

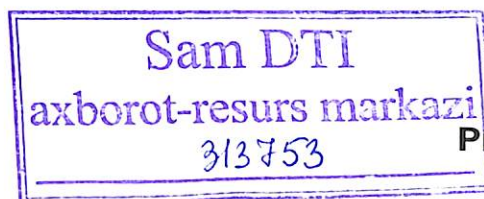
616.43
3 120

Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед,
Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОРЫ
НАДПОЧЕЧНИКОВ
И ЭНДОКРИННАЯ
АРТЕРИАЛЬНАЯ
ГИПЕРТЕНЗИЯ

Перевод с английского под редакцией
акад. РАН и РАМН И.И. Дедова,
чл.-кор. РАМН Г.А. Мельниченко



Москва
Рид Элсивер
2010

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к русскому изданию	6
Предисловие к иностранному изданию	7
Авторы	8
Список сокращений	17
Кора надпочечников	21
Кора надпочечников: исторические вехи.....	21
Анатомия.....	22
Стероиды надпочечников и стероидогенез.....	23
Действие кортикостероидных гормонов.....	35
Классификация и патофизиология синдрома Кушинга.....	57
Недостаточность глюкокортикоидов.....	84
Врожденная гиперплазия надпочечников.....	100
Недостаточность минералокортикоидов.....	115
Аденомы, инциденталомы и карциномы надпочечников.....	118
Эндокринная гипертензия	139
Мозговое вещество надпочечников и катехоламины.....	140
Феохромоцитома и параганглиома.....	144
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.....	173
Первичный альдостеронизм.....	176
Другие формы избытка минералокортикоидов или их действия.....	191
Другие эндокринные заболевания, связанные с гипертензией.....	194
Предметный указатель	205

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Уважаемые коллеги!

Для нас большая честь представить вашему вниманию первый русский перевод 11-го издания «Эндокринологии по Вильямсу» — настольной книги каждого эндокринолога мира.

Многие поколения врачей всех специальностей обращаются ежедневно к этому уникальному изданию как к основной справочной литературе по всем вопросам, связанным не только с физиологией и патофизиологией, клиническими проявлениями и методами диагностики первичных эндокринопатий, но и с эндокринными проявлениями соматических заболеваний, психических нарушений, болезней репродуктивной системы, с физиологическими и патологическими изменениями в эндокринной сфере при беременностях, родах, старении, тяжелых неэндокринных заболеваниях, последствиях лечения, и со многими-многими другими проблемами, возникающими во врачебной практике.

Всеобъемлющий и универсальный характер этого поистине грандиозного учебного пособия таков, что путеводную нить для решения любой клинической проблемы, даже в минимальной степени ассоциированной с гормональной регуляцией деятельности организма человека, и нужное направление поиска всегда можно найти на его страницах.

Этот уникальный справочный и обучающий материал непрерывно пополняется и интегрируется с уже имеющимися сведениями, и каждое новое издание обновляется в соответствии с полученными новыми данными, при этом сохраняется удивительная четкость изложения и стремление сделать даже самую сложную информацию доступной для практического врача.

Неизбежное при переводе на русский язык расширение объема издания стало одной из основных причин решения выпустить его в ином, отличном от оригинала формате (в виде серии книг), что, по нашему мнению, сделает чтение более удобным.

При переводе столь масштабного и концептуального фактического материала мы в осторожной, корректной форме старались включать результаты международных консенсусов, определивших современные международные и отечественные стандарты и алгоритмы (протоколы) в области диагностики, лечения и профилактики всех болезней эндокринной системы.

Разумеется, первый перевод такого фундаментального труда не может не иметь технических погрешностей и неточностей, и участники проекта будут благодарны за полученные замечания и уточнения. Мы надеемся, что и студент-медик, и врач любой специальности найдет на страницах книги важную информацию.

Акад. РАН и РАМН, д-р мед. наук, проф.



И.И. Дедов

Чл-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф.



Г.А. Мельниченко

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИНОСТРАННОМУ ИЗДАНИЮ

Приглашаем Вас ознакомиться с одиннадцатым изданием «Эндокринологии по Вильямсу». Хотя Роберт Вильямс написал эту книгу более 50 лет назад, ее суть не изменилась. Вильямс считал целью «собрать и обсудить опыт эндокринологов-практиков и данные лабораторных исследований и обследований пациентов». Естественно, в данную работу мы должны были включить «генетические и эпидемиологические исследования и результаты анализа медицинских баз данных», как основные факты для постановки диагноза в современной медицине. В действительности синтетические науки – это самый обширный и непрерывный источник новой информации, поэтому данная книга лучше других поможет врачу-эндокринологу лечить своих пациентов. Чтобы поддержать идею объединить несколько наук, мы продолжаем привлекать к работе над книгой наиболее выдающихся врачей и ученых и стараемся представить читателям наиболее полную картину современной эндокринологии. Задача книги – представить информацию в сжатом виде и обеспечить быстрый и удобный поиск нужной информации, что очень важно для врача.

Текст обновлен цветными иллюстрациями, что способствует лучшему усвоению информации. Чтобы выгоднее представить и применить алгоритмы диагностики и лечения, выбран единый стиль подачи информации в книге.

Мы выражаем глубокую признательность нашим сотрудникам: Ирме Саббаг, Линн Моултон, Грэйс Лабрадо, Льюис Ишибаши и Шерри Тюнер, стараниями которых эта книга издана. Благодарим также наших коллег из издательства «Элсивер» — Долорес Мелони и Энн Снидер, которые следили за всеми переизданиями книги в других странах, стараясь сохранить наши основные идеи и не задерживать выход книги. Их усилия гарантировали успех издания и сохранение высокого качества нашей книги.

*Геңри М. Кроненберг,
Шломо Мелмед,
Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен*

АВТОРЫ

Джон Ц. Ачерманн (John C. Achermann, MD)

Wellcome Trust Senior Research Fellow in Clinical Science, Developmental Endocrinology Research Group, UCL Institute of Child Health; Honorary Consultant in Paediatric Endocrinology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom

Disorders of Sex Development

Эли Ю. Адаши (Eli Y. Adashi, MD)

Dean of Medicine and Biological Sciences, Division of Biology and Medicine, Brown University Medical School, Providence, Rhode Island

The Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis

Ллойд П. Аело (Lloyd P. Aiello, MD, PhD)

Head, Section of Eye Research, Director, Beetham Eye Institute, Joslin Diabetes Center; Associate Professor of Ophthalmology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Complications of Diabetes Mellitus

Эндрю Арнольд (Andrew Arnold, MD)

Murray-Heilig Chair in Molecular Medicine and Professor of Medicine and Genetics, University of Connecticut School of Medicine; Chief, Division of Endocrinology and Metabolism, and Director, Center for Molecular Medicine, University of Connecticut Health Center, Farmington, Connecticut

Pathogenesis of Endocrine Tumors

Дженнифер М. Баркер (Jennifer M. Barker, MD)

Assistant Professor of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine; Endocrinologist, Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Aurora, Colorado

The Immunoendocrinopathy Syndromes

Розмари Бессон [Rosemary Basson, MD, FRCP(UK)]

Clinical Professor, University of British Columbia Faculty of Medicine; Director, UBC Sexual Medicine Program, University of British Columbia; Director, Sexual Medicine Program, Vancouver Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada

Sexual Dysfunction in Men and Women

Томас П. Берсот (Thomas P. Bersot, MD, PhD)

Associate Investigator, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, Professor of Medicine, University of California, San Francisco

Disorders of Lipid Metabolism

Шалендер Басин (Shalender Bhasin, MD)

Professor of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

Testicular Disorders

Sexual Dysfunction in Men and Women

Эндрю Дж. М. Боултон (Andrew J. M. Boulton, MD, FRCP)

Professor of Medicine, University of Manchester, Consultant Physician, Manchester Royal Infirmary, Manchester, United Kingdom; Division of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida
Complications of Diabetes Mellitus

Глен Д. Браунштейн (Glenn D. Braunstein, MD)

Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA; Chairman, Department of Medicine, and James R. Klinenberg Chair in Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California
Endocrine Changes in Pregnancy

Грегори А. Брент (Gregory A. Brent, MD)

Professor of Medicine and Physiology, David Geffen School of Medicine at UCLA; Chief, Endocrinology and Diabetes Division, VA Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, California
Hypothyroidism and Thyroiditis

Ф. Ричард Брингхарст (F. Richard Bringham, MD)

Associate Professor of Medicine Harvard Medical School, Physician, Endocrine Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Hormones and Disorders of Mineral Metabolism

Мишель Браунли (Michael Brownlee, MD)

Anita and Jack Saltz Professor of Diabetes Research, Director, JDRF International Center for Diabetic Complications Research, Department of Medicine and Pathology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Complications of Diabetes Mellitus

Сердар И. Булун (Serdar E. Bulun, MD)

George H. Gardner Professor of Clinical Gynecology and Chief, Division of Reproductive Biology Research, Department of Obstetrics and Gynecology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
The Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis

Чарльз Ф. Бурант (Charles F. Burant, MD, PhD)

Professor of Internal Medicine University of Michigan Health System
Ann Arbor, Michigan
Type 2 Diabetes Mellitus

Джон Б. Буз (John B. Buse, MD, PhD)

Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Type 2 Diabetes Mellitus
Type 1 Diabetes Mellitus

Дэвид А. Бушинский (David A. Bushinsky, MD)

Professor of Medicine, Pharmacology and Physiology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry; Chief, Division of Nephrology, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Kidney Stones

Эрнесто Каналис (Ernesto Canalis, MD)

Professor of Medicine, University of Connecticut School of Medicine, Farmington; Director of Research, St. Francis Hospital Medical Center, Hartford, Connecticut
Metabolic Bone Disease

Кристин Картер-Су (Christin Carter-Su, PhD)

Professor of Molecular and Integrative Physiology, Associate Director and Head of the Michigan Diabetes Research and Training Center, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Mechanism of Action of Hormones That Act at the Cell Surface

Роджер Д. Кон (Roger D. Cone, PhD)

Director, Center for the Study of Weight Regulation and Associated Disorders, Oregon Health and Science University, Portland;
Senior Scientist, Vollum Institute, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon
Neuroendocrine Control of Energy Stores

Марк И. Купер (Mark E. Cooper, MBBS, PhD, FRACP)

Professor of Medicine and Immunology, Eastern Clinical School, Monash University; Professor of Medicine and Physiology, University of Melbourne, Senior Endocrinologist, Alfred Hospital, Melbourne; Head, JDRF Danielle Alberti Memorial Centre for Diabetic Complications, Diabetes and Metabolism Division, Baker Heart Research Institute, Melbourne, Victoria, Australia
Complications of Diabetes Mellitus

Филипп И. Краер (Philip E. Cryer, MD)

Irene E. and Michael M. Karl Professor of Endocrinology and Metabolism in Medicine, Washington University in St. Louis School of Medicine; Physician, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri
Glucose Homeostasis and Hypoglycemia

Филипп Д. Дарней (Philip D. Darney, MD, MSc)

Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, School of Medicine; Chief, Obstetrics and Gynecology, San Francisco General Hospital, San Francisco, California
Hormonal Contraception

Терри Ф. Дэвис (Terry F. Davies, MBBS, MD, FRCP, FACE)

Florence and Theodore Baumritter Professor of Medicine, Mount Sinai School of Medicine; Attending Physician, Mount Sinai Hospital; Director, Division of Endocrinology and Metabolism, James J. Peters VA Medical Center, New York, New York
Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders
Thyrotoxicosis
Hypothyroidism and Thyroiditis

Мэри Б. Демай (Marie B. Demay, MD)

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital; Boston, Massachusetts
Hormones and Disorders of Mineral Metabolism

Дэниел Дж. Друкер (Daniel J. Drucker, MD)

Director, Banting and Best Diabetes Centre, University of Toronto, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada

Gastrointestinal Hormones and Gut Endocrine Tumors

Джорж С. Эйсенбарт (George S. Eisenbarth, MD, PhD)

Professor, Departments of Pediatrics, Medicine, and Immunology, University of Colorado School of Medicine, Denver; Executive Director, Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, Aurora; Physician, University Hospital and The Children's Hospital, Denver, Colorado

Type 1 Diabetes Mellitus

The Immunoendocrinopathy Syndromes

Джоэл К. Элмквист (Joel K. Elmquist, DVM, PhD)

Maclin Family Professor in Medical Science, in Honor of Dr. Roy A. Brinkley, Departments of Medicine and Pharmacology; Director, Division of Hypothalamic Research, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

Neuroendocrine Control of Energy Stores

Дэниел Д. Федерман (Daniel D. Federman, MD)

Carl W. Walter Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

The Endocrine Patient

Себастьяно Филетти (Sebastiano Filetti, MD)

Professor of Internal Medicine, Department of Clinical Sciences, University of Rome La Sapienza School of Medicine; Head, Department of Internal Medicine, Policlinico Umberto I, Rome, Italy

Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia

Делберт А. Фишер (Delbert A. Fisher, MD)

Professor of Pediatrics and Medicine Emeritus, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles; Chairman Emeritus, Department of Pediatrics, and Serous Scientist, Walter Martin Research Center, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California

Endocrinology of Fetal Development

Роберт Ф. Гегел (Robert F. Gagel, MD)

Professor and Head, Division of Internal Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Professor of Cell Biology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Multiple Endocrine Neoplasia

Эззио Хиго (Ezio Ghigo, MD)

Professor of Endocrinology, Department of Internal Medicine, University of Turin Faculty of Medicine; Chief, Division of Endocrinology and Metabolism, University Hospital, Turin, Italy

Hormones and Athletic Performance

Питер А. Готтлиб (Peter A. Gottlieb, MD)

Associate Professor of Pediatrics and Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora; Physician, University of Colorado Hospital and the Children's Hospital, Denver, Colorado

The Immunoendocrinopathy Syndromes

Стивен К. Гринспун (Steven K. Grinspoon, MD)

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, MGH Program in Nutritional Metabolism, and Clinical Director, Neuroendocrine Clinical Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Endocrinology of HIV/AIDS

Мелвин М. Грумбач (Melvin M. Grumbach, MD)

Edward B. Shaw Emeritus Professor of Pediatrics and Emeritus Chairman, Department of Pediatrics, University of California, San Francisco, California
Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and Disorders

Джоэл Ф. Хабенер (Joel F. Habener, MD)

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Genetic Control of Peptide Hormone Formation

Ян Д. Хей [Ian D. Hay, BSc, MBChB, PhD, MRCP(UK), FACE, FACP, FRCP (Edin Lond), FRCPI (Hon), FRCPS (Glasg)]

Richard F. Emslander Professor in Endocrinology and Nutrition Research and Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine
Consultant, Division of Endocrinology, Metabolism, Nutrition & Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders
Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia

Иеуан А. Хархес (Ieuan A. Hughes, MD, FRCP, FRCPC, FMedSci)

Professor of Paediatrics and Head, Department of Paediatrics, University of Cambridge; Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom
Disorders of Sex Development

Джорж Дж. Кли (George G. Klee, MD, PhD)

Professor of Laboratory Medicine, Mayo Medical School; Consultant, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Laboratory Techniques for Recognition of Endocrine Disorders

Сэмюэль Клейн (Samuel Klein, MD)

William H. Danforth Professor of Medicine and Nutritional Science, Washington University in St. Louis, School of Medicine; Attending Physician, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri
Obesity

Дэвид Клейнберг (David Kleinberg, MD)

Professor of Medicine, Director, Neuroendocrine Unit, New York University School of Medicine; Chief of Endocrinology, Veterans Administration Medical Center, New York, New York
Anterior Pituitary

Генри М. Кроненберг (Henry M. Kronenberg, MD)

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Principles of Endocrinology
Hormones and Disorders of Mineral Metabolism

Стивен В. Дж. Ламбертс (Steven W.J. Lamberts, MD, PhD)

Professor of Medicine, Erasmus University Faculty of Medicine; Endocrinologist, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands
Endocrinology and Aging

Фабио Ланфранко (Fabio Lanfranco, MD)

Assistant Professor of Endocrinology, Department of Internal Medicine, University of Turin Faculty of Medicine; Clinical Practice in Endocrinology, University Hospital, Turin, Italy
Hormones and Athletic Performance

П. Рид Ларсен (P. Reed Larsen, MD, FACP, FRCP)

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Principles of Endocrinology
Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients With Thyroid Disorders
Thyrotoxicosis
Hypothyroidism and Thyroiditis

Митчелл А. Лазар (Mitchell A. Lazar, MD, PhD)

Sylvan H. Eisman Professor of Medicine and Professor of Genetics; Chief, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism; and Director, Institute for Diabetes, Obesity, and Metabolism, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Mechanism of Action of Hormones That Act on Nuclear Receptors

Джозеф А. Лоренцо (Joseph A. Lorenzo, MD)

Professor of Medicine, University of Connecticut School of Medicine; Director, Bone Biology Research, University of Connecticut Health Center; Attending Physician, John Dempsey Hospital, Farmington, Connecticut
Metabolic Bone Disease

Малколм Дж. Лоу (Malcolm J. Low, MD, PhD)

Senior Scientist and Associate Director, Center for the Study of Weight Regulation; Professor of Behavioral Neuroscience, School of Medicine; Affiliate Scientist, Vollum Institute, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon
Neuroendocrinology

Роберт В. Махлей (Robert W. Mahley, MD, PhD)

President, The J. David Gladstone Institutes, Senior Investigator, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease; Professor of Pathology and Medicine, University of California, San Francisco, California
Disorders of Lipid Metabolism

Стефен Дж. Маркс (Stephen J. Marx, MD)

Chief, Metabolic Diseases Branch, Genetics and Endocrinology Section, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Multiple Endocrine Neoplasia

Шломо Мелмед (Shlomo Melmed, MD, FRCP)

Helene and Philip Hixon Chair in Investigative Medicine, Senior Vice President for Academic Affairs, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California
Principles of Endocrinology
Anterior Pituitary

Ребека Д. Монк (Rebeca D. Monk, MD)

Associate Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine and Dentistry,
Rochester, New York
Kidney Stones

Ричард В. Несто (Richard W. Nesto, MD)

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston; Chair, Department of
Cardiovascular Medicine, Lahey Clinic Medical Center, Burlington, Massachusetts
Complications of Diabetes Mellitus

Кджел И. Йоберг (Kjell E. Öberg, MD, PhD)

Professor, Department of Medical Sciences, and Dean, Medical Faculty, Uppsala University;
Attending, Department of Endocrine Oncology, University Hospital, Uppsala, Sweden
Carcinoid Tumors, Carcinoid Syndrome, and Related Disorders

Кеннет С. Полонски (Kenneth S. Polonsky, MD)

Adolphus Busch Professor and Chairman, Department of Medicine, Washington University
in St. Louis, School of Medicine, St. Louis, Missouri
Principles of Endocrinology
Type 2 Diabetes Mellitus
Type 1 Diabetes Mellitus

Лоуренс Г. Райз (Lawrence G. Raisz, MD)

Board of Trustees Distinguished Professor of Medicine, University of Connecticut School of
Medicine; Physician, John Dempsey Hospital, Farmington, Connecticut
Metabolic Bone Disease

Эдвард О. Рейтер (Edward O. Reiter, MD)

Professor of Pediatrics, Tufts University School of Medicine, Boston; Chair, Department of
Pediatrics, Baystate Children's Hospital, Springfield, Massachusetts
Normal and Aberrant Growth

Алан Г. Робинсон (Alan G. Robinson, MD)

Professor of Medicine and Executive Associate Dean, David Geffen School of Medicine at
UCLA; Associate Vice Chancellor, Medical Sciences, University of California at Los Angeles,
Los Angeles, California
Posterior Pituitary

Джоанес А. Ромиджн (Johannes A. Romijn, MD, PhD)

Professor, Department of Endocrinology, Leiden University Medical School; Physician,
Department of Endocrinology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
Obesity

Рон Г. Посенфилд (Ron G. Rosenfeld, MD)

Professor of Pediatrics, Oregon Health & Science University School of Medicine, Portland,
Oregon, and Stanford University School of Medicine, Stanford, California; Senior Vice-
President for Medical Affairs, Lucile Packard Foundation for Children's Health, Palo Alto,
California
Normal and Aberrant Growth

Ричард Сантен (Richard Santen, MD)

Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine; Associate Director, Clinical Research, Division of Endocrinology and Metabolism, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Endocrine-Responsive Cancer

Мартин-Джин Шлумбергер (Martin-Jean Schlumberger, MD)

Professor of Oncology, University of Paris, Paris SWD; Chairman, Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Institute Gustave Roussy, Villejuif, France
Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders
Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia

Алан Спигел (Allen Spiegel, MD)

Marilyn and Stanley M. Katz Dean, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Mechanism of Action of Hormones That Act at the Cell Surface

Пол М. Стьюард (Paul M. Stewart, MD, FRCP, FMedSci)

Professor of Medicine, The University of Birmingham Institute of Biomedical Research; Honorary Consultant Physician, Department of Medicine, University Hospital Birmingham Foundation, NHS Trust, Birmingham, United Kingdom
The Adrenal Cortex

Кристиан Дж. Страсбургер (Christian J. Strasburger, MD)

Professor of Clinical Endocrinology and Division Chief, Department of Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
Hormones and Athletic Performance

Гордон Дж. Стревлер (Gordon J. Strewler, MD)

Vice-Chairman, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center; Professor of Medicine; Master, Walter Bradford Cannon Society, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Humoral Manifestations of Malignancy

Дэннис М. Стайн (Dennis M. Styne, MD)

Rumsey Chair of Pediatric Endocrinology, Professor of Pediatrics, University of California, Davis School of Medicine, Sacramento, California
Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and Disorders

Симеон И. Тейлор (Simeon I. Taylor, Md, PhD)

Vice President, Discovery Biology, Pharmaceutical Research Institute, Bristol-Myers Squibb, Hopewell, New Jersey
Mechanism of Action of Hormones That Act at the Cell Surface

Джозеф Г. Вербалис (Joseph G. Verbalis, MD)

Professor of Medicine and Physiology and Interim Chair, Department of Medicine, Georgetown University School of Medicine; Physician-in-Chief of Medicine, Georgetown University Hospital, Washington, DC
Posterior Pituitary

Аарон И. Виник (Aaron I. Vinik, MD, PhD)

Professor, Internal Medicine, Pathology, Neurobiology, Eastern Virginia Medical School; Director, Strelitz Diabetes Research Institutes, Norfolk, Virginia
Complications of Diabetes Mellitus

Карл Х. Вейсграбер (Karl H. Weisgraber, PhD)

Professor of Pathology, University of California, San Francisco, School of Medicine; Senior Investigator, Gladstone Institute of Neurological Disease, San Francisco, California
Disorders of Lipid Metabolism

Вильям Ф. Йонг (William F. Young, Jr., MD, MSc)

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Endocrine Hypertension

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ▲ – обозначение торгового наименования лекарственного средства
- ♯ – обозначение не зарегистрированного в России лекарственного средства
- ⊙ – обозначение препаратов, аннулированных из Государственного реестра ЛС
- 11 β -ГСД2 – 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа типа II
- 17-ОН-прогестерон – 17-гидроксипрогестерон
- 3 β -ГСД – 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа
- АИГ – альдостеронизм, излечимый глюкокортикоидами
- АПА – альдостеронпродуцирующая аденома
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АРП – активность ренина плазмы
- АВП – аргинин-вазопрессин
- АКТГ – адренкортикотропный гормон
- БГЛ – болезнь Гиппеля–Линдау
- БС – белки сурфактанта
- БТШ – белок теплового шока
- ВИП – вазоактивный интестинальный полипептид
- ВГН – врожденная гиперплазия надпочечников
- ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников
- ВМК – ванилилминдальная кислота
- ГВК – гомованилиновая кислота
- ГГН – гипоталамус–гипофиз–надпочечники
- ГР – глюкокортикоидные рецепторы
- ГР-РФ – рилизинг-фактор гормона роста
- ГРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
- ГСД – гидроксистероиддегидрогеназа
- ГТТ – тест на толерантность к глюкозе
- ДБГ – допамин- β -гидроксилаза
- ДГЭА – дегидроэпиандростерон
- ДГЭАС – дегидроэпиандростерона сульфат
- ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии
- ДККА – декарбоксилаза ароматических L-аминокислот
- ДКР – дефицит кортизон редуктазы
- ДОК – дезоксикортикостерон
- ДОКА – дезоксикортикостерона ацетат
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЦЖК – длинноцепочечные жирные кислоты
- ЕХ – единиц Хаунсфилда
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИГА – идиопатический гиперальдостеронизм
- ИЛ – интерлейкин
- ИФР – инсулиноподобный фактор роста
- КАП – концентрации альдостерона в плазме
- КАСГ – корковый андрогенстимулирующий гормон
- КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза
- КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон
- КРГ-СБ – КРГ-связывающий белок
- КСП – кратковременная синактеновая проба
- КТ – компьютерная томография
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
МАО — моноаминоксидаза
МГН — макронодулярная гиперплазия надпочечников
МИБГ — метайодбензилгуанидин
МКЩЖ — медулярная карцинома щитовидной железы
МСТПХ — Международный союз теоретической и прикладной химии
МР — минералокортикоидные рецепторы
МРТ — магнитно-резонансная томография
НАДФ — окисленная форма никотинамиддинуклеотидфосфата
НАДФН — восстановленная форма никотинамиддинуклеотидфосфата
НПВ — нижняя полая вена
ОБЦХ — фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина
ПГ-СП — связанный с паратиреоидным гормоном пептид
ПГА — синдром полигландулярный аутоиммунный
ПГН — первичная гиперплазия надпочечников
ПОМК — проопиомеланокортин
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РНК — рибонуклеиновая кислота
САГР — селективные агонисты глюкокортикоидных рецепторов
СГ — семейный гиперальдостеронизм
СГК — сывороточная и глюкокортикоидиндуцируемая киназа
СДГ — сукцинатдегидрогеназа
СКВ — системная красная волчанка
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ССТ — синактеновый стимулирующий тест
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
СПЭА-2 — синдром семейного полиэндокринного аденоматоза типа II
СтОР — стероидогенный острофазный регуляторный белок
СЭНК — субъединицы эпителиальных натриевых каналов
ТГ — тирозингидроксилаза
ТМАВ — транспортеры моноаминов везикул
ТРГ — рилизинг-гормон тиреотропного гормона (тиролиберин)
ТСГ — тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ — тиреотропный гормон
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
Ф-N-МТ — фенилэтанолламин N-метилтрансфераза
ФДГ — ¹⁸F-фтордеоксиглюкоза
ФЕПК — фосфоенолпируваткиназа
ФНО — фактор некроза опухолей
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ФУЛ — фактор угнетения лейкемии
Фп — флавопротеин
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦТК — цикл трикарбоновых кислот
ЭПС — эндоплазматическая сеть
ЯИМ — явный избыток минералокортикоидов
 α -МСГ — α -меланоцитстимулирующий гормон
 β -ЛПН — β -липопротеин
 γ -PPAR — γ -рецепторы активации пролиферации пероксисом
ARUD-система (*Amine and Amine Precursors Uptake and Decarboxylation*) — система поглощения и декарбоксилирования аминов и их предшественников, диффузная эндокринная система

б.р. — п.о. — пары оснований (в структуре РНК и ДНК)

CYP — цитохром P

FN-MT — фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза

GIP — желудочный ингибиторный полипептид

MCR-4 — меланокортин 4-го типа

NF-κB — ядерный фактор каппа В

NP-59 — ⁶⁻¹³¹I-йодометил-19-норхолестерол

P450 OP — P450-оксидоредуктаза

SF-1 — стероидогенный фактор-1

SULT — сульфотрансфераза



Кора надпочечников

КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ: ИСТОРИЧЕСКИЕ ВЕХИ

Анатомия надпочечников была описана около 450 лет назад Бартоломео Евстахием [1], а разделение железы на зоны и их отличие от мозгового вещества объяснено сразу после этого. Однако функциональная роль надпочечников не была точно определена до работы Томаса Аддисона, описавшего клинические и аутопсийные признаки в 11 случаях «болезни Аддисона» в своей классической монографии, опубликованной в 1855 г. [2]. Всего лишь год спустя Броун-Секар, выполнив адреналэктомию собакам, кошкам и морским свинкам, показал, что надпочечники — жизненно важные органы [3]. В 1896 г. Уильям Ослер впервые назначил экстракт надпочечника пациенту с болезнью Аддисона. Это был подвиг, который повторили другие в исследованиях на животных и людях в течение следующих 40 лет. Таким образом, с 1937 по 1955 г. были проведены выделение, изучение структуры и синтез адренокортикостероидных гормонов [4]. Существенным достижением стали открытие кортизона и клиническая оценка его противовоспалительного действия при ревматоидном артрите [5], а также выделение альдостерона [6].

В 20-е гг. XX в. продемонстрировано влияние гипофиза на функции коры надпочечников. Результатом этого открытия стало выделение адренокортикотропного гормона (АКТГ) у овец учеными Ли, Эвансом и Симпсоном в 1943 г. [7]. Эта идея основывалась и на результатах клинических исследований, в особенности проведенных Харви Кушингом в 1932 г., предположившим связь собственных наблюдений 1912 г. («полигландулярный синдром», вызываемый базофилией гипофиза) с гиперактивностью надпочечников [8].

Харрис и другие ученые в 1940-х гг. установили механизм регуляции секреции АКТГ гипофизом с помощью кортикотропин-рилизинг-фактора. Сам кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) был охарактеризован и синтезирован в лаборатории Вили Вале в 1981 г. [9].

Джером Конн описал первичный гиперальдостеронизм в 1955 г. [10], а сразу после этого подтвердилась регуляция секреции альдостерона надпочечниками с помощью ангиотензина II. Современные радиоиммунологические и особенно молекулярно-биологические методы исследований увеличивают наши знания о физиологии и патофизиологии надпочечников в экспоненциальной прогрессии (табл. 1).

Таблица 1. История изучения коры надпочечников: важнейшие вехи

Годы	Событие
1563	Евстахий описал надпочечники (опубликовано Ланчизи в 1714 г.)
1849	Томас Аддисон во время поисков причины пернициозной анемии столкнулся с симптомом бронзовой кожи, связанным с надпочечниками — «надпочечниковой меланодермией»

1855	Томас Аддисон описал клинические признаки и биопсийные изменения в 11 случаях поражения коры надпочечников, из которых по крайней мере 6 случаев были туберкулезной природы
1856	В опытах с экспериментальной адреналэктомией Броун-Секар показал, что надпочечники — «жизненно важные органы»
1896	Уильям Ослер впервые назначил внутрь глицериновый экстракт, полученный из надпочечников свиней, и продемонстрировал клиническое улучшение у пациентов с болезнью Аддисона
1905	Буллох и Секверия описали пациентов с врожденной гиперплазией надпочечников
1929	Жидкий экстракт ткани коры надпочечников применили для неограниченно долгого поддержания жизни кошек, подвергнутых адреналэктомии (Свингл и Пфайффер). Позже этот экстракт успешно использовали для лечения пациента с болезнью Аддисона (Роунтри и Грин)
1932	Харви Кушинг связал «полигландулярный синдром» базофилии гипофиза, впервые описанный им в 1912 г., с гиперактивностью гипофиза и надпочечников
1936	Ганс Селье разработал концепцию стресса и его действия на систему «гипофиз-надпочечники»
1937–1952	Кендалл и Рейхштейн выделили гормоны коры надпочечников и описали их структуру
1943	Ли с коллегами выделили чистый адренкортикотропный гормон из гипофиза овцы
1950	Хенч, Кендалл и Рейхштейн разделили Нобелевскую премию по медицине за описание противовоспалительного эффекта кортизона у пациентов с ревматоидным артритом
1953	Симпсон и Тейт выделили и проанализировали структуру альдостерона
1956	Конн описал первичный гиперальдостеронизм
1981	В лаборатории Вале описали и синтезировали кортикотропин-рилизинг-гормон
1980 по н.в.	«Молекулярная эра». Клонировали и описали функции рецепторов стероидных гормонов, стероидогенных ферментов и надпочечниковых факторов транскрипции. Определили молекулярные основы болезней надпочечников человека

Назад содержание

АНАТОМИЯ

Кора надпочечников происходит из мезенхимальных клеток целомического эпителия, выстилающих участки, прилежащие к урогенитальному краю. Эмбриональные надпочечники становятся различимы с 6–8-й недели гестации и быстро увеличиваются в размере так, что к середине гестации они становятся больше прилежащих почек. С эмбрионального периода и до 12 мес после рождения в надпочечниках легко различимы две отдельные зоны — внутренняя выступающая фетальная и наружная дефинитивная, дифференцирующаяся во взрослый надпочечник. После рождения фетальная зона регрессирует, а дефинитивная дает начало пучковой (кнутри) и клубочковой (кнаружи) зонам [11, 22]. Самая внутренняя зона (сетчатая) становится различимой после первого года жизни. Разделение коры надпочечников на отдельные зоны имеет важные функциональные последствия и контролируется последовательной экспрессией факторов транскрипции, включая P_{ref}-1/ZOG, антиген внутренней зоны и стероидогенный фактор-1 [13, 14].

Надпочечники взрослых людей имеют пирамидальную форму и массу примерно 4 г, в длину они около 5 см, в толщину — 1 см. Каждый надпочечник лежит непосредственно на заднемедиальной поверхности почки. Под капсулой находится клубочковая зона, занимающая примерно 15% коркового слоя надпочечников (в зависимости от потребления натрия) (рис. 1). Клетки собраны в сферические гнезда и по

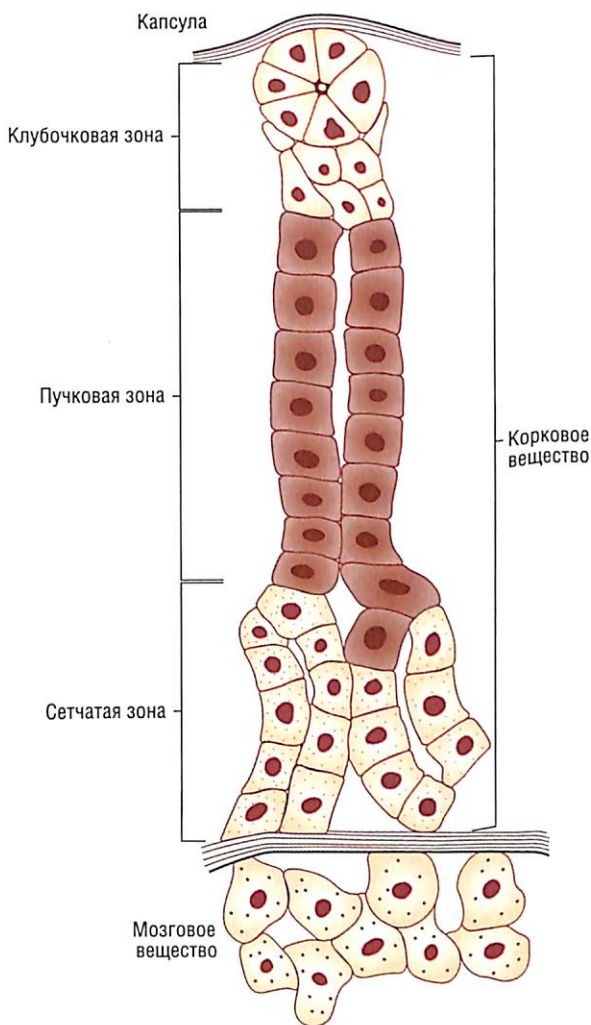


Рис. 1. Схематичное изображение структуры коры надпочечника человека. Отмечены наружная клубочковая, внутренние пучковая и сетчатая зоны.

которого в радиальном направлении расходятся капилляры, проникающие глубже в корковое вещество. В сетчатой зоне формируются плотные синусоидальные сплетения, которые опорожняются в центральную вену надпочечников. Правая надпочечниковая вена короткая, дренируется напрямую в нижнюю полую вену, тогда как более длинная левая надпочечниковая вена обычно впадает в левую почечную вену.

Назад содержание

СТЕРОИДЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И СТЕРОИДОГЕНЕЗ

Кора надпочечников вырабатывает три основных типа гормонов — глюкокортикоиды (кортизол, кортикостерон), минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон) и половые стероиды (в основном, андрогены).

Стероидные гормоны — производные циклопентанпергидрофенантренового кольца, состоящего из трех колец циклогексана и одного цикlopentanового кольца (рис. 2).

сравнению с другими зонами имеют небольшие размеры и мелкие ядра. Пучковая зона составляет 75% коры надпочечников; клетки этого слоя крупные, содержат большое количество липидов и образуют радиальные тяжи между фиброзно-сосудистой радиальной сетью. Самая внутренняя сетчатая зона четко отграничена от пучковой зоны и мозгового слоя надпочечника. Клетки здесь неправильной формы с небольшим содержанием липидов.

В поддержании нормального размера надпочечников принимает участие популяция клеток-предшественников, лежащих между клубочковой и пучковой зоной. Миграция клеток и дифференцировка происходят в пределах пучковой, а старение — в пределах сетчатой зоны, но факторы, регулирующие этот важный механизм регенерации надпочечников, неизвестны. Введение АКТГ приводит к изменению фенотипа клеток клубочковой зоны: они становятся подобны клеткам пучковой зоны, внутренняя часть клеток пучковой зоны приобретает фенотип клеток сетчатой зоны. При отмене АКТГ фенотипические изменения клеток надпочечников исчезают.

Сосудистая сеть коры надпочечников имеет сложное строение. Артериальное кровоснабжение осуществляется 12 мелкими артериями из аорты, нижней диафрагмальной, почечной и межреберными артериями. Эти ветви формируют субкапсулярное артериолярное сплетение, из

Названия стероидов формируют двумя путями: тривиальные (например, кортизол, альдостерон) или структурные химические названия в соответствии с требованиями Международного союза теоретической и прикладной химии (МСТПХ) [15]. Классификация МСТПХ непригодна для клинического применения, но обеспечивает понимание структуры стероидов. Основная структура, тривиальное и название по номенклатуре МСТПХ некоторых распространенных стероидов представлены на рис. 2 и в табл. 2. Эстрогены имеют 18 атомов углерода (C18-стероиды), андрогены – 19 (C19-стероиды), а глюкокортикоиды и прогестагены – C21-стероидные производные.

Таблица 2. Тривиальные и структурные химические (по данным Международного союза теоретической и прикладной химии) названия некоторых природных и синтетических стероидов

Тривиальные названия	Названия по данным Международного союза теоретической и прикладной химии
Альдостерон	4-Прегнен-11 β ,21-диол-3,18,20-трион
Андростендион	4-Андростен-3,17-дион
Кортизол	4-Прегнен-11 β ,17 α ,21-триол-3,20-дион
Кортизон	4-Прегнен-17 α ,21-диол-3,11,20-трион
Дегидроэпиандростерон	5-Андростен-3 β -ол-17-он
Дезоксикортикостерон	4-Прегнен-21-ол-3,20-дион
Дексаметазон	1,4-Прегнандиен-9 α -фторо-16 α -метил-11 β ,17 α ,21-триол-3,20-дион
Дигидротестостерон	5 α -Андростан-17 β -ол-3-он
Эстрадиол	1,3,5(10)-Эстратриен-3,17 β -диол
Фторокортизон	4-Прегнен-9 α -фторо-11 β ,17 α ,21-триол-3,20-дион
17-Гидроксипрогестерон	4-Прегнен-17 α -ол-3,20-дион
Метилпреднизолон	1,4-Прегнандиен-6 α -метил-11 β ,17 α ,21-триол-3,20-дион
Преднизолон	1,4-Прегнандиен-11 β ,17 α ,21-триол-3,20-дион
Преднизон	1,4-Прегнандиен-17 α ,21-диол-3,11,20-трион
Прегненолон	5-Прегнен-3 β -ол-20-он
Прогестерон	4-Прегнен-3,20-дион
Тестостерон	4-Андростен-17 β -ол-3-он
Триамцинолон	1,4-Прегнандиен-9 α -фторо-11 β ,16 α ,17 α ,21-тетрол-3,20-дион

Холестерин (холестерол) служит предшественником для всех остальных продуктов стероидогенеза. В стероидогенезе преобразуется холестерол, циркулирующий в крови в виде липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [16]. Они связываются специфическими ЛПНП-рецепторами, расположенными на поверхности клеток ткани надпочечника [17], затем ЛПНП проникают внутрь клеток путем эндоцитоза [18] с последующим слиянием везикул с лизосомами, а свободный холестерол образуется в результате последующего гидролиза. Однако этот источник холестерола для надпочечников не может быть единственным: пациенты с абеталипопротеидемией (с неизмеримо малой концентрацией циркулирующих ЛПНП) и с дефектными ЛПНП-рецепторами (при семейной гиперхолестеринемии), тем не менее, обладают нормальным базальным

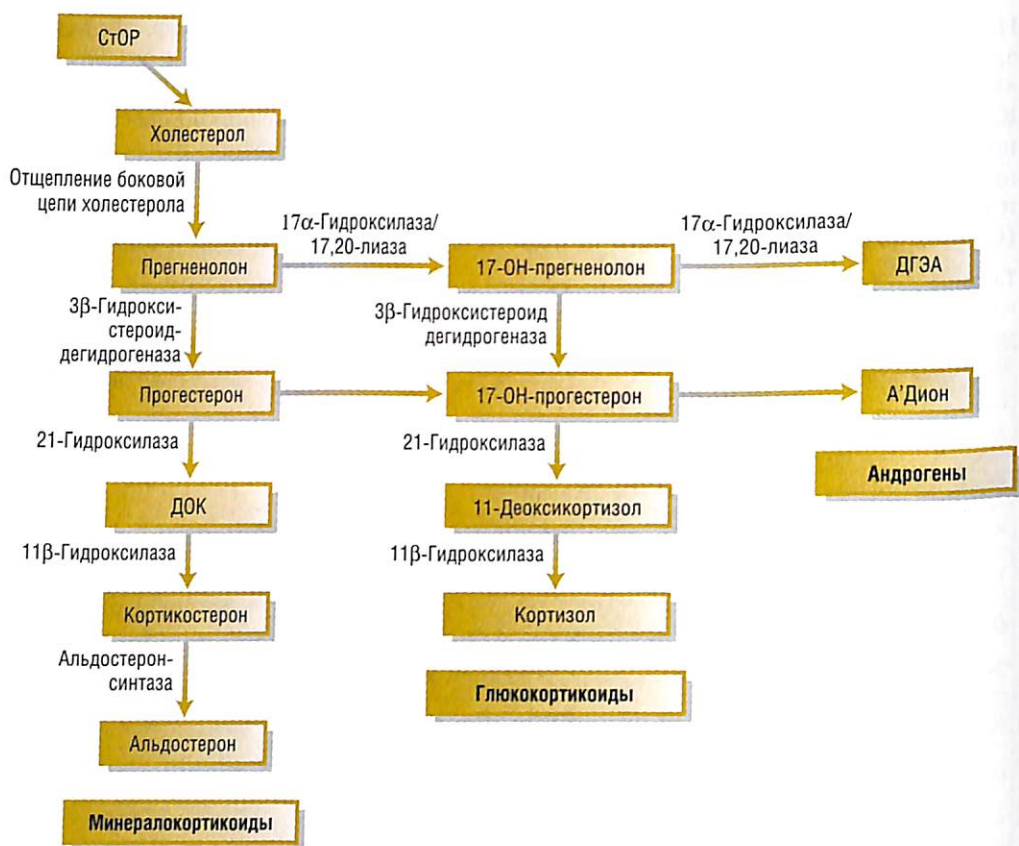


Рис. 3. Стероидогенез в надпочечниках. Альдостерон, кортизол и андрогены надпочечников синтезируются в процессе координированного взаимодействия последовательно связанных стероидогенных зоноспецифичных ферментов после поглощения холестерина митохондриями клеток надпочечников, опосредованного стероидогенным острым регуляторным белком. А'Дион — андростендион; ДГЭА — дегидроэпиандростерон; ДОК — дезоксикортикостерон.

стероидогенезом в надпочечниках. Холестерол может образовываться *de novo* в корковом веществе надпочечников из ацетил-КоА. Кроме того, опубликованы данные, что надпочечники могут утилизировать холестерол-ЛПВП после поглощения его с помощью недавно описанного рецептора ЛПВП — SR-B1 [19].

Биохимические пути стероидогенеза в надпочечниках показаны на рис. 3. Первоначальный гормонозависимый скорость-лимитирующий этап — транспорт внутриклеточного холестерола с наружной на внутреннюю сторону митохондриальной мембраны с превращением в прегненолон с помощью цитохрома P450. Эксперименты с участием людей подтверждают большую роль белка 30 кДа — стероидогенного острого регуляторного белка (СтОР) в опосредовании этого эффекта. Связывание АКТГ с рецептором приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ и индуцирует СтОР, обеспечивая первый важный скорость-лимитирующий этап стероидогенеза в надпочечниках [20]. В этом процессе могут принимать участие и другие транспортеры, включая периферический бензодиазепиноподобный рецептор [21].

Стероидогенез протекает при согласованном взаимодействии нескольких ферментов, включая последовательность ферментов P450, каждый из которых клонирован и подробно описан (табл. 3). Фермент, отщепляющий боковую цепь от холестерола, и ферменты CYP11B локализируются в митохондриях и нуждаются в цепи переноса

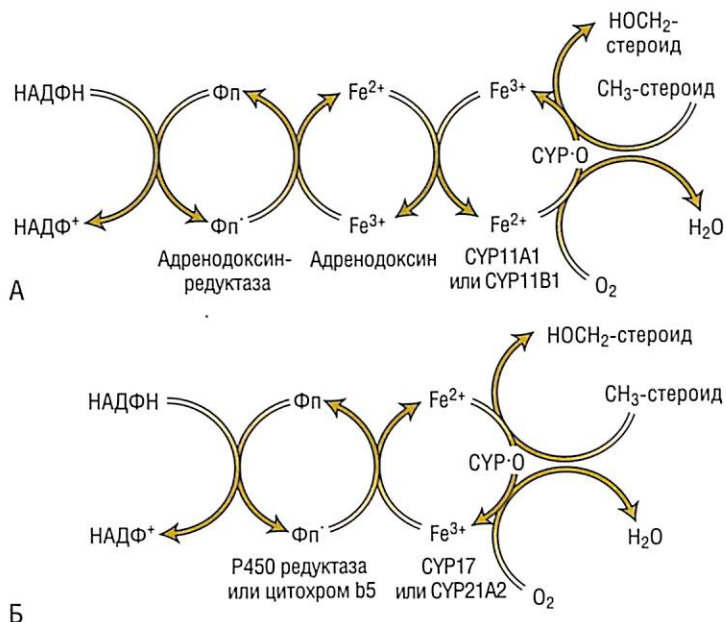


Рис. 4. А — система передачи электронов для ферментов митохондрий (СYP11A1 и СYP11B1). Аденодоксинредуктаза переносит электроны от НАДФН к аденодоксину, который, окисляясь, эквивалентно передает их на цитохром Р (СYP). Затем СYP передает электроны с кислородом стероидам (Фп — флавопротеин; Фп[·] — окисленная форма флавопротеина); Б — система передачи электронов для микросомальных ферментов (СYP17 и СYP21A2). Р450-редуктаза флавопротеина переносит электроны от НАДФН и к ферменту НАДФН-Р450. Затем фермент передает электроны с помощью кислорода стероидам. Второй окисленный эквивалент может доставляться к СYP17 с помощью НАДФН-Р450-редуктазы или цитохрома b5.

электронов (от аденодоксин/аденодоксинредуктазы) [22, 23]. 17 α -гидроксилаза и 21-гидроксилаза локализуются в микросомах и эндоплазматической сети и требуют передачи электронов от НАДФН с помощью фермента Р450-оксидоредуктазы (Р450 ОР) [23, 24]. Кроме того, активность 17,20-лиазы Р450 СYP17 зависит от флавопротеина b5, который функционирует как аллостерический фактор взаимодействия СYP17 и Р450 ОР [25] (рис. 4). Мутации генов, кодирующих эти ферменты у человека, приводят к развитию заболеваний, поэтому врачу необходимо понимать суть лежащих в основе патофизиологических процессов, и знать основные предшественники стероидов [26]. После поглощения митохондриями холестерина метаболизируется цитохромом Р450, отщепляющим боковую цепь холестерина с образованием прегненолона [27]. В цитоплазме прегненолон превращается в прогестерон изоферментом II типа 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы путем реакции, включающей дегидрирование 3-гидроксильной группы и изомеризацию двойной связи в положении С5 [28]. Прогестерон гидроксилируется до 17-ОН-прогестерона посредством СYP17 (17 α -гидроксилазы). 17-Гидроксилирование — обязательный этап синтеза глюкокортикоидов, при этом в клубочковой зоне 17 α -гидроксилаза не экспрессируется. СYP17 также обладает активностью 17,20-лиазы, благодаря которой синтезируются С19-андрогены надпочечников (дегидроэпиандростерон и андростендион) [29]. Однако у человека 17-ОН прогестерон не служит эффективным субстратом для СYP17, поэтому конверсия 17-ОН-прогестерона в андростендион оказывается незначительной. Секреция андростендиона надпочечниками зависит от скорости конверсии дегидроэпиандростерона в андростендион с помощью 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы

(этот фермент также превращает 17-ОН-прегненолон в 17-ОН-прогестерон, но предпочтительным субстратом остается прегненолон).

Таблица 3. Номенклатура стероидогенных ферментов надпочечников и их генов с расположением в хромосомах

Название фермента	Ген	Хромосома
Десмолаза — фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина (ОБЦХ)	<i>CYP11A1</i>	15q23-q24
3 β -Гидроксистероиддегидрогеназа (3 β -ГСД) (изофермент II типа)	<i>HSD3B2</i>	1p13.1
17 α -Гидроксилаза/17,20-лиаза	<i>CYP17</i>	10q24.3
21-Гидроксилаза	<i>CYP21A2</i>	6p21.3
11 β -Гидроксилаза	<i>CYP11B1</i>	8q24.3
Альдостеронсинтаза	<i>CYP11B2</i>	8q24.3

21-Гидроксилирование прогестерона (клубочковая зона) или 17-ОН-прогестерона (пучковая зона) осуществляется продуктом гена *CYP21A2* — 21-гидроксилазой, образующей дезоксикортикостерон или 11-деоксикортизол соответственно [30]. Финальный этап биосинтеза кортизола происходит в митохондриях и включает конверсию 11-деоксикортизола в кортизол с помощью фермента *CYP11B1* — 11 β -гидроксилазы [31]. В клубочковой зоне 11 β -гидроксилаза также превращает дезоксикортикостерон в кортикостерон. Однако фермент *CYP11B2* или альдостеронсинтаза также могут катализировать эту реакцию, кроме того, они необходимы для конверсии кортикостерона в альдостерон путем образования 18-ОН-кортикостерона [32, 33]. Таким образом, *CYP11B2* выполняет 18 β -гидроксилирование, 18-гидроксилирование и окисление 18-метильной группы, образуя C11-18-полуацетильную структуру альдостерона.

Регуляция стероидогенеза надпочечниками

«ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗОНЫ» КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Глюкокортикоиды инкретируются в сравнительно высоких дозах (например, кортизол — 10–20 мг/сут) из пучковой зоны надпочечников под контролем АКТГ, тогда как минералокортикоиды инкретируются в малых количествах (альдостерон — 100–150 мкг/сут) из клубочковой зоны в основном под контролем ангиотензина II. Как класс андрогены надпочечников [дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС), андростендион] считают наиболее интенсивно инкретируемыми стероидами у взрослых (>20 мг/сут). Секреция каждого андрогена определяется зонозависимой экспрессией специфичных стероидогенных ферментов. Клубочковая зона не может синтезировать кортизол, поскольку в клетках не экспрессируется 17 α -гидроксилаза. Напротив, секреция альдостерона ограничена наружной клубочковой зоной благодаря экспрессии *CYP11B2*. Хотя *CYP11B1* и *CYP11B2* на 95% гомологичны, 5'-промоутерные последовательности различаются и позволяют регулировать конечный этап биосинтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов АКТГ и ангиотензином II соответственно. Большая концентрация цитохрома β_5 в сетчатой зоне обуславливает высокую активность 17,20-лиазы под действием *CYP17* и продукцию андрогенов. ДГЭА сульфатируется в сетчатой зоне с помощью ДГЭА сульфотрансферазы (*SULT2A1*) с образованием ДГЭАС [34].

В надпочечниках плода стероидогенез первично проходит во внутренней фетальной зоне. Ввиду сравнительной недостаточности 3 β -ГСД и высокой активности сульфотрансферазы основными продуктами стероидогенеза остаются ДГЭА и ДГЭАС,

которые затем ароматизируются плацентарным трофобластом в эстрогены. Таким образом, большая часть материнских эстрогенов во время беременности косвенно образуется плодом [35].

Классические эндокринные механизмы (петли) обратной связи играют большую роль в регуляции инкреции обоих гормонов; кортизол угнетает инкрецию как КРГ, так и АКТГ в гипоталамусе и гипофизе соответственно, а индуцированная альдостероном задержка натрия угнетает инкрецию ренина почками.

СЕКРЕЦИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ — СИСТЕМА «ГИПОТАЛАМУС–ГИПОФИЗ–НАДПОЧЕЧНИКИ»

Проопиомеланокортин и аденокортикотропный гормон

АКТГ — основной гормон, стимулирующий синтез и инкрецию глюкокортикоидов надпочечниками. АКТГ состоит из 39 аминокислот, но синтезируется в передней доле гипофиза как часть намного более крупного предшественника, состоящего из 241 аминокислоты, — проопиомеланокортина (ПОМК). Для дифференцировки ПОМК-экспрессирующих клеток в передней доле гипофиза необходим фактор транскрипции Трит [36]. ПОМК расщепляется в различных тканях, образуя более мелкие пептидные гормоны. Из передней доли гипофиза в результате этого расщепления инкретируется β -липопротеин (β -ЛП) и про-АКТГ, от последнего дополнительно отщепляется N-концевой участок, соединяющий пептид и сам АКТГ (рис. 5) [37, 38]. Отщепление от ПОМК про- γ -меланоцитстимулирующего гормона осуществляет сериновая про-

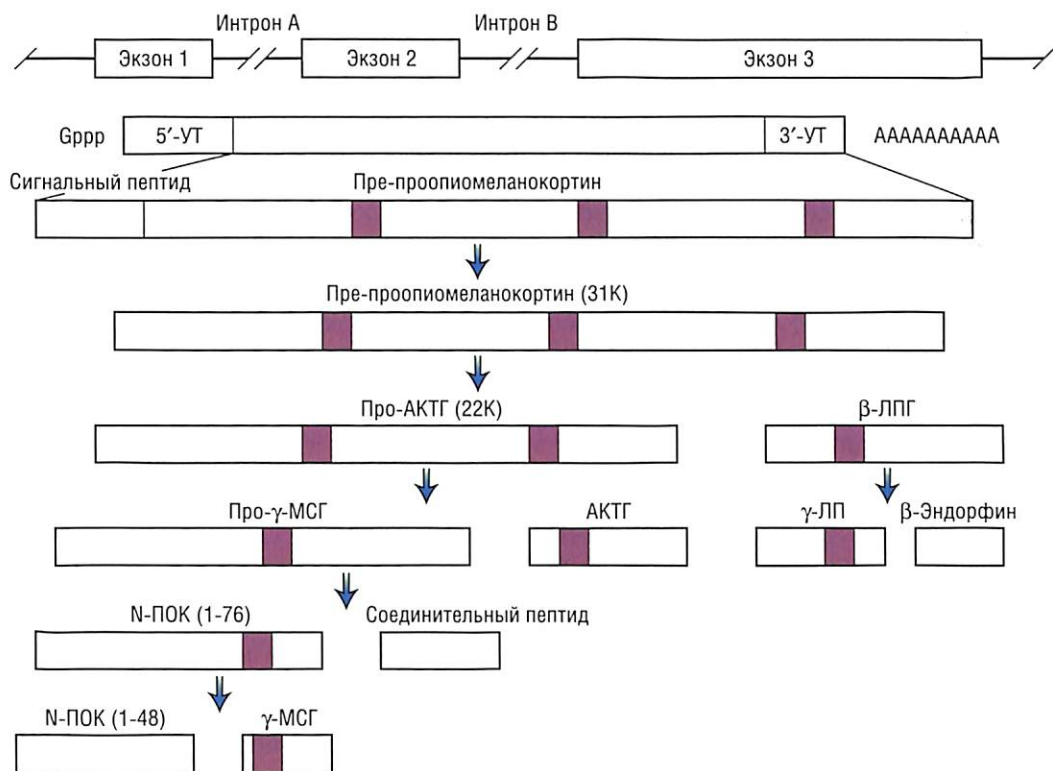


Рис. 5. Синтез и отщепление проопиомеланокортина в передней доле гипофиза человека. Ферменты конвертазы прогормона последовательно отщепляют от ПОМК аденокортикотропный гормон. Затененные участки представляют структурные единицы меланоцитстимулирующего гормона. β -ЛПН — β -липопротеин; γ -ЛП — γ -липопротеин; N-ПОК — N-концевой остаток проопиомеланокортина.

теаза (AsP). Она экспрессируется в наружной части коры надпочечников и, по мнению авторов, опосредует трофическое действие АКТГ на кору надпочечников [39]. Первые 24 аминокислоты АКТГ одинаковы и во всех синтетических аналогах АКТГ 1–24 [синактен* — доступный коммерческий препарат для клинического исследования системы «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» (ГН) и оценки запаса глюкокортикоидов в надпочечниках]. Меланоцитстимулирующие гормоны (α , β и γ) также отщепляются от ПОМК, но характерную для болезни Аддисона гиперпигментацию считают результатом скорее прямого действия высоких концентраций АКТГ, связывающегося с рецепторами меланокортина-1, чем избыточной инкретиции α -МСГ [40].

ПОМК также образуется во многих тканях вне гипофиза, в особенности головном мозге, печени, почках, половых железах и плаценте [37, 41, 42]. В этих тканях мРНК ПОМК обычно короче, чем в гипофизе (тип 1200 п.о.), из-за отсутствия экзонов 1 и 2, и 5'-области экзона 3 [43]. В результате этого, вероятно, в этих тканях ПОМК-подобный пептид инкретируется неактивным. Однако при синдроме эктопической продукции АКТГ транскрибируются дополнительные полинуклеотидные цепи мРНК ПОМК, более длинные, чем нормальная мРНК ПОМК гипофиза 1200 п.о. (обычно 1450 п.о.) из-за альтернативной транскрипции с использованием промотора в 5'-области гена [44, 45]. Это частично объясняет нарушение системы обратной связи, регулирующей инкретию ПОМК в зависимости от концентрации глюкокортикоидов, при этих опухолях. Другие механизмы, включая взаимодействие с тканеспецифическими факторами транскрипции и метилирование гена ПОМК [47], могут объяснять эктопическую экспрессию АКТГ некоторыми злокачественными опухолями. Расщепление ПОМК до конечных продуктов также выступает тканеспецифическим процессом. В некоторых случаях синдрома эктопической продукции АКТГ циркулирующие предшественники АКТГ (особенно про-АКТГ), вероятно, перекрестно реагируют с ним и дают ложноположительные и завышенные результаты при проведении современных радиоиммунных исследований [49, 50]. Биологическую активность ПОМК и степень его влияния на функцию надпочечников считают незначительными.

Экспрессию и процессинг ПОМК в нейронах гипоталамуса и образование α -МСГ, взаимодействующее с рецепторами меланокортина 4-го типа (MCR-4), считают ключевыми факторами регуляции аппетита и энергетического гомостаза [51].

Кортикотропин-рилизинг-гормон и аргинин-вазопрессин

Секрецию ПОМК контролируют многочисленные факторы, а именно КРГ и аргинин-вазопрессин (АВП) (рис. 6) [52, 53]. Кроме того, секреция ПОМК подчиняется эндогенному циркадианному ритму, зависит от стресса и угнетается по механизму отрицательной обратной связи при увеличении концентрации кортизола. КРГ — полипептид, состоящий из 41 аминокислоты, синтезирующийся в нейронах паравентрикулярных ядер гипоталамуса [9, 54, 55]. КРГ человека и крысы идентичны, а овечий КРГ отличается 7 аминокислотными остатками [56, 57]; у людей овечий КРГ незначительно сильнее собственного гормона стимулирует секрецию АКТГ, но имеет более длительный период полураспада, поэтому его применяют лишь в диагностических целях. КРГ инкретируется в воротную систему кровоснабжения гипофиза, где связывается со специфическими рецепторами КРГ типа I на кортикотрофных клетках передней доли гипофиза [58]. Он стимулирует транскрипцию гена ПОМК путем активации аденилатциклазы. До сих пор остается неясным, насколько большой вклад КРГ, синтезированный в гипоталамусе, вносит в общую концентрацию этого гормона в крови. КРГ также синтезируется в других тканях и, вероятно, концентрация циркулирующего КРГ отражает интенсивность его инкретиции в яичках, ЖКТ, мозговом слое надпочечников и особенно плаценте [59] (во время беременности увеличивается секреция КРГ в плаценте, что приводит к трехкратному увеличению концентрации циркулирующего в крови КРГ [60]). В кровотоке КРГ связывается с КРГ-связывающим белком (КРГ-СБ).

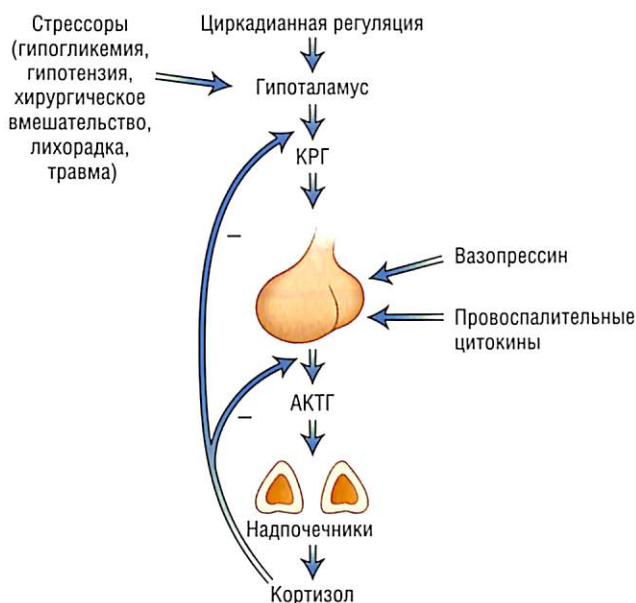


Рис. 6. Нормальная регуляция инкретиции глюкокортикоидов надпочечниками. Аденокортикотропный гормон (АКТГ) инкретируется передней долей гипофиза под влиянием двух основных инкретогенных факторов — кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и аргинин-вазопрессина; другие факторы, включая цитокины, также играют роль в инкретиции АКТГ. Секреция КРГ подчиняется врожденному циркадианному ритму и может изменяться при стрессе посредством гипоталамуса. Инкретию как КРГ, так и АКТГ угнетает кортизол, что доказывает большое значение регуляции по механизму отрицательной обратной связи.

Концентрация КРГ-СБ также возрастает во время беременности, благодаря чему секреция кортизола усиливается незначительно [61].

КРГ служит основным стимулом для инкретиции АКТГ [62], а АВП усиливает КРГ-опосредованную инкретию [63]. При этом АВП действует через рецептор V1B, активируя протеинкиназу С. Секреция АКТГ в ответ на стимуляцию КРГ остается стабильной в течение дня. На интенсивность инкретиции влияет состояние функциональной системы ГГН, реактивность которой снижена у пациентов, принимающих глюкокортикоиды, и увеличена у пациентов с болезнью Кушинга. Другие инкретогенные факторы АКТГ, включая ангиотензин II, холецистокинин, предсердный натрийуретический полипептид и вазоактивные пептиды, вероятно, изменяют степень усиления инкретиции АКТГ в ответ на воздействие КРГ [64].

Стрессовый ответ и иммуно-эндокринная система

Провоспалительные цитокины [интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и ФНО- α] также усиливают инкретию АКТГ как напрямую, так и увеличивая выраженность действия КРГ на гипофиз [65, 66]. Фактор угнетения лейкемии (ФУЛ) — цитокин семейства ИЛ-6 — дополнительно активирует систему ГГН [67]. Это объясняет ответ системы ГГН на воспалительные стимулы и составляет основу иммуно-эндокринного взаимодействия. Физические стрессовые факторы увеличивают инкретию АКТГ и кортизола в основном путем центрального действия через КРГ и АВП. Таким образом, секреция кортизола возрастает в ответ на лихорадку, хирургическое вмешательство [68], ожоговую травму [69], гипогликемию [70], артериальную гипотензию и физическую нагрузку [71]. Во всех этих случаях это можно расценивать как нормальный регуляторный ответ на поражение. Острый психический стресс также будет вызывать повышение концентрации кортизола [72], но у пациентов с хроническими тревожными расстройствами и психическим заболеванием скорость инкретиции АКТГ и кортизола не нарушается. Депрессия сопровождается высокой концентрацией циркулирующего кортизола — это важно учитывать при дифференциальной диагностике синдрома Кушинга (см. ниже).

Циркадианный ритм

Секреция АКТГ имеет пульсовый характер с циркадианным ритмом. При этом концентрация АКТГ максимальна в момент пробуждения, затем она постепенно снижается в течение дня, становясь минимальной к вечеру (рис. 7) [73]. Частота «пульсации

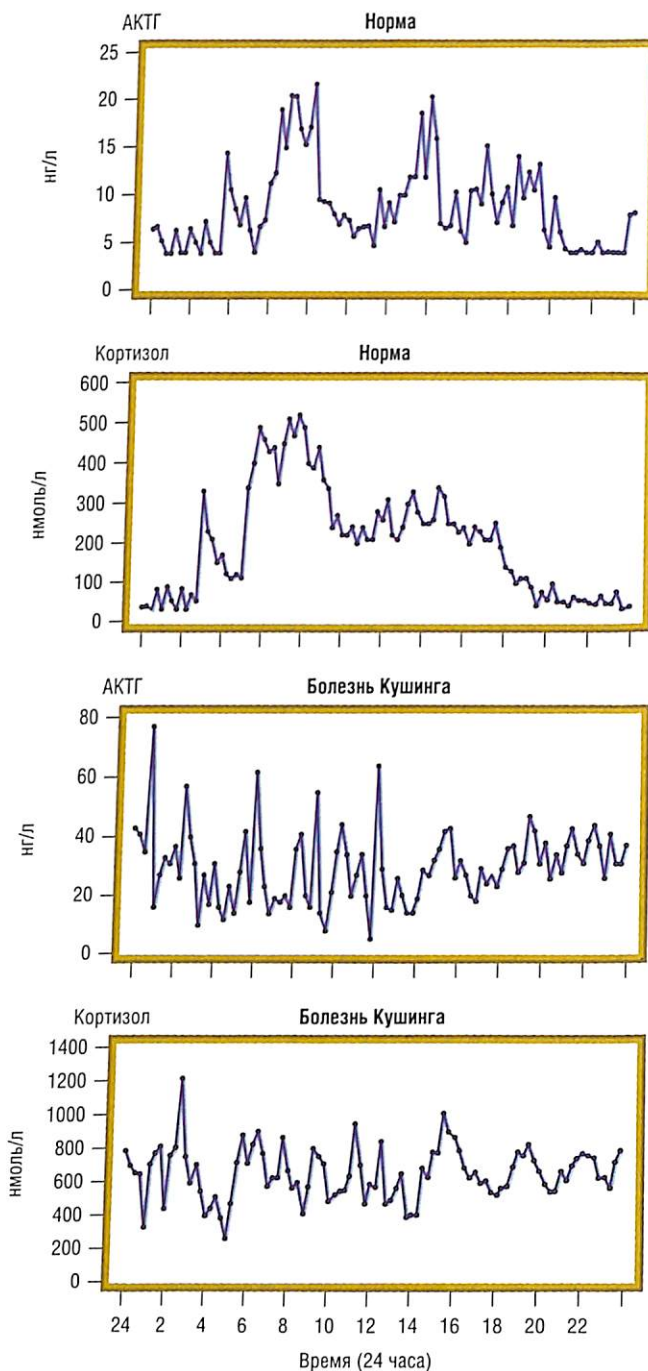


Рис. 7. Циркадианная и пульсирующая секреция адренокортикотропного гормона и кортизола у здорового человека (два верхних графика) и у пациента с болезнью Кушинга. У здоровых людей секреция адренокортикотропного гормона и кортизола максимальна ранним утром и постепенно снижается до минимума к полудню. Частота пульсирующей инкреции адренокортикотропного гормона и амплитуда пульсации увеличиваются при болезни Кушинга, а циркадианный ритм инкреции при этом заболевании утрачивается.

инкреции» АКТГ выше у здоровых взрослых мужчин в сравнении с женщинами (в среднем 18 и 10 импульсов в сутки соответственно). Циркадианный ритм инкреции АКТГ можно считать промежуточным в основном благодаря увеличению амплитуды пульсирующей инкреции АКТГ между 5 и 9 ч утра, а также снижению ее частоты между 18 и 24 ч [74, 75]. Прием пищи дополнительно стимулирует инкрецию АКТГ. Циркадианный ритм зависит от характера циклов день/ночь и сон/пробуждение и нарушается при изменении режима сна и бодрствования, а также при путешествиях на длительные расстояния и смене часовых поясов [78]. Для восстановления циркадианного ритма инкреции АКТГ и восстановления цикла день/ночь может потребоваться до 2 нед.

Отрицательная обратная связь

Важный механизм регуляции инкреции КРГ и АКТГ — отрицательная обратная связь, приводимая в действие самими глюкокортикоидами, которые угнетают транскрипцию гена ПОМК в передней доле гипофиза [52], а также подавляют синтез мРНК КРГ и АВП и инкрецию их в гипоталамусе [79, 80]. Действие этой отрицательной обратной связи зависит от дозы, активности, периода полувыведения и продолжительности назначения глюкокортикоидов и имеет серьезные физиологические и диагностические последствия. Нарушения функционирования системы ГГН лекарственными препаратами могут сохраняться в течение многих месяцев после прекращения лечения, в этот период возможно развитие недостаточности коры надпочечников. Механизм отрицательной обратной связи объясняет гиперинкрецию АКТГ при надпочечниковой недостаточности и неопределяемую концентрацию АКТГ у пациентов с кортизол-инкретирующей аденомой. Разрушение отрицательной обратной связи чаще всего обусловлено изменениями рецепторов глюкокортикоидов. Так, устойчивость к глюкокортикоидам у пациентов развивается в результате мутации генов рецепторов глюкокортикоидов [81] (в эксперименте у мышей — при утрате соответствующих генов [82]), что приводит к гиперсекреции АКТГ и кортизола из-за нарушения отрицательной обратной связи.

Рецептор адренокортикотропного гормона и действие адренокортикотропного гормона на надпочечники

АКТГ соединяется с G-белком, связанным с рецептором меланокортина-2 [83], которых приходится примерно по 3500 на каждую клетку коры надпочечников. Передача сигнала в основном опосредована стимуляцией аденилатциклазы и изменением внутриклеточной концентрации цАМФ [84]. В этом процессе также играют роль вне- и внутриклеточная концентрации Ca^{2+} [85]. К другим факторам, усиливающим или подавляющим действие АКТГ на кору надпочечников, относят ангиотензин II, активин, ингибин и цитокины (ФНО- α и лептин) [86]. Взаимодействие «клетка–клетка» через щелевые контакты также важно для передачи сигнала АКТГ [87]. Эффекты АКТГ на надпочечники включают немедленные и отсроченные во времени эффекты; конечным результатом остаются стимуляция стероидогенеза надпочечников и рост их ткани. Быстро стероидогенез стимулируется через СтОР-опосредованное увеличение доставки холестерина и увеличение активности фермента СYP11A1 на внутренней мембране митохондрий [20]. Отсроченные эффекты (в течение 24–26 ч от момента воздействия) АКТГ развиваются благодаря активации экспрессии всех ферментов стероидогенеза (СYP11A1, СYP17, СYP21A2, СYP11B1) и дополнительно адренодоксина [88, 89]. АКТГ также ускоряет синтез рецепторов ЛПНП и ЛПВП и, возможно, ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшает продолжительность скорость-лимитирующего этапа в биосинтезе холестерина. АКТГ увеличивает массу надпочечников, приводя к их гиперплазии и гипертрофии. Атрофия надпочечников — признак недостаточности АКТГ.

Секреция минералокортикоидов — система «ренин-ангиотензин-альдостерон»

Альдостерон инкретируется из клубочковой зоны надпочечников при воздействии трех основных стимуляторов — ангиотензина II, калия и в меньшей степени АКТГ. Другие факторы (соматостатин, гепарин, предсердный натрийуретический полипептид и допамин) могут напрямую угнетать синтез альдостерона. Секреция альдостерона и его промежуточного соединения (18-гидроксильированного метаболита) происходит только в клубочковой зоне из-за зоноспецифичной экспрессии CYP11B2 — альдостеронсинтазы [90]. Кортикостерон и дезоксикортикостерон, несмотря на их синтез в пучковой и клубочковой зонах, могут действовать как минералокортикоиды, что клинически значимо при некоторых формах врожденной гиперплазии и опухолях надпочечников. Установлено, что кортизол может действовать как минералокортикоид в условиях нарушения обмена кортизона при недостаточной активности фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Это важно помнить при обследовании пациентов с артериальной гипертензией, синдромом эктопической продукции АКТГ и заболеваниями почек. Система «ренин-ангиотензин» подробно описана в следующей главе.

Ангиотензин II и калий стимулируют инкрецию альдостерона в основном путем увеличения транскрипции CYP11B2. Путь передачи сигнала включает увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ и Ca²⁺, что активирует кальмодулинзависимую протеинкиназу и приводит к активации транскрипции гена CYP11B2 с использованием промотора в 5'-области. Действие калия опосредуется через деполяризацию мембраны и открытие потенциалзависимых кальциевых каналов, а ангиотензин II действует благодаря связыванию с поверхностными AT₁-рецепторами и активации фосфолипазы C [90].

Действие АКТГ на секрецию альдостерона наименее клинически значимо и весьма изменчиво. Быстрое увеличение концентрации АКТГ приводит к усилению инкреции альдостерона в основном путем стимуляции ранних этапов стероидогенеза в надпочечниках (см. выше). При этом концентрация циркулирующего альдостерона увеличивается не более чем на 10–20% исходного уровня. АКТГ не влияет на транскрипцию гена CYP11B2 или активность фермента. Длительная непрерывная стимуляция АКТГ не влияет на продукцию альдостерона, возможно, из-за уменьшения плотности расположения рецепторов на поверхности клеток. Кроме того, эта толерантность может быть обусловлена подавлением ангиотензин II-стимулированной инкреции благодаря увеличению выраженности минералокортикоидного эффекта кортизола, дезоксикортикостерона или кортикостерона. Допамин и предсердный натрийуретический полипептид угнетают секрецию альдостерона, как и гепарин.

Раздельная регуляция биосинтеза глюкокортикоидов функциональной системой ГГН и синтеза минералокортикоидов системой «ренин-ангиотензин» имеет важное клиническое значение. Пациенты с первичной недостаточностью надпочечников страдают от дефицита кортизола и альдостерона, тогда как пациенты с недостаточностью АКТГ из-за поражения гипофиза — только от дефицита глюкокортикоидов, при этом концентрация альдостерона у них нормальная, поскольку система «ренин-ангиотензин» не нарушается.

Секреция андрогенов надпочечниками

Андрогены надпочечников составляют клинически значимую часть (более 50%) циркулирующих андрогенов у женщин в репродуктивном возрасте [91]. У мужчин вклад надпочечников в общую концентрацию андрогенов намного меньше, но чрезмерная секреция андрогенов надпочечниками также может иметь клиническое значение (например, у пациентов с врожденной гиперплазией надпочечников). У взрослых надпочечники инкретируют в сутки примерно 4 мг ДГЭА, 7–15 мг ДГЭАС, 1,5 мг андростендиона и 0,05 мг тестостерона. ДГЭА — основной предшественник половых стероидных гормонов у человека. От его концентрации зависит активность андро-

генов или эстрогенов, образующихся после его превращения с помощью 3β -ГСД, изоферментов суперсемейства β -ГСД и ароматазы, экспрессирующихся в периферических тканях-мишенях. Это имеет большое клиническое значение при многих заболеваниях [92].

Только десульфатированный ДГЭА может претерпевать дальнейшие биохимические изменения в биосинтетическом пути синтеза половых стероидов, в то же время он сохраняет биологическую активность. Сывороточный ДГЭАС прежде считали циркулирующим депо для регенерации ДГЭА. Однако в недавно опубликованных исследованиях указано, что конверсия ДГЭАС в ДГЭА с помощью сульфатазы стероидов играет незначительную роль у взрослых, а баланс сывороточной концентрацией ДГЭА и ДГЭАС регулируется в основном активностью ДГЭА сульфотрансферазы (SULT2A1). Это указывает на то, что концентрации ДГЭАС в сыровотке не всегда соответствует активность пула ДГЭА, особенно если снижена активность SULT2A1 (например, при воспалительном стрессовом ответе) [93].

АКТГ стимулирует секрецию андрогенов. ДГЭА (но не ДГЭАС из-за сравнительно большого периода полувыведения из плазмы) и андростендион имеют схожие с кортизолом циркадианные ритмы секреции [94]. Однако в секреции глюкокортикоидов и андрогенов надпочечниками существует множество отличий, что наводит на мысль о существовании коркового андрогенстимулирующего гормона (КАСГ). На роль КАСГ выдвигали многие вещества, включая производные ПОМК [например, соединительный пептид, пролактин и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста 1)], но окончательное мнение о существовании такого соединения не сформировано.

Эффективный стероидогенез в надпочечниках, в частности синтез андрогенов, чрезвычайно сильно зависит от активности 3β -ГСД и 17α -гидроксилазы и особенно $17,20$ -лиазы и 17α -гидроксилазы. Факторы, определяющие судьбу 17 -ОН-прегненолона и 17 -ОН прогестерона (подвергнутся ли они 21 -гидроксилированию для дальнейшего синтеза глюкокортикоидов или произойдет отщепление боковой цепи с помощью 17α -гидроксилазы для образования ДГЭА и андростендиона), неизвестны. Некоторые ученые считают, что именно эти факторы необходимо учитывать при поиске и изучении субстанций, выполняющих функцию КАСГ (табл. 4).

Таблица 4. Распад андрогенов надпочечников и секреция глюкокортикоидов: подтверждение существования коркового андрогенстимулирующего гормона

Исследования с введением дексаметазона. Секреция кортизола при длительном введении дексаметазона в высоких дозах полностью угнетается. Концентрация ДГЭА при этом снижается только у 20% пациентов. При этом концентрация ДГЭА крайне чувствительна к быстрому (хотя и незначительному) увеличению концентрации дексаметазона
Преждевременное половое созревание. Концентрация циркулирующего ДГЭА увеличивается в возрасте 6–8 лет. Продукция кортизола при этом не изменяется
Старение. Продукция ДГЭА снижается, однако секреция кортизола не изменяется
Нервная анорексия и соматические заболевания. Концентрация ДГЭА значительно снижается, но содержание кортизола не изменяется

ДЕЙСТВИЕ КОРТИКОСТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Назад содержание **Рецепторы и транскрипция генов**

Кортизол (как и альдостерон) оказывает действие только после проникновения внутрь клеток-мишеней и связывания с внутриклеточными рецепторами, называемыми глюкокортикоидными и минералокортикоидными рецепторами (ГР и МР) [95,

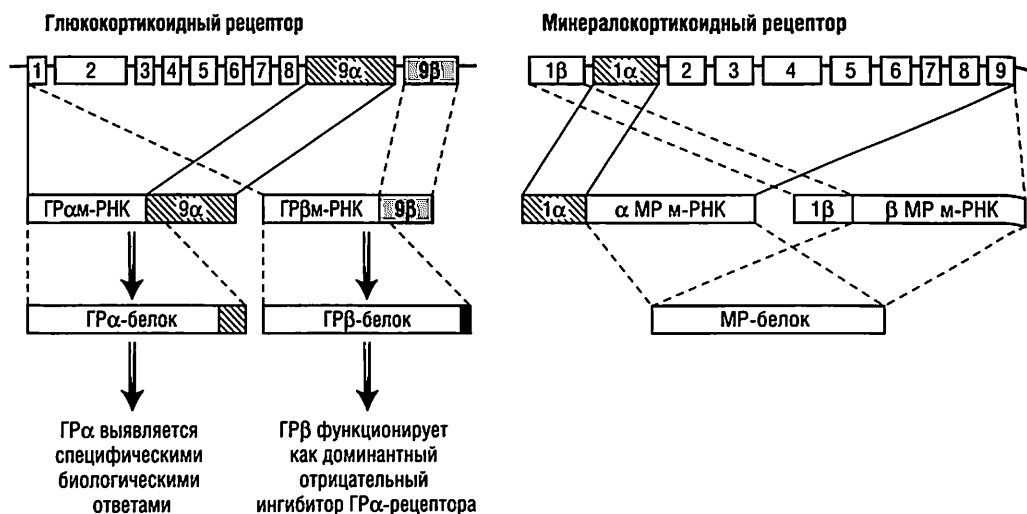


Рис. 8. Схематичное представление структуры генов человека, кодирующих глюкокортикоидный и минералокортикоидный рецепторы. В обоих случаях описаны различные варианты соединения рецепторов (опубликованы данные о том, что изоформа ГР β может действовать как доминантный ингибитор действия ГР α).

96, 97]. Они относятся к семейству рецепторов тиреоидных/стероидных гормонов. Специфические факторы транскрипции их генов содержат С-терминальный лиганд – участок связывания, взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК в генах-мишенях, и N-концевую высоковариабельную область. ГР и МР кодируются одним геном и могут объединяться в димеры и тримеры в различных комбинациях, а также соединяться с другими факторами транскрипции. Вместе с тканеспецифичной посттрансляционной модификацией (фосфорилирование, сумоилизация и соединение с убиквитином) данный феномен обуславливает многие эффекты кортикостероидов и их различие в разных тканях (рис. 8) [98, 99].

Действие глюкокортикоидных гормонов изучено лучше, чем минералокортикоидов. Связывание стероидов с ГР в цитоплазме приводит к образованию активного комплекса «стероид–рецептор», посредством которого запускается каскадная реакция с продукцией белков теплового шока (БТШ-90 и БТШ-70) [100]. После транслокации в ядро комплекс «стероид–рецептор» связывается со специфической последовательностью ДНК на участке промотера гена-мишени, стимулируя или подавляя его транскрипцию [101]. Специфичный участок связывания ДНК в области промотеров генов-мишеней содержит неизменные повторяющиеся последовательности ЦГТАЦAnnnТГТАЦТ (где nnn – последовательность из трех любых оснований), именно в этом месте комплекс «стероид–рецептор» связывается с двумя петлями ДНК («цинковые пальцы»). Связывание комплекса «стероид–рецептор» с промотером гена приводит к стабилизации связи РНК-полимеразы II и индуцирует транскрипцию гена.

Некоторые ГР могут выступать в качестве доминантных отрицательных регуляторов переноса сигнала от кортикостероидов [98]. Часто встречающиеся в клинической практике (у пациентов с резистентностью к глюкокортикоидам) и генерируемые *in vitro* мутации генов ГР затрагивают участки, отвечающие за связывание с глюкокортикоидами и передачу сигнала [102].

Для того чтобы кортикостероидные гормоны оказывали свое действие, кроме ГР необходимы другие факторы (коактиваторы, корепрессоры [103]), обеспечиваю-

щие тканевую специфичность ответа. В частности, взаимодействие ГР и двух редких факторов транскрипции важно для развития противовоспалительных эффектов глюкокортикоидов и объясняет их действие на гены, промотеры которых не содержат специфичные участки связывания с ГР.

- Активаторный белок-1 включает субъединицы Fos и Jun, его считают провоспалительным фактором транскрипции, индуцируемым рядом цитокинов и форболовым эфиром. Комплекс «ГР-лиганд» может связываться с c-jun, нарушая его взаимодействие с участком данного белка, таким образом опосредуя так называемые трансрепрессивные эффекты глюкокортикоидов [104].
- Подобным образом существует функциональный антагонизм между ГР и ядерным фактором транскрипции NF-κB. NF-κB экспрессируется в большинстве клеток и активирует транскрипцию генов, участвующих в развитии лимфоцитов, воспалительном ответе, иммунной защите организма и апоптозе (рис. 9) [105].

В соответствии с различными механизмами передачи сигнала и развития эффектов кортизола идентифицировано несколько сотен генов, отвечающих за действие глюкокортикоидов. Некоторые гены, индуцируемые или подавляемые глюкокортикоидами, представлены в табл. 5.

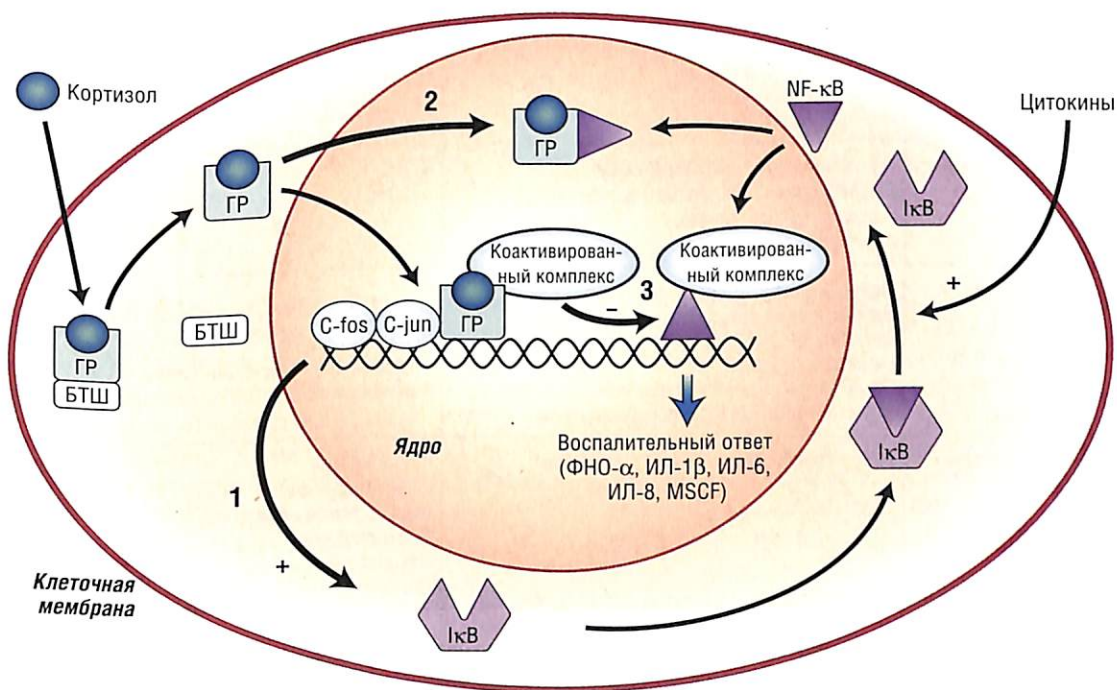


Рис. 9. Противовоспалительное действие глюкокортикоидов. Кортизол связывается с цитоплазматическим глюкокортикоидным рецептором (ГР). Конформационные изменения в комплексе «рецептор-лиганд» приводят к диссоциации с белками теплового шока (70 и 90 кДа) и миграции активного комплекса в ядро. Активный комплекс «глюкокортикоид-рецептор» связывается со специфическими фрагментами ДНК — элементами глюкокортикоидного ответа, а также с активаторным белком-1, содержащим c-fos и c-jun. Глюкокортикоиды опосредуют свой противовоспалительный эффект через несколько механизмов: 1 — глюкокортикоиды индуцируют транскрипцию ингибиторного белка IκB, связывающего и инактивирующего NF-κB; 2 — комплекс «ГР-кортизол» связывает активный NF-κB, предотвращая инициацию воспалительного ответа; 3 — ГР и NF-κB соперничают за ограниченно доступные коактиваторы транскрипции, в том числе отвечающий на цАМФ элемент связывающего белка (ОЦЭСБ) и коактиватор-1 стероидных рецепторов.

Таблица 5. Некоторые из генов, регулируемых глюкокортикоидами или глюкокортикоидными рецепторами

Локализация	Индукцируемые гены	Подавляемые гены
Иммунная система	IκB (ингибитор NF-κB) Гаптоглобин Рецептор Т-клеток ζ. p21, p27 и p57 Липокортин	Интерлейкины ФНО-α γ-ИФ Е-селектин Факторы межклеточной адгезии Циклооксигеназа-2 Индукцируемая NO-синтаза
Звенья путей метаболизма	Рецептор активатора пролиферации пероксисом-γ Тирозинаминотрансфераза Глутаминсинтаза Гликогенсинтаза Глюкозо-6-фосфатаза Фосфоенолпируваткарбокскиназа Лептин γ-Фибриноген Холестерол 7α-гидроксилаза ССААТ-энхансерсвязывающий белок-β	Триптофангидроксилаза Металлопротеаза
Кости	Рецептор андрогенов Рецептор кальцитонина Щелочная фосфатаза ИФР-связывающий белок-6	Остеокальцин Коллагеназа
Каналы и транспортеры	Эпителиальный натриевый канал α, β, γ Сывороточная и глюкокортикоид-индуцированная киназа Аквапорин-1	—
Эндокринная система	Основной фактор роста фибробластов Вазоактивный интестинальный пептид Эндотелин Рецептор сетчатки X Соматотропин-рилизинг-гормон Рецептор натрийуретического пептида	ГР Пролактин ПОМК/КРГ Паратиринсвязывающий белок Вазопрессин
Рост и развитие	Белки сурфактанта А, D, С	Фибронектин α-Фетопротеин Фактор роста нервов Эритропоэтин G1-циклины Циклинзависимые киназы

В отличие от глюкокортикоидов минералокортикоиды дают узконаправленные эффекты, в основном стимулируя транспорт натрия эпителием дистального отдела нефронов, дистальной части толстой кишки и слюнных желез [106]. Этот процесс опосредуется через индукцию апикальных натриевых каналов (включающих три субъединицы — α, β и γ) [107] и α₁- и β₁-субъединицы Na⁺, K⁺-АТФазы путем регуляции транскрипции генов сывороточной и глюкокортикоидиндуцируемой киназой (СКК) [109]. Альдостерон связывается с МР в основном в цитозоле (хотя опубликованы данные об экспрессии безлигандного МР в ядре), после этого происходит перенос гормон-рецепторного комплекса в ядро (рис. 10). МР и ГР в значительной степени гомологичны — на 57% в домене связывания стероидов и на 94% — в домене связывания с ДНК. Таким образом, понятно, почему происходит беспорядочное связывание лигандов с рецепторами — альдостерона (и синтетического минералокортикоида флудрокортизона) с ГР и кортизола с МР. Для МР это особенно значимо: *in vitro* МР имеет одинаковое

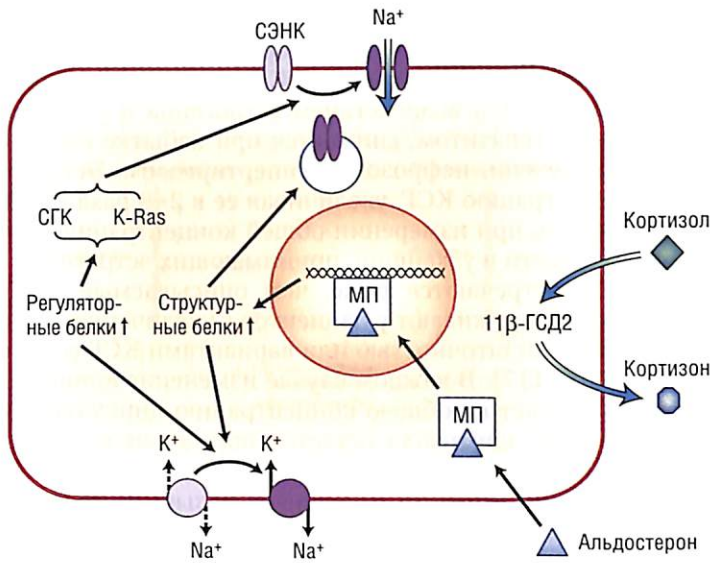


Рис. 10. Действие минералокортикоидных гормонов. Изображена эпителиальная клетка, находящаяся в дистальной части нефрона или дистальном отделе толстой кишки. Предельно высокие концентрации кортизола инактивируются изоферментом 11β-гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 до кортизона, позволяя эндогенному лиганду (альдостерону) связаться с минералокортикоидным рецептором. Идентифицировано сравнительно немного генов-мишеней минералокортикоидов, включая сывороточную и глюкокортикоидиндуцируемую киназы, субъединицы эпителиальных натриевых каналов (СЭНК) и базолатеральную Na⁺, K⁺-АТФазу.

средство к альдостерону, кортикостерону и кортизолу [96]. Специфичность связывания с МР достигается благодаря «пререцепторному» метаболизму кортизола с участием фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (11β-ГСД2), метаболизирующего кортизол и кортикостерон до неактивных 11-кетометаболитов, позволяя связываться с МР только альдостерону [110, 111]. Представление об эффектах минералокортикоидных гормонов в настоящее время расширено: кроме «классического» действия на транспорт натрия в эпителиальных клетках описана способность альдостерона индуцировать фиброз миокарда и воспалительные изменения в сосудах почек. Лежащие в основе этого сигнальные пути остаются не до конца изученными, но эффекты обратимы с помощью антагонистов рецепторов альдостерона [112].

Наконец, накоплены данные о так называемых негеномных эффектах глюкокортикоидов и минералокортикоидов, сигнальные пути реализации которых не затрагивают ГР и МР. Исследователи сообщают о существовании реакций, развивающихся в течение секунд или минут в ответ на воздействие кортикостероидов; считают, что они опосредованы еще не описанными рецепторами, связанными с цитоплазматической мембраной [113, 114].

Кортизолсвязывающий глобулин и метаболизм кортикостероидных гормонов

Более 90% кортизола циркулирует в крови в связанном виде преимущественно с α₂-глобулином — кортизолсвязывающим глобулином (КСГ) [115]. Этот белок, состоящий из 383 аминокислот, синтезируется в печени и обладает высокой аффинно-

стью к кортизолу. Аффинность к синтетическим кортикостероидам незначительна (за исключением преднизолона, аффинность к которому составляет около 50% таковой к кортизолу). Концентрация циркулирующего КСГ составляет примерно 700 нмоль/л. Содержание увеличивается под воздействием эстрогенов и у некоторых пациентов с хроническим активным гепатитом, снижается при избытке глюкокортикоидов и у пациентов с циррозом печени, нефрозом и гипертиреозом. Эстрогены могут существенно изменять концентрацию КСГ, увеличивая ее в 2–3 раза во время беременности. Это следует учитывать при измерении общей концентрации кортизола в плазме крови во время беременности и у женщин, принимающих эстрогены. Наследственные anomalies синтеза КСГ встречаются реже, чем описываемые для тироксинсвязывающего глобулина, их обнаруживают у пациентов с увеличением концентрации КСГ, частичной или полной недостаточностью или вариантами КСГ со сниженной аффинностью к кортизолу [116, 117]. В каждом случае изменение концентрации КСГ соответствующим образом влияет на общую концентрацию циркулирующего кортизола, но содержание свободного кортизола остается нормальным. Только эта свободно циркулирующая фракция доступна для транспорта в ткани и биологически активна. Экскретированный почками свободный кортизол называют свободным кортизолом мочи, эта фракция составляет только 1% общего количества инкретируемого кортизола.

Период полувыведения циркулирующего кортизола составляет от 70 до 120 мин. Главные этапы в метаболизме кортизола представлены на рис. 11 [118].

- Взаимный переход 11-гидроксильных групп (кортизол, компонент F Кендалла) в 1-оксигруппы (кортизон, компонент E) осуществляется благодаря 11 β -гидроксистероиддегидрогеназе (ЕС 1.1.1.146) [119, 120]. Затем метаболизм кортизола и кортизона проходит одинаково.
- Восстановление двойной связи в положении С4–С5 с образованием дигидрокортизола (ДГ-F) или ДГ-E с последующим гидроксигированием 3-оксигруппы с образованием тетрагидрокортизона (ТГ-E) и ТГ-F. Восстановление двойной связи в положении С4–С5 может осуществляться либо тетрагидрокортизол-5 β -редуктазой, либо 5 α -редуктазой с образованием соответственно 5 β -ТГ-F или 5 α -ТГ-F (алло-ТГ-F). У здоровых людей преобладают 5 β -метаболиты (5 β :5 α -ТГ-F=2:1). ТГ-F, алло-ТГ-F и ТГ-E быстро конъюгируются с глюкуроновой кислотой и экскретируются с мочой.
- Дополнительное восстановление 20-оксогруппы либо 20 α -, либо 20 β -гидроксистероиддегидрогеназы приводит к образованию α - и β -кортолов и кортолонов из кортизола и кортизона соответственно. Восстановление в положении углерода С20 также может происходить без восстановления А-кольца, приводя к образованию 20 α - и 20 β -гидроксикортизола.
- Гидроксигирование углерода в положении С6 с образованием 6 β -гидроксикортизола.
- Расщепление ТГ-F и ТГ-E до С19-стероидов 11-гидрокси- или 11-оксоальдостерона или этиохоланолона.
- Окисление углерода в положении С21 или кортолов и кортолонов с образованием полярных метаболитов кортоловой и кортолоновой кислоты.

Примерно 50% инкретируемого кортизола выводится с мочой в виде ТГ-F, алло-ТГ-F и ТГ-E; 25% – кортолов/кортолонов; 10% – С19-стероидов и 10% – в виде кортоловой/кортолоновой кислоты. Оставшиеся метаболиты – свободные, неконъюгированные стероиды (кортизол, кортизон, 6 β - и 20 α /20 β -метаболиты F и E).

Основной метаболизм кортизола происходит в печени, но многие из описанных выше ферментов присутствуют в почках млекопитающих (например, инактивирующая кортизол до кортизона 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа). Одним из наиболее важных этапов метаболизма считают эквимолярный взаимный переход кортизола в

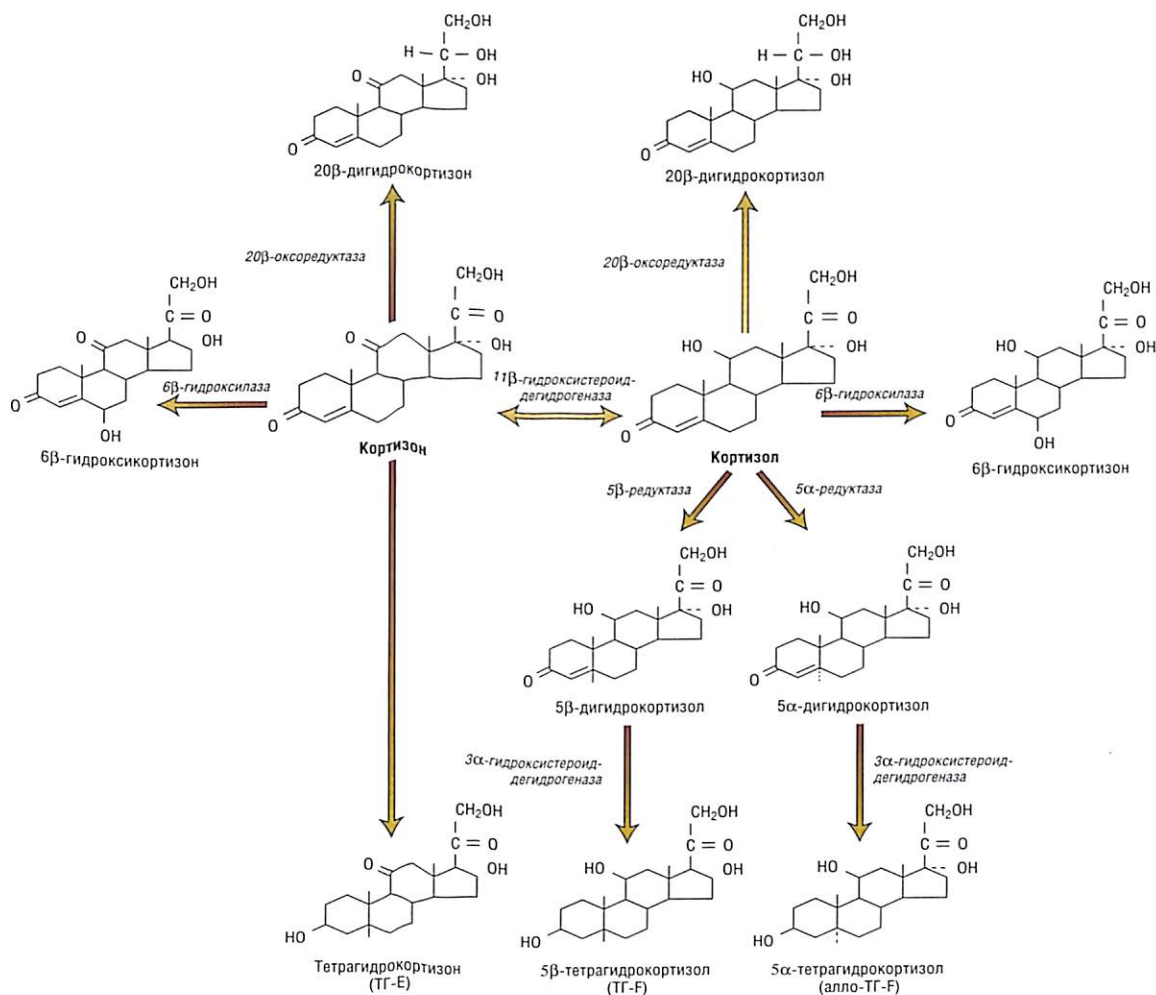


Рис. 11. Принципиальные пути метаболизма кортизола. Взаимный переход гормонально активного кортизола в неактивный кортизон катализируется двумя изоферментами 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы, 11 β -ГСД1 в основном конвертирует кортизон в кортизол, а 11 β -ГСД2 катализирует обратную реакцию. Молекулу кортизола можно гидроксилировать в положении С6 и С20. Восстановление кольца осуществляет 5 α - или 5 β -редуктаза и 3 α -гидроксистероиддегидрогеназа.

кортизон с помощью 11 β -ГСД. Биологическая активность глюкокортикоидов отчасти связана с наличием гидроксильной группы в положении С11; кортизон с оксогруппой — неактивный стероид, поэтому 11 β -ГСД, экспрессируемая в периферических тканях, играет ключевую роль в местной регуляции действия кортикостероидных гормонов. Описано два различных изофермента 11 β -ГСД:

- тип 1 — НАДФН-зависимая оксиредуктаза — экспрессируется в основном в печени (благодаря ей назначаемый для приема внутрь кортизон приобретает биологическую активность путем превращения в кортизол [120]);
- тип 2 — НАД-зависимая дегидрогеназа — экспрессируется вместе с МР в эпителии почек, толстой кишки и слюнных желез, инактивирует кортизол (превращая его в кортизон) и позволяет альдостерону связываться с МР *in vivo*.

Если нарушается этот «ферментзащитный механизм», то кортизол действует как минералокортикоид. Это объясняет некоторые формы эндокринной артериальной гипертензии (очевидное чрезмерное действие минералокортикоидов, употребление лакрицы) и состояние при избыточной активности минералокортикоидов, развивающееся на фоне синдрома эктопической инкретиции АКТГ [119, 121].

Гипертиреоз приводит к усилению метаболизма и ускорению экскреции кортизола, гипотиреоз — наоборот. Это обусловлено в основном действием тиреоидных гормонов на печеночные 11β -ГСД1 и $5\alpha/5\beta$ -редуктазу [120]. ИФР-1 увеличивает выведение кортизола путем угнетения печеночной 11β -ГСД1 (перевода кортизона в кортизол) [122].

6β -Гидроксилирование как путь метаболизма в норме используется незначительно. Однако кортизол сам по себе индуцирует 6β -гидроксилазу так, что секреция 6β -гидроксицортизола существенно увеличивается у пациентов с синдромом Кушинга [123]. Кроме того, некоторые препараты (рифампицин и фенитоин) усиливают выведение кортизола этим путем [124]. У пациентов с заболеваниями почек экскреция кортизола нарушается из-за ослабления превращения кортизола в кортизон [125]. Эти наблюдения имеют клиническое значение при лечении пациентов с заболеваниями щитовидной железы, акромегалией и болезнями почек и получающих заместительную терапию кортизолом. Опубликованы сообщения о случаях адреналового криза у пациентов с болезнью Аддисона, получающих рифампицин на фоне заместительной терапии стероидами [126]. Пациентам с гипертиреозом может потребоваться увеличение дозы кортикостероидов для заместительной терапии; пациентам с недостаточностью гормона роста, по поводу которой не проводилось лечение, — уменьшение.

Альдостерон также метаболизируется в печени и почках. В печени он подвергается тетрагидрированию и глюкуронированию, затем в виде метаболита (3-глюкуронида тетрагидроальдостерона) экскретируется с мочой. Однако конъюгация с глюкуронидом в 18-м положении происходит в почках, как и при 3α - и $5\alpha/5\beta$ -метаболизме свободных стероидов [127]. Из-за присутствия альдегидной группы в положении С18 альдостерон не метаболизируется 11β -ГСД2 [128]. Выведение альдостерона печенью нарушается у пациентов с циррозом, асцитом и тяжелой застойной сердечной недостаточностью.

Эффекты глюкокортикоидов

МЕТАБОЛИЗМ БЕЛКОВ, ЖИРОВ И УГЛЕВОДОВ

Глюкокортикоиды увеличивают концентрацию глюкозы в крови посредством своего действия на гликоген, белковый и жировой обмен. Кортизол стимулирует образование гликогена в печени, стимулируя гликогенсинтазу и угнетая мобилизирующий гликогенфермент — гликогенфосфоорилазу [129]. Выход глюкозы из печени увеличивается посредством активации ключевых ферментов, участвующих в глюконеогенезе, в особенности глюкозо-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткиназы (ФЕПК) [130, 131]. В периферических тканях (мышечная, жировая) кортизол угнетает поглощение и утилизацию глюкозы [132]. В жировой ткани он активизирует липолиз, приводя к высвобождению свободных жирных кислот в циркулирующий кровоток. Под действием кортизола увеличивается концентрация общего циркулирующего холестерина и триглицеридов, но содержание холестерина ЛПВП снижается. Глюкокортикоиды также модифицируют действие других гормонов, включая катехоламины и глюкагон. В результате развивается инсулинорезистентность и на фоне расхода белков и катаболизма жиров увеличивается концентрация глюкозы в крови.

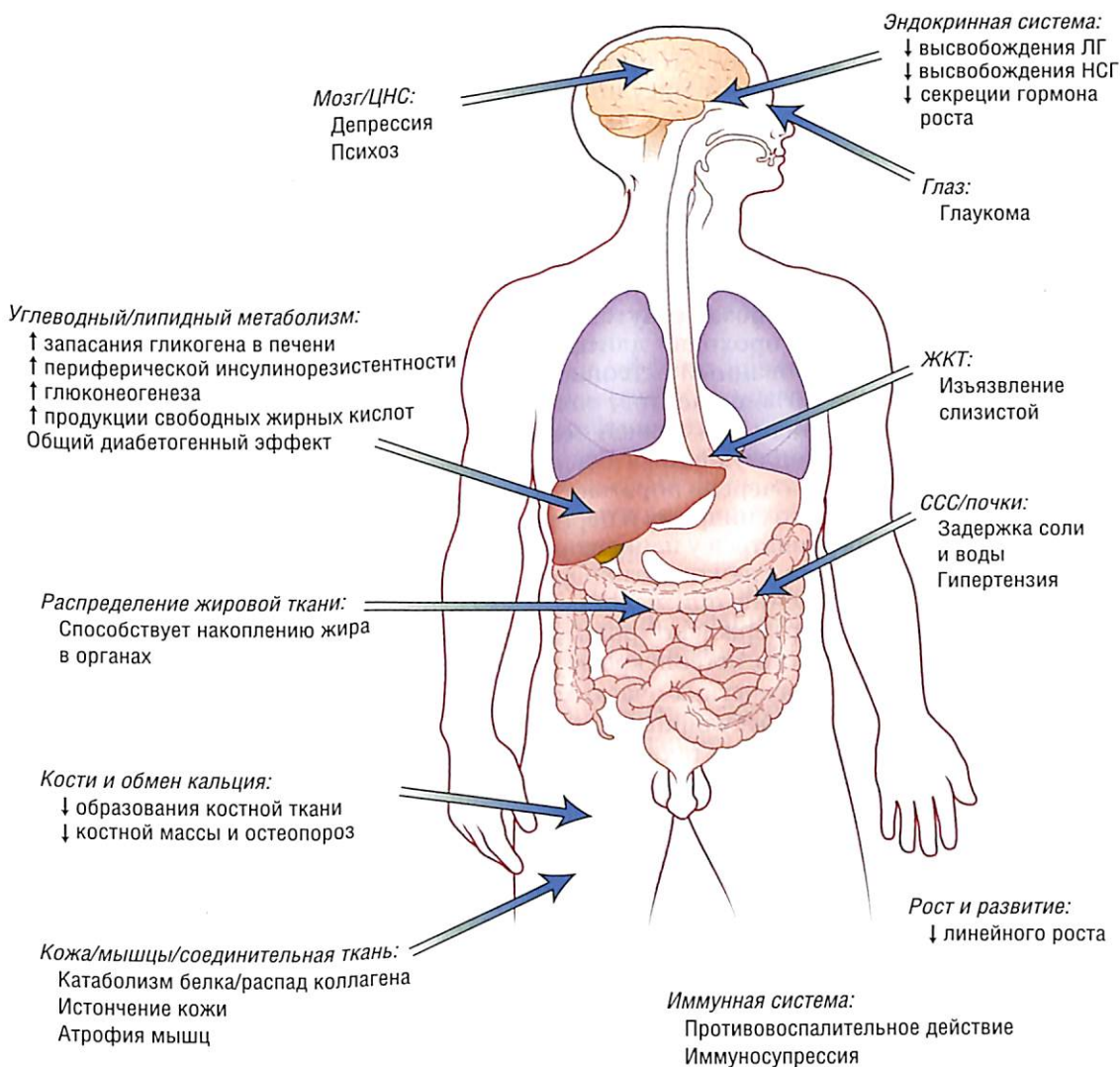


Рис. 12. Основные ткани-мишени глюкокортикоидов у человека и некоторые последствия избытка глюкокортикоидов. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; ССС — сердечно-сосудистая система.

Глюкокортикоиды стимулируют дифференцировку адипоцитов, способствуя адипогенезу посредством активации транскрипции ключевых генов дифференцировки, включая липопротеин липазы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы и лептина [133]. Долгосрочные эффекты избытка глюкокортикоидов на жировую ткань более сложные (по крайней мере у людей с центральным и висцеральным ожирением) [134], они обуславливают развитие патогномичного симптома при болезни Кушинга. Развитие преимущественно висцерального ожирения может быть связано с относительно высокой интенсивностью экспрессии ГР [135] и 11β -ГСД1 в большом сальнике по сравнению с подкожной жировой клетчаткой [136].

КОЖА, МЫШЕЧНАЯ И СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ

Глюкокортикоиды вызывают катаболические изменения в мышцах и соединительной ткани, а также индуцируют инсулинорезистентность. В коже и соединительной ткани глюкокортикоиды замедляют деление клеток эпидермиса и угнетают синтез ДНК, подавляют синтез коллагена [137]. Глюкокортикоиды вызывают атрофию мышц (но не некроз) в основном за счет мышечных волокон II типа («фазных»), под их влиянием замедляется синтез мышечных белков.

КОСТИ И ОБМЕН КАЛЬЦИЯ

Глюкокортикоиды подавляют активность остеобластов, что считают причиной остеопении и остеопороза, сопутствующих избытку глюкокортикоидов [138]. 1% западной популяции проходят длительное лечение глюкокортикоидами [139]. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз становится серьезной проблемой здравоохранения, поражая 50% пациентов, получающих глюкокортикоиды дольше года. Однако наиболее страшным для врачей осложнением остается остеонекроз (аваскулярный некроз), характеризующийся быстрым локальным ухудшением «качества» костной ткани. В первую очередь поражается головка бедренной кости, что приводит к возникновению болевого синдрома и переломам, часто требующим протезирования. Остеонекроз может развиваться у пациентов любого возраста, даже при относительно невысокой концентрации глюкокортикоидов (например, на фоне заместительного кортикостероидного лечения при недостаточности надпочечников) [140]. Недавно полученные данные подтверждают роль апоптоза остеоцитов в патогенез глюкокортикоидиндуцированного остеонекроза [141]. Отсутствие данных о прекращении кровоснабжения в патологических очагах указывает на то, что термин «остеонекроз» предпочтительнее, чем «аваскулярный некроз».

Избыток глюкокортикоидов также приводит к отрицательному балансу кальция, угнетая его абсорбцию в кишечнике и увеличивая экскрецию почками. Вследствие этого обычно усиливается секреция паратгормона. У детей глюкокортикоиды замедляют рост, а также увеличивают индекс массы тела, что, по мнению многих специалистов, компенсирует уменьшение минеральной плотности костной ткани [142].

СОЛЕВОЙ И ВОДНЫЙ ГОМЕОСТАЗ, РЕГУЛЯЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Глюкокортикоиды повышают артериальное давление с помощью различных механизмов, включая действие на почки и сосуды [143]. Они увеличивают чувствительность гладкомышечной ткани сосудов к вазоконстрикторам (например, катехоламинам и ангиотензину II), в то же время ограничивая вазодилатацию, опосредованную продукцией эндотелием оксида азота. Глюкокортикоиды усиливают синтез ангиотензиногена [144]. В почках при участии 11 β -ГСД2 кортизол может действовать (опосредовано через MR) на дистальный отдел нефрона, вызывая задержку натрия и потерю калия с мочой [121]. Глюкокортикоиды увеличивают скорость клубочковой фильтрации, транспорт натрия в эпителии проксимальной части почечных канальцев и выведение несвязанной воды [145]. Последний эффект прямо противоположен действию вазопрессина, что объясняет развитие гиперволемической (дiluционной) гипонатриемии у пациентов с недостаточностью глюкокортикоидов [146].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ И ИММУННАЯ СИСТЕМА

Глюкокортикоиды подавляют иммунные реакции. Для максимально возможного усиления именно этого эффекта создан целый ряд высокоактивных фармакологических форм этих гормонов и их синтетических аналогов для лечения различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Иммунные реакции блокируются на многих уровнях. Глюкокортикоиды резко снижают количество лейкоцитов в периферической крови (в большей степени Т-лимфоцитов, чем В-лимфоцитов),

способствуя перемещению внутрисосудистого пула лимфоцитов в селезенку, лимфатические узлы и костный мозг. После назначения глюкокортикоидов количество нейтрофилов, напротив, увеличивается, а эозинофилов — быстро снижается (эффект, который исторически используют для биологической оценки эффективности глюкокортикоидов).

Глюкокортикоиды непосредственно действуют на Т- и В-лимфоциты, угнетая синтез иммуноглобулинов и стимулируя апоптоз лимфоцитов. Угнетение продукции цитокинов лимфоцитами опосредовано инактивацией NF-κB (он играет ключевую роль в экспрессии цитокинов). Глюкокортикоиды могут связывать NF-κB, предотвращая транслокацию активного фактора транскрипции в ядро, и дополнительно индуцируют экспрессию IκB, соединяющегося с NF-κB в цитоплазме и образующего с ним неактивный комплекс [105].

Дополнительные противовоспалительные эффекты включают угнетение дифференцировки моноцитов в макрофаги, подавление фагоцитоза макрофагами и цитотоксической активности эффекторных лимфоцитов. Глюкокортикоиды уменьшают выраженность местного воспалительного ответа путем предотвращения высвобождения гистамина и активаторов плазминогена. На фоне стимуляции липокортинов, снижающих активность фосфолипазы A₂, нарушается синтез простагландинов [147].

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА И НАСТРОЕНИЕ

Клинические наблюдения показывают, что головной мозг — один из наиболее важных органов-мишеней для глюкокортикоидов. У пациентов с избытком или недостаточностью глюкокортикоидов могут развиваться депрессия, эйфория, психоз, апатия и заторможенность.

Минерало- и глюкокортикоидные гормоны экспрессируются в различных областях головного мозга грызунов, включая гиппокамп, гипоталамус, мозжечок и кору [148]. Глюкокортикоиды вызывают гибель нейронов, особенно в гиппокампе [149], что обуславливает высокий интерес к изучению влияния глюкокортикоидов на когнитивные функции, память и развитие нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера) [150]. При блокировании тканевой 11β-ГСД1 и, соответственно, синтеза кортизола когнитивные функции улучшаются [151]. ДГЭА оказывает нейропротекторное действие на ткань головного мозга в области гиппокампа [152]. СYP7B (фермент, метаболизирующий ДГЭА до его 7α-гидроксилированного метаболита) интенсивно экспрессируется в ткани головного мозга, но его экспрессия снижена в нейронах зубчатого ядра гиппокампа [153].

Глюкокортикоиды увеличивают внутриглазное давление, усиливая продукцию внутриглазной жидкости и уплотняя матрикс в трабекулярной сети, что ухудшает дренирование жидкости. Описана генетическая предрасположенность к развитию стероидиндуцированной глаукомы, но лежащие в ее основе механизмы неизвестны [154].

КИШЕЧНИК

Длительное и необоснованное (не по экстренным показаниям) назначение глюкокортикоидов увеличивает риск развития язвенной болезни желудка [155]. Описаны случаи развития панкреатита с жировым некрозом у пациентов с избытком глюкокортикоидов. ГР экспрессируются в эпителиальных клетках на всем протяжении ЖКТ, а МР — только в дистальной части толстой кишки (это опосредует регуляцию кортикоидами транспорта ионов).

РОСТ И РАЗВИТИЕ

Несмотря на то что *in vitro* глюкокортикоиды стимулируют транскрипцию гена ГР, их избыток угнетает линейный рост костей скелета [142, 156]. Это, вероятно, связано с катаболическим действием стероидных гормонов на соединительную ткань,

мышцы и кости и угнетением эффектов ИФР-1. Эксперименты на мышцах, лишенных гена ГР [82], позволили определить роль глюкокортикоидов в нормальном развитии плода. В частности, глюкокортикоиды стимулируют созревание легочной ткани, ускоряя синтез белков сурфактанта (БС-А, БС-В, БС-С) [157]. Мыши, лишенные гена ГР, умирали вскоре после рождения из-за гипоксии вследствие ателектаза легких. Глюкокортикоиды также индуцируют фермент фенилэтанолмин-N-метилтрансферазу (FN-MT), превращающий норадреналин в адреналин в мозговом веществе надпочечников и хромаффинной ткани. У мышей, лишенных гена ГР, не развивалось мозговое вещество надпочечников [82].

ЭНДОКРИННЫЕ ЭФФЕКТЫ

Глюкокортикоиды угнетают тиреоидную систему, вероятно, посредством прямого действия на секрецию ТТГ. Кроме того, они ингибируют 5'-дейодиразу, опосредующую превращение тироксина в активный трийодтиронин. Глюкокортикоиды также оказывают центральное действие, угнетая пульсовое выделение ГРГ и высвобождение ЛГ/ФСГ.

Терапевтическое применение кортикостероидов

Начиная с 50-х гг. XX в., когда впервые был продемонстрирован существенный противовоспалительный эффект кортизона, разработан ряд синтетических стероидов для терапевтического применения. Их противовоспалительное и иммунологическое действие применяют при лечении различных заболеваний (табл. 6).

Таблица 6. Терапевтическое применение глюкокортикоидов

Эндокринные расстройства: заместительная терапия (болезнь Аддисона, болезни гипофиза, врожденная гиперплазия надпочечников), офтальмопатия на фоне болезни Грейвса
Заболевания кожи: дерматит, пузырчатка
Заболевания крови: лейкопения, лимфома, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Патология ЖКТ: хронические неинфекционные воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона)
Заболевания печени: активный хронический гепатит, состояние после трансплантации печени, при реакциях отторжения трансплантата
Почечная патология: нефротический синдром, состояние после трансплантации почек, при реакциях отторжения трансплантата
Нарушение функций ЦНС: отек головного мозга, увеличение внутричерепного давления
Расстройства дыхательной системы: ангионевротический отек, анафилаксия, астма, саркоидоз, туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких
Ревматические болезни: системные васкулиты, системная красная волчанка, полиартериит, височный эндартериит, ревматоидный артрит
Патология мышечной системы: ревматическая полимиалгия, миастения

Основные кортикостероиды, применяемые в клинической практике вместе с их сравнительной глюко- и минералокортикоидной активностью, перечислены в табл. 7.

Структуры распространенных синтетических стероидов представлены на рис. 13.

Таблица 7. Сравнительная биологическая активность синтетических кортикостероидов при оценке с помощью биологических показателей

Стероид	Противовоспалительное действие	Угнетение системы «гипоталамус–гипофиз–надпочечники»	Задержка солей
Кортизол	1	1	1
Преднизолон	3	4	0,75
Метилпреднизолон	6,2	4	0,5
Флудрокортизон	12	12	125
Δ^1 Флудрокортизон	14	–	225
Триамцинолон	5	4	0
Дексаметазон	26	17	0

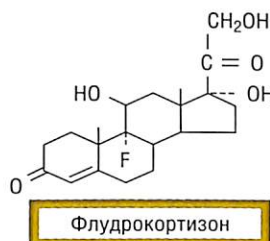
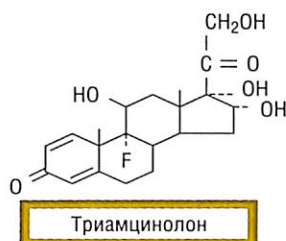
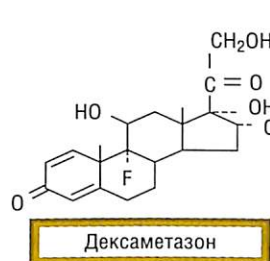
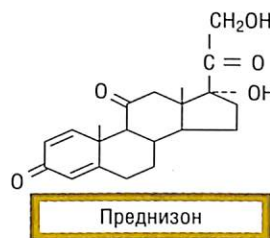
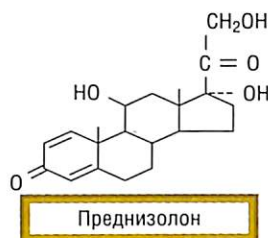
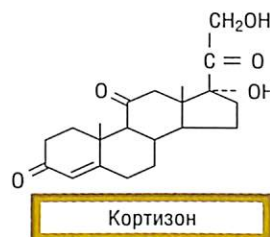
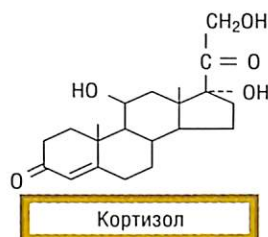


Рис. 13. Структура молекул кортизола, некоторых часто назначаемых синтетических глюкокортикоидов и минералокортикоида флудрокортизона. Структура триамцинолона идентична дексаметазону за исключением того, что гидроксильная группа замещена метильной в 16 α -положении. Молекула бетаметазона (другого широко применяемого глюкокортикоида) содержит метильную группу в 16 β -положении.

Биологическая активность глюкокортикоидов зависит от конфигурации 4-3-кето-, 11 β -гидрокси-, 17 α ,21-тригидроксильных групп [158]. Превращение гидроксильной группы в положении С11 в кетогруппу (кортизол в кортизон) инактивирует стероид. Добавление 1,2-ненасыщенной связи к кортизолу приводит к образованию преднизолона, который в 4 раза активнее кортизола (при классической оценке активности глюкокортикоидов с помощью биологических показателей — запасание гликогена в печени, уменьшение количества циркулирующих эозинофилов и противовоспалительное действие). Преднизон, широко применяемый в США, — кортизоновый эквивалент преднизолона, приобретающий биологическую активность только после трансформации в печени с помощью 11 β -ГСД1 [159]. Активность глюкокортикоидов увеличивается при присоединении метильной группы к преднизолону в 6 α -положении (метилпреднизолон). Флудрокортизон — синтетический минералокортикоид, в 125 раз более активно (по сравнению с кортизолом) стимулирующий реабсорбцию натрия. Этот эффект обусловлен фторированием молекулы кортизола в 9 α -положении. Интересно, что флудрокортизон также обладает глюкокортикоидной активностью (в 12 раз больше, чем кортизол), а добавление метильной группы в 16 α -положение и 1,2-ненасыщенной связи к флудрокортизону приводит к образованию дексаметазона — высокоактивного глюкокортикоида (в 25 раз более активного, чем кортизол) с незначительной минералокортикоидной активностью [158, 160]. Бетаметазон имеет подобную молекулярную структуру, но с метильной группой в 16 β -положении. Его часто применяют в форме аэрозолей для вдыхания и интраназального применения.

Кортикостероиды назначают внутрь, внутривенно и местно (например, закладывая вагинально за веко, на кожу, интраназально, ингаляционно, в виде ректальных суппозитория) [160]. В отличие от гидрокортизона, обладающего высокой аффинностью к КСГ, большинство синтетических стероидов лишь в незначительной степени связывается с этим белком и циркулирует свободно (около 30%) или в связанном с альбумином виде (около 70%). Период полувыведения циркулирующих синтетических стероидов зависит от индивидуальных особенностей и имеющегося заболевания, особенно при поражении почек и печени. Кортизон не следует применять внутривенно, поскольку для превращения в активный кортизол необходим метаболизм в печени.

Поскольку вопрос выбора стероидного препарата и пути введения при лечении неэндокринных заболеваний выходит за рамки данной главы, информация об этом в краткой форме представлена в табл. 6. Терапевтические принципы кратковременного и длительного назначения кортикостероидов пациентам с надпочечниковой недостаточностью и врожденной гиперплазией надпочечников обсуждаются после этой главы. Глюкокортикоиды, несмотря на неоспоримую пользу, несут и потенциальный риск, особенно при нерациональном применении, в частности у пациентов с заболеваниями органов дыхания и ревматическими болезнями. Случаи подобного злоупотребления отмечают чрезвычайно часто; в настоящее время около 1% населения проходят длительное лечение кортикостероидами [139]. Вызывая эйфорию, препараты часто позволяют пациентам почувствовать себя лучше без каких-либо объективных признаков улучшения состояния или выздоровления. Учитывая негативное влияние длительного избытка глюкокортикоидов, тактика лечения должна быть убедительно обоснована. Необходимо регулярно оценивать эффективность лечения и внимательно следить за появлением побочных эффектов. В современной клинической практике большое внимание уделяют лечению эндокринологических последствий нерационального применения глюкокортикоидов, а именно угнетения системы ГН. Эндокринологам необходимо знать об эффектах, развивающихся на фоне долгосрочного применения стероидов и при их отмене. Создаются селективные агонисты глюкокортикоидных рецепторов (САГР), которые сохраняют супрессивное и противовоспалительное действие глюкокортикоидов, но не вызывают развития большинства опасных побочных эффектов [161].

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, НАРУШЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ «ГИПОТАЛАМУС–ГИПОФИЗ–НАДПОЧЕЧНИКИ» И ОТМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Механизм отрицательной обратной связи с помощью эндогенного кортизола и ее роль в регуляции системы ГГН рассмотрены выше. Синтетические кортикостероиды подобным образом нарушают взаимодействие в системе ГГН, что зависит от дозы назначаемых препаратов и продолжительности лечения. В результате этого внезапная отмена кортикостероидов может привести к недостаточности надпочечников [160]. Также это может происходить после лечения большими дозами синтетических прогестагенов или медроксипрогестерона, обладающих свойствами агонистов глюкокортикоидных рецепторов [162].

У пациентов, принимавших какие-либо стероиды не более 3 нед, клинически значимые нарушения взаимосвязи системы ГГН развиваются редко, а внезапная отмена препаратов чаще всего связана с отсутствием эффекта на течение заболевания. Исключением из этого правила становятся пациенты, часто получающие «короткие» курсы кортикостероидной терапии, например больные с рецидивирующими эпизодами тяжелой астмы. Напротив, нарушение регуляции системы ГГН развивается у всех пациентов, длительно принимающих кортикостероидные препараты в дозе, эквивалентной 15 мг преднизолона в день или больше [163]. У пациентов, длительно принимающих меньшую дозу кортикостероидов (эквивалентную 5–15 мг преднизолона в день), угнетение отрицательной обратной связи в системе ГГН возникает не всегда. У пациентов, принимающих менее 5 мг преднизолона в день, нарушается ответ системы ГГН на инсулининдуцированную гипогликемию или экзогенное введение АКТГ [164] (степень клинической значимости нарушений, развивающихся на фоне приема таких доз глюкокортикоидов, на сегодняшний день обсуждается). При нерегулярном приеме глюкокортикоидов регуляция системы ГГН нарушается реже и не столь сильно.

Всех пациентов, длительно получавших кортикостероиды, следует лечить так же, как и пациентов с хронической недостаточностью АКТГ. Им следует носить с собой специальную карточку, содержащую сведения о принимаемых препаратах, а также предупреждающие о приеме стероидов браслеты. При случайном стрессовом воздействии (инфекционных заболеваний, хирургическом вмешательстве) следует увеличить дозу стероидов на 100–150 мг в день в пересчете на гидрокортизон. Если пациент неспособен принимать препарат внутрь, его следует вводить внутривенно.

Восстановление регуляции системы ГГН может занять от 6 до 9 мес. В этот период возвращается к нормальной секреция КРГ, в течение нескольких недель повышается концентрация АКТГ и остается высокой до восстановления стероидогенеза надпочечниками. Без заместительной терапии пациентов могут беспокоить симптомы недостаточности глюкокортикоидов, включая анорексию, тошноту, потерю массы тела, артралгию, сонливость, шелушение кожи и постуральное головокружение [165]. Для того чтобы избежать симптомов глюкокортикоидной недостаточности, стероиды следует отменять с осторожностью постепенно в течение нескольких месяцев [166]. При условии, что состояние пациента позволяет это сделать, дозу следует уменьшить с фармакологической до физиологической (7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон) в течение нескольких недель. Затем дозу следует уменьшать на 1 мг в день (в пересчете на преднизолон) каждые 2–4 нед в зависимости от состояния пациента. Альтернативный подход заключается в замене принимаемого пациентом препарата на гидрокортизон в дозе 20 мг/сут и уменьшении ежедневной дозы на 2,5 мг каждую неделю до достижения дозы 10 мг/сут. Приема на ночь следует избегать, поскольку это приводит к большему угнетению ранней утренней инкретиции АКТГ. Через 2–3 нед приема кортикостероидов в дозе 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон) состояние механизмов регуляции системы ГГН можно оценить с помощью теста стимуляции кортикотропином (АКТГ-синактеном*) или инсулининдуцированной гипогликемией. Если ответ на эти тесты соответствует адекватной регуляции системы ГГН, то

кортикостероидную терапию можно безопасно отменять. У пациентов, принимающих физиологические дозы преднизолона (<5–7,5 мг/сут) или другие препараты в эквивалентной дозе, синактеновый стимулирующий тест (ССТ) позволяет в течение 12–24 ч получить ответ на вопрос о том, какой тип отмены стероидной терапии показан данному пациенту — немедленная или постепенная (табл. 8).

Таблица 8. Предлагаемый план отмены длительной кортикостероидной терапии

Доза преднизолона, мг/сут	Продолжительность терапии кортикостероидами			
	≤3 нед*	>3 нед		
≥7,5	Можно прекратить	Быстрое уменьшение, например, 2,5 мг каждые 3–4 дня	ИЛИ	Перевод 5 мг преднизолона в 20 мг гидрокортизона и снижение на 2,5 мг/нед до 10 мг каждые 2–3 мес
		ЗАТЕМ		
5–7,5	Можно прекратить	Уменьшают по 1 мг каждые 2–4 нед		ССТ/ГТТ
		ЗАТЕМ		
<5	Можно прекратить	Снижение на 1 мг каждые 2–4 нед	Позволяет	Не позволяет
			Отмена	Продолжение

* Избегать частых курсов стероидов, например при астме.

Примечание. ГТТ — глюкотолерантный тест.

Ятрогенный синдром Кушинга возникает у пациентов, принимающих большие дозы кортикостероидов более 3 нед [166]. Скорость развития клинических признаков зависит от дозы, они могут возникнуть уже в течение первого месяца терапии.

Болезни коры надпочечников

Болезни коры надпочечников сравнительно редки, но имеют большое значение в связи с часто развивающимися осложнениями и высокой смертностью пациентов, не получающих адекватного лечения. В то же время их сравнительно просто диагностировать, а кроме того, существует эффективное лечение. Наиболее просто классифицировать заболевания в зависимости от главного патогенетического фактора — избытка или недостатка гормонов (табл. 9).

Таблица 9. Болезни коры надпочечников

Избыток глюкокортикоидов
<ul style="list-style-type: none"> • Синдром Кушинга. • Псевдосиндром Кушинга
Глюкокортикоидная резистентность
Глюкокортикоидная недостаточность
<ul style="list-style-type: none"> • Первичная недостаточность надпочечников. • Вторичная недостаточность надпочечников. • Состояние после длительного заместительного лечения кортикостероидами

Врожденная гиперплазия надпочечников
Недостаточность 21-гидроксилазы, 2 β -гидроксистероиддегидрогеназы, 17 α -гидроксилазы, 11 β -гидроксилазы и StOP
Избыток минералокортикоидов
Недостаточность минералокортикоидов
<ul style="list-style-type: none"> • Дефекты синтеза альдостерона. • Дефекты действия альдостерона. • Гипоренинемический гипоальдостеронизм
Инциденталомы, аденомы и карциномы надпочечников

ИЗБЫТОК ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

В 1912 г. Харви Кушинг первым описал 23-летнюю женщину с ожирением, гирсутизмом и аменореей, а 20 лет спустя предположил, что «полигландулярный синдром» возник из-за первичного поражения гипофиза, вызвавшего гиперплазию надпочечников [8]. Было показано, что в некоторых случаях опухоли надпочечников могут провоцировать развитие синдрома [167]; эктопическая продукция АКТГ была описана намного позже, в 1962 г. [168]. Термином «синдром Кушинга» описывают все подобные случаи, тогда как термин «болезнь Кушинга» относится только к случаям гипофиззависимого синдрома Кушинга.

Синдром Кушинга объединяет симптомы и признаки длительного воздействия неадекватно высоких концентраций свободных глюкокортикоидов. Использование термина «*глюкокортикоид*» подразумевает избыток как эндогенных (кортизол), так и экзогенных (например, преднизолон, дексаметазон) глюкокортикоидов. Ятрогенный синдром Кушинга встречается достаточно часто [160, 166], возникая в той или иной степени у большинства пациентов, длительно принимающих кортикостероиды. Случаи эндогенного синдрома Кушинга встречаются сравнительно редко, они связаны с нарушением отрицательной обратной связи в системе ГН, а также нормального циркадианного ритма инкреции кортизола. Заболеваемость гипофиз-зависимым синдромом Кушинга составляет 5–10 случаев на 1 000 000 человек в год. Заболеваемость синдромом эктопической секреции АКТГ коррелирует с заболеваемостью бронхогенной карциномой, и хотя у 0,5% пациентов с раком легких отмечают синдром эктопической секреции АКТГ, быстрое прогрессирование опухоли часто исключает возможность ранней диагностики. Болезнь Кушинга и аденомы надпочечников в 4 раза чаще встречаются у женщин, тогда как синдром эктопической секреции АКТГ чаще развивается у мужчин.

Симптомы синдрома Кушинга

Классические признаки синдрома Кушинга — центрипетальное (абдоминальное) ожирение, лунообразное лицо, гирсутизм и плетора хорошо известны после первого их описания, данного Кушингом в 1912 и 1932 гг. (рис. 14–16) [14–16]. Однако подобная клиническая картина представлена не всегда, в большинстве случаев для выявления заболевания необходимо особое внимание со стороны врача. Однажды оценив нормальные физиологические эффекты глюкокортикоидов (см. рис. 12), легко определить клинические признаки их избытка (приведены в табл. 10 вместе с патогномичными признаками, позволяющими отличить синдром Кушинга от обычного ожирения) [169].



Рис. 14. Описанная Кушингом пациентка в возрасте 23 лет [Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism) // Bull Johns Hopkins Hosp. — 1932. — N 50. — P. 137–195].

Таблица 10. Частота встречаемости преобладающих клинических симптомов и жалоб при синдроме Кушинга и индекс их специфичности в сравнении с обычным ожирением

Находки	Частота встречаемости, %	Индекс специфичности
Симптомы		
Увеличение массы тела	91	–
Дисменорея	84	1,6
Гирсутизм	81	2,8
Нарушения психики	62	–
Боль в спине	43	–
Мышечная слабость	29	8,0
Переломы	19	–
Облысение	13	–
Признаки		
Ожирение	97	–
Трункопеталяное	46	1,6
Генерализованное	55	0,8
Плетора	94	3,0
Лунообразное лицо	88	–
Артериальная гипертензия	74	4,4
Кровоподтеки	62	10,3
Пурпурно-красные стрии	56	2,5

Мышечная слабость	56	-
Отек лодыжек	50	-
Пигментация	4	-
Другие находки		
Артериальная гипертензия	74	-
Диабет	50	-
Явный	13	-
Нарушение толерантности к глюкозе	37	-
Остеопороз	50	-
Почечные камни	15	-

Данные приведены по Ross E.J., Linch D.C. Cushing's syndrome—killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis // Lancet. — 1982. — N 2. — P. 646–649.



Рис. 15. Клинические признаки синдрома Кушинга. А — центрипетальное и в некоторой степени генерализованное ожирение и кифоз у 30-летней женщины с болезнью Кушинга; Б — та же женщина, что и на рисунке А, видны лунообразное лицо, плетора, гирсутизм и увеличенные надключичные жировые валики; В — округление лица, гирсутизм и акне у 14-летней девочки с болезнью Кушинга; Г — центральное и генерализованное ожирение и лунообразное лицо у 14-летнего мальчика с болезнью Кушинга. Типичное центрипетальное ожирение с синевато-багровыми стриями у 41-летней женщины (Д) и 40-летнего мужчины (Е) с синдромом Кушинга; Ж — стрии у 24-летнего пациента с врожденной гиперплазией надпочечников, получавшего лечение избыточными дозами дексаметазона в качестве «заменительной» терапии; З — типичные кровоподтеки и истончение кожи при синдроме Кушинга. В данном случае кровоподтек возник без явного повреждения.

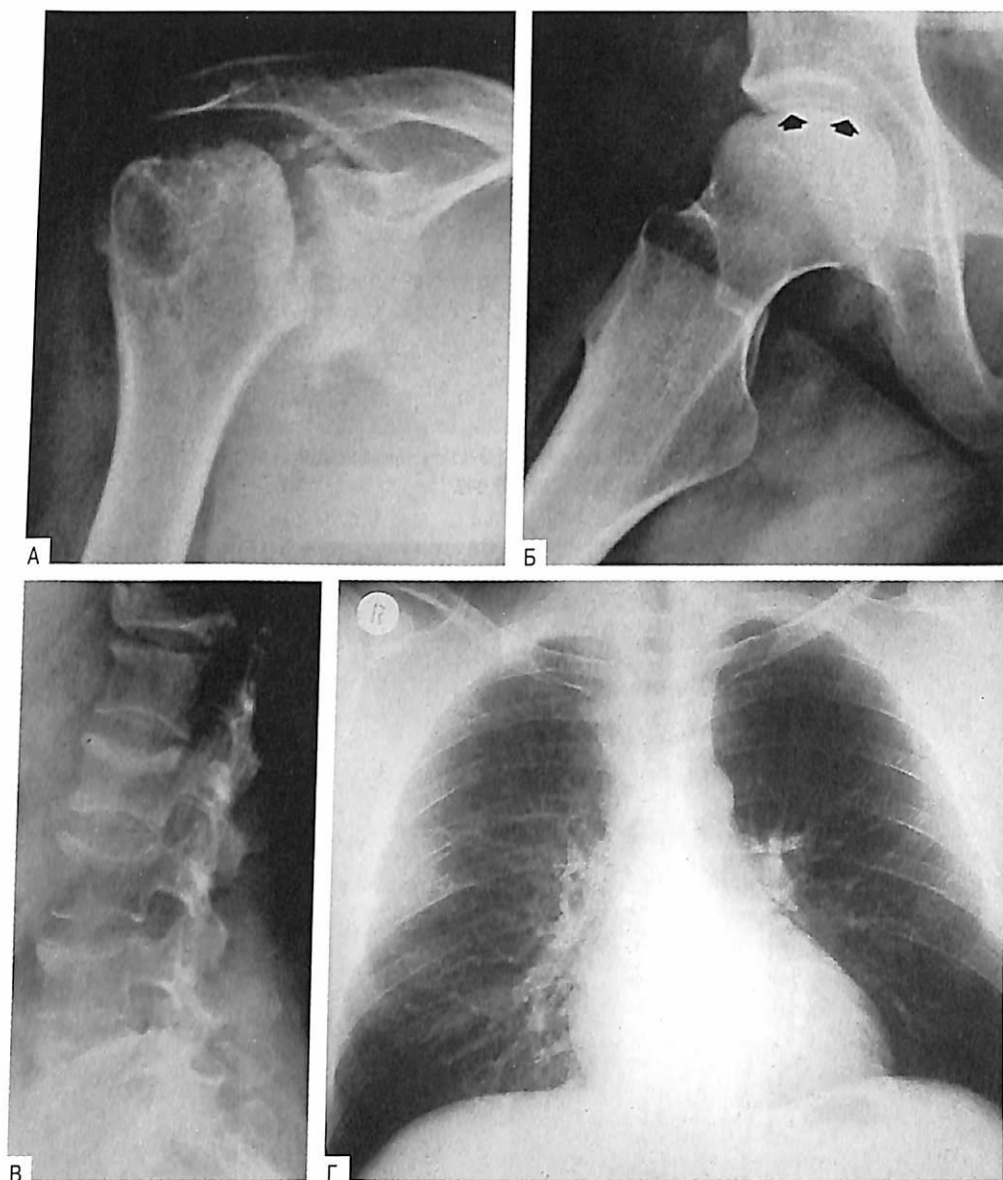


Рис. 16. Патологические изменения костей при болезни Кушинга. А — асептический некроз головки правой плечевой кости у 43-летней женщины с болезнью Кушинга продолжительностью около 8 мес; Б — асептический некроз головки правой плечевой кости у 24-летней женщины с болезнью Кушинга продолжительностью 4,5 года. Стрелки показывают проникаемое для рентгеновских лучей субхондральное полулуние, которое лучше всего видно в этой боковой проекции; В — диффузный остеопороз, коллапс позвонков и субхондральный склероз у пациентки, чье плечо показано на рис. А; Г — перелом ребра у 38-летнего мужчины с болезнью Кушинга. [А-В из: Phillips K.A., Nance E.P. Jr., Rodriguez R.M. et al. Avascular necrosis of bone: a manifestation of Cushing's disease. Воспроизведено из: the Southern Medical Journal. — 1986. — N 79. — P. 825-829.]

Ожирение

Быстрое увеличение массы тела и ожирение — наиболее частые признаки заболевания, и по крайней мере у взрослых они носят непременно центрипетальный характер [134, 170]. Несомненно, генерализованное ожирение более распространено среди населения, чем у пациентов с синдромом Кушинга. К исключениям относятся дети, у которых избыток глюкокортикоидов может привести к генерализованному ожирению. В дополнение к центрипетальному ожирению у пациентов развиваются жировые отложения в области грудного и шейного отделов позвоночника («бычий» горб), в надключичных ямках, а также в области щек и висков, формируя округлое лунообразное лицо. Эпидуральное пространство становится еще одним местом патологического отложения жира, что может приводить к появлению неврологической симптоматики.

Репродуктивная система

Дисфункция половых желез развивается довольно часто, проявляется дисменореей у женщин и потерей либидо у обоих полов. У пациенток часто обнаруживают гирсутизм и акне. Наиболее частой формой гирсутизма остается гипертрихоз (пушковых волос) на лице, который следует отличать от более темного ограниченного дифференцированного гирсутизма, возникающего из-за АКГГ-опосредованного избытка андрогенов надпочечников. Гипогонадизм возникает из-за прямого угнетающего действия кортизола на пульсирующее выделение ГРГ и секрецию ЛГ/ФСГ. Он обратим при условии устранения гиперкортицизма [171, 172].

Психические нарушения

Психические нарушения возникают примерно у 50% пациентов с синдромом Кушинга в независимости от причины [173, 174]. Ажитированная депрессия и сонливость — наиболее частые проблемы, кроме того, общепризнана возможность развития паранойи и тяжелых психотических расстройств. Память и когнитивные функции также часто нарушаются, ранним признаком развития заболевания служит повышенная раздражительность. Часто возникает бессонница, при этом сокращается продолжительность фаз быстрого сна, сопровождаемых движениями глазных яблок и δ -волнами [175]. Снижение концентрации кортизола в плазме крови на фоне лекарственной терапии или в результате хирургического лечения обычно приводит к быстрому улучшению психического состояния.

Костная ткань

У детей наиболее частыми проявлениями становятся ухудшение линейного роста и набор массы тела [140]; глюкокортикоиды сильно влияют на рост и развитие [156]. У многих пациентов с большим стажем синдрома Кушинга уменьшается рост тела из-за компрессии позвонков на фоне остеопороза. Это можно оценить с помощью измерения роста пациента и сравнения полученных данных с сообщениями пациентов о росте (у здоровых пациентов эти данные должны совпадать). Патологические переломы, спонтанные или после незначительной травмы, возникают нечасто. Переломы ребер, в отличие от переломов позвонков, часто сопровождаются болью. Рентгенологические признаки переломов типичны, кроме того, при срастании отломков образуется выраженная костная мозоль. Остеонекроз головки бедренной или плечевой кости считают одним из наиболее типичных проявлений эндогенного синдрома Кушинга (см. рис. 16). Гиперкальциурия может приводить к образованию почечных камней, однако саму по себе гиперкальциемию не следует считать достоверным признаком развития вторичной мочекаменной болезни.

Кожа

Гиперкортицизм приводит к истончению кожи, отделению и обнажению подкожной сосудистой ткани. При осмотре может наблюдаться морщинистость кожи на тыльной стороне кистей — признак «сigaretной бумаги» (симптом Лиддла). Минимальная травма может привести к образованию кровоподтеков, которые часто

похожи на «сенильную пурпуру». Плетора у пациентов с синдромом Кушинга вторична по отношению к истончению кожи [176], она сочетается с потерей подкожно-жировой клетчатки в области лица и возникает не из-за полицитемии. Акне и папулы могут появляться на лице, грудной клетке и спине.

Типичные (практически патогномоничные) багрово-красные и синевато-багровые стрии более 1 см в ширину наиболее часто возникают на животе, а также на верхней части бедер, молочных железах и плечах. Они очень часто встречаются у молодых пациентов и немного реже у пациентов старше 50 лет. Их следует дифференцировать с более бледными, менее пигментированными стриями, возникающими во время беременности (*striae gravidarum*) или при быстром увеличении массы тела.

Пигментация кожи редко возникает при болезни Кушинга, но часто — при синдроме эктопической секреции АКТГ, появляется из-за избыточной стимуляции АКТГ рецепторов меланоцитов.

Мышцы

Миопатию и кровоподтеки относят к наиболее типичным отличительным признакам синдрома Кушинга [169]. Миопатия поражает проксимальные мышцы нижних конечностей и плечевого пояса [177]. Больные жалуются на выраженную слабость (например, неспособность подняться по ступенькам или встать с глубокого кресла) сравнительно редко, но проверка на проксимальную миопатию — пациента просят встать из положения на корточках — часто выявляет проблему.

Сердечно-сосудистая система

Артериальная гипертензия — другой важный симптом болезни Кушинга, возникающий в 75% случаев. Несмотря на то что эпидемиологические данные доказывают наличие связи между артериальным давлением и ожирением, артериальная гипертензия более распространена среди пациентов с синдромом Кушинга, чем с обычным ожирением [143]. Эти признаки вместе с развившимися метаболическими последствиями болезни (сахарный диабет, гиперлипидемия) считают причиной увеличения смертности от сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии лечения [178–180]. Ургентные состояния при заболеваниях сердечно-сосудистой системы также чаще развиваются у пациентов с ятрогенным синдромом Кушинга [181]. Кроме того, у этих лиц значительно чаще развиваются тромбоэмболические осложнения.

Инфекционные заболевания

У пациентов с синдромом Кушинга инфекционные заболевания развиваются значительно чаще [182, 183]. Во многих ситуациях они протекают бессимптомно и возникают из-за того, что нормальный воспалительный ответ угнетен. Сообщается о повторной активации туберкулеза [184], а в некоторых случаях он может быть даже первым проявлением заболевания. Могут возникать грибковые инфекции кожи (разноцветный лишай) и ногтей, а также оппортунистические микозы. Перфорация кишечника происходит чаще у пациентов с выраженным гиперкортицизмом, который, в свою очередь, может маскировать классические симптомы и признаки этого состояния. Раневая инфекция развивается значительно чаще, при этом поврежденные ткани очень плохо заживают.

Обмен веществ и эндокринная система

Нарушается толерантность к глюкозе, а у 30% пациентов, согласно некоторым наблюдениям, развивается манифестный сахарный диабет. На фоне гиперкортицизма стимулируется синтез липопротеинов печени, также может увеличиваться концентрация циркулирующего холестерина и триглицеридов [185]. Гипокалиемический алкалоз диагностируют у 10–15% лиц с болезнью Кушинга и более чем у 95% пациентов с синдромом эктопической секреции АКТГ.

Дополнительный вклад в тяжесть состояния может вносить избыток минералокортикоидов, в том числе кортикостерона и дезоксикортикостерона, но основным

фактором патогенеза считают избыток именно кортизола. При избыточном синтезе кортизол перегружает 11β -ГСД2 в почках и сам начинает действовать как минералокортикоид. Гипокалиемический алкалоз чаще возникает при синдроме эктопической инкретии АКТГ из-за того, что скорость продукции кортизола выше, чем у пациентов с болезнью Кушинга [121]. Это можно диагностировать, зафиксировав увеличение соотношения метаболитов кортизола/кортизона в моче. Кроме того, при синдроме Кушинга угнетается активность 5α -редуктазы печени, о чем свидетельствует более интенсивная экскреция метаболитов 5β -кортизола [186].

Регуляция функциональных систем «гипофиз–щитовидная железа» и «гипофиз–половые железы» нарушается у пациентов с синдромом Кушинга из-за прямого действия кортизола на ТСГ и инкретии гонадотропинов [187, 188]. Кортизол вызывает обратимый гипогонадотропный гипогонадизм, а также напрямую угнетает функцию клеток Лейдига. При этом заболевании снижается секреция гормона роста, возможно благодаря увеличению соматостатинергического тонуса.

Орган зрения

При гиперкортицизме увеличивается внутриглазное давление [189], развивается экзофтальм [190] (в оригинальном наблюдении Кушинга — у 30% пациентов) вследствие разрастания ретроорбитальной жировой клетчатки. Катаракта — хорошо распознаваемое осложнение терапии кортикостероидами — встречается редко [191], за исключением случаев, когда она становится осложнением вторичного сахарного диабета. Согласно опыту авторов, хемоз — достаточно специфичное, но недостаточно часто выявляемое осложнение синдрома Кушинга.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Назад содержание

СИНДРОМА КУШИНГА

Синдром Кушинга проще всего классифицировать в зависимости от того, вызвана ли гиперсекреция кортизола увеличением концентрации АКТГ или нет (табл. 11).

Таблица 11. Классификация причин синдрома Кушинга

АКТГ-зависимый синдром Кушинга
Болезнь Кушинга (гипофиззависимая форма) Синдром эктопической секреции АКТГ Синдром эктопической секреции КРГ Макронодулярная гиперплазия надпочечников Ятрогения (лечение АКТГ 1–24)
АКТГ-независимый синдром Кушинга
Аденома и карцинома надпочечников Первичная пигментная узелковая гиперплазия надпочечников и синдром Карни Мак-Кьюна–Олбрайта синдром Аберрантная экспрессия рецепторов цитокинов (желудочный ингибиторный полипептид, интерлейкин-1 β) Ятрогения (например, прием фармакологических доз преднизолона, дексаметазона)
Псевдосиндром Кушинга
Алкоголизм Депрессия Ожирение

Адренкортикотропинзависимые формы болезни Кушинга

БОЛЕЗНЬ КУШИНГА

Если исключить ятрогению, то наиболее частой причиной синдрома Кушинга будет болезнь Кушинга — примерно 70% случаев. У этих пациентов гиперплазирован корковый слой обоих надпочечников с расширением пучковой и сетчатой зон.

Этиология и патогенез

Сам Кушинг поднимал вопрос о том, возникает ли болезнь вследствие первичного поражения гипофиза или ее следует считать вторичной по отношению к патологии гипоталамуса; дискуссия по этому вопросу продолжается и в настоящее время [192]. Гипоталамическая теория развития АКТГ-секретирующих аденом заключается в том, что возникают нарушения регуляции функций АКТГ-секретирующих клеток посредством хронической стимуляции КРГ (или аргинин-вазопрессином). Однако в других исследованиях получены данные в поддержку идеи первичного дефекта гипофиза как причины заболевания (табл. 12).

Таблица 12. Сравнение гипоталамической и гипофизарной теорий в основе этиологии болезни Кушинга

Гипоталамическая теория	Гипофизарная теория
Нейроэндокринная патология [266, 267] Утрата циркадианного ритма, расстройств сна, другие «гипоталамические дефекты» (секреция ТРГ, ЛГ/ФСГ)	Отсутствие «излечения» после пересечения ножки гипофиза Уменьшение концентрации КРГ в крови и спинномозговой жидкости [268]
Эффективность действующих на ЦНС препаратов [269, 270] — бромокриптин, ципрогептадина, вальпроевой кислоты	Устранение «гипоталамических дефектов» при коррекции гиперкортицизма
Рецидив после хирургического вмешательства на гипофизе	Высокая частота излечения с помощью хирургических методов (рецидивы возникают, скорее, из-за повторного роста первичной неадекватно резецированной опухоли, чем из-за «реального» рецидива) [271, 272] Вторичная недостаточность надпочечников после успешного хирургического вмешательства (может быть длительной и сопровождаться снижением экспрессии АКТГ в прилежащих нормальных кортикотрофоцитах) [273]
Эктопические КРГ-секретирующие опухоли вызывают болезнь Кушинга [265], но при патологическом исследовании обнаруживают базофильную гиперплазию, а не аденому	АКТГ-секретирующая аденома гипофиза почти в 90% случаев моноклонального происхождения [274, 275]

Гипоталамус может играть роль пускового фактора развития болезни Кушинга, но по мере появления все больше данных, что к моменту клинической манифестации болезнь обусловлена поражением гипофиза. В 85–90% случаев болезнь возникает из-за аденомы гипофиза моноклонального происхождения [193, 194], изолированную базофильную гиперплазию обнаруживают только в 9–33% гистологических исследований [192]. Большинство опухолей мелкие — микроаденомы (<1 см), крупные макроаденомы возникают в 10% случаев и обычно характеризуются более инвазивным ростом [195]. Избирательное хирургическое удаление микроаденомы приводит к излечению с крайне низкой частотой рецидивов. Однако возможно, в особенности в случаях с неидентифицируемой аденомой гипофиза, что болезнь Кушинга имеет гетерогенную природу и ее следует разделять на подтипы.

Ключевым биохимическим признаком болезни считают относительную резистентность секреции АКТГ к нормальному подавляющему влиянию глюкокортикоидов по механизму отрицательной обратной связи [196]. АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза сохраняют активность при более высокой, чем в норме, концентрации кортизола в крови. При болезни Кушинга увеличивается амплитуда пульсовой секреции АКТГ и утрачивается нормальный циркадианный ритм. В некоторых случаях увеличивается и частота пульсовой секреции АКТГ (см. рис. 7) [197].

СИНДРОМ ЭКТОПИЧЕСКОЙ ИНКРЕЦИИ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА

В 15% случаев синдром Кушинга может быть связан с негипофизарной опухолью, инкретирующей АКТГ, — синдромом эктопической секреции АКТГ [198–202]. По клиническому течению его можно разделить на два основных типа (табл. 13):

- состояния, обусловленные прогрессивным ростом злокачественной опухоли (например, мелкоклеточной карциномы бронхов);
- «вялотекущие» случаи, возникающие у пациентов с нейроэндокринными опухолями (например, бронхиальным карциноидом).

В первом случае клиническая картина чаще более сходна с болезнью Аддисона, чем с синдромом Кушинга. Концентрация АКТГ в крови и скорость секреции кортизола могут быть крайне высокими. В результате в короткие сроки (<3 мес) от начала заболевания выраженность симптомов достигает своего максимума; у пациентов часто возникает пигментация, быстро развиваются и прогрессируют метаболические последствия избытка глюкокортикоидов. Обращают на себя внимание потеря массы тела, миопатия и нарушение толерантности к глюкозе. Сочетание этих признаков с гипокалиемическим алкалозом и периферическими отеками должно настораживать врача в отношении диагноза.

Таблица 13. Опухоли, сопровождающиеся синдромом эктопической инкреции аденокортикотропного гормона

Тип опухоли	Примерная распространенность, %
Мелкоклеточная карцинома легких	50
Немелкоклеточная карцинома легких	5
Опухоли поджелудочной железы (включая карциноиды)	10
Опухоли тимуса (включая карциноид)	5
Карциноиды легких	10
Другие карциноиды	2
Медуллярная карцинома щитовидной железы	5
Феохромоцитома и связанные с ней опухоли	3
Редкие карциномы простаты, молочной железы, яичников, желчного пузыря, толстой кишки	10

В зависимости от особенностей диагностики установлено, что примерно 20% случаев синдрома эктопической секреции АКТГ развиваются на фоне непрогрессирующих опухолей (например, доброкачественные карциноиды бронхов, продуцирующие АКТГ) [202, 203]. В этих случаях жалобы и объективные признаки заболевания появляются постепенно, и от начала заболевания до развернутой клинической картины проходит до 18 мес и более. Такие больные имеют типичные признаки синдрома

Кушинга и по биохимическим данным схожи с пациентами с болезнью Кушинга. Таким образом, при установлении диагноза «синдром Кушинга» основная задача дифференциальной диагностики заключается в отделении случаев болезни Кушинга гипофизарного происхождения от синдрома эктопической секреции АКТГ, развившегося на фоне доброкачественных опухолей [199, 201].

Этиология и патогенез

ПОМК экспрессируется гипофизом и некоторыми другими здоровыми тканями, а также многими опухолями (легких, яичек) независимо от наличия синдрома Кушинга (это усиливает правомерность термина «эктопический АКТГ-синдром») [204]. Опухоли, наиболее часто сопровождаемые синдромом эктопической секреции АКТГ, возникают из нейроэндокринных клеток, способных поглощать и декарбоксиллировать аминокислотные предшественники (клетки APUD-системы). Однако в случае мелкоклеточного рака легких только 0,5–1% опухолей сопровождается развитием синдрома эктопической секреции АКТГ (патогенез синдрома в этих случаях остается неясным). При опухолях, не сопровождающихся развитием синдрома эктопической секреции АКТГ, копии мРНК ПОМК обычно короче, тогда как при наличии синдрома мРНК ПОМК экспрессируется более крупной — ее длина превышает таковую у «гипофизарных» копий. Аберрантная транскрипция гена ПОМК может быть обусловлена многими механизмами, в том числе метилированием гена ПОМК, нарушениями механизмов регуляции экспрессии и транскрипции, а также взаимодействия различных тканеспецифичных факторов транскрипции. Попав с током крови в гипофиз, ПОМК расщепляется специфичной сериновой эндопротеазой с образованием предшественников АКТГ. При синдроме эктопической секреции АКТГ аберрантный периферический процессинг ПОМК может привести к увеличению концентрации в крови предшественников АКТГ (про-АКТГ, N-ПОК) (см. рис. 5). В отличие от АКТГ-инкретирующих аденом гипофиза, эктопическая секреция ПОМК/АКТГ не угнетается глюкокортикоидами по механизму отрицательной обратной связи [204] из-за дефекта ГР или механизма передачи сигнала от ГР [206]. Однако эта чувствительность к концентрации глюкокортикоидов по механизму отрицательной обратной связи еще недостаточно изучена, что заметно усложняет дифференциальную диагностику АКТГ-зависимого синдрома Кушинга [199].

ЭКТОПИЧЕСКАЯ ПРОДУКЦИЯ КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА

Это крайне редкая причина гипофизарного синдрома Кушинга. В настоящее время описано всего несколько случаев, при которых было достоверно установлено, что опухоль (обычно карциноид бронхов, медуллярный рак щитовидной железы или карцинома простаты) секретирует только КРГ или сочетание КРГ с АКТГ [202, 207–209]. В этих случаях, когда удавалось провести гистологическое исследование гипофиза, обнаруживали гиперплазию кортикотрофоцитов, но без образования аденомы. Биохимические показатели у таких пациентов обычно сходны с таковыми при синдроме эктопической секреции АКТГ, отмечается нарушение механизма отрицательной обратной связи интенсивности инкретиции АКТГ в зависимости от концентрации глюкокортикоидов — 50% пациентов резистентны к воздействию большими дозами дексаметазона. Эктопическая секреция КРГ может объяснять угнетение синтеза кортизола после приема высоких доз дексаметазона, что обнаруживают у некоторых пациентов с синдромом эктопической секреции АКТГ.

МАКРОНОДУЛЯРНАЯ ГИПЕРПАЗИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

У 10–40% пациентов с болезнью Кушинга выявляют двустороннюю гиперплазию коры надпочечников, сочетающуюся с формированием одного или нескольких узлов, которые могут достигать нескольких сантиметров в диаметре [210–213]. Это заболевание чаще выявляют у лиц старшей возрастной группы, у которых тяжесть симпто-

мов нарастает медленно, однако встречаются и пациенты с классической клинической картиной синдрома Кушинга. Патологически узлы имеют дольчатое строение и могут достигать значительных размеров, но при этом неизменно между узлами обнаруживают гиперплазированную ткань надпочечников.

Макронодулярную гиперплазию надпочечников (МГН) считают следствием длительной стимуляции надпочечников АКТГ, приводящей к образованию автономной аденомы надпочечников. Кортикостероидное вещество надпочечников в этом случае гиперплазируется (как и у пациентов с болезнью Кушинга), секретировав больше кортизола в ответ на такую же интенсивность стимуляции АКТГ, что в итоге приводит к «аутосупрессии». Эту гипотезу подтверждают отдельные клинические случаи; таким образом, МГН следует расценивать как АКТГ-зависимую форму синдрома Кушинга, даже несмотря на то что концентрация АКТГ в крови при этой патологии может быть сравнительно низкой, а способность дексаметазона подавлять инкрецию АКТГ менее выражена, чем в других случаях болезни Кушинга [214]. Аденомы могут стать причиной диагностических и лечебных ошибок при необдуманных действиях врача, поскольку их легко можно принять за первичные опухоли надпочечников.

Адренкортикотропиннезависимые формы болезни Кушинга

КОРТИЗОЛ-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ АДЕНОМА И КАРЦИНОМА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Если не брать в расчет случаи ятрогении, то аденомы надпочечников будут причиной синдрома Кушинга примерно в 10–15% случаев, а карциномы — менее чем в 5%. Напротив, у детей 65% случаев синдрома Кушинга обусловлены патологией надпочечников (15% — аденомы, 50% — карциномы) [212–214]. У пациентов с аденомами надпочечников клиническая картина заболевания разворачивается постепенно, при карциномах — часто быстро прогрессирует. В дополнение к симптомам гиперкортицизма пациенты могут жаловаться на боль в пояснице или животе, опухоль иногда может быть доступной пальпации. Опухоль иногда продуцирует другие стероиды (например, андрогены или минералокортикоиды). Таким образом, у женщин возможно появление признаков вирилизации с гирсутизмом, увеличением клитора, атрофией молочных желез, огрубением голоса, залысынами и выраженными акне. При «чистых» кортизол-инкретирующих аденомах гирсутизм развивается редко. Возможно субклиническое течение синдрома Кушинга, в частности у пациентов с инциденталомами надпочечников.

ПЕРВИЧНАЯ ПИГМЕНТИРОВАННАЯ НОДУЛЯРНАЯ ГИПЕРПАЗИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ И СИНДРОМ КАРНИ

Сообщается примерно о 100 случаях АКТГ-независимого синдрома Кушинга в сочетании с двусторонними мелкими пигментированными узелками надпочечников. При гистологическом исследовании эти узелки обычно 2–4 мм в диаметре (хотя могут быть и больше) и при надрезании имеют черную или коричневую окраску. Прилежащая ткань надпочечника атрофирована, что отