи с чем при взятии крови необходимо соблюдать правила, описанные выше в отношении АРП.

Работы, посвященные секреции кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ) при 1-ХНН, практически отсутствуют. В исследовании К. Pirich и соавт. [55] показано, что постоянное введение КРГ на протяжении 24 ч (50 мкг/ч) вызывало разнонаправленные изменения уровня АКТГ у 6 пациентов с 1-ХНН, однако не было выявлено ни достоверного повышения уровня АКТГ, ни его подавления. Авторами сделан вывод о независимости секреции АКТГ от КРГ при 1-ХНН.

Первым препаратом, который, как правило, должен получать больной 1-ХНН после постановки диагноза, является гидрокортизон в виде инъекций. Растворимая соль гидрокортизона сукцинат может вводиться как внутривенно, так и внутримышечно;

нерастворимую суспензию гидрокортизона ацетат можно вводить только внутримышечно, что обеспечивает более пролонгированное действие и делает ее предпочтительной. Речь в данном случае идет не об имитации физиологической секреции гормона, а о выведении пациента из тяжелого, а в ряде случаев прекоматозного состояния. В случае впервые выявленной 1-ХНН, а также при декомпенсации заболевания доза инъекционного гидрокортизона составляет обычно порядка 150 мг/сут (8 ч — 75 мг, 13 ч — 50 мг, 17 ч — 25 мг) на протяжении нескольких дней. Для тяжелых случаев, когда речь идет о тяжелой сопутствующей патологии (инфекции, тяжелая травма), максимальная доза препарата не оговаривается и может достигать нескольких граммов в сутки. Выраженный эффект от терапии гидрокортизоном в случае, когда лечение было начато до окончательной постановки диагноза, имеет диагностическое значение (*ex juvantibus*). Самочувствие больных обычно заметно улучшается уже на 1—2-й день. Гидрокортизон в дозе порядка 100 мг/сут в достаточной мере обеспечивает все как глюко-, так и минералокортикоидные эффекты, поэтому добавление к терапии 9 α -ФФ целесообразно только при дальнейшем снижении дозы, т. е. при переходе на поддерживающую терапию таблетированными препаратами. Принципиально помнить, что в норме уровень секреции ГК напрямую зависит от функционального состояния организма. Так, при сопутствующих заболеваниях (простудах) и тяжелых стрессах на это время дозу ГК необходимо увеличить в 1,5—2 раза. Перед малыми вмешательствами (гастроскопия, экстракция зуба) больному необходимо однократно внутримышечно ввести 25—50 мг гидрокортизона. При тяжелых соматических заболеваниях, больших оперативных вмешательствах пациентов переводят на инъекции гидрокортизона.

Следует отметить, что при необходимости парентерального введения КС, для пациентов с 1-ХНН препаратом выбора является именно гидрокортизон, а растворимые синтетические ГК (преднизолон, дексаметазон) должны использоваться только при его отсутствии.

Для постоянной заместительной терапии 1-ХНН, как указывалось, имеется большой выбор таблетированных препаратов ГК и соответственно большое число возможных схем терапии. Все они могут быть разделены на 4 принципиальных варианта (указаны наиболее часто назначаемые дозы).

1. *С использованием препаратов короткого действия:* а) двухразовый режим: таблетированный гидрокортизон — 20 мг утром и 10 мг после обеда (или кортизона ацетат 25 и 12,5 мг соответственно) в сочетании с 0,05—0,2 мг 9 α -ФФ; б) трехразовый режим: гидрокортизон — 15—20 мг утром, 5—10 мг после обеда и 5 мг вечером (или кортизона ацетат 25, 12,5 и 6,25 мг соответственно) в сочетании с 0,05—0,2 мг 9 α -ФФ.

2. *С использованием препаратов средней продолжительности действия:* преднизолон — 5 мг утром и 2,5 мг после обеда (значительно реже метилпреднизолон — 4 и 2 мг соответственно) в сочетании с 0,05—0,2 мг 9 α -ФФ.

3. *С использованием препаратов длительного действия:* дексаметазон — 0,5 мг на ночь в сочетании с 0,05—0,2 мг 9 α -ФФ.

4. *Всевозможные комбинации* перечисленных ГК в сочетании с 0,05—0,2 мг 9 α -FF.

Наиболее используемым в мире препаратом для заместительной терапии 1-ХНН является таблетированный гидрокортизон, затем следует значительно реже использующийся кортизона ацетат. В руководствах по эндокринологии, изданных в немецкоговорящих странах, о возможности использования для лечения болезни Аддисона других препаратов, как правило, вообще не упоминается. В Нидерландах среди 91 обследованного пациента с 1-ХНН 47,3% принимали гидрокортизон, 46,2% — кортизона ацетат, тогда как дексаметазон и преднизолон принимали только 3,3% пациентов [75]. В России таблетированный гидрокортизон до настоящего времени практически не использовался, и большая часть пациентов получает синтетические ГК, реже — кортизона ацетат.

Гидрокортизон и кортизона ацетат

Заместительная доза гидрокортизона определяется, исходя из объема его секреции в норме — 6,8 мг/м² у детей и 5,7 мг/м² у взрослых [22]. Как указывалось, для взрослых обычная доза гидрокортизона составляет порядка 30 мг/сут. Кортизона ацетат является биологически инертным соединением, которое в печени под воздействием фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы превращается в кортизол. В связи с этим использование кортизона ацетата при наличии таблетированного гидрокортизона нецелесообразно.

Фармакодинамически кортизона ацетат отличается от гидрокортизона незначительно большей минералокортикоидной активностью (см. таблицу), а фармакокинетически (в связи с необходимостью предварительной печеночной метаболизации) — несколько более замедленным повышением уровня кортизола плазмы после приема.

Основываясь на практическом опыте, F. Czerwies и G. Cutler [18] рекомендуют следующую последовательность подбора терапии КС. После того, как состояние пациента нормализуется, ему назначают гидрокортизон в дозе 25—30 мг/сут на 2 приема и 9 α -FF в дозе 0,1 мг в день. Далее осуществляют подбор дозы 9 α -FF, ориентируясь на уровни калия плазмы и АРП утром в любое время после вставания. После этого начинают уменьшать дозу гидрокортизона, медленно убавляя по 2,5 мг в месяц от дневной дозы, до тех пор, пока не появятся легкие симптомы гипокортицизма (вечерняя слабость). После этого дозу гидрокортизона снова увеличивают на 2,5—5 мг в сутки.

Главенствующим фактором, делающим гидрокортизон наиболее популярным и используемым препаратом для заместительной терапии 1-ХНН, является то, что это основной и естественный ГК человека. Отрицательным свойством гидрокортизона, которое признано большинством исследователей, является его короткая продолжительность действия — время полужизни препарата в плазме не более 2 ч.

Теоретически для гидрокортизона и кортизона ацетата оценка адекватности терапии возможна по уровню кортизола плазмы и экскреции свободного кортизола с мочой. Исследование уровней метаболитов КС (17-ОКС, 11-ОКС, 17-КС) является устаревшим и, как в данном случае, так и в клини-

ческой практике в целом на сегодняшний день использовать не должно. Исследование содержания кортизола в крови и моче при терапии 1-ХНН синтетическими ГК абсолютно неинформативно.

Исследование уровня кортизола плазмы при терапии гидрокортизоном и кортизона ацетатом позволяет судить только о фармакокинетике препарата, но не о компенсации заболевания. Так, в работе W. Arlt и соавт. для оценки адекватности заместительной терапии ГК обследовано 53 пациента с 1-ХНН и 25 — со вторичной надпочечниковой недостаточностью [9]. Плазменный уровень кортизола исследовали многократно между 60-й и 420-й минутой после утреннего приема кортизона ацетата. Результаты работы демонстрируют отсутствие корреляции между клинической оценкой компенсации, длительностью заболевания и дозой препарата, несмотря на то что уровень кортизола у лиц с недо- и передозировкой достоверно различался.

