

Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.

Надпочечниковая недостаточность

(клиника, диагностика, лечение)

методические рекомендации для врачей

Медпрактика-М
Москва 2003

УДК 616 4(07)
ББК 54 15ф
Ф 152

Фадеев В В , Мельниченко Г А

Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение).
Методические рекомендации для врачей -М ИД Медпрактика-М, 2003, 48 с

Представлены современные представления об этиологии патогенезе, клинической картине, диагностике и лечению надпочечниковой недостаточности. Представлена современная этиологическая структура первичного гипокортицизма, подробно описаны алгоритмы клинической и лабораторной диагностики, используемые в современной клинической эндокринологии. Особое внимание уделено описанию подходов к заместительной терапии острого и хронического гипокортицизма препаратами кортикостероидов.

Рекомендуется для эндокринологов и врачей всех специальностей

Сведения об авторах

Фадеев Валентин Викторович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ММА
им И М Сеченова
walfad@nccom.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ММА
им И М Сеченова, председатель московской ассоциации
эндокринологов
teofrast2000@mail.ru

Адрес для корреспонденции

129090, Москва, ул. Погодина д. 5, кафедра эндокринологии Мос-
ковской Медицинской Академии им И М Сеченова

Предисловие

Уважаемые коллеги!

Со времени первого классического описания надпочечниковой недостаточности Томасом Аддисоном прошло около 150 лет. Болезнь Аддисона, или более широко – первичная надпочечниковая недостаточность, является классическим эндокринным заболеванием, с описания которого, по сути, и началась клиническая, а в дальнейшем и фундаментальная эндокринология. Надпочечниковая недостаточность не является частой патологией, которая имеет большое социальное значение, как, например, сахарный диабет и заболевания щитовидной железы. Тем не менее, это заболевание имеет большое значение в практике эндокринолога. Относительная редкость этого заболевания явилась причиной того, что к настоящему времени, как в отечественной, так и в зарубежной литературе практически отсутствуют монографии широко освещающие современные представления об этой патологии. Относительная редкость надпочечниковой недостаточности определяет еще и тот факт, что большая часть пациентов, как правило, концентрируются и наблюдаются в крупных специализированных эндокринологических учреждениях. То есть практический врач с трудом может накопить сколько-нибудь большой опыт по работе с такими пациентами. Именно это является основной причиной диагностических и терапевтических проблем, которые возникают в клинической практике.

Предлагаемая вашему вниманию методическая разработка кратко суммирует современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и лечении первичной хронической надпочечниковой недостаточности. Более широко и подробно эти проблемы рассмотрены в монографии «Недостаточность надпочечников» (И. И. Дедов, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко), которая вышла в 2002 году в издательстве 'Знание-М' (Москва).

Мы хотим поблагодарить Пабяницкий фармацевтический завод "Polfa" за поддержку издания этих методических рекомендаций.

Авторы

Список использованных сокращений

1-24-АКТГ	(синактен, синкорпин, козинтропин) – препарат, состоящий из первых 24 аминокислот целой 39-аминокислотной молекулы АКТГ, обладающий всеми свойствами нативного гормона
1-ХНН	первичная хроническая надпочечниковая недостаточность
2-НН	вторичная надпочечниковая недостаточность
АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	адренкортикотропный гормон
АЛД	адренолейкодистрофия
АПС-1	аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа
АПС-2	аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа
АРЛ	активность ренина плазмы
БГБ	болезнь Грейвса-Базедова (диффузный токсический зоб)
ГГС	гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГК	глюкокортикоид
ДЖК	длинноцепочечные жирные кислоты
КРГ	кортикотропин-рилизинг гормон, кортиколиберин
КС	кортикостероид
МК	минералокортикоид
НН	надпочечниковая недостаточность
СУФ	синдром Уотерхауса-фридериксена

Оглавление

1. Анатомия и физиология коры надпочечников	6
2. Определение	10
3. Классификация	10
4. Этиология первичного гипокортицизма	12
4.1. Аутоиммунное поражение коры надпочечников	12
4.2. Аутоиммунные полигландулярные синдромы	13
4.3. Туберкулез надпочечников	15
4.4. Адренолейкодистрофия	16
4.5. Метастатическое поражение надпочечников	18
4.6. Поражение надпочечников при инфекции ВИЧ	19
4.7. Синдром Уотерхауса-Фридериксена	19
4.8. Антифосфолипидный синдром и другие коагулопатии	20
4.9. Грибковые инфекции	20
5. Патогенез и клинические проявления надпочечниковой недостаточности	21
5.1. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность	21
5.2. Современный патоморфоз первичного гипокортицизма ...	24
5.3. Особенности клинической картины вторичного гипокортицизма	26
5.4. Острый гипокортицизм	26
6. Диагностика надпочечниковой недостаточности	28
6.1. Неспецифические лабораторные сдвиги	28
6.2. Гормональные исследования	28
6.3. Этиологическая диагностика 1-ХНН	31
6.3.1. Лабораторные методы	32
6.3.2. Инструментальные методы	33
7. Заместительная терапия надпочечниковой недостаточности	34
7.1. Заместительная терапия при остром гипокортицизме	34
7.2. Заместительная терапия хронического гипокортицизма	37
7.2.1. Заместительная терапия минералокортикоидами	37
7.2.2. Заместительная терапия глюкокортикоидами	38
7.2.3. Заместительная терапия при АПС	40
7.2.4. Перспективы заместительной терапии гипокортицизма	41
Рекомендуемая литература	41

1. Анатомия и физиология коры надпочечников

Надпочечник (*glandula suprarenalis*, *hypernephra*) – парная эндокринная железа внутренней секреции, расположенная в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почки. Надпочечники состоят из двух морфо-функционально самостоятельных эндокринных желез – мозгового вещества и коры, имеющих различное эмбриональное происхождение. Кораковое вещество дифференцируется из интерреналовой ткани, которая представляет собой часть мезодермы, расположенной между двумя первичными почками. Мозговое вещество имеет общее происхождение с нервной системой, развиваясь из симпатобластов. Симпатобласты, выселяясь из симпатического ствола, внедряются в интерреналовое тело.

В коре надпочечника, на долю которой приходится 80-90% ткани всего органа, выделяют три зоны. Непосредственно под капсулой располагается клубочковая зона, секретирующая минералокортикоиды. К ней прилежит пучковая зона, которая состоит из радиально расходящихся клеток, разделенных кровеносными сосудами; основными ее продуктами являются глюкокортикоидные гормоны. Самая внутренняя зона – сетчатая, образованная беспорядочно распределенными клетками, в основном секретирует андрогены.

Кортикостероиды (КС), как и другие стероидные гормоны, синтезируются из холестерина, который в этерифицированной форме накапливается в липидных каплях. В основе химической структуры КС лежит скелет стерана (циклопентанпергидрофенантрен). Действие кортикостероидов, как и других стероидных гормонов, а также гормонов щитовидной железы и витамина Д, опосредованно внутриклеточными рецепторными белками, образующими надсемейство рецепторов стероидных и тиреоидных гормонов. Основным механизмом, лежащим в основе биологической активности кортикостероидов, является регуляция экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Рецепторы к глюкокортикоидам имеются практически во всех клетках, тогда как альдостерон оказывает свои эффекты преимущественно на уровне дистальных извитых канальцев нефрона.

Кора надпочечника является жизненно необходимым органом – смерть экспериментальных животных после двусторонней адреналэктомии наступает через несколько суток. Абсолютная жизненная необходимость кортикостероидов, в первую очередь, определяется двумя основными функциями:

1. Задержка в организме натрия и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды. Эта функция обеспечивается минералокортикоидами. Основным минералокортикоидом у человека является **альдостерон**.

2. Обеспечение адаптации организма к стрессорным факторам внешней среды. Под стрессорными факторами понимают весь комплекс воздействий на организм от инфекционных и травмирующих агентов, за-

канчивая эмоциональными стрессорами. Указанные эффекты обеспечиваются глюкокортикоидами, основным представителем которых у человека является **кортизол**.

Надпочечниковые андрогены (дегидроэпиандростерон, андростендион) имеют принципиальное физиологическое значение, хотя и не имеют острой жизненной необходимости.

Кора надпочечника в функциональном плане может быть разделена на 2 части. Секрция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников регулируется системой ренин-ангиотензин-альдостерон, практически автономно от эффектов АКТГ аденогипофиза. АКТГ оказывает влияние только на начальные стадии биосинтеза минералокортикоидов. При дефиците АКТГ (вторичный гипокортицизм) клубочковая зона, функционирующая автономно, в отличие от пучковой и сетчатой, атрофии не подвергается. Именно с этим связано, как правило, более мягкое течение

вторичной надпочечниковой недостаточности по сравнению с первичной, при которой разрушаются все зоны коры надпочечника.

Для пучковой и сетчатой зоны, которые являются частью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, основным секреторным и трофическим стимулятором является АКТГ, выделение которого, в свою очередь, регулируется КРГ. Эти гормоны связаны между собой классическими петлями отрицательной обратной связи. В соответствии с принципом отрицательной обратной связи, избыток кортизола подавляет продукцию АКТГ, а дефицит – ее стимулирует (рис. 1).

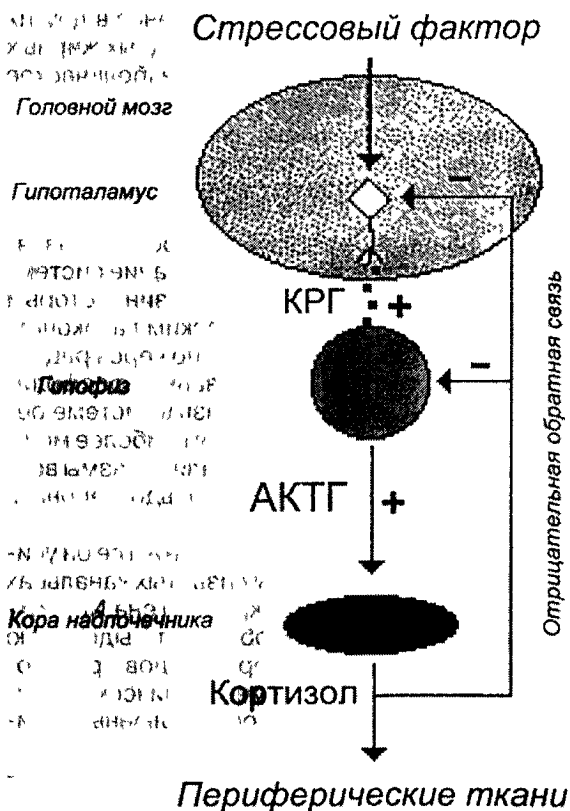


Рис. 1. Отрицательная обратная связь в регуляции продукции кортизола

Глюкокортикоиды оказывают многостороннее влияние на обмен веществ. С одной стороны, активируя печеночный глюконеогенез, а с другой, стимулируя высвобождение аминокислот – субстратов глюконеогенеза из периферических тканей (мышечной, лимфоидной) за счет усиления катаболизма белков, глюкокортикоиды способствуют развитию гипергликемии, являясь, таким образом, контринсулярными гормонами. Кроме того, глюкокортикоиды оказывают перmissive действие, позволяющее другим гормонам стимулировать ключевые метаболические процессы, в том числе глюконеогенез, с максимальным эффектом. За счет превращения неактивной формы гликогенсинтетазы в активную глюкокортикоиды увеличивают запасы гликогена в печени. Основные эффекты глюкокортикоидов на жировой обмен обусловлены их способностью усиливать липолитическое действие катехоламинов и гормона роста. Глюкокортикоиды снижают потребление и использование глюкозы жировой тканью. Избыточное количество глюкокортикоидов стимулирует липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез в других (лицо, туловище) и приводит к возрастанию уровня свободных жирных кислот в плазме. В целом, глюкокортикоиды оказывают анаболическое действие на обмен белков и нуклеиновых кислот в печени и катаболическое в других органах, включая мышцы, жировую, лимфоидную ткани, кожу и кости. Тормозя рост и деление фибробластов, а также продукцию коллагена, глюкокортикоиды нарушают репаративную фазу воспалительного процесса.

Основной функцией системы ренин-ангиотензин-альдостерон является регуляция гомеостаза воды, электролитов и поддержание системного артериального давления и осмолярности. Ангиотензин, который сам по себе является наиболее мощным физиологическим вазоконстриктором, стимулирует клубочковую зону опосредованно через рецепторы плазматической мембраны клеток, которые связаны с фосфолипазой С. Калий замыкает отрицательную обратную связь в системе ренин-ангиотензин-альдостерон и одновременно является наиболее мощным стимулятором последней. Так, колебание уровня калия плазмы всего на 0,1 ммоль/л приводит к изменению концентрации альдостерона, в ту или иную сторону, на 50% (рис. 2).

Главным органом-мишенью альдостерона является почка, где он усиливает активную реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках путем стимуляции экскреции гена Na^+/K^+ -АТФазы. Кроме того, минералокортикоиды способствуют выделению почками K^+ , H^+ , NH_4^+ . При дефиците минералокортикоидов происходит потеря организмом натрия, задержка калия и метаболический ацидоз. Сходным образом альдостерон влияет на потовые, слюнные и кишечные железы.

Главными надпочечниковыми андрогенами (С19-стероиды) являются дегидроэпиандростерон (ДЭА, прастерон) и андростендион. По своей андрогенной активности тестостерон превосходит их соответственно в 20 и 10 раз. Перед секрецией 99% ДЭА сульфатируется до ДЭА-С.



Рис. 2. Система ренин-ангиотензин-альдостерон

Физиологическое значение ДЭА остается окончательно невыясненным. Тем не менее, на основании многочисленных экспериментальных и клинических исследований, можно заключить, что низкий уровень ДЭА ассоциирован с повышенным риском заболеваний и состояний, которые развиваются в пожилом возрасте, в частности со снижением иммунологической реактивности, повышением смертности, повышением риска развития новообразований, атеросклерозом, бессонницей, остеопорозом и депрессивными состояниями.

Другими надпочечниковыми андрогенами являются андростендион и этиохоланолон. Последний, по-видимому, играет определенную роль в процессах терморегуляции. Тестостерон и эстрогены в норме в значимых количествах надпочечниками не продуцируются.

2. Определение

Надпочечниковая недостаточность (недостаточность коры надпочечников, гипокортицизм, НН) – клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников в результате нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Подчеркнем, что синонимом термина надпочечниковая недостаточность является гипокортицизм, то есть дефицит гормонов мозгового вещества надпочечников в патогенезе НН, по имеющимся на сегодняшний день представлениям, значения не имеет.

3. Классификация

Как и недостаточность других гипофиззависимых эндокринных желез (щитовидная железа, гонады), НН классифицируется согласно начальной локализации патологического процесса. При **первичной** надпочечниковой недостаточности (1-НН) дефицит кортикостероидов развивается в результате деструкции самой коры надпочечников. **Вторичная** надпочечниковая недостаточность (2-НН) развивается в результате дефицита АКТГ, а **третичная** – в результате дефицита КРГ гипоталамуса. Дифференциальная диагностика вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности в клинической практике затруднена, поэтому очень часто эти две формы объединяются термином центральная надпочечниковая недостаточность. Термин вторичная применительно к НН указывает именно на ее гипоталамо-гипофизарный генез, а не обозначает тот факт, что гипокортицизм развился вторично по отношению к воздействию на организм какого-то патологического фактора или при каком-то другом заболевании.

Классификация надпочечниковой недостаточности

1. Первичная надпочечниковая недостаточность

1.1. Аутоиммунная деструкция коры надпочечников

1.1.1. Изолированная 1-НН

1.1.2. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа

1.1.3. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа

1.2. Туберкулез надпочечников

1.3. Аденолейкодистрофия

1.4. Ятрогенная 1-НН (двусторонняя адреналэктомия)

1.5. Метастатическое и опухолевое поражение надпочечников

1.6. Геморрагический инфаркт надпочечников (ДВС-синдром, синдром Уотерхауса-Фридериксена)

1.7. Редкие причины: амилоидоз, грибковые инфекции, сифилис, ВИЧ-ассоциированный комплекс и др.

2. Центральная (гипоталамо-гипофизарная) надпочечниковая недостаточность

2.1. Вторичная НН

2.1.1. Терапия препаратами глюкокортикоидов

2.1.2. В рамках гипопитуитаризма

2.1.3. Изолированный дефицит АКТГ

2.2. Третичная НН (повреждения гипоталамуса различного генеза)

Клиническая картина заболевания, связанного с деструкцией надпочечников патологическим процессом, впервые и достаточно полно была описана в 1855 г. английским врачом Томасом Аддисоном (1793-1860). Термином **болезнь Аддисона** в настоящее время принято обозначать первичную хроническую надпочечниковую недостаточность туберкулезного и аутоиммунного (идиопатического) генеза, то есть те варианты 1-НН, которые описал Томас Аддисон. Распространять этот термин на 1-ХНН другой этиологии или 2-НН не правильно. В литературе можно встретить термин “белый аддисонизм”. Его целесообразно использовать в случае беспигментной формы болезни Аддисона, но не при вторичном гипокортицизме, при котором гиперпигментация кожных покровов закономерно отсутствует.

1-ХНН является относительно редким заболеванием. Частота новых случаев составляет от 40–60 до 100–110 новых случаев на 1 млн. взрослых в год. Истинная частота центральных форм НН неизвестна, но ее наиболее частой причиной является подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) на фоне хронической терапии глюкокортикоидами. Вторичная надпочечниковая недостаточность, в практике эндокринолога, как правило, встречается в рамках пангипопитуитаризма. Среди пациентов с гипофизарной недостаточностью, которая чаще всего является парциальной, то есть с выпадением не всех, а нескольких функций аденогипофиза, вторичный гипокортицизм встречается относительно редко.

4. Этиология первичного гипокортицизма

4.1. Аутоиммунное поражение коры надпочечников

Аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный адреналит) в настоящее время является основной причиной 1-ХНН. На ее долю в развитых странах приходится до 90% и более случаев 1-ХНН (рис. 3).



Рис. 3. Этиологическая структура первичной хронической надпочечниковой недостаточности (по данным разных авторов)

Следует отметить, что если во второй половине XIX и начале XX века на долю аутоиммунной деструкции приходилось не более 15–20% от всех случаев болезни Аддисона, то на протяжении 20 столетия соотношение этиологических факторов первичного гипокортицизма постепенно изменялось в сторону преобладания аутоиммунной деструкции над туберкулезной. Так, по данным нашей ретроспективной работы, в 40–50-е годы на долю туберкулеза надпочечников пришлось 48% случаев 1-НН, тогда как в 80–90-е годы этот показатель уменьшился до 15% (рис. 4).

Работами начала 90-х годов было показано, что специфическими иммунологическими маркерами аутоиммунной деструкции коры надпочечников являются антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза 21-гидроксилазе (P450c21), 17 α -гидроксилазе (P450c17) и ферменту отщепления боковой цепи (P450scs). При изолированной 1-ХНН наибольшее диагностическое значение имеют антитела к P450c21. Если значение указанных антител как серологического маркера 1-ХНН аутоиммунного генеза в настоящее время не вызывает сомнений, то их патогенетическая роль в деструкции коры надпочечников остается до конца неизвестной.

Патогенез 1-ХНН аутоиммунного генеза, вероятно, во многом схоже таковым для других органоспецифических аутоиммунных заболеваний. В норме Т- и В-лимфоциты дифференцируются из стволовой клетки ге-

мопозза в костном мозге. В дальнейшем в тимусе аутореактивные тимоциты погибают при апоптозе. У пациентов с 1-ХНН, на фоне воздействия генетических и экзогенных факторов, Т-клетки, реагирующие с собственной корой надпочечников, попадают в периферический кровоток, где распознают свои специфические аутоантигены и инициируют деструкцию коры надпочечника. Кроме того, Т-клетки стимулируют аутореактивные В-клетки, которые начинают продуцировать специфические аутоантитела.



Рис. 4. Динамика этиологической структуры болезни Аддисона. Ретроспективный анализ 426 случаев за период 1939–1997 гг. (Фадеев В.В. и др., 1998)

4.2. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Принципиальным аспектом в рамках обсуждения этиологии 1-ХНН, являются аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС). АПС представляют собой первичное поражение аутоиммунным процессом двух и более периферических эндокринных желез, приводящее, как правило, к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза. В настоящее время на основании клинических и иммуногенетических особенностей выделяют АПС 1 и 2 типов (см. табл. 1).

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС-2) – наиболее распространенный, но менее изученный вариант АПС. В свою очередь, самым частым вариантом АПС-2 является сочетание сахарного диабета 1-го типа и аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Наиболее известным вариантом АПС-2 является синдром Шмидта, представляющий собой сочетание 1-ХНН и аутоиммунных тиреопатий (АИТ или болезнь Грейвса-Базедова (БГБ)). Реже встречается сочетание 1-ХНН с сахарным диабетом 1-го типа (синдром Карпентера).

Многие из заболеваний, встречаясь в рамках АПС-2, ассоциированы с гаплотипами – HLA-B8, -DR3, -DR4, -DR5. Тем не менее, в настоящее время не выявлено каких-либо существенных иммуногенетических различий между изолированным аутоиммунным эндокринопатиями и таковыми в рамках АПС-2. В большинстве случаев АПС-2 встречается спо-

Таблица 1

Компоненты аутоиммунных полигландулярных синдромов

АПС 1-го типа	АПС 2-го типа
Гипопаратиреоз 76–96%	Надпочечниковая недостаточность 80–100%
Слизисто-кожный кандидоз 17–100%	Аутоиммунный тиреозит / БГБ 69–97%
Надпочечниковая недостаточность 72–100%	Сахарный диабет 1 типа 35–52%
Первичный гипогонадизм 26–45%	Витилиго 5–50%
Алопеция 30%	Первичный гипогонадизм 3,5–16%
Мальабсорбция 23%	Пернициозная анемия 16%
Пернициозная анемия 14%	
Хронический активный гепатит 12%	
Аутоиммунный тиреозит / БГБ 10%	
Витилиго 4%	
Сахарный диабет 1 типа 2–5%	

радикачески, однако, описано немало случаев семейных форм, при которых заболевание наблюдается у разных членов семьи в нескольких поколениях АПС-2 примерно в 8 раз чаще встречается у женщин, манифестирует в среднем в возрасте между 20 и 50 годами, при этом интервал между клиническим дебютом его отдельных компонентов может составить более 20 лет. У 40–50% больных с исходно изолированной 1-ХНН рано или поздно развивается другая аутоиммунная эндокринопатия

1-ХНН встречается при обоих вариантах АПС и, как правило, является наиболее значимым их компонентом в клиническом плане. Принципиальным отличием АПС-1 от АПС-2 является сочетание 1-ХНН с гипопаратиреозом и относительная редкость аутоиммунных тиреопатий. Кроме того, в классическую триаду компонентов АПС-1 типа входит слизисто-кожный кандидоз (см табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика АПС

АПС 1-го типа	АПС 2-го типа
Многочленная, аутосомно-рецессивное (менделирующее) заболевание с полной пенетрантностью	Заболевание с наследственной предрасположенностью (полигенное)
При семейных формах проявляется только у сибсов	При семейных формах может проявляться в нескольких поколениях
Пик манифестации 12 лет	Пик манифестации 30 лет
Отсутствие ассоциации с гаплотипами HLA, мутация в гене AIRE на 21q22.3 хромосоме	H1A -88, -Dw3, -Dr3, -Dr4
Гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз, хронический аутоиммунный гепатит, мальабсорбция. Относительная редкость аутоиммунных тиреопатий	Указанные заболевания не наблюдаются. Аутоиммунные тиреопатии – практически постоянный компонент
Сахарный диабет 1 типа – 2–5%	Сахарный диабет 1 типа – 52%
Мужчины женщины = 1,4 / 1	Мужчины женщины = 8 / 1
Характерное отличие 1-ХНН в рамках АПС-1 – относительно высокая частота обнаружения антител к P450c17 и P450scc	При 1-ХНН в рамках АПС-2 – относительно редко выявляются антитела к P450c17 и P450scc, с высокой частотой антитела к P450c21

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа (АПС-1, APECED-Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy, MEDAC-Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis, кандидо-полиэндокринный синдром) – редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследованием или реже встречающееся спорадически, для которого характерна классическая триада, описанная Уайткером: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, 1-ХНН. АПС-1 дебютирует, как правило, в детском возрасте. В подавляющем большинстве случаев, первым проявлением АПС-1 является слизисто-кожный кандидоз, развивающийся в первые 10 лет жизни, чаще в возрасте около 2 лет, при этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, гениталий, а также кожи, ногтевых валиков, ногтей, реже встречается поражение ЖКТ, дыхательных путей. На фоне слизисто-кожного кандидоза у 84% пациентов развивается гипопаратиреоз, который у 88% больных развивается в первые 10 лет жизни. Наиболее существенным открытием последних лет в области исследования АПС является открытие гена, мутации в котором приводят к развитию АПС-1. Этот ген расположен на 21q22.3 хромосоме и получил название AIRE-1 (от autoimmune regulator). Открытие гена AIRE имеет важное общемедицинское значение. Генетический компонент предполагается в качестве одного из принципиальных факторов в развитии большинства аутоиммунных заболеваний. Однако с позиции генетики аутоиммунные заболевания относятся к полигенным или заболеваниям с наследственной предрасположенностью. В отношении АПС-1 мы имеем дело с единственным известным в патологии человека (!) аутоиммунным заболеванием с моногенным, то есть менделевским характером наследования, когда аутоиммунный процесс в большинстве эндокринных желез и многих других органах обусловлен мутацией одного единственного гена.

В проведенном нами исследовании при динамической оценке соотношения частоты изолированной 1-ХНН и 1-ХНН в рамках АПС было выявлено, что если в 30-х–50-х годах 20 века 1-ХНН в рамках АПС встречалась в 13% случаев, то к 80-м–90-м годам этот показатель вырос до 34%, в связи с чем, можно сделать вывод об очередном этапе патоморфоза болезни Аддисона, который заключается в постепенном переходе этой патологии в разряд АПС, в первую очередь АПС-2.

4.3. Туберкулез надпочечников

Как уже говорилось, деструкция коркового вещества надпочечников туберкулезным процессом занимает второе место в ряду этиологических факторов 1-ХНН. Туберкулез надпочечников развивается вследствие гематогенного распространения микобактерий. Обычно в процесс вовлекается как корковое, так и мозговое вещество (последний феномен клинического значения, по-видимому, практически не имеет). Как и в случае аутоиммунного поражения, при туберкулезном процессе 1-ХНН клинически манифестирует только при разрушении 90% коркового вещества обоих надпочечников. При туберкулезе надпочечников в большинстве случаев у больных имеются следы ранее перенесенного туберкулеза или активный процесс.

4.4. Аденолейкодистрофия

Аденолейкодистрофия (АЛД, болезнь Зиммерлинга-Кройцфельда, меланодермическая лейкодистрофия) – заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, основными проявлениями которого является поражение белого вещества центральной нервной системы и коры надпочечников. Группа лейкодистрофий объединяет наследственные нейродегенеративные заболевания, при которых происходит дезинтеграция миелиновых волокон центральной (ЦНС) и периферической нервной системы. Болезнь обусловлена делецией гена ALD на длинном плече X-хромосомы (Xq28), проявляющейся недостаточностью лигноцероил-КоА-синтетазы. Это, в свою очередь, ведет к нарушению β-окисления насыщенных длинноцепочечных жирных кислот (ДЖК, имеющие 24–32 углеродных атома) в пероксисомах и последующему их накоплению вместе с эфирами холестерина в клетках нервной системы и коркового вещества надпочечников. Предположительная распространенность заболевания составляет 1 на 100.000–150.000 мужчин.

Выделяется, по меньшей мере, 6 клинических фенотипов АЛД, которые варьируют от тяжелой детской церебральной формы до бессимптомного течения. В одной и той же семье, как правило, встречаются различные фенотипы АЛД. *Детская церебральная форма* является фенотипически наиболее тяжелым вариантом течения АЛД. Пациенты практически здоровы до возраста 2–10 лет, когда манифестирует надпочечниковая недостаточность и тяжелая прогрессирующая неврологическая дисфункция. После манифестации симптоматика быстро прогрессирует и заканчивается смертью пациента через 2–4 года. Аналогичным образом, но в более позднем возрасте, протекают *подростковая церебральная* и *взрослая церебральная* формы. Наибольший интерес для эндокринологов представляют следующие 2 формы. При аденомиелонеуропатии (35% случаев АЛД), которая, как правило, манифестирует в 3–4 декаде жизни на фоне прогрессирующей неврологической симптоматики (спастический парапарез ног, нарушение вибрационной чувствительности, нарушение деятельности сфинктеров), у 2/3 пациентов развивается 1-ХНН. И, наконец, в 10–20% случаев АЛД *единственным проявлением заболевания* является 1-ХНН без каких-либо признаков неврологической дисфункции. Более половины *женщин-носителей* мутации гена АЛД имеют те или иные неврологические проявления заболевания, что связано с неравномерной и преимущественной инактивацией X-хромосомы, не имеющей мутантного гена. Основными методами диагностики АЛД является определение уровня ДЖК в плазме, МРТ головного мозга и прямой генетический анализ (рис. 5).

Лабораторным маркером АЛД является повышение уровня ДЖК в биологических жидкостях. В плазме проводится исследование уровня тетаркозаноевой (C24:0), пентакозаноевой (C25:0) и гексакозаноевой (C26:0) кислот, а также отношение их уровня к бегеновой кислоте (C22:0). При подозрении на АЛД обязательным исследованием является МРТ головного мозга. Процесс демиелинизации в головном моз-



Рис. 5. Схема диагностического поиска при АДД [Gartner J., et al., 1998]

ге обычно начинается с валика мозолистого тела, реже с его колена или тела, внутренней капсулы или ствола головного мозга и прогрессирует, чаще всего, на протяжении 1–10 лет. При адреномиелонейропатии МРТ выявляет атрофию спинного мозга без нарушения гематоэнцефалического барьера. Типичной МР-томографической картиной для АДД является поражение с асимметричным распределением, захватывающее мозолистое тело и перивентрикулярное парието-окципитальное белое вещество.

Наиболее точным методом диагностики, который имеет основное значение для выявления гетерозиготных форм АДД у женщин, является прямой генетический анализ. При АДД избыточное накопление ДЖК в тканях и биологических жидкостях отмечается уже внутриутробно. Высокий уровень ДЖК может быть обнаружен в амниотической жидкости и в ворсинах хориона.

Ранее считалось, что 1-ХНН, вызванная АДД, встречается крайне редко. Руководства и учебники по эндокринологии прошедших десятилетий вообще не упоминали об АДД. Причиной этого, вероятно, являлась высокая смертность больных АДД в детском возрасте, а также сложности диагностики АДД, которая проявляется изолированной 1-ХНН. Кроме того, сама этиологическая диагностика 1-ХНН строилась лишь на косвенных данных (наличие или отсутствие легочного туберкулеза). По современным представлениям, АДД выходит из разряда редких причин 1-НН. Это стало очевидным после появления возможности определения в крови больных 1-ХНН уровня ДЖК.

Первичный гипокортицизм, развившийся при АДД, имеет наиболее тяжелый прогноз по сравнению с 1-ХНН другого генеза, что определяется сопутствующей неврологической патологией. Как указывалось, после аутоиммунной деструкции и туберкулеза, АДД в настоящее время считается третьей по частоте причиной первичного гипокортицизма (по средним оценкам 6–10% всех случаев 1-НН).

Чем моложе мужчина на момент манифестации 1-ХНН, тем больше вероятность того, что она связана с АДД. Помимо коры надпочечников при АДД не редко происходит поражение яичек с развитием первичного гипогонадизма. Учитывая сказанное выше, можно выделить группы пациентов, у которых с большей вероятностью можно подозревать в качестве причины надпочечниковой недостаточности АДД:

- Молодые мужчины (возраст манифестации 1-ХНН до 30 лет)
- Мужчины с 1-ХНН, имеющие неврологические нарушения
- Мужчины с 1-ХНН и первичным гипогонадизмом
- Больные 1-ХНН, имеющие в семейном анамнезе случаи ранней детской смерти, родственников (мужчин и женщин) с неврологическими заболеваниями и/или 1-ХНН

Если надпочечниковая недостаточность при АДД была вовремя диагностирована и вовремя была назначена заместительная терапия препаратами кортикостероидов, сам по себе гипокортицизм в клиническом плане отходит на второй план. Критическое значение приобретает прогрессирующий демиелинизирующий процесс с прогрессивным неврологическим дефицитом.

В настоящее время специфическое патогенетическое лечение АДД не разработано. Диета при АДД подразумевает максимальное ограничение пищи, содержащей ДЖК. Относительно более эффективным методом лечения АДД является трансплантация костного мозга. Суть метода основана на предположении о том, что клетки моноцитарно-макрофагальной системы способны колонизироваться в ЦНС, трансформируясь в клетки микроглии. Таким образом, если донорские клетки будут способны метаболизировать ДЖК, трансплантация сможет привести к предотвращению дальнейшей демиелинизации. Считается, что трансплантация целесообразна на стадии ранних проявлениях церебральной дисфункции при наличии подходящего донора, а также у пациентов с адреномиелонейропатией, у половины которых в дальнейшем вероятно вовлечение в процесс спинного мозга. Большинство больных, у которых трансплантация костного мозга оказалась успешной, диагноз АДД был установлен при семейном скрининге или это были пациенты с изолированной 1-ХНН или лишь с начальными проявлениями неврологической дисфункции. Это в очередной раз подчеркивает необходимость ранней диагностики АДД, которая достаточно часто манифестирует надпочечниковой недостаточностью.

4.5. Метастатическое поражение надпочечников

Само по себе поражение надпочечников метастазами опухолей встречается достаточно часто. Метастазы рака молочной железы поражают

надпочечники примерно в 58% случаев, бронхогенного рака легкого – в 36–40%, меланомы – в 33% случаев. Вместе с тем, 1-ХНН при этом развивается очень редко, поскольку, как указывалось, для этого необходимо разрушение 90% коры обоих надпочечников. Наиболее часто опухолью, метастазы которой вызывают развитие клинически выраженного гипокортицизма, является неходжкинская крупноклеточная лимфома, несколько реже причиной заболевания являются метастазы бронхогенного рака легкого.

4.6. Поражение надпочечников при инфекции ВИЧ

Латентно протекающая 1-ХНН выявляется у 8–12% больных ВИЧ-инфекцией. Наиболее часто она развивается в результате поражения ткани надпочечников инфильтративным процессом с последующей ее деструкцией (цитомегаловирусная инфекция, грибковые инфекции, саркома Капоши, лимфома и т.д.). Применение различных медикаментозных препаратов, влияющих на стероидогенез (кетоконазол, рифампин, фенитоин), также может стать причиной 1-ХНН.

4.7. Синдром Уотерхауса-Фридериксена

Редкой, но хорошо известной причиной развития НН, является синдром Уотерхауса-Фридериксена (СУФ), которым в настоящее время можно обозначить острую надпочечниковую недостаточность, развившуюся в результате геморрагического инфаркта надпочечников, в патогенезе которого наиболее важное значение придается синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) на фоне острых септических состояний. Геморрагический инфаркт надпочечников, который развивается при антифосфолипидном синдроме (АФС) и на фоне терапии антикоагулянтами (см. ниже), по патогенезу во многом схож с СУФ, но к последнему не относится. Развитие во всех этих случаях геморрагического инфаркта связано с особенностями ангиоархитектоники надпочечников, каждый из которых получает кровь по 25–30 артериям, имея при этом только одну центральную вену. Тромбоз центральной вены надпочечника ведет к значительному полнокровию и кровоизлиянию.

Наиболее часто причиной развития СУФ является менингококцемия, то есть менингококковый сепсис. Именно с этим связан тот факт, что в подавляющем большинстве случаев, этот синдром развивается у детей. После попадания *Neisseria meningitidis* в системный кровоток, микроб, в отсутствие специфических антител, быстро распространяется по всему организму. В больших количествах менингококк обнаруживается в эндотелиальных клетках и нейтрофилах, инфильтрирующих эндотелий сосудов. Гиперпродукция таких воспалительных медиаторов как простагландины, лейкотриены и фактора активации тромбоцитов оказывает как прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов, так и за счет активации инфильтрирующих эндотелий гранулоцитов, в результате чего происходит генерализованное образование сосудистых тромбов (ДВС-синдром) с формированием геморрагические изменения, ко-

торые обнаруживаются на коже (пурпура) и внутренних органах, в том числе надпочечниках.

Вторым по частоте возбудителем инфекции, которая осложняется сепсисом и СУФ, является *Haemophilus influenzae*. При анализе литературы, выяснилось, что серьезным фактором риска развития сепсиса, осложненного СУФ, является синдром гипоспленизма. Основными причинами гипоспленизма (аспленизма) являются спленэктомия, врожденное отсутствие селезенки, серповидно-клеточная анемия с явлениями аутоспленэктомии, обусловленной повторными инфарктами. Полагают, что тяжесть заболевания обусловлена снижением или отсутствием фильтрующей функции селезенки, направленной на элиминацию покрытых антигенами бактерий, а также снижением продукции ряда антител. Указанное состояние получило название синдрома OPSI (*overwhelming postsplenectomy infection* – синдром постспленэктомической инфекции).

4.8. Антифосфолипидный синдром и другие коагулопатии

Термин антифосфолипидный синдром (АФС) был принят в 1994 году. Он также обозначается как синдром Hughes, в честь английского ревматолога, впервые описавшего его в 1986 году. Первичный гипокортицизм является редким осложнением АФС и развивается, как правило, в результате двустороннего тромбоза надпочечниковых вен. Надпочечниковая недостаточность может быть первым проявлением первичного АФС. Другой редкой причиной развития 1-ХНН, в патогенезе которой основное значение придается ДВС-синдрому с развитием геморрагического инфаркта обоих надпочечников, являются коагулопатии на фоне терапии антикоагулянтами и антиагрегантами.

4.9. Грибковые инфекции

Грибковая инфекция является одной из самых редких причин 1-ХНН. Наиболее часто надпочечники поражаются при таких системных микозах, как кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, реже – при системном кандидозе, бластомикозе, гистоплазмозе, криптококкозе. Нередко 1-ХНН, вызванная грибковым поражением надпочечников, развивается в рамках ВИЧ-ассоциированного комплекса. Паракокцидиомикоз (южно-американский бластомикоз, возбудитель – *Parasoccidiodides brasiliensis*) является наиболее частой грибковой инфекцией, приводящей к развитию 1-ХНН. Это системный микоз, распространенный в странах Латинской Америки. Для него характерно первичное поражение легких с развитием в них гранулем, окружающих участки казеозного некроза или микроабсцессов, а также лимфатических узлов, слизистой оболочки рта и верхних дыхательных путей.

5. Патогенез и клинические проявления надпочечниковой недостаточности

5.1. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

В основе патогенеза 1-ХНН лежит абсолютный дефицит кортикостероидов. Наиболее тяжелые метаболические сдвиги развиваются вследствие дефицита основного минералокортикоида – альдостерона. Этот дефицит приводит к потере натрия и воды через почки и желудочно-кишечный тракт. Результатом этого является обезвоживание организма, гипотония и желудочно-кишечные расстройства. В тяжелых случаях, при развитии выраженной гипонатриемии и гипоосмолярности, происходит нарушение трансмембранного гомеостаза, с последующим развитием клеточной дегидратации. Наиболее тяжелые в этом плане изменения развиваются со стороны центральной нервной системы, которые проявляются прогрессирующей потерей сознания, комой и гибелью больного. Параллельно с потерей натрия и воды, происходит задержка в организме калия. В наиболее явной форме, гиперкалиемия проявляется нарушением работы сердца и гиперкалиемической миокардиодистрофией. Поскольку некоторой минералокортикоидной активностью обладает и кортизол, патогенез перечисленных нарушений отчасти связан и с его дефицитом (см. рис. 6).

Дефицит кортизола – основного адаптогенного гормона человеческого организма – приводит к снижению сопротивляемости к различным эндо- и экзогенным стрессорам, на фоне которых (чаще всего на фоне инфекций) и происходит декомпенсация НН. Принципиальное значение имеет выпадение такой функции кортизола, как его стимуляция глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, а также перmissive эффекты кортизола в отношении тиреоидных гормонов и катехоламинов.

Клиническая картина 1-ХНН, как указывалось, была достаточно полно и красочно описана самим Томасом Аддисоном. В этом плане за последние 150 лет к этому описанию появились лишь незначительные дополнения. Болезнь Аддисона, как правило, манифестирует в возрасте между 20 и 50 годами. В настоящее время, заболевание достоверно чаще встречается у женщин, что связывают с преобладанием 1-ХНН аутоиммунного генеза. Болезнь Аддисона туберкулезной этиологии мужчины и женщины болеют одинаково часто. К *классическим симптомам* 1-ХНН относятся:

1. Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек
2. Похудание
3. Общая слабость, астения депрессия
4. Артериальная гипотензия
5. Диспепсические расстройства (разлитые боли в животе, тошнота, рвота, анорексия, поносы, запоры)
6. Пристрастие к соленой пище
7. Приступы гипогликемии



Рис. 6. Схема патогенеза первичного гипокортицизма

Гиперпигментация кожи и слизистых – наиболее известный и типичный симптом болезни Аддисона, который патогенетически связан с тем, что при 1-ХНН имеется гиперсекреция не только АКТГ, но его предшественника – проопиомеланокортина (ПОМК), из которого помимо АКТГ в избытке образуется меланоцитстимулирующий гормон

Выраженность гиперпигментации соответствует тяжести и давности процесса. В начале темнеют открытые части тела, наиболее подверженные действию солнца: лицо, шея, руки, а также места, которые и в норме более сильно пигментированы: соски, мошонка, наружные половые органы. Большую диагностическую ценность имеет гиперпигментация мест трения и видимых слизистых. Характерна гиперпигментация ладонных линий, которые выделяются на относительно светлом фоне окружающей кожи, потемнение мест трения одеждой, воротником, поясом. Оттенок кожи может варьировать от дымчатого, бронзового (бронзовая болезнь), цвета загара, грязной кожи, вплоть до выраженной диффузной гиперпигментации. Достаточно специфична, но не всегда выражена гиперпигментация слизистой губ, десен, щек, мягкого и твердого неба. Большую диагностическую ценность она приобретает при выраженной национальной или расовой пигментации.

Хотя отсутствие меланодермии (беспигментная форма), особенно при отсутствии других симптомов и характерных лабораторных данных, является достаточно серьезным доводом против диагноза болезни Аддисона, в литературе имеется большое число описаний таких случаев (до 5–8%). При обнаружении у пациента меланодермии, необходим активный поиск других клинических и лабораторных признаков гипокортицизма.

В процессе лечения больных по изменению интенсивности пигментации можно составить грубое представление об адекватности заместительной терапии кортикостероидами: кожа начинает светлеть примерно через неделю от начала лечения и темнеет при декомпенсации. Важно помнить, что меланодермия как отдельно взятый симптом встречается при многих состояниях.

На фоне гиперпигментации у больных часто обнаруживаются беспигментные пятна (**витилиго**). Размер их колеблется от мелких, едва заметных, до крупных с неправильными контурами, ярко выделяющихся на общем темном фоне. Какой-либо излюбленной локализации у витилиго нет. Считается, что появление витилиго характерно исключительно для первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза.

Похудение типичный симптом 1-ХНН; прогрессирующее увеличение веса пациента на протяжении предполагаемого анамнеза практически исключает диагноз. Потеря веса, как правило, значительная - достигает 5–20 кг. *Общая и мышечная слабость* – в начале заболевания может быть выражена умеренно (снижение работоспособности) и достигает значительных степеней при декомпенсации (вплоть до адинамии). Характерным симптомом 1-ХНН является психическая депрессия. Как правило, больные подавлены, вялы, не эмоциональны, раздражительны, у половины из них диагностируются явные депрессивные расстройства.

Кардинальный симптом 1-ХНН – *артериальная гипотензия*. Выраженная систолическая и диастолическая гипертензия, в большинстве случаев, позволяет исключить диагноз. Той или иной выраженности *диспепсические расстройства* имеются практически всегда. Чаще это плохой аппетит и тошнота, периодически возникающие разлитые боли в животе, реже – рвота, расстройство стула. Характерный симптом 1-ХНН, патогенетически связанный с выраженной потерей натрия – *пристрастие к соленой пище*. В ряде случаев мы наблюдали употребление пациентами соли в чистом виде. Тем не менее, многие пациенты этой жалобы вообще не предъявляли. Гипогликемические приступы – редкий симптом 1-ХНН, чаще они возникают при 2-НН, в связи с незначительной выраженностью других симптомов.

Чаще всего болезнь начинает проявляться легкой утомляемостью, астенией. На постепенное потемнение кожных покровов сами больные внимания, как правило, не обращают, жалуются на головные боли, плохой аппетит, теряют в весе. Типичная клиническая картина формируется постепенно, но чаще на каком-то этапе происходит резкая декомпенсация. В 25% случаев 1-ХНН диагностируется, когда пациент находится в критическом или коматозном состоянии. Факторами декомпенсации чаще всего оказываются простудные и любые другие инфекционные заболевания, экстракция зуба, тяжелый стресс, беременность. При другом более редком варианте до воздействия любого из перечисленных факторов больные считают себя практически здоровыми, заболевают остро, симптоматика галопирует и напоминает острую надпочечниковую недостаточность, только растянута на несколько месяцев.

Важно отметить, что ни один из отдельно взятых перечисленных симптомов 1-ХНН не является специфичным для этого заболевания. Значение имеет лишь сочетание этих симптомов.

В клинической картине у больных с АПС-2, как правило, превалируют проявления 1-ХНН. Гиперпигментация при этом может быть выражена слабо, особенно при сочетании 1-ХНН и гипотиреоза. Типичной ошибкой является интерпретация умеренного повышения уровня ТТГ в фазе декомпенсации 1-ХНН как проявления первичного гипотиреоза. Такое повышение уровня ТТГ связывается с выпадением слабого ингибирующего воздействия кортизола на секрецию ТТГ аденогипофизом. Тест необходимо повторить после достижения компенсации 1-ХНН, дополнив его исследованием уровня антитиреоидных антител и УЗИ щитовидной железы. Типичными признаками развития 1-ХНН на фоне сахарного диабета 1 типа является снижение необходимой для пациента дозы инсулина и склонность к гипогликемиям, сочетающиеся, не смотря на, казалось бы, более легкое течение диабета, с похудением, диспепсическими расстройствами, гипотонией (см. табл.3).

5.2. Современный патоморфоз первичного гипокортицизма

За последние десятилетия появились новые данные о клинической картине 1-ХНН и патологических изменениях систем и органов при этом заболевании. Во многом это связано с увеличением продолжительнос-

Клинические симптомы и лабораторные сдвиги на момент манифестации хронической надпочечниковой недостаточности
 (Объединенные данные Thorn G. W., 1951; Jarvis J.L., et al, 1954; Dunlop D., 1963; Irvine W.J., Barnes E. W., 1972; Nerup J., 1974; Burke C. W., 1985; цитировано по Orth D.N., Kovacs W.J., 1998)

Симптомы и лабораторные сдвиги	Частота выявления (%)
Жалобы	
Слабость, утомляемость	100
Анорексия	100
Гастроинтестинальная симптоматика	92
Тошнота	86
Рвота	75
Запоры	33
Боли в животе	31
Диарея	16
Пристрастие к соленому	16
Постуральное головокружение	12
Боли в мышцах и суставах	6–13
Симптомы	
Похудание	100
Гиперпигментация	94
Артериальная гипотензия (систолическое АД < 110 ммHg)	88–94
Витилиго	10–20
Кальцинаты в ушных раковинах	5
Лабораторные данные	
Электролитные нарушения	92
Гипонатриемия	88
Гиперкалиемия	64
Гиперкальциемия	6
Азотемия	55
Анемия	40
Эозинофилия	17

ти жизни больных благодаря возможностям современной заместительной терапии.

Наиболее важным патоморфозом 1-ХНН в настоящее время следует признать увеличение распространенности 1-ХНН в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов. Другим важным фактором, который может существенным образом дополнить клиническую картину 1-ХНН является открытие роли аденолейкодистрофии в этиологической структуре заболевания.

Еще одна важная особенность современной клинической картины 1-ХНН, состоит в том, что сегодняшние пациенты с 1-ХНН на протяжении многих десятилетий получают заместительную терапию 1-ХНН, ко-

торая с одной стороны – жизненно необходима, а с другой – может иметь характерные для нее отдаленные последствия, наиболее серьезным из которых является *синдром остеопении*.

На фоне длительной заместительной терапии кортикостероидами пациенты не редко доживают до «возрастной» артериальной гипертензии, которая может потребовать изменения схемы заместительной терапии или даже специальной медикаментозной коррекции.

5.3. Особенности клинической картины вторичного гипокортицизма

Важнейшим патогенетическим отличием 2-НН является отсутствие при ней дефицита альдостерона. Дефицит АКТГ, в данном случае, приводит к недостаточности кортизола и андрогенов, но не затрагивает практически независимую от аденогипофизарных влияний продукцию альдостерона, секреция которого регулируется системой ренин-ангиотензин-натрий-калий. В этой связи, симптоматика 2-НН будет достаточно бедной. Не будут выражены такие симптомы, как артериальная гипотензия, диспепсические расстройства, пристрастие к соленой пище. Принципиальным клиническим отличием 2-НН является отсутствие гиперпигментации кожи и слизистых. На первый план в клинической картине 2-НН выступают *общая слабость, похудание, реже гипогликемические эпизоды*. Облегчает диагностику наличие анамнестический или клинических данных о гипофизарной патологии, операциях на гипофизе, длительном приеме кортикостероидов.

5.4. Острый гипокортицизм

Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) -ургентный клинический синдром, обусловленный внезапным и/или значительным снижением функциональных резервов коры надпочечников. Наиболее частыми причинами ОНН являются:

1. Декомпенсация различных форм ХНН
2. Синдром отмены глюкокортикоидов
3. *Первично-острая (острейшая) надпочечниковая недостаточность:*
 - а) Двустороннее кровоизлияние в надпочечники
 - б) Адrenalэктомия
4. Острая гипофизарная недостаточность
5. Декомпенсация врожденной дисфункции коры надпочечников

Наиболее частой причиной острого гипокортицизма является декомпенсация или острая манифестация хронических форм 1-НН, этиология которой разобрана выше. Таким образом, практически всегда будет определяться выраженная симптоматика, характерная для 1-ХНН. Реже речь идет о геморрагическом инфаркте надпочечников, в основе патогенеза которого лежит ДВС-синдром при септических состояниях (синдром Уотерхауса-Фридериксена) и различных коагулопатиях. В связи с широким клиническим использованием глюкокортикоидов достаточно часто острая надпочечниковая недостаточность развивается в рамках тяжелого синдрома отмены. По патогенезу острая надпочечниковая недостаточность

при синдроме отмены ГК близка к острой гипопизарной недостаточности. В первом случае адекватный стрессорному фактору выброс АКТГ не происходит вследствие длительного медикаментозного подавления его секреции, во втором – в результате органического поражения гипофиза.

Ведущим проявлением любой формы ОНН является критическая *циркуляторная недостаточность* вследствие действия на организм всевозможных стрессорных факторов на фоне отсутствия адаптивных эффектов кортикостероидов. В случае предсуществующей 1-ХНН, когда уже залущены ее патогенетические звенья, этот фактор может быть весьма незначительным – респираторная инфекция в условиях сохранения лишь минимальной поддерживающей дозы кортикостероидов. При ОНН описано достаточно много различных вариантов нарушений гемодинамики, в частности как гиповолемический (снижение преднагрузки и сократительной активности миокарда в сочетании с повышением системной венозной резистентности), так и гипердинамический шок (высокий сердечный выброс и снижение периферической сосудистой резистентности), который аналогичен септическому шоку.

Выделяют три основные клинические формы ОНН.

1. *Сердечно-сосудистая*. В данном случае, доминируют явления коллапса и острой сердечно-сосудистой недостаточности.

2. *Гастроинтестинальная*. Доминируют диспепсические симптомы: выраженная рвота, понос. Эту форму необходимо дифференцировать с пищевыми токсикоинфекциями.

3. *Церебральная форма* (менинго-энцефалитическая). Пациенты в прострации, нередко делириозном состоянии, выражена неврологическая симптоматика.

Как правило, имеет место сочетание всех трех групп симптомов той или иной выраженности. Диагноз острой НН, как правило, базируется преимущественно на данных клинической картины; определенное значение отводится выявлению характерного нарушения уровня электролитов с помощью экспресс методов. По течению острую надпочечниковую недостаточность целесообразно подразделить на две формы:

1. Первично-острая (острейшая) надпочечниковая недостаточность

2. Декомпенсация хронической надпочечниковой недостаточности В первом случае клиническая картина разворачивается достаточно внезапно, иногда без каких-либо продромальных явлений, позволяющих заподозрить надпочечниковую недостаточность. Такая ситуация характерна для двустороннего кровоизлияния в надпочечники различного генеза, реже для тяжелого синдрома отмены глюкокортикоидов и при отсутствии каких-либо анамнестических данных часто может расцениваться как острая циркуляторная недостаточность (сосудистый коллапс). Значительно реже так манифестирует болезнь Аддисона (молниеносная форма), исключительно редко центральные формы надпочечниковой недостаточности.

ОНН, явившаяся результатом декомпенсации 1-ХНН чаще развивается медленно, в течение нескольких дней, недель. За это время поми-

мо сердечно-сосудистой успеваает развиться характерная желудочно-кишечная и нервно-психическая симптоматика, что значительно облегчает диагностику. Так для болезни Аддисона характерно постепенное, на протяжении недели, а то и более усиление пигментации кожных покровов, усиление общей слабости, потеря аппетита, тошнота, учащающаяся рвота, боли в животе, постепенно развивается адинамия, выраженная депрессия, прострация и больной впадает в кому при явлениях нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. Лихорадка нехарактерна – встречается только при сопутствующей инфекции или при выраженном обезвоживании.

6. Диагностика надпочечниковой недостаточности

Как указывалось в определении, 1-ХНН является *клиническим синдромом*, развивающимся при деструктивных процессах в коре надпочечников различной этиологии. Диагностический поиск при 1-ХНН включает следующие этапы:

1. Клиническая диагностика (на основании данных клинической картины высказывается предположение о наличии 1-ХНН);
2. Лабораторное подтверждение синдрома гипокортицизма (на этом этапе, при помощи гормональных исследований, объем которых определяется конкретной клинической ситуацией, необходимо доказать или отвергнуть наличие дефицита кортикостероидов);
3. Этиологическая диагностика, которая подразумевает выяснение причины, приведшей к деструкции коры надпочечника.

Отхождение от указанного алгоритма не редко приводит к диагностическим ошибкам или проведению большого числа необоснованных исследований.

6.1. Неспецифические лабораторные сдвиги

Для 1-ХНН характерны гиперкалиемия и, реже, гипонатриемия. Кроме того, часто отмечаются нормохромная или гипохромная анемия, умеренная лейкопения, относительный лимфоцитоз и эозинофилия. Эти данные имеют ограниченное значение в клинической практике.

6.2. Гормональные исследования

Тестом первого уровня в диагностике надпочечниковой недостаточности является определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой. **Такие исследования как определение экскреции 17-оксикортикостероидов (17-ОКС), 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) и 17-кетостероидов (17-КС) считаются устаревшими, малоинформативными и не должны использоваться ни для диагностики НН, ни в клинической медицине в целом.**

Определение уровня кортизола крови имеет ограниченное диагностическое значение, поскольку у многих больных НН он не редко оказывается на нижней границе нормы. Тем не менее, значение может иметь выраженное снижение этого показателя – утренний уровень кортизола менее 80 нмоль/л, при соответствующих данных клинической картины, в подав-

ляющем большинстве случаев свидетельствует о НН. При развернутой клинической картине первичного гипокортицизма обнаружение значительного снижения суточной экскреции свободного кортизола с мочой позволяет подтвердить диагноз и приступать к лечению (рис. 7).

При стертой клинической картине 1-ХНН, а также при пограничных или сомнительных результатах определения экскреции кортизола, пациентам показано проведение теста с 1-24-АКТГ (первые 24 аминокислоты 39-аминокислотной молекулы АКТГ). Проведение теста с 1-14-АКТГ целесообразно в любой ситуации, когда врач не имеет опыта работы с больными 1-ХНН или у пациента отсутствует хотя бы один из таких симптомов, как выраженная меланодермия, похудание, артериальная гипотерзия и диспепсия.

1-24-АКТГ выпускается в виде препаратов синактен, синкорпин, кортрозин. Стимуляционный тест с исследованием уровня кортизола плазмы через 30 и 60 минут после внутривенного введения 250 мкг (25 Ед) 1-24-АКТГ на 5 мл физиологического раствора – классическое исследование в диагностике **первичного** гипокортицизма. Повышение уровня кортизола более 500–550 нмоль/л надежно исключает 1-ХНН. По современным представлениям, все другие модификации теста с 1-24-АКТГ имеют значительно меньшую ценность.

Ранее значение придавалось как пиковому уровню кортизола после введения 1-24-АКТГ, так и его относительному приросту от исходного. Как было показано в дальнейшем, относительный прирост уровня кортизола плазмы (то есть в процентах от базального), показатель не вполне надежный. В связи с тем, что относительный прирост кортизола об-

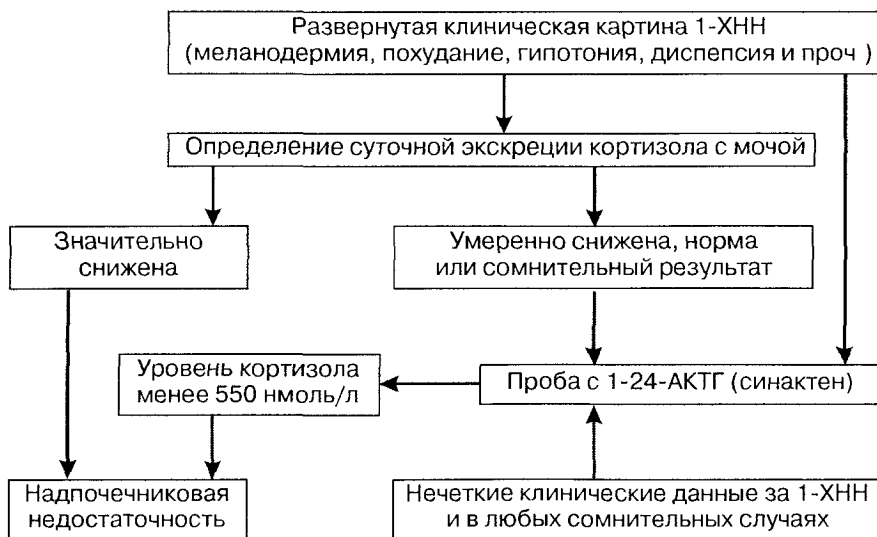


Рис. 7. Схема лабораторной диагностики 1-ХНН

ратно пропорционален его базальному уровню, утром, когда уровни эндогенного АКТГ и кортизола максимальны, этот прирост может быть небольшим.

Короткий тест с 1-24-АКТГ прост, требует всего нескольких часов, его удобно проводить амбулаторно и интерпретация его результатов проста, практически однозначна и имеет хорошие литературные подтверждения.

В настоящее время практические врачи очень часто сталкиваются с ситуацией недоступности препаратов 1-24-АКТГ для внутривенного введения. В их распоряжении чаще оказываются депо-формы препарата («Синактен-депо»), содержащие 250–1000 мкг 1-24-АКТГ в 1 ампуле. Из этой ситуации может быть предложен следующий достаточно простой выход.

250 или даже 1000 мкг 1-24-АКТГ – это супрафизиологическая доза препарата, тогда как для максимальной стимуляции надпочечников было бы достаточно в сотни раз меньшей дозы (1 мкг). По современным представлениям этот факт не имеет значения, если речь идет о диагностике 1-ХНН. Другими словами, если ввести 250 мкг (и даже 1 мг) «Синактена-депо» внутримышечно, можно быть уверенным что через 8–12 часов и дольше, независимо от возможных индивидуальных колебаний кинетики препарата, кора надпочечников будет находиться под воздействием очень высокой дозы АКТГ и при отсутствии 1-НН уровень кортизола повысится выше принятого порога в 550 нмоль/л. То есть при отсутствии препаратов 1-24-АКТГ для внутривенного введения, короткий синактеновый тест можно модифицировать следующим образом. В 8–9 часов утра 1-го дня пациенту исследуется уровень кортизола крови (в принципе, это исследование не обязательно, поскольку, как указывалось, важен не относительный прирост, а пиковый уровень кортизола); в 21–22 часа пациенту глубоко внутримышечно вводится ампула «Синактен-депо» (250–1000 мкг препарата). На 2-ой день в 8–9 часов утра исследуется уровень кортизола плазмы и если он превышает 500–550 нмоль/л, 1-ХНН может быть исключена. Указанная модификация теста должна рассматриваться лишь как практический выход из положения, в котором отсутствует 1-24-АКТГ для внутривенного введения, поскольку приведенный протокол теста не является общепринятым. По собственному опыту, такой вариант теста значительно более информативен и прост для интерпретации, чем его аналоги с определением уровня экскреции свободного кортизола, не говоря уже о метаболитах кортикостероидов. **Подчеркнем, что эти представления нельзя экстраполировать на диагностику 2-НН и использовать для диагностики 2-НН стандартный высокодозированный тесте 1-24-АКТГ, в том числе и в предложенной модификации.** В ситуации недоступности любых препаратов АКТГ, даже для диагностики 1-ХНН, тест с 1-24-АКТГ может быть заменен тестом с инсулиновой гипогликемией (ТИГ) в сочетании с определением базального уровня АКТГ.

Следует отметить, что нередко возникают ситуации, когда кортикостероиды были назначены пациенту до того, как диагноз 1-ХНН был подтвержден в стимуляционных тестах. В этой ситуации, для объективного подтверждения диагноза, пациента целесообразно на несколько дней пе-

ревести на терапию небольшими дозами (0,25 – 0,5 мг/сут) дексаметазона (исключается перекрестное реагирование с эндогенным кортизолом), а затем провести стандартный высокодозированный тест с 250 мкг 1-24-АКТГ через 24 часа после отмены препарата и интерпретировать результаты теста в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

В клинической практике чрезвычайно редко возникает необходимость дифференцировать 1-НН и 2-НН с помощью лабораторных методов. Для этого может быть использовано определение уровня АКТГ, который будет повышен при 1-НН (более 100 пг/мл) и снижен при 2-НН. Следует отметить, что определение уровня АКТГ собственно для диагностики НН, самостоятельного значения не имеет, а может использоваться **лишь для дифференциальной диагностики 1-НН и 2-НН.**

Кроме того, для 1-ХНН будет характерно повышение активности ренина плазмы (или повышение уровня ренина), что связано с развивающимся при 1-НН дефицитом альдостерона, который не наблюдается при 2-НН.

Подходы к лабораторной диагностике вторичного гипокортицизма несколько отличаются. «Золотым стандартом» диагностики 2-НН является тест с инсулиновой гипогликемией. В *гесте с инсулиновой гипогликемией* инсулин короткого действия вводится внутривенно в дозе 0,1–0,15 Ед/кг. Для достижения гипогликемии может потребоваться и большая доза инсулина. Тест будет иметь диагностическое значение, если у пациента происходит снижение уровня гликемии менее 2,2 ммоль/л и развивается гипогликемическая симптоматика. Если на этом фоне уровень кортизола крови превысит 550 нмоль/л, можно говорить об отсутствии НН. Тест противопоказан пациентам с тяжелой сердечной и другой патологией, аритмиями, эпилепсией.

6.3. Этиологическая диагностика 1-ХНН

Этиологическая диагностика подразумевает выяснение причины 1-ХНН и должна следовать за верификацией самого факта наличия 1-ХНН при помощи гормонального исследования, которое обсуждалось выше. Хотелось бы заметить, что за последние десятилетия этиологическая диагностика 1-ХНН существенно шагнула вперед. На протяжении многих лет в клинической практике существовало правило, что при отсутствии признаков туберкулезного процесса, выявленных доступными инструментальными и лабораторными методами (рентгенография, посев мокроты и мочи на микобактерии туберкулеза) устанавливалась аутоиммунная этиология 1-ХНН. Еще более к этому склоняло обнаружение у больного сопутствующей аутоиммунной патологии. Возможно, с чисто практических клинических позиций это было оправдано, поскольку мало отражалось на заместительной терапии и прогнозе заболевания. Однако такой подход не отвечает современным требованиям и возможностям этиологической диагностики. Известно, что диагностическая ценность рентгенологического исследования в диагностике органного туберкулеза не абсолютна. Другими словами, 1-ХНН может иметь туберкулезный генез и без видимого легочного поражения. Сейчас более справедливо обратное утверждение – обнаружение старого кальцифи-

ката или первичного комплекса не может достоверно свидетельствовать о ТОМ, что ХН не является результатом аутоиммунного поражения надпочечников или адренолейкодистрофии. Нам неоднократно встречались случаи сочетания 1-ХНН с аутоиммунным тиреоидитом при одновременном наличии старых туберкулезных очагов. В литературе также описаны случаи активного туберкулезного процесса в легких и 1-ХНН, вызванной их атрофией, метастатическим поражением, а также развитие АПС-2 у больных, имеющих в анамнезе туберкулез различной локализации.

Современная этиологическая диагностика 1-ХНН, в большинстве случаев, подразумевает дифференциальный диагноз туберкулеза, адренолейкодистрофии и аутоиммунной деструкции коры надпочечников, алгоритмы которого мы приводим далее.

6.3.1. Лабораторные методы

В этиологической диагностике 1-ХНН основное место отводится именно данным лабораторных исследований. Как указывалось, лабораторным маркером 1-ХНН аутоиммунного генеза по современным представлениям являются антитела к ферменту надпочечникового стероидогенеза P450c21, а маркером адренолейкодистрофии – длинноцепочечные жирные кислоты (ДЖК). S. Laureti и соавторами (1998), на основании обобщенного анализа большого числа случаев 1-ХНН по собственным и литературным данным, был разработан диагностический алгоритм, вполне приемлемый для клинической практики (см. рис. 8).

Комбинация определения антител к P450c21 и уровня ДЖК позволяет установить этиологию 1-ХНН примерно в 97% случаев. Учитывая, что

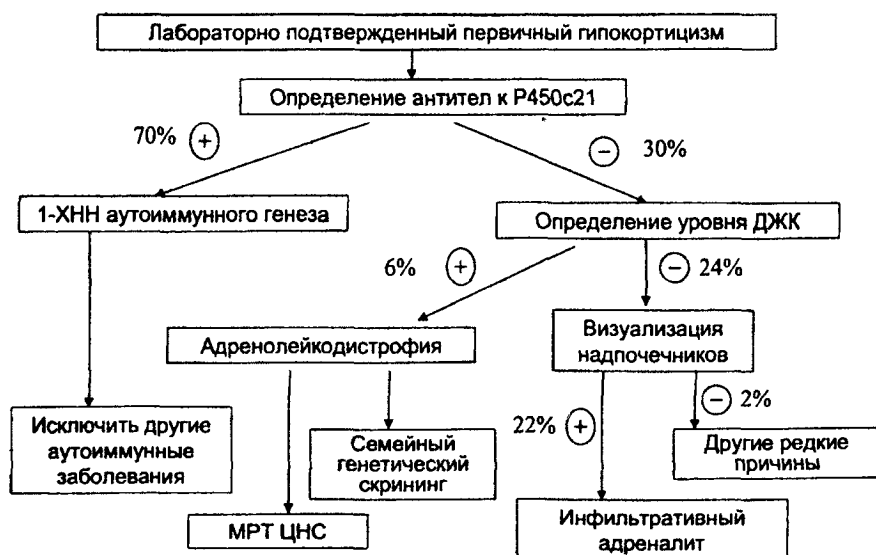


Рис. 8. Схема этиологической диагностики 1-ХНН [S. Laureti et al, 1998]

наиболее часто встречается 1-ХНН аутоиммунной этиологии, начинать рекомендуется именно с определения антител к P450c21. Это достаточно простое и относительно недорогое исследование (один тест стоит около 10\$ США), выполнение которого осуществимо в любой иммунологической или гормональной лаборатории. В настоящее время начинает появляться все больше коммерческих наборов для определения антител к P450c21. Если у пациента обнаружены антитела к P450c21, необходимости проводить определение ДЖК и КТ (или МРТ) надпочечников нет. С другой стороны, при обнаружении антител к P450c21, у пациента необходимо исключить наличие других аутоиммунных эндокринопатий, в первую очередь заболеваний щитовидной железы.

При отсутствии у пациента циркулирующих антител к P450c21 необходимо определение уровня ДЖК для исключения у больного АДД. При обнаружении высокого уровня ДЖК у больного с 1-ХНН следующим этапом является проведение МРТ головного и спинного мозга для уточнения конкретной клинической формы АДД. Параллельно необходимо проведение генетического обследования родственников пациента, в том числе и женщин, которые могут быть гетерозиготными носителями гена АДД. При беременности у них может быть проведена пренатальная диагностика. При семейном генетическом скрининге могут быть выявлены пациенты, в первую очередь дети, у которых отсутствуют как неврологические, так и эндокринные нарушения и у которых для предотвращения развития неврологической дисфункции перспективно проведение трансплантации костного мозга.

Если у пациента с 1-ХНН отсутствуют как антитела к P450c21, так и повышение уровня ДЖК, ему показана КТ или МРТ надпочечников с целью диагностики опухолевого поражения, туберкулеза, кровоизлияния и других редких причин 1-ХНН.

6.3.2. Инструментальные методы

Традиционно как в этиологической диагностике 1-ХНН, так и диагностике НН в целом, визуализационным методам (рентгеновское исследование, компьютерная томография) отводилась небольшая роль. Как это следует из схемы на рисунке 8, в последние десятилетия позиция в этом плане несколько изменилась. Схема демонстрирует тот факт, что визуализационные методики целесообразны (как, в общем-то, почти всегда в клинической эндокринологии) лишь на заключительных этапах диагностического поиска и то, если этиологический диагноз не был подтвержден такими плазменными маркерами как антитела к P450c21 и ДЖК. В соответствии с той же схемой – конкретной целью проведения КТ или МРТ у пациентов с установленным диагнозом 1-ХНН является диагностика туберкулезного и опухолевого поражения надпочечников, а также адренолейкодистрофии. Поскольку изменения, выявляемые при МРТ головного мозга при АДД были описаны выше, остановимся на обсуждении роли визуализационных методик в диагностике туберкулезного и опухолевого поражения надпочечников.

Кальцификация надпочечников, определяемая обычным рентгенологическим методом, достаточно часто говорит о туберкулезной этиологии болезни Аддисона. Однако техника данного исследования достаточно трудна (пневморетроперитонеум), и полученные результаты могут быть интерпретированы ошибочно ввиду частой кальцификации реберных хрящей, тень которых накладывается на надпочечники, а также в связи со встречающимися иногда кальцифицированными лимфатическими узлами в области надпочечников. Для подтверждения туберкулезного генеза заболевания обязательно проводится рентгенологическое исследование грудной клетки. Такие лабораторные методы, как туберкулиновые пробы, полимеразная цепная реакция, а также посев мочи, мокроты на обнаружение микобактерии туберкулеза, в ряде случаев помогают подтвердить диагноз туберкулезной болезни Аддисона.

Данные о высокой чувствительности КТ надпочечников в диагностике туберкулеза были получены многими исследователями. У большинства больных при впервые выявленном гипокортицизме туберкулезной этиологии надпочечники увеличены в размерах. На более поздних стадиях заболевания они подвергаются атрофии, часто в них выявляются участки некроза и кальцификации. При поражении надпочечников туберкулезным процессом, приводящим к развитию 1-НН, надпочечники могут увеличиваться в размерах в 2–3 раза. Так, описан больной, у которого размеры правого и левого надпочечников на КТ были равны соответственно 60×25 и 33×20 мм. У одного из наших пациентов, размер правого надпочечника по данным КТ достигал 52×38 см, а левого 23×35 см.

При значительном увеличении надпочечников, когда, на основании других инструментальных и лабораторных данных диагноз туберкулеза представляется сомнительным, дифференциальной диагностике (метастазы, грибковые инфекции и др.) может помочь тонкоигольная аспирационная биопсия. При микроскопическом исследовании биопсийного материала при туберкулезе, выявляются участки казеозного некроза, окруженные скоплениями эндотелиальных и гигантских клеток, фибробластов и лимфоцитов. В большом количестве определяются кислотоустойчивые палочки *M. tuberculosis*.

7. Заместительная терапия надпочечниковой недостаточности

7.1. Заместительная терапия при остром гипокортицизме

Лечение острой надпочечниковой недостаточности базируется на следующих основных принципах:

1. Массированная заместительная терапия кортикостероидами
2. Регидратация и коррекция электролитных расстройств
3. Лечение заболевания, вызвавшего декомпенсацию (манифестацию) процесса и симптоматическая терапия

Может быть предложен следующий алгоритм лечения ОНН:

12345 11

1. Не ожидая результатов лабораторных исследований (по возможности предварительный забор крови для определения уровне кортизола, АКГГ, калия, рутинный гематологический и биохимический анализ), как можно раньше, начинается внутривенное введение 2–3 литров физиологического раствора (со скоростью 500 мл в час; при коллаптоидном состоянии – струйно), возможно в сочетании с 5–10% раствором глюкозы. За первые сутки вводится минимум 4 литра жидкости. Введение калийсодержащих и гипотонических растворов, а также диуретиков противопоказано.
2. 100 мг гидрокортизона внутривенно сразу, затем – каждые 4–6 часов на протяжении первых суток. Как альтернатива (на время доставки в клинику) – 4 мг дексаметазона внутривенно (или эквивалентная доза преднизолона – 40 мг), с последующим переходом на терапию гидрокортизоном. Параллельно – симптоматическая терапия – чаще всего, антибиотикотерапия вызвавших декомпенсацию заболевания инфекционных процессов.
3. На вторые-третьи сутки, при положительной динамике, доза гидрокортизона уменьшается до 150–200 мг/сут (при стабильной гемодинамике вводится внутримышечно). В назначении минералокортикоидов (кортинефф) нет необходимости, пока суточная доза гидрокортизона не будет снижена менее 100 мг/сут.

При умеренно выраженной декомпенсации 1-ХНН, а также при впервые выявленном заболевании, терапию, как правило, начинают с внутримышечного введения 100–150 мг гидрокортизона в сутки (например, утром 75 мг, в обеденное время – 50 мг и ранним вечером еще 25 мг). Через несколько дней дозу препарата снижают и переходят на поддерживающую заместительную терапию таблетированными кортикостероидами. Следует отметить, что выраженный положительный эффект от терапии кортикостероидами, имеет важное диагностическое значение. При наличии 1-ХНН пациенты буквально на первые сутки отмечают заметное улучшение самочувствия.

Препаратом выбора лечения ОНН и декомпенсации ХНН является **гидрокортизон**, в больших дозах обеспечивающий как глюко-, так и минералокортикоидные эффекты. Гидрокортизона гемисукцинат можно вводить как внутримышечно, так и внутривенно. Суспензия гидрокортизона ацетата вводится только внутримышечно и действует несколько более длительно, чем гемисукцинат при аналогичном введении.

При отсутствии положительной динамики на протяжении первых часов внутривенное введение гидрокортизона сочетается с внутримышечным. Приведенные дозы достаточно условны. При отсутствии положительной динамики суточная доза гидрокортизона может достигать до 800–1000 мг. Тем не менее, следует учесть, что приведенных в схеме доз гидрокортизона в подавляющем большинстве случаев с избытком хватает и отсутствие положительной динамики на фоне их введения может свидетельствовать о том, что указанная симптоматика не связана с ОНН или ОНН сочетается с каким-то другим заболеванием, которое имеет большее клиническое значение.

Как указывалось, одной из самых частых причин декомпенсации ХНН являются инфекционные заболевания. При наличии лихорадки (за исключением выраженного обезвоживания) антибиотики необходимо назначать даже при отсутствии явного очага инфекции.

Профилактика ОНН у больных с 1-ХНН подразумевает увеличение дозы кортикостероидов при возникновении сопутствующих заболеваний. Этот вопрос, как показывает практика, весьма актуален не только для эндокринологов, но и для врачей других специальностей, в первую очередь хирургов, акушеров-гинекологов и анестезиологов.

В случае возникновения сопутствующих легких простудных заболеваний, не сопровождающихся высокой лихорадкой или аналогичных по тяжести состояний, достаточно увеличения дозы принимаемых пациентом глюкокортикоидов в 2 – 3 раза. Например, если пациент получал 7,5 мг преднизолона (1 таблетка утром, 1/2 таблетки после обеда) – доза увеличивается до 15 мг (2 таблетки утром, 1 таблетка после обеда). При малых и кратковременных вмешательствах, например, при необходимости провести гастроскопию, экстракцию зуба и т.д., как правило, достаточно однократного внутримышечного введения 50 мг суспензии гидрокортизона за 15 – 30 минут до манипуляции. При тяжелых заболеваниях, например при гриппе, необходим переход на инъекции гидрокортизона. Как правило, достаточно введения 150 – 200 мг гидрокортизона в сутки, лучше внутримышечно. Например, утром вводится 75 мг суспензии гидрокортизона, в обед – 50 мг гидрокортизона, ближе к вечеру – 25 мг гидрокортизона.

При больших оперативных вмешательствах перед операцией вводится 100 мг гидрокортизона внутримышечно. Во время операции внутривенно переливается еще 200 – 300 мг гидрокортизона гемисукцината в зависимости от длительности вмешательства. После операции пациент переводится на схему, описанную выше для тяжелых заболеваний. Следует заметить, что при быстрой стабилизации состояния пациента, что, как правило, бывает при плановых операциях, нет необходимости в долгой терапии большими дозами гидрокортизона, а нужно по возможности быстрее переходить на таблетированные препараты, пусть в несколько большей дозе, чем они принимались до операции. Передозировка глюкокортикоидами в послеоперационном периоде опасна в плане ухудшения заживления операционной раны и развития в связи с этим осложнений. При родоразрешении, как *per vias naturalis*, так и при оперативном, принята аналогичная тактика заместительной терапии.

Наиболее важным мероприятием профилактики ОНН является обучение больных ХНН. Больные должны четко понимать, что из себя представляют симптомы декомпенсации ХНН. Они должны иметь общее представление о роли кортикостероидов в организме и знать о тех ситуациях, когда потребность в этих гормонах значительно возрастает. В этом плане больные должны знать, что при стрессорных ситуациях, в первую очередь, необходимо увеличение дозы глюкокортикоидов, а не минералокортикоидов. Все больные 1-ХНН должны быть обеспечены гидрокортизоном и, желательнее синтетическими глюкокортикоидами для инъекций (предни-

золон или дексаметазон), а также шприцами, которые должны храниться дома и братья с собой в командировки и отпуск.

7.2. Заместительная терапия хронического гипокортицизма

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 минералокортикоидами подразумевает использование только одного препарата – 9 α -фторкортизола (**кортинефф**);
- 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 - артериальное давление).

Таблица 4

Препараты кортикостероидов

Препарат	Стандартная таблетированная форма (мг) (Эквивалентная доза по ГК активности)	Сравнительная активность			Фармакокинетика	
		Глюко- кортикоидная	Минерал- кортикоидная	АКТГ- подавляющая	T 1/2 в плазме (часы)	T 1/2 биоэффекта (часы)
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
Метил- преднизолон	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
Кортинефф	0,1	15	150	-	3,5	18–36

Заместительная терапия 1-ХНН подразумевает обязательное комбинированное назначение препаратов глюко- и минералокортикоидов. **Типичной ошибкой является лечение болезни Аддисона с помощью монотерапии глюкокортикоидами.** При 2-НН дефицит минералокортикоидов отсутствует и в назначении минералокортикоидов (кортинефф), за исключением случаев, когда у пациента имеется выраженная артериальная гипотензия, необходимости, как правило, нет.

7.2.1. Заместительная терапия минералокортикоидами

Современная заместительная терапия 1-ХНН минералокортикоидами подразумевает использование только одного препарата – 9 α -фторкортизола (**кортинефф**). Препарат дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА) обладает недостаточной минералокортикоидной активностью,

инактивируется при первом прохождении через печень; в настоящее время не используется и снят с производства.

Кортинефф назначается один раз в сутки в дозе 0,05–0,1 мг (максимально 0,2 мг), как правило, ежедневно утром. В клинической практике рекомендуется использование следующих критериев адекватности терапии кортинеффом:

- нормальные уровни калия и натрия плазмы;
- нормальный или умеренно повышенный уровень активности ренина плазмы;
- нормальное (комфортное) артериальное давление;
- отсутствие отечности, задержки жидкости (признаки передозировки препарата).

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

7.2.2. Заместительная терапия глюкокортикоидами

Как уже указывалось, разработка принципов заместительной терапии ГК представляет большие трудности по сравнению с уже описанной терапией МК. Это подтверждается тем, что:

- 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. Можно выделить несколько схем заместительной терапии глюкокортикоидами.

1. С использованием препаратов короткого действия:

А. Двухразовый режим: гидрокортизон – 20 мг утром и 10 мг после обеда (или кортизон-ацетат 25 мг и 12,5 мг соответственно);

Б. Трехразовый режим: гидрокортизон – утром 15–20 мг, после обеда 5–10 мг, вечером 5 мг (или кортизон-ацетат 25 мг, 12,5 мг, 6,25 мг соответственно).

!!!

2. С использованием препаратов средней продолжительности действия:

Преднизолон – 5 мг утром и 2,5 мг после обеда

3. С использованием препаратов длительного действия:

Дексаметазон – 0,5 мг в день однократно (поздно на ночь или утром)

4. Всевозможные комбинации перечисленных глюкокортикоидов

Обязательным компонентом всех приведенных схем заместительной терапии является кортинефф в дозе 0,05–0,1 мг (максимально 0,2 мг)

Наиболее используемым в мире глюкокортикоидным препаратом для заместительной терапии 1-ХНН является таблетированный гидрокортизон, после него следует значительно реже использующийся кортизон-ацетат. В России из таблетированных препаратов гидрокортизона недавно был зарегистрирован и стал использоваться «Кортеф». Отрицательным свойством синтетических препаратов является их относительно узкий терапевтический диапазон. С особой осторожностью следует назначать препараты длительного действия (дексаметазон), при использовании которых высока частота развития передозировки. Препаратом выбора у детей и подростков является именно гидрокортизон, поскольку на фоне терапии синтетическими препаратами в ряде исследований была выявлена задержка роста детей с НН. В этой связи при использовании синтетических глюкокортикоидов можно предполагать большую частоту развития синдрома остеопении, чем при терапии гидрокортизоном.

С другой стороны, при терапии гидрокортизоном и кортизоном-ацетатом определенные сложности создает относительно короткий период действия препаратов. При классическом двухразовом приеме указанных препаратов достаточно типичны жалобы пациентов на слабость в вечерние часы и рано утром до приема гидрокортизона. В связи с этим часть пациентов предпочитают принимать преднизолон, обладающий более длительным действием.

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 передозировки (ожирение, кушингоидизация, остеопения).
- Отсутствие гипогликемических эпизодов, нормальное артериальное давление.

В приведенных схемах заместительной терапии указаны ориентировочные, наиболее часто используемые дозы препаратов. Как время приема, так и дозы кортинеффа и глюкокортикоидов подбираются индивидуально. Можно рекомендовать следующую последовательность вариант подбора заместительной терапии 1-ХНН. После того, как состояние

пациента нормализуется на фоне инъекций гидрокортизона, ему назначается таблетированный гидрокортизон в дозе 30 мг/сут или преднизолон в дозе 10 мг/сут на 2 приема в сочетании с кортинэффом в дозе 0,1 мг в день. Далее осуществляется подбор дозы 9 α -ФФ, ориентируясь на уровень калия плазмы и уровень АРП утром. После этого начинают медленно (1 раз в неделю) уменьшать дозу гидрокортизона (на 5 мг) или преднизолона (на 2,5 мг) до тех пор, пока не появятся легкие симптомы гипокортицизма (вечерняя слабость). После этого дозу гидрокортизона или преднизолона снова несколько увеличивают.

7.2.3. Заместительная терапия при АПС

Лечение АПС заключается в заместительной терапии недостаточности пораженных эндокринных желез. Следует иметь в виду, что при сочетании гипотиреоза и 1-ХНН терапия L-тироксिनот назначается лишь после компенсации последней. Проводя заместительную терапию при сочетании гипопаратиреоза и 1-ХНН (при АПС-1), следует иметь в виду, что в норме кортизол и витамин D оказывают прямо противоположные эффекты на кишечную абсорбцию кальция. Таким образом, при дефиците кортизола имеется повышенный риск передозировки препаратами витамина D. С другой стороны, назначение больших доз кортикостероидов даже при декомпенсации 1-ХНН, сочетающейся с гипопаратиреозом, может спровоцировать выраженную гипокальциемию с соответствующей клинической симптоматикой.

Следует иметь в виду, что при изолированном гипотиреозе секреция и метаболизм (клиренс) кортизола снижены. Поэтому при назначении обычных доз ГК с целью заместительной терапии 1-ХНН, у пациентов с невыявленным гипотиреозом могут появиться симптомы передозировки и кушингоидизации.

Серьезную диагностическую и клиническую проблему может составить сочетание 1-ХНН и болезни Грейвса-Базедова (БГБ). В первую очередь, при подтвержденном тиреотоксикозе, бывает необходимо дифференцировать истинную 1-ХНН и так называемую тирогенную. Сразу заметим, что обнаружение при тиреотоксикозе симптомов 1-ХНН (легкая гиперпигментация, гипотония) чаще всего свидетельствует именно о тирогенной 1-ХНН. Развитие тирогенного гипокортицизма связано с тем, что при тиреотоксикозе происходит интенсификация метаболизма кортизола. Ускорение метаболизма кортизола происходит за счет активизации редукции его А-кольца, в результате индукции локализованной в печеночных микросомах баредуктазы. Кроме того, при тиреотоксикозе происходит индукция печеночной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -HSD), что приводит ускорению превращения кортизола в биологически неактивный кортизон. Поскольку ГГНС в этой ситуации у пациента интактна, в ответ на ускорение метаболизма происходит активация продукции АКТГ и плазменный уровень кортизола и уровень его суточной экскреции у пациентов с изолированным тиреотоксикозом (тирогенным гипокортицизмом) будут нормальными. При истинной 1-ХНН будет определяться отсутствие адекватного выброса кортизола в стандартном тесте с 1-24-АКТГ. Дифференциальная

диагностика истинного и тирогенного гипокортицизма должна базироваться именно на этом тесте. Подходы к лечению БГБ у больных с 1-ХНН должны быть по возможности более радикальными. Учитывая нежелательность при 1-ХНН оперативных вмешательств, лечением выбора тиреотоксикоза следует признать терапию радиоактивным йодом-131.

7.2.4. Перспективы заместительной терапии гипокортицизма

Весьма перспективной могла бы стать разработка таблетированных форм гидрокортизона с длительным или замедленным высвобождением. Увеличением длительности действия препаратов гидрокортизона, вероятно, можно было бы нивелировать описанные недостатки заместительной терапии. В настоящее время такие разработки не ведутся, хотя пожелания об их целесообразности высказывались.

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; ведется большое число экспериментальных и ряд клинических исследований.

Рекомендуемая литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология (учебник для студентов медицинских вузов). – М.: Медицина, 2000.
2. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. – Знание-М., 2002.
3. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Лабораторная диагностика надпочечниковой недостаточности // Пробл. Эндокринолог. – 1997. – Т. 43, N 5. – С. 39–47.
4. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Бузиашвили И.И. Этиологические аспекты первичной хронической надпочечниковой недостаточности // Пробл. Эндокринолог. – 1998. – Т. 44, №4. – С. 46–55.
5. Фадеев В.В., Бузиашвили И.И., Дедов И.И. Этиологическая и клиническая структура первичной хронической надпочечниковой недостаточности: ретроспективный анализ 426 случаев // Пробл. Эндокринолог. – 1998. – Т. 44, N 6. – С. 22–26.
6. Фадеев В.В., Шевченко И.В., Мельниченко Г.А. Аутоиммунные полигландулярные синдромы // Пробл. Эндокринолог. – 1999. – Т. 45, N 1 – С. 47–54.
7. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Заместительная терапия первичной хронической надпочечниковой недостаточности // Пробл. Эндокринолог. – 2000 – Т. 46, N 3. – С. 31–45.
8. Фадеев В.В., Петерсон П., Овод В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Крон К. Антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза и ферменту отщепления боковой цепи при хронической надпочечниковой недостаточности // Пробл. Эндокринолог. – 1999. – №6. – С. 24–28.
9. Czerwiec F.S., Cutler G.B. Modern approach to corticosteroid replacement therapy // Curr. Options in Endocrinol and Diabetes – 1996 – Vol. 3. – P. 239–246.
10. Oelkers W. Adrenal insufficiency // N Eng J Med. – 1996. – Vol. 335, N. 16. – P. 1206–1212.

КОРТИНЕФФ

Международное название: Fludrocortisone

Форма выпуска: Таблетки по 0,1 мг

Фармакологическое действие:

Синтетический глюкокортикоид (фторированное производное гидрокортизона ацетата). Обладает высокой минералокортикоидной активностью. Воздействуя на дистальные почечные канальцы, повышает реабсорбцию ионов натрия, хлора и воды. Его способность задерживать натрий в организме в 100 раз выше, чем у гидрокортизона. Одновременно повышает секрецию ионов калия (уменьшает реабсорбцию калия в почечных канальцах, а также в слюнных и потовых железах). Незначительно влияет на углеводный обмен.

Фармакокинетика:

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Связывание с белками крови – 42%. Максимальная концентрация в крови достигается через 1,7 часа. Период полураспада – около 3,5 часов. Метаболизируется в печени. Выделяется с мочой в виде неактивных метаболитов.

Показания к применению:

- заместительная терапия при недостаточности коры надпочечников (болезнь Аддисона, первичная и вторичная недостаточность надпочечников)
- адреногенитальный синдром (врожденная дисфункция коры надпочечников), сопровождающийся повышенным выделением натрия из организма (сольтеряющая форма)
- конституциональная и ортостатическая артериальная гипотония

Режим дозирования:

Для заместительной терапии различных форм надпочечниковой недостаточности доза подбирается индивидуально. Обычно применяют в суточной дозе 0,1 мг в день, но может достигать 0,2 мг и более ежедневно. Детям в возрасте до 12 месяцев при адреногенитальном синдроме назначают 150 – 300 мкг/м² поверхности тела в сутки; 1–2-х лет – 1/3 – 1/4 начальной дозы, старше 3-х лет – 1/2 начальной дозы.

Противопоказания

(если препарат назначен не по жизненным показаниям, как при надпочечниковой недостаточности)

- системные микозы
- туберкулез
- инфекционные заболевания
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения

Препарат с осторожностью назначают больным с почечной недостаточностью, артериальной гипертензией, остеопорозом, с нарушениями функции печени (повышение риска развития побочных эффектов) и психическими расстройствами.

Назначение кортинеффа *в период беременности* возможно только в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода (как при надпочечниковой недостаточности). При необходимости назначения препарата женщине *в период лактации* следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Побочные действия

Обусловлены минералокортикоидными эффектами препарата и возникают при его передозировке:

Головная боль; повышение внутричерепного давления; повышение внутриглазного давления; артериальная гипертензия; изменения ЭКГ; связанные с гипокалиемией; периферические отеки; гипокалемия;

Лекарственное взаимодействие

Усиливает действие сердечных гликозидов. При одновременном применении ослабляет действие гипогликемизирующих препаратов и диуретиков. При сочетании с НПВС увеличивается риск развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Барбитураты, противоэпилептические средства и рифампицин ослабляют действие кортинеффа. Выраженность и частота развития побочных реакций зависит от дозы и длительности применения препарата.

Упаковка: 20 таблеток

Производитель: Пабяницкий фармацевтический завод «Polfa», Польша

ПРЕДНИЗОЛОН

Международное наименование: Prednisolone

Формы выпуска: таблетки 5 мг

Фармакологическое действие:

Один из наиболее популярных глюкокортикоидных (ГК) препаратов, применяющихся в клинической практике. Оказывает противовоспалительное, антиаллергическое, противозэкссудативное и иммунодепрессивное действия. Противовоспалительный и антиаллергический эффекты связаны с угнетением высвобождения эозинофилами медиаторов воспаления, индуцированием образования липокортина, уменьшением числа тучных клеток, повышением экспрессии бета-адренергических рецепторов и уменьшением проницаемости капилляров. Иммунодепрессивный эф-

фект обусловлен торможением высвобождения цитокинов (интерлейкина-1 и -2, гамма-интерферона) из лимфоцитов и макрофагов.

Преднизолон оказывает влияние на все виды обмена. Белковый обмен – усиливает катаболические процессы белка в мышечной ткани, повышает синтез белка (альбуминов) в печени и почках. Липидный обмен – повышает синтез холестерина, жирных кислот и триглицеридов. Углеводный обмен – активизирует глюконеогенез (увеличивает активность глюкозо-6-фосфатазы, приводя к повышению поступления глюкозы из печени в кровь).

Водно-электролитный обмен – задерживает натрий и воду в организме, стимулирует выведение калия (минералокортикоидная активность). Подавляет синтез и секрецию АКТГ гипофизом и вторично ГК надпочечниками.

Фармакокинетика:

При приеме во внутрь быстро всасывается из пищеварительного тракта, максимальная концентрация в плазме крови определяется через 90 мин. $T_{1/2}$ – 200 мин. В плазме большая часть преднизолона связывается с транскортином (кортизолсвязывающим глобулином). Метаболизируется в печени. Экскреция почками – 20% в неизменном виде.

Показания:

Острая ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, дерматомиозит), системные васкулиты. Бронхиальная астма, разные острые и хронические аллергические заболевания (гиперчувствительность к лекарственным препаратам, сывороточная болезнь, крапивница, аллергический ринит, отек Квинке). Болезнь Аддисона, острая недостаточность коры надпочечников, адреногенитальный синдром. Тяжелые формы гепатита, липоидный нефроз, агранулоцитоз, различные формы лейкемии, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия. Тяжелые формы экземы, атопического дерматита, псориаза. Неспецифический язвенный колит.

Противопоказания:

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; острые психозы; активные формы туберкулеза, герпес и другие вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, плохо заживающие раны; гипертония, синдром Кушинга; сахарный диабет; системный остеопороз.

При беременности и лактации – в I триместре, в период лактации назначают с учетом ожидаемого лечебного эффекта и отрицательного влияния на плод. При длительной терапии в период беременности – нарушение роста плода. В III триместре беременности – опасность возникновения атрофии коры надпочечников у плода, что может потребовать проведения заместительной терапии у новорожденного.

Побочные действия:

Частота побочных эффектов и степень их выраженности зависят от длительности приема препарата. При длительном применении больших доз могут наблюдаться ожирение, задержка жидкости, повышение артериального давления, кушингоид, нарушения менструального цикла, обострение язвенной болезни, повышение уровня сахара в крови (стероидный сахарный диабет), мышечная слабость, расстройство сна, психические нарушения, головные боли и головокружение, остеопороз, угнетение функции надпочечников; развитие субкапсулярной катаракты. Длительное применение у детей может вызвать задержку роста. У больных, принимающих ГКС, чаще возникают и тяжелее протекают инфекционные заболевания.

Необходимо иметь в виду, что у больных, получающих ГКС, во время стресса (при травме, хирургической операции) может развиваться острая надпочечниковая недостаточность. В связи с этим в таких случаях необходимо увеличить принимаемую суточную дозу ГКС.

Противопоказания:

(если препарат назначен не по жизненным показаниям, как при надпочечниковой недостаточности)

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острые психозы, активные формы туберкулеза, герпес и другие вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, гипертония, синдром Кушинга, сахарный диабет, остеопороз.

Взаимодействие:

Усиливает действие сердечных гликозидов. При одновременном применении с салуретиками увеличивает выведение калия из организма, с нестероидными противовоспалительными препаратами – повышает риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. Ослабляет действие гипогликемизирующих средств, пероральных антикоагулянтов. Барбитураты, рифампицин, фенитоин уменьшают эффективность преднизолона. При одновременном применении с нейролептиками, букарбаном и азатиоприном повышается риск развития катаракты.

Режим дозирования:

Индивидуальный. Дозировка препарата зависит от нозологической формы и степени тяжести заболевания.

Для *заместительной терапии* надпочечниковой недостаточности преднизолон обычно назначается в поддерживающей дозе около 7,5 мг в сутки (1 таблетка утром, 1/2 таблетки после обеда)

При фармакодинамической терапии

Взрослые: Средняя лечебная доза препарата составляет от 20 до 40 мг в сутки. При ревматических и гематологических заболеваниях, нефрозах назначают

от 10 до 100 мг в сутки в 2–3 приема. Поддерживающая доза – 5–10 мг/сут. Снижение дозы до поддерживающей или до полной отмены препарата производят постепенно. При делении суточной дозы на разовые учитывается биологический ритм секреции ГК (большие дозы препарата принимаются в утренние часы, днем – средние, вечером – малые). Если в анамнезе психозы, высокие дозы назначают под строгим контролем врача.

Дозы для детей: 1–2 мг на кг массы тела в день, в 4–6 приемов.

Упаковка: 30 таблеток

Производитель: Пабяницкий фармацевтический завод «Polfa»

ПОЛЬКОРТОЛОН

Международное название: Triamcinolone

Формы выпуска: таблетки 4 мг

Фармакологические действия:

Синтетический глюкокортикоид (ГК), фторсодержащее производное преднизолона. Оказывает выраженное противовоспалительное, антиаллергическое, антиэкссудативное и иммуносупрессивное действие. По активности в 6 раз сильнее преднизолона. В терапевтических дозах практически не оказывает системного действия, не подавляет функции коры надпочечников и практически не вызывает задержки ионов натрия в организме и появления отеков.

Показания

Острый ревматизм, системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит), системные васкулиты, острые аллергические реакции, аллергические кожные заболевания, мультиформные эритемы, болезни кроветворной системы (острый лейкоз, хронический лейкоз, лимфогранулематоз), вирусный гепатит, тяжелые случаи бронхиальной астмы.

Противопоказания:

острые психозы, активные формы туберкулеза, герпес и другие вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертония, синдром Кушинга, сахарный диабет, миастения, новообразования с метастазами, почечная недостаточность, предрасположенность к тромбозам, остеопороз, амилоидоз, беременность.

Взаимодействие:

Усиливает действие сердечных гликозидов. При одновременном приеме с салуретиками увеличивает выведение калия из организма, с нестероидными противовоспалительными препаратами – повышает риск возникновения эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. Барбитураты, рифампицин, фенитоин уменьшают эффективность триамцинолона. Ослабляет действие гипогликемизирующих средств, пероральных антикоагулянтов.

Побочные действия:

Ожирение, задержка жидкости, повышение артериального давления, кушингоид, нарушения менструального цикла, обострение язвенной болезни, повышение уровня сахара в крови (стероидный сахарный диабет), слабость, миопатия, расстройства сна, психические нарушения, головные боли и головокружение, остеопороз, угнетение функции надпочечников. Частота побочных эффектов и степень их выраженности зависят от длительности приема препарата.

Режим дозирования:

Дозировка препарата зависит от нозологической формы и степени тяжести заболевания.

Взрослые: Обычно первоначально назначают 4–40 мг в сутки в 2–3 приема. При делении суточной дозы на разовые учитывается биологический ритм секреции гормона (утренняя доза принимается между 6–8 часами, в пределах 50%, послеобеденная доза – 30% и вечерняя доза 20%). После улучшения суточную дозу постепенно снижают на 1–2 мг каждые 2–3 дня, чтобы достигнуть минимальной поддерживающей дозы или полностью отменить прием препарата. При болезни Ходжкина, лимфосаркоме, хронической лейкемии первоначальная доза препарата составляет 30–60 мг (и даже 75 мг) в сутки.

Дети: при острых формах лейкемии – по 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки.

Упаковка: 50 таблеток.

Производитель: Пабяницкий фармацевтический завод «Polfa»

Лицензия ИД № 03959 от 07 02 2001
Гигиенический сертификат № 77 ЦС 01 952 П 01698 Т 98 от 09 09 98
Подписано в печать 09 12 2003 Формат 60×88/16 Гарнитура PragmaicaC Печать офсетная
Бумага офсетная № 1 Усл печ л 3,0 Тираж 10 000 экз

Заказ 4797

Издательский дом «МЕДПРАКТИКА-М» Москва Волоколамское ш 4 ул Полярная 31а стр 1
Тел 158-4702, E mail id@medpraktika.ru www.medpraktika.ru
Отпечатано с готовых диапозитивов в ФГУП «Производственно-издательский комбинат ВИНТИ»
140010, г Люберцы Московской обл , Октябрьский пр-т, 403
Тел 554 21 86