Одним из весьма ориентировочных вариантов оценки терапии гидрокортизоном и кортизона ацетатом, которое по сути также исследует фармакодинамику препарата, может быть определение экскреции свободного кортизола с мочой. Это исследование, которое успешно используют для диагностики гипокортицизма [2], для оценки адекватности терапии гидрокортизоном и кортизоном было предложено в 1982 г. W. Burch [13], который показал, что при повторном исследовании этого параметра в независимые дни существенной вариации показателей не отмечено. В дальнейшем для ориентировочной оценки этого показателя был предложен следующий расчет [67]: если экскреция свободного кортизола превышала 70 мкг/сут, это расценивается как передозировка, и дозу препарата необходимо снизить; если уровень экскреции кортизола оказывается ниже 20 мкг/сут, ее, вероятно, необходимо повысить.

В работе S. Peasey и соавт. [54] предлагаются следующие критерии оптимальной терапии гидрокортизоном или кортизоном как для дву-, так и для трехкратного приема препаратов: уровень кортизола плазмы между 9 и 12 ч менее 650 нмоль/л, а между 18 и 21 ч менее 250 нмоль/л, при этом уровень суточной экскреции кортизола составляет 25—100 нмоль/л. Следует отметить, что в этой работе была выявлена достоверная корреляция между пиковым уровнем плазменного кортизола и суточной экскрецией кортизола с мочой. Эта корреляция оказалась значительно сильнее, чем между уровнем экскреции кортизола и его средним суточным уровнем в плазме.

В работе T. Nickelsen и соавт. [46] 6 пациентов с 1-ХНН получали 25 мг кортизона ацетата, а 2 пациента — гидрокортизон. Уровень общего и свободного кортизола плазмы исследовали с 8 до 13 ч каждые 30 мин, а с 13 до 16 ч каждый час. Кроме того, определяли экскрецию свободного кортизола с мочой и кортизолсвязывающую активность плазмы. Обнаружено, что после приема кортизона уровень кортизола плазмы увеличивался, достигая своего максимума в среднем через 45—240 мин. После приема гидрокортизона концентрация кортизола плазмы достигала максимальных значений и снижалась быстрее. Уровень свободного кортизола, который составил в среднем 2,75—6,19%, изменялся в точном соответствии с динамикой связанной фракции. Экскреция свободного кортизола лучше коррелировала с уровнем свободного, чем

связанного кортизола плазмы. В исследовании P. Trainer [70] была продемонстрирована достоверная и сильная корреляция между суточной дозой гидрокортизона и экскрецией свободного кортизола с мочой.

Как и уровень кортизола плазмы, экскреция свободного гормона с мочой в случае подбора терапии гидрокортизоном позволяет оценить только фармакодинамику последнего. Кроме того, суточная экскреция кортизола позволяет лишь интегрально судить о его концентрации в плазме на протяжении суток (показатель будет одинаковым у пациента, который по классической схеме принял 20 мг гидрокортизона утром и 10 мг днем, и у пациента, который однократно принял 30 мг, например ночью).

В настоящее время практически всеми исследователями на основании анализа большого числа работ сделан вывод о том, что наиболее принятая во всем мире классическая схема заместительной терапии гидрокортизоном (15—20 мг рано утром, 5—10 мг после обеда или трехразовая модификация) нефизиологична, т. е. не позволяет имитировать суточную динамику секреции кортизола в норме.

H. Kley и H. Krüskemper [37] обследовали 15 человек с 1-ХНН и 10 человек с вторичным гипокортицизмом, получающих стандартную терапию 30 мг гидрокортизона в день на 3 приема (15—10—5 мг). Уровень кортизола плазмы после утреннего приема препарата достигал максимума только между 9 и 11 ч. При этом его уровень был в 3,5 раза выше, чем в группе контроля из 35 человек (рис. 1).

В соответствии с динамикой уровня кортизола плазмы изменяется и уровень АКТГ, который до настоящего времени продолжает использоваться в качестве показателя адекватности заместительной терапии ГК. R. Scott и соавт. [64] исследовали уровень кортизола и АКТГ плазмы ежечасно на протяжении 24 ч у 5 пациентов с 1-ХНН. Пациенты получали стандартную терапию (15—30 мг гидрокортизона в день на 2 приема в 8 и 16 ч). Плазменный уровень кортизола отличался от такового в контрольной группе: был очень высоким после 8 и 17—18 ч и практически не определялся (< 20 нмоль/л) после полуночи до утреннего приема препарата, т. е. в период активной секреции кортизола во вто-

рой половине ночи и утром. Пик плазменной концентрации АКТГ у больных 1-ХНН (618 — более 1600 пг/мл) приходился на 8—9 ч и был значительно выше, чем в норме (60—220 пг/мл). С другой стороны, плазменный уровень АКТГ быстро снижался через 3 ч после приема утренней дозы препарата до уровня менее 100 пг/мл, и в период между 12 и 14 ч не отличался от такового в норме. Кривая динамики плазменного кортизола была представлена двумя короткими пиками продолжительностью 5—6 ч, которые соответствовали принимаемому гидрокортизону.

С этим хорошо согласуются клинические данные. Так, типичной жалобой пациентов, получающих не только гидрокортизон или кортизон, но даже препарат средней продолжительности действия преднизолон, является утренняя слабость, соответствующая низкой концентрации препарата в крови, которая проходит через несколько часов после его приема.

Очевидно, что эти данные будут справедливы и в отношении заместительной терапии вторичного гипокортицизма. С. Devile и R. Stanhope [20] изучали динамику плазменного уровня кортизола у 44 детей и подростков со вторичным гипокортицизмом, развившимся после удаления краниофарингиомы, которые получали гидрокортизон по стандартной схеме 2 раза в день. Анализ крови проводили каждые 2 ч в течение суток. Через 2 ч после утреннего приема препарата было обнаружено сверхфизиологическое повышение концентрации кортизола в плазме крови (в среднем до 629 нмоль/л), длительное нефизиологическое снижение этого показателя было отмечено в период после 16—18 ч. В ранние утренние часы концентрация кортизола резко снижалась (в среднем до 15 нмоль/л в 6 ч); спонтанная гипогликемия однократно была отмечена у 1 пациента в 8 ч. Следует отметить, что, несмотря на то что клинически выраженная гипогликемия при болезни Аддисона встречается достаточно редко, по данным P. Zelissen [75], уровень гликемии до 2,7—3,6 ммоль/л обнаруживается у 13,3% пациентов, при этом между дозой ГК и уровнем гликемии была выявлена лишь слабая корреляция.

Работой, результаты которой наиболее часто цитируются приверженцами заместительной терапии синтетическими ГК длительного действия, является относительно небольшое исследование С. Feek и соавт. [25]. Плазменные уровни кортизола и АКТГ исследовали у 12 пациентов с 1-ХНН, рандомизированных по гидрокортизону (20 мг) или кортизону (25 мг). Препарат принимали в 9 ч утра, исследования проводили ежечасно на протяжении 8 ч после приема. У 4 пациентов повышенный базальный уровень АКТГ не подавлялся до нормы при терапии обоими препаратами, у 3 из них этого удалось достигнуть длительным приемом высоких доз дексаметазона. Снижение чувствительности кортикотрофов гипофиза к кортизолу может быть связано с выпадением тонической базальной секреции кортизола, которую плохо имитирует стандартная терапия гидрокортизоном. У 3 пациентов повышенный базальный уровень АКТГ адекватно подавлялся назначением и того и другого препарата, у 5 пациентов низкий базальный уровень АКТГ свидетельствовал о хроническом подавлении аденогипофиза в результате передозировки. Сделан вывод о том, что значительная гиперсекреция АКТГ при 1-ХНН мо-

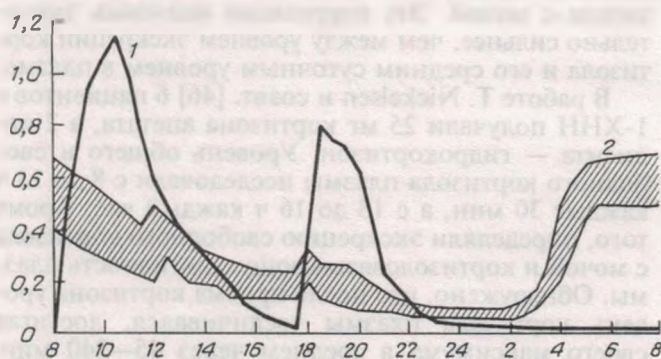


Рис. 1. Плазменный уровень кортизола пациента с надпочечниковой недостаточностью, получающего терапию гидрокортизоном (8 ч — 20 мг, 18 ч — 10 мг), в сопоставлении со средним уровнем кортизола плазмы у здоровых лиц [37].

По оси ординат — уровень кортизола плазмы (в нмоль/л); по оси абсцисс — время суток (в ч).

1 — плазменная концентрация кортизола у пациента с надпочечниковой недостаточностью; 2 — пределы колебаний уровня кортизола плазмы у здоровых лиц.

жет свидетельствовать о длительной плохой компенсации заболевания. При терапии гидрокортизоном в плазме определялся более высокий уровень кортизола и более низкий уровень АКТГ, чем при назначении кортизона. Плазменный уровень кортизола достоверно не различался в разных группах, на которые пациенты были разделены в соответствии с уровнем АКТГ — подавленному уровню АКТГ и его гиперсекреции соответствовали примерно одинаковые уровни плазменного кортизола. Таким образом, плазменный уровень АКТГ более адекватно отражает качество заместительной терапии, чем уровень кортизола. У 3 пациентов, которые имели значительную гиперсекрецию АКТГ при терапии гидрокортизоном, снижения уровня АКТГ, который определяли в 9 ч, удалось достичь только длительным назначением дексаметазона в высоких дозах.

Таким образом, если суммировать данные приведенных исследований, стандартная терапия гидрокортизоном характеризуется следующими показателями (см. рис. 1). Утром перед приемом препарата уровень кортизола обычно очень низок, соответственно этому уровень АКТГ значительно повышен. Примерно через 1–2 ч после приема препарата уровень кортизола имеет пиковое значение. 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. Многими авторами [7, 25, 64] описаны пациенты, длительно получающие гидрокортизон, у которых уровень АКТГ никогда не удавалось нормализовать полностью, в связи с чем делали вывод о формировании автономии АКТГ-продуцирующих клеток аденогипофиза.

Логичным решением проблемы короткого действия гидрокортизона, казалось бы, может быть увеличение кратности его приема. Как уже указывалось в описаниях результатов исследований, более обременительный для пациентов трехкратный режим приема не позволяет полностью избежать описанных нежелательных клинических и лабораторных феноменов. Тем не менее, если выбирать между дву- и трехкратными вариантами терапии, многие исследователи склоняются к последнему.

R. Groves и соавт. [29] сравнивают уровни кортизола плазмы у 7 пациентов с 1-ХНН, получавших гидрокортизон 2 и 3 раза в день. Двукратному режиму приема гидрокортизона соответствовали очень низкие уровни кортизола плазмы в 16 и 18 ч. Это удавалось предотвратить трехкратным приемом препарата. Кроме того, при анкетировании выяснилось, что 5 пациентов предпочли именно трехкратный прием препарата.

В крупном ретроспективном исследовании T. Howlett [33] по различным показателям изучено 210 случаев 1-ХНН. Все пациенты в качестве заместительной терапии получали гидрокортизон. У пациентов оценивали суточную экскрецию свободного кортизола с мочой и уровень кортизола плазмы в 9 ч, 12 ч 30 мин (перед дневной дозой) и в 17 ч 30 мин (перед вечерней дозой, если ее назначали). Как оптимальную расценивали заместительную терапию, при которой имелись нормальная экскреция свободного кортизола с мочой, нормальный уровень кортизола в 9 ч, уровень кортизола плазмы

в 12 ч 30 мин и 17 ч 30 мин более 50 нмоль/л, а лучше более 100 нмоль/л. После обработки материала оказалось, что при классическом двукратном назначении гидрокортизона заместительная терапия по описанным критериям оказалась оптимальной только у 15% пациентов, тогда как при трехкратном назначении препарата — у 60%. При более подробном рассмотрении вариантов дозировок выяснилось, что заместительная терапия была оптимальной в 66% случаев при схеме 10 мг — 5 мг — 5 мг (утро, день, вечер), в 50% — при схеме 10 мг — 10 мг — 5 мг, и в 10% случаев — при схеме 20 мг — 0 — 10 мг. При двукратном приеме гидрокортизона уровень кортизола плазмы оказался ниже нормы в 9 ч у 1/3, а в 17 ч 30 мин у 1/2 пациентов.

В единственном в своем роде исследовании M. Riedel и соавт. [59] оценивалось качество жизни пациентов с 1-ХНН, получающих различные варианты терапии гидрокортизоном. В рандомизированном двойном слепом исследовании 14 пациентов (8 женщин и 6 мужчин) были разделены на 3 группы. Пациенты 1-й группы получали гидрокортизон (в 7 ч 20 мг и в 19 ч 10 мг), пациенты 2-й группы получали 30 мг препарата в 7 ч, а в 19 ч — плацебо, пациенты 3-й группы в 7 ч получали плацебо, а в 19 ч — 30 мг гидрокортизона. Через 3 нед у всех пациентов меняли вариант назначения препарата. В конце каждого этапа пациентам предлагали заполнить 3 варианта анкет: 2 стандартные и 1, составленную специально для больных 1-ХНН. Ни при одном из вариантов терапии пациенты не оценили свое состояние на уровне здоровых людей. При 1-м варианте терапии свое состояние как нормальное оценили 64% пациента, при 2-м и 3-м вариантах — 29 и 14% соответственно. Достоверной оказалась разница между 1-м вариантом терапии и двумя другими.

В плане интерпретации субъективной оценки самих пациентов с 1-ХНН проводимой заместительной терапии интересны следующие данные. Из 91 опрошенного пациента с болезнью Аддисона [75], которые получали клинически адекватную заместительную терапию, только 65,9% оценили свое состояние как хорошее, 12,1% — как удовлетворительное, 4,4% — как неудовлетворительное, 11% — как плохое; 6,6% не смогли его квалифицировать. При дальнейшей обработке материала выяснилось, что доза гидрокортизона значительно варьировала — от 10 до 50 мг (более 5 стандартных отклонений). Среди пациентов, участвовавших в анкетном опросе, группу больных, которые охарактеризовали свое лечение и состояние как хорошее, составили в основном пациенты, получавшие относительно низкие дозы КС. Корреляции между дозой препаратов и частотой появления симптомов, которые бы свидетельствовали о декомпенсации или передозировке, не отмечено. Более того, пациенты, получавшие большие дозы, предъявляли большее число жалоб, характерных для декомпенсации заболевания.

По данным P. Johnstone и соавт. [36], различные психологические нарушения были выявлены у 70–80% больных с болезнью Аддисона. Предполагаемыми механизмами являются электролитные нарушения в ЦНС, нарушение прямых аксональных эффектов кортизола, нарушение секреции эндорфинов, гиперсекреция дериватов пропiomеланокортина (АКТГ, меланостимулирующего гормона).

Синтетические ГК

Синтетические ГК исходно создавались для фармакодинамической терапии как мощные противовоспалительные агенты, при этом закономерно исходили из того, что минералокортикоидная активность препаратов является их недостатком. Основной фармакодинамической характеристикой любых препаратов КС является соотношение их глюко- и минералокортикоидной активности (см. таблицу). Глюкокортикоидная активность в клинической практике измеряется в преднизолоновом эквиваленте, при этом, как правило, 1 таблетка большинства препаратов содержит 1 преднизолоновый эквивалент. Минералокортикоидная активность постепенно уменьшается в ряду препаратов: 9 α -ФФ, гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон. Поскольку при заместительной терапии 1-ХНН пациенты, как правило, получают несколько препаратов, для расчета суммарной минералокортикоидной активности проводимой терапии W. Oelkers [49] предложил ввести понятие минералокортикоидной единицы (МКЕ). Для расчета числа МКЕ используют следующее соотношение: 0,1 мг 9 α -ФФ = 100 МКЕ; 30 мг гидрокортизона или 37,5 мг кортизона ацетата = 75 МКЕ; 7,5 мг преднизолон = 56,25 МКЕ; дексаметазон = 0 МКЕ.

Низкая минералокортикоидная активность того или иного синтетического ГК не исключает возможности его использования для заместительной терапии 1-ХНН, поскольку она может быть полностью восполнена 9 α -ФФ.

Принципиальным отличием препаратов ГК, которое необходимо учитывать при ведении терапии 1-ХНН, является длительность их действия, которая во многом связана с их разным относительным сродством к альбумину и транскортину (кортизол-связывающему глобулину) [1, 60].

Природный глюкокортикоид кортизол имеет меньшее сродство к альбумину, чем синтетические ГК. В то же время сродство последних к транскортину намного ниже, чем у кортизола. При этом если кортизол связан с белками сыворотки более чем на 90%, то синтетические препараты — только на 60%.

При изучении суточного ритма концентрации транскортина выяснилось, что максимальное содержание транскортина определяется к 16 ч (590 нмоль/л), снижается к 24 ч (359 нмоль/л), особенно к 4 ч (290 нмоль/л) [8]. Все сообщения, посвященные изучению транскортина при 1-ХНН, свидетельствуют о том, что его уровень сохраняется в пределах нормы [57].

В том же ряду препаратов, в котором уменьшается минералокортикоидная активность, возрастает их АКТГ-подавляющая активность, т. е. способность в эквивалентных дозах подавлять как нормальную, так и патологически усиленную при 1-ХНН секрецию АКТГ. Наиболее мощным блоком секреции АКТГ является дексаметазон. В неоднократно цитированном крупном исследовании P. Zelissen [75] была обнаружена достоверная разница между уровнем АКТГ на фоне терапии различными препаратами; при использовании дексаметазона и преднизолон он был достоверно ниже (рис. 2).

Описанные свойства синтетических ГК позволяют сделать ряд клинически важных выводов.

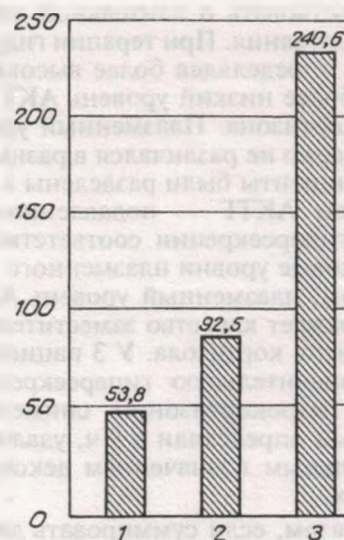


Рис. 2. Средний уровень АКТГ на фоне заместительной терапии различными ГК [75].

1 — уровень АКТГ на фоне терапии преднизолоном и дексаметазоном; 2 — уровень АКТГ на фоне терапии гидрокортизоном; 3 — уровень АКТГ на фоне терапии кортизоном. По оси ординат — уровень АКТГ (в пг/мл) плазмы на фоне терапии различными ГК.

1. Положительным свойством синтетических ГК является большая длительность их действия, предотвращающая значительные колебания уровня препарата в крови, которое имеет место при терапии гидрокортизоном. При переводе пациентов на синтетические ГК можно предотвратить типичные для терапии гидрокортизоном и кортизоном жалобы на утреннюю слабость.

2. Большой период полужизни синтетических ГК в плазме значительно суживает терапевтический диапазон препаратов. Другими словами, для синтетических ГК интервал между дозой, приводящей к передозировке, и неадекватно низкой дозой препарата относительно небольшой. Так, причиной передозировки дексаметазоном может стать доза 0,5 мг (1 таблетка), принимаемая 1 раз в день, при этом если снизить дозу до 0,25 мг (1/2 таблетки), ее может оказаться мало. В противоположность этому терапевтический диапазон гидрокортизона может измеряться десятками миллиграмм.

3. В связи с более выраженной АКТГ-подавляющей активностью синтетические ГК более эффективно купируют такой симптом 1-ХНН, как гиперпигментация кожи. Более важный вывод, который можно сделать, исходя из этого свойства синтетических ГК, состоит в том, что назначение последних более предпочтительно при вторичных (feed-back) аденоматозных изменениях кортикотрофов и вторичных кортикотропинах гипофиза (см. ниже).

Последовательным приверженцем назначения синтетических ГК (преднизолон, дексаметазон) является крупный исследователь патологии надпочечников и гипофиза David Orth. Приводя в качестве примера уже упоминавшиеся работы R. Scott [64], C. Feek [25], H. Kley [37] и др. (резкие скачки уровня кортизола плазмы, низкий утренний уровень кортизола, гиперсекреция АКТГ), он в очередной раз делает вывод о невозможности имитации физиологической секреции кортизола при стандартной терапии гидрокортизоном или кортизона ацетатом [52, 53]. Другим, по его мнению, аргументом против терапии гидрокортизоном явля-

ются случаи развития на его фоне вторичных кортикотропином гипофиза и, что более реально, хронической гиперсекреции АКТГ и стойкой гиперпигментации кожи. Автор рекомендует однократный прием дексаметазона на ночь (как можно позже, около 23 ч). Пик биологической активности препарата, таким образом, приходится на ранние утренние часы (4—5 ч), т. е. он имитирует физиологическую секрецию кортизола. Крупные, научно аргументированные клинические исследования, целенаправленно сравнивающие терапию различными ГК и ее отдаленные последствия, на сегодняшний день отсутствуют.

На практике схема с однократным приемом дексаметазона в ряде случаев себя оправдывает, но при этом следует учитывать ее явные недостатки: трудность в подборе дозы препарата в связи с его узким терапевтическим диапазоном; у части пациентов при приеме дексаметазона на ночь развивается бессонница.

Сопоставляя все положительные и отрицательные стороны заместительной терапии гидрокортизоном и синтетическими ГК, отметим, что одно положение остается незыблемым: гидрокортизон — это естественный гормон человека, преднизолон и дексаметазон — это синтетические вещества, в норме человеческому организму не свойственные. У растущих детей использования синтетических КС, вероятно, следует избегать, поскольку были получены данные о задержке роста при применении метилпреднизолона и параметазона у детей, больных как 1-ХНН, так и вирусной формой дефицита 21-гидроксилазы [42].

Лимитирующим фактором в выборе препарата нередко является мнение самих пациентов, которые со временем получают представление о большинстве из них. В связи с этим интересны результаты двойного слепого рандомизированного исследования, сравнивающего терапию гидрокортизоном и дексаметазоном у 12 пациентов с 1-ХНН [40]. Пациенты 1-й группы получали 0,25 мг дексаметазона 2 раза в день, 2-й — соответственно 10 мг гидрокортизона. Уровень АКТГ до и через 4 ч после приема препаратов оказался достоверно ниже при приеме дексаметазона во всех пробах. Тем не менее только 2 пациента из всех включенных в исследование предпочли прием дексаметазона, 5 предпочли гидрокортизон, остальные 5 пациентов какой-либо разницы не отметили и предпочтений не высказали.

На практике нередко комбинируют несколько препаратов ГК, что в какой-то мере позволяет нивелировать недостатки монотерапии каждым из них. Если проводить аналогию с базисно-болюсной концепцией инсулинотерапии, то возможен следующий вариант заместительной терапии 1-ХНН: базисная концентрация ГК создается небольшой дозой длительно действующего препарата (преднизолон, дексаметазон), а суточные колебания моделируются гидрокортизоном.

В принципе для заместительной терапии, помимо приведенных, могут использоваться и другие синтетические ГК. Применение преднизона нецелесообразно, поскольку аналогично кортизону препарат биологически инертен и в печени превращается в преднизолон; в процессе превращения выход активного вещества уменьшается на 20%. Метилпреднизолон (метипред, урбазон) как препарат для заместительной терапии 1-ХНН мало отли-

чается от преднизолона, при этом значительно дороже последнего. Упоминания об использовании при 1-ХНН триамцинолона и бетаметазона в литературе отсутствуют.

Суммировав сказанное, на сегодняшний день можно выделить следующие критерии адекватности глюкокортикоидного компонента заместительной терапии 1-ХНН: клиническая картина; надежные объективные (лабораторные) критерии отсутствуют; минимально выраженные жалобы на слабость и низкую работоспособность; отсутствие выраженной гиперпигментации кожи и ее постепенный регресс; поддержание нормальной массы тела, отсутствие жалоб на постоянное чувство голода и признаков переедания (ожирение, кушингоидизация, остеопения); отсутствие гипогликемических эпизодов, нормальное АД; отсутствие выраженной гиперсекреции АКТГ на протяжении суток.

Заместительная терапия 1-ХНН и вторичные кортикотропином гипофиза

Вторичное аденоматозное изменение кортикотрофов гипофиза, как правило, расценивается как следствие неадекватной заместительной терапии 1-ХНН ГК. Это подтверждает уникальная в своем роде работа В. Scheithauer и соавт., в которой у 18 пациентов, умерших от болезни Аддисона без лечения до 1951 г. (до введения в клиническую практику кортизона), было произведено иммуногистохимическое исследование гипофиза [63]. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 16 лет. Диффузная или узелковая гиперплазия кортикотрофов была обнаружена у всех пациентов, при этом выраженность гиперплазии коррелировала с длительностью заболевания. В 5 случаях была выявлена нодулярная пролиферация с чертами аденомы гипофиза (картина, пограничная между гиперплазией и аденомой гипофиза), в 2 — микроаденомы. Одна доступная для исследования аденома морфологически отличалась от типичных вариантов, характерных для болезни Иценко—Кушинга и синдрома Нельсона. Во всех случаях гиперплазированная или аденоматозно-измененная ткань давала ПАС-положительную реакцию и оказалась иммунореактивной на АКТГ и β -эндорфин. Авторы делают вывод о редкости развития вторичных аденом при 1-ХНН. Возможным объяснением этого в данном случае является короткая продолжительность жизни пациентов с нелеченой 1-ХНН.

Приведенная работа является самой крупной, остальные представляют собой описания единичных случаев. Это само по себе позволяет сделать заключение о том, что случаи формирования вторичных аденом при 1-ХНН относительно редки, на основании чего можно утверждать, что сам гипокортицизм не обуславливает развитие аденом гипофиза, а скорее, потенцирует действие других факторов. Случаи развития макроаденом, а также описания нейрохирургических вмешательств по поводу вторичных кортикотропином скорее казуистические.

В. Krautli и соавт. описывают развитие прогрессирующей гиперпигментации кожи у 2 женщин с 1-ХНН через несколько лет после ее исходного регресса на фоне заместительной терапии кортизоном. По значительному повышению плазменного уровня АКТГ и деформации турецкого седла при рентгенокраниографии был поставлен диагноз вторичной АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза

и произведена трансфеноидальная аденомэктомия. В одном случае, в котором деформация турецкого седла сочеталась с односторонней атрофией зрительного нерва, удаление обширно распространенной аденомы и последующее облучение вызвало исчезновение гиперпигментации, но привело к вторичному гипотиреозу. Во втором случае селективное удаление небольшой эозинофильной аденомы, состоящей из АКТГ-продуцирующих клеток, не уменьшило гиперпигментацию и не устранило гиперсекрецию АКТГ; однако гиперпигментация постепенно уменьшилась в течение года на фоне лечения высокими дозами кортизона [38].

S. Miyabo и соавт. [45] описывают случай обнаружения при МРТ вторичной кортикотропиномы у пациента с 1-ХНН, предъявляющего жалобы на сильные головные боли, диспепсию, выраженную гиперпигментацию. При гормональном исследовании определялись значительно повышенный плазменный уровень АКТГ и изменение суточного ритма его секреции; подавление АКТГ глюкокортикоидами было недостаточно, ответ АКТГ на введение оКРГ и лизин-вазопрессина отсутствовал. При иммуногистохимическом исследовании ткани трансфеноидально удаленных фрагментов была выявлена гиперплазия кортикотрофов без аденоматозных изменений. После операции уровень АКТГ нормализовался.

В работе S. Aanderud и соавт. [7] сравнивается характер секреции АКТГ у больных 1-ХНН (7 человек) и болезнью Иценко—Кушинга, перенесших двустороннюю адреналэктомию (6 человек), на фоне заместительной терапии. В 8 ч пациенты получали 25 мг кортизона ацетата; на следующее утро у них ежедневно брали кровь на протяжении 6 ч. У всех пациентов была выявлена гиперсекреция АКТГ. После приема кортизона пик плазменной концентрации кортизола значительно индивидуально варьировал. Максимальное подавление уровня АКТГ происходило в среднем через 60—330 мин после достижения кортизолом пика концентрации. Достоверных различий изменения концентрации АКТГ у пациентов с 1-ХНН и болезнью Иценко—Кушинга, включая 2 пациентов с синдромом Нельсона, не выявлено. В связи с отсутствием этой разницы у пациентов с 1-ХНН (первично надпочечниковая патология) и болезнью Иценко—Кушинга (первично гипофизарная патология) авторы делают вывод о развитии вторичной гипоталамо-гипофизарной дисфункции при 1-ХНН.

В сообщении T. Yanase и соавт. [74] описывается мужчина 61 года, страдающий 1-ХНН. На фоне терапии 37,5 мг кортизона была выявлена значительная гиперсекреция АКТГ (700—1000 пг/мл), на фоне назначения 1 мг дексаметазона уровень АКТГ составил 300—600 пг/мл. На фоне терапии дексаметазоном значительно выраженная пигментация несколько уменьшилась. При исследовании области турецкого седла на краниограмме был выявлен двойной контур, а при МРТ — "пустое турецкое седло". Секреция АКТГ была подчинена суточному ритму от 440 до 1570 пг/мл, который не удалось подавить назначением 8 мг дексаметазона в день, а также длительной инфузией дексаметазона со скоростью 1,25 мг за 2 ч. Отмечалось 12% повышение уровня АКТГ после введения оКРГ и 80% — после введения лизин-вазопрессина. Отсутствие подавления секреции АКТГ дексаметазоном свидетель-

ствовало о формировании полной автономии кортикотрофов.

K. Sagiya и соавт. [62] описывают пациента с 1-ХНН, у которого была выявлена значительная гиперсекреция АКТГ (610 пг/мл) и β-эндорфина. При этом на фоне стандартной терапии гидрокортизоном (20 мг утром, 10 мг перед обедом) уровень АКТГ на короткое время после приема препарата удавалось подавить до 118 пг/мл. При МРТ гипофиза был выявлен очаг низкой интенсивности, который был расценен как гиперплазия или микроаденома. На фоне комбинированной терапии дексаметазоном и гидрокортизоном (утром 20 мг гидрокортизона, в 21 ч 0,25 мг дексаметазона) удалось достичь относительной нормализации уровня АКТГ. На фоне указанной терапии динамики МРТ-картины через 6 мес не выявлено, однако отмечено значительное уменьшение пигментации кожи.

На основании приведенных данных можно сделать заключение о том, что в развитии стойкой гиперсекреции АКТГ при 1-ХНН с возможным формированием вторичной аденомы, вероятно, имеет значение короткий период полужизни таблетированного гидрокортизона, наиболее часто используемого для заместительной терапии 1-ХНН. В этом плане показательно описание случая (D. Carr и соавт., 1986), когда у пациентки на фоне обычной дозы гидрокортизона, принимаемой по стандартной схеме, определялись значительное повышение уровня АКТГ, выраженную гиперпигментацию и увеличение размеров турецкого седла. После того как ту же самую дозу гидрокортизона разделили на целые сутки и вводили инфузионно каждые 3 ч, было обнаружено адекватное подавление уровня АКТГ и β-эндорфина [15].

Как уже указывалось, эти данные ряд авторов приводят в качестве аргумента, свидетельствующего о преимуществе использования для заместительной терапии 1-ХНН синтетических ГК, оказывающих длительное действие и обладающих большей АКТГ-подавляющей активностью. Контраргументом может служить редкость формирования вторичных кортикотропином. Таким образом, приведенные данные позволяют сделать следующие выводы: формирование вторичных микрокортикотропином гипофиза при 1-ХНН является редкостью, а макроаденом — казуистикой; показанием к визуализирующему исследованию гипофиза (МРТ) на предмет возможного формирования вторичной аденомы является выраженная меланодермия в сочетании со значительной гиперсекрецией АКТГ, которая не подавляется обычными заместительными дозами ГК; при установлении диагноза вторичной кортикотропиномы или подозрении на нее пациенту показан перевод на заместительную терапию синтетическими ГК (наиболее радикально — на дексаметазон), которые обладают большей АКТГ-подавляющей активностью.

Заместительная терапия при полиглангулярных синдромах

Современный этап патоморфоза 1-ХНН характеризуется прогрессирующим увеличением частоты ее развития в рамках аутоиммунных полиглангулярных синдромов (АПС) [3, 5]. По данным P. Zelissen [75], 53% пациентов с 1-ХНН получают 1 препарат и более по поводу сопутствующих аутоиммунных

эндокринных заболеваний или других заболеваний, не связанных с 1-ХНН.

Если суммировать данные литературы, то клинические исследования, изучающие заместительную терапию недостаточности одновременно нескольких эндокринных желез, в настоящее время отсутствуют; имеющиеся работы, хотя и позволяют сделать отдельные выводы, скорее носят фундаментальный характер.

Наиболее частым вариантом АПС является АПС 2-го типа, представляющий собой сочетание как минимум двух из перечисленных заболеваний: 1-ХНН (наиболее часто), аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, сахарный диабет типа 1, первичный гипогонадизм. Наиболее частым вариантом АПС 2-го типа является синдром Шмидта: 1-ХНН в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом. Практическая рекомендация относительно заместительной терапии КС и L-тироксинном вполне очевидна — сначала необходимо компенсировать 1-ХНН кортикостероидами, затем назначать L-тироксин, при лабильном течении 1-ХНН не доводя дозу последнего до полной заместительной. Это положение следует из потенциально большей опасности 1-ХНН по сравнению с первичным гипотиреозом, а также определенного физиологического антагонизма тиреоидных гормонов и КС. Более сложными представляются диагностика первичного гипотиреоза и интерпретация уровня ТТГ при 1-ХНН.

Хорошо известным феноменом, характерным для декомпенсированной и впервые диагностированной 1-ХНН, является умеренное повышение уровня ТТГ при отсутствии тиреоидной патологии. J. Hangaard и соавт. [31] исследовали подавляющее действие кортизола на уровень ТТГ у 12 пациентов с 1-ХНН без патологии щитовидной железы. Пациенты 1-й группы получали гидрокортизон (0,5 мг/кг) в виде суточной инфузии (эуортицизм), 2-й группы — плацебо (гипокортицизм), 3-й группы — в течение 5 дней до исследования дексаметазон 1,5 мг/сут, а после этого — высокую (2 мг/кг) дозу гидрокортизона (гиперортицизм). Через 19 ч указанной терапии всем пациентам проводили тест с тиреотропин-релизинг-гормоном (ТРГ). Уровень ТТГ оказался достоверно повышен в группе пациентов, получавших плацебо, и достоверно подавленным у пациентов, получавших высокие дозы ГК. Кроме того, в последней группе частота секреторных выбросов ТТГ оказалась достоверно ниже. Таким образом, было доказано дозозависимое подавляющее действие ГК на выброс ТТГ в пробе с ТРГ. Это исследование, а также ряд других [17] показали, что высокие дозы ГК подавляют преимущественно уровень Т₃ и практически не влияют на содержание Т₄, на основании чего сделан вывод о том, что ГК подавляют периферическое дейодирование Т₄.

В исследовании R. Re и соавт. [58] показано, что в норме имеется достоверное повышение уровня ТТГ через 24 ч после введения метирапона. A. Vraband и соавт. показали, что назначение большой дозы дексаметазона (0,5—2 мг) приводит к достоверному дозозависимому подавлению уровня ТТГ через 9 ч. С другой стороны, назначение 30 мг преднизолона сроком на 1 нед не повлияло на базальную концентрацию ТТГ, а ответ ТТГ на введение тиролиберина был только временно подавлен на 3-й день [12].

В других исследованиях показано, что базальный уровень ТТГ оставался неизменным через 84 ч после отмены ГК у больных 1-ХНН [30]. Еще в одном исследовании как базальный, так и стимулированный тиролиберинном уровень ТТГ были одинаковыми как на фоне терапии КС, так и после ее отмены на короткое время [14]. Острого (через 1 ч) подавляющего эффекта от введения большой (500 мг) дозы гидрокортизона на базальный уровень ТТГ и на его пик в ответ на введение ТРГ также не обнаружено [61].

В работе P. De Nayer и соавт. [19] показано, что у пациентов с 1-ХНН в отсутствие заместительной терапии чувствительность ядерных рецепторов Т₃ в лимфоцитах была снижена более чем на 50%. Возможно, именно этим и объясняется повышенный уровень ТТГ у пациентов с 1-ХНН при отсутствии у них первичного гипотиреоза при неадекватной заместительной терапии.

В работе A. Ismail [34] уровень ТТГ исследовали ежедневно в течение 4 ч после утреннего приема гидрокортизона у 5 пациентов с 1-ХНН. Показано, что во всех случаях с каждым часом уровень ТТГ постепенно снижался. Аналогичные результаты были получены при назначении пациентам дексаметазона. Если пациенты не получали утреннюю дозу препарата, подобной динамики уровня ТТГ не наблюдалось. Изменений уровней параллельно исследованных лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пролактина не выявлено. Авторы делают вывод о необходимости выбора времени для исследования уровня ТТГ у больных 1-ХНН.

Результаты приведенных исследований если и не проясняют проблему, то подтверждают, что исследование тиреоидного статуса, диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы у пациентов с 1-ХНН оптимально осуществимы на фоне адекватной терапии КС и компенсации гипокортицизма.

Рекомендации относительно заместительной терапии и диагностики первичного гипогонадизма на фоне 1-ХНН в настоящее время отсутствуют. Тем не менее ряд работ в этом плане представляет определенный интерес. Так, в последующем исследовании J. Hangaard и соавт. изучали характер секреции ЛГ и ее динамику после введения ЛГ-релизинг-гормона (ЛГ-РГ) и ТРГ у больных 1-ХНН [32]. Показано, что у женщин с 1-ХНН какие-либо различия в секреции ЛГ при назначении различных доз гидрокортизона отсутствовали. В то же время у мужчин определялось подавление уровня и амплитуды секреции ЛГ как при назначении высоких доз гидрокортизона, так и при его полной отмене. Описанный феномен авторы связывают с вторичным изменением опиоидной активности гипоталамуса в ответ на изменение уровня кортизола. Большой уровень активности опиоидных рецепторов у мужчин может объяснять половые различия, поскольку эстрогены увеличивают число μ -опиоидных рецепторов, снижая таким образом активность опиоидной системы [10, 56].

С другой стороны, в работе H. Vierhapper и соавт. [71] было продемонстрировано увеличение секреторного ответа ЛГ в ответ на введение ЛГ-РГ у 6 пациентов с 1-ХНН через 84 ч после отмены заместительной терапии. Назначение затем дексаметазона в дозе 2 мг в день привело к увеличению ба-

зальной концентрации ЛГ и ФСГ, но снизило секреторный ответ ЛГ на введение ЛГ-РГ.

Наиболее тяжелым в плане ведения заместительной терапии вариантом АПС является сочетание 1-ХНН с сахарным диабетом типа 1. Очевидно, что назначение КС и увеличение их дозы приведет к увеличению потребности в инсулине. Работы, посвященные этому вопросу, в настоящее время отсутствуют.

Редкой тяжелой аутосомно-рецессивной патологией является АПС 1-го типа, или кандидопол-эндокринный синдром, при котором речь может идти о необходимости одновременного ведения заместительной терапии 1-ХНН, гипопаратиреоза, сахарного диабета типа 1 и первичного гипогонадизма. При ведении заместительной терапии 1-ХНН в сочетании с гипопаратиреозом следует помнить о том, что ГК подавляют всасывание производных витамина D. В связи с этим назначение больших доз ГК, которое необходимо при декомпенсации 1-ХНН, может спровоцировать тяжелую гипокальциемию.

Перспективы заместительной терапии надпочечниковой недостаточности

Весьма перспективной могла бы стать разработка таблетированных форм гидрокортизона длительного или замедленного действия. Увеличением длительности действия гидрокортизона, вероятно, можно было бы нивелировать описанные недостатки заместительной терапии. В настоящее время такие разработки не ведутся.

В основе патогенеза 1-ХНН лежит полное разрушение коры надпочечников деструктивным процессом. Таким образом, помимо глюко- и минералокортикоидной функции, выпадает секреция надпочечниковых андрогенов, которые обладают специфическими функциями как в женском, так и в мужском организме. В литературе активно обсуждается возможность использования для заместительной терапии 1-ХНН основного надпочечникового андрогена человека дегидроэпиандростерона; ведутся большое число экспериментальных и ряд клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Голиков П. П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. — М., 1988.
- Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43, № 5. — С. 39–47.
- Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Бузиашвили И. И. // Там же. — 1998. — Т. 44, № 4. — С. 46–55.
- Соффер Л., Дорфман Р., Гебрилав Л. Надпочечные железы человека: Пер. с англ. — М., 1966.
- Фадеев В. В., Бузиашвили И. И., Дедов И. И. // Пробл. эндокринол. — 1998. — Т. 44, № 6. — С. 22–29.
- Шерешевский Н. К. Клиническая эндокринология. — М., 1957.
- Aanderud S., Myking O. L., Bassoe H. H. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1982. — Vol. 100. — P. 588–594.
- Angeli A., Frajria R., Dogliotti L. et al. // J. endocrinol. Invest. — 1978. — Vol. 1, N 1. — P. 31–38.
- Arlt W., Rosental C., Lehmann R. et al. // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 156, Suppl. — P. 82.
- Barbarino A., De Marinis L., Tofani A. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 523–528.
- Bhartiacharyu A., Tymms J. // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 156, Suppl. — P. 30.
- Brabant A., Brabant G., Schuermeyer T. et al. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1989. — Vol. 121. — P. 95–100.
- Burch W. M. // J. A. M. A. — 1982. — Vol. 247. — P. 2002–2004.
- Candrina R., Giustina G. // J. endocrinol. Invest. — 1987. — Vol. 10. — P. 523–526.
- Carr D. B., Fisher J. E., Rosenblatt M. // Horm. Metab. Res. — 1986. — Vol. 18. — P. 569–573.
- Cohen N., Gilbert R., Wirth A. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1411–1415.
- Comtois R., Hebert J., Soucy J. P. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1992. — Vol. 126. — P. 319–324.
- Czerwicz F. S., Cutler G. B. // Curr. Opt. Endocr. Metab. — 1996. — Vol. 3. — P. 239–246.
- De Nayer P., Dozin B., Vandepuit Y. et al. // Eur. J. clin. Invest. — 1987. — Vol. 17, N 2. — P. 106–110.
- Devile C. J., Stanhope R. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 1. — P. 37–41.
- Diederich S., Bahr V., Oelkers W. // Dtsch. med. Wschr. — 1994. — Bd 119, N 16. — S. 595–597.
- Esteban N. V., Loughlin T., Yergey A. L. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 72, N 1. — P. 39–45.
- Falezza G., Lechi Santonastasio C., Parisi T., Muggeo M. // Ibid. — 1985. — Vol. 61. — P. 496–498.
- Fallo F., Fanelli G., Cipolla A. et al. // Amer. J. Hypertens. — 1994. — Vol. 7. — P. 1105–1109.
- Feek C. M., Ratcliffe J. G., Seth J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1981. — Vol. 14. — P. 451–458.
- Fiad T. M., Conway J. D., Cunnigham S. K., McKenna T. J. // Ibid. — 1996. — Vol. 45, N 5. — P. 529–534.
- Flynn M. D., Shore A. C., Sandeman D. E. et al. // Quart. J. Med. — 1994. — Vol. 87. — P. 437–441.
- Gallagher T. F., Yoshida K., Roffwarg H. D. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1973. — Vol. 36. — P. 1058–1068.
- Groves R. W., Toms G. C., Houghton B. J., Monson J. P. // J. roy. Soc. Med. — 1988. — Vol. 81. — P. 514–516.
- Grubeck Loebenstein B., Vierhapper H., Waldhausl W., Nowotny P. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1983. — Vol. 103. — P. 254–258.
- Hangaard J., Andersen M., Grodum E. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 7. — P. 2502–2507.
- Hangaard J., Andersen M., Grodum E. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 736–743.
- Howlett T. A. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46. — P. 263–268.
- Ismail A. A., Burr W. A., Walker P. L. // Ibid. — 1989. — Vol. 30, N 3. — P. 225–230.
- Jadoul M., Ferrant A., De Plaen J. F., Crabbe J. // J. endocrinol. Invest. — 1991. — Vol. 14, N 2. — P. 87–91.
- Johnstone P. A., Rundell J. R., Esposito M. // Psychosomatics. — 1990. — Vol. 31, N 1. — P. 103–107.
- Kley H. K., Kriskemper H. L. // Dtsch. med. Wschr. — 1978. — Bd 103, N 4. — S. 155–161.
- Krautli B., Mueller J., Landolt A. M., Schulthes F. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1982. — Vol. 99, N 3. — P. 357–363.
- Krieger D. T., Gewirtz G. P. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1974. — Vol. 39, N 1. — P. 46–52.
- Kristensen L. O., Sillesen I. B., Christensen L. et al. // International Congress of Endocrinology, 10th: Proceedings. — San Francisco, 1996. — Abst. P3–640.
- Kuhnle U., Rosler A., Pareira J. A. et al. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1983. — Vol. 102, N 4. — P. 577–582.
- Laron Z., Pertzalan A. // J. Pediat. — 1968. — Vol. 73, N 5. — P. 774–782.
- Letizia C., Centanni M., Scuro L. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 135. — P. 696–699.
- Linquette M., Lefebvre J., Fossati P. et al. // Ann. Endocrinol. — 1975. — Vol. 36, N 2. — P. 103–104.
- Miyabo S., Miyayama K., Kimura K. et al. // Jap. J. Med. — 1990. — Vol. 29, N 1. — P. 38–45.
- Nickelsen T., Schulz F., Demisch K. // Exp. clin. Endocrinol. — 1983. — Vol. 82, N 1. — P. 35–41.
- Oelkers W., L'Age M. // Klin. Wschr. — 1976. — Bd 54. — S. 607–612.
- Oelkers W., Bahr V. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1987. — Vol. 115. — P. 325–330.
- Oelkers W., Diederich S., Bahr V. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75, N 1. — P. 259–264.
- Oelkers W., Buchen S., Diederich S. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 78, N 4. — P. 928–932.
- Oelkers W. // Steroids. — 1996. — Vol. 61. — P. 166–171.
- Orth D. N., Kovacs W. J., DeBord C. R. // Williams Textbook of Endocrinology / Eds J. D. Wilson, D. W. Foster. — Philadelphia, 1992. — P. 489–619.
- Orth D. N. // Curr. Ther. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 5. — P. 124–130.
- Peacey S. R., Guo C. Y., Robinson A. M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46. — P. 255–261.
- Pirich K., Vierhapper H., Nowotny P., Waldhausl W. // Exp. clin. Endocrinol. — 1986. — Vol. 87, N 2. — P. 208–210.

56. Piva F., Limonta P., Dondi D. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 53. — P. 343—348.
57. Racadot A., Racadot-Leroy N., Le Gaillard F., Dautrevaux M. // Clin. chim. Acta. — 1976. — Vol. 66, N 2. — P. 171—180.
58. Re R. N., Kourides I. A., Ridgway E. C. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1976. — Vol. 43. — P. 338—346.
59. Riedel M., Wiese A., Schürmeyer T. H., Brabant G. // Exp. clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 101. — P. 106—111.
60. Rocci M., Ambrosio R., Jonson N., Jusko W. // Biochem. Pharmacol. — 1982. — Vol. 31. — P. 289—292.
61. Rubello D., Sonino N., Casara D. et al. // J. endocrinol. Invest. — 1992. — Vol. 15. — P. 437—441.
62. Sagiya K., Kimura M., Abe T. et al. // Inter. Med. — 1996. — Vol. 35. — P. 555—559.
63. Scheithauer B. W., Kovacs K., Randall R. V. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1983. — Vol. 107. — P. 484—487.
64. Scott R. S., Donald R. A., Espiner E. A. // Clin. Endocrinol. — 1978. — Vol. 9, N 6. — P. 571—576.
65. Smith S. J., MacGregor G. A., Markandu N. D. et al. // Lancet. — 1984. — Vol. 1. — P. 11—14.
66. Stockigt J. R., Hewett M. J., Topliss D. J. et al. // Amer. J. Med. — 1979. — Vol. 66, N 6. — P. 915—922.
67. Stoffer S. S. // Postgrad. Med. — 1993. — Vol. 4. — P. 265—266; 277—278.
68. Tanaka K., Nicholson W. E., Orth D. N. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1978. — Vol. 46, N 6. — P. 883—890.
69. Thompson D. G., Mason A. S., Goodwin F. J. // Clin. Endocrinol. — 1979. — Vol. 10. — P. 499—506.
70. Trainer P. J., McHardy K. C., Harvey R. D., Reid I. W. // Horm. Metab. Res. — 1993. — Vol. 25, N 2. — P. 117—120.
71. Vierhapper H., Waldhäusl W., Nowotny P. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1982. — Vol. 101. — P. 580—585.
72. Willis F. R., Byrne G. C., Jones T. W. // J. Paediatr. Child. Health. — 1994. — Vol. 30. — P. 280—281.
73. Wittert G. A., Livesey J. H., Florkowski C. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76, N 1. — P. 192—196.
74. Yanase T., Sekiya K., Ando M. et al. // Acta endocrinol. (Kbh.). — 1985. — Vol. 110, N 1. — P. 36—41.
75. Zelissen P. M. J. Addison Patients in the Netherlands. Medical Report of the Survey. — Utrecht, 1994.

Поступила 12.02.99

МЕЖДУНАРОДНАЯ СИСТЕМА ЕДИНИЦ СИ (SI) И КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕСЧЕТА (ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ)

Гормоны, метаболиты	Обозначения		Коэффициент пересчета в рекомендуемые единицы
	единиц, подлежащих замене	рекомендуемых единиц	
Адреналин	мкг/л	нмоль/л	5,458
АКТГ*	мкг/100 мл	мкмоль/л	0,028
АКТГ	пг/мл	пмоль/л	0,2202
Альбумин*	г/100 мл	мкмоль/л	144,93
Альбумин	г/100 мл	г/л	10,0
Альдостерон	нг/100 мл	нмоль/л	0,0277
α -Амилаза*	мг/(ч · мл)	г/(с · л)	0,278
α -Амилаза	Ед/л	мккат/л	
Аминоазот, N	мг/100 мл	ммоль/л	0,7139
Аминокислоты (некоторые):			
аргинин	мг/100 мл	мкмоль/л	57,40
глутамин	мг/100 мл	мкмоль/л	68,42
глутаминовая кислота	мг/100 мл	мкмоль/л	67,97
метионин	мг/100 мл	мкмоль/л	67,02
пролин	мг/100 мл	мкмоль/л	86,86
тирозин	мг/100 мл	мкмоль/л	55,19
Аммиак, NH ₃	мкг/100 мл	мкмоль/л	0,5870
Ангиотензин I	пг/мл	нг/л	1,0
Ангиотензин II	пг/мл	нг/л	1,0
Андростендион	мкг/л	нмоль/л	3,492
Антидиуретический гормон* (АДГ)	мосмоль/кг	ммоль/кг	1,0
АДГ	пг/мл	пмоль/л	0,926
Аполипопротеин A-I (Апо A-I)	мг/100 мл	г/л	0,01
Аполипопротеин B (Апо B)	мг/100 мл	г/л	0,01
Ацетилхолин	мкг/100 мл	нмоль/л	68,493
Ацетоуксусная кислота (ацетоацетат)	мг/100 мл	мкмоль/л	97,95
Ацетон	мг/100 мл	ммоль/л	0,1722
Белок общий	г/100 мл	г/л	10,0
Бикарбонат (HCO ₃)	мэкв/л	ммоль/л	1,0
Билирубин	мг/100 мл	мкмоль/л	17,1
Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП)*	пг/мл	пмоль/л	0,331
ВИП	пг/мл	нг/л	1,0
Вазопрессин (см. антидиуретический гормон)			
Ванилилминдальная кислота (ВМК)	мг/сут	мкмоль/сут	5,05
Галактоза	мг/100 мл	ммоль/л	0,0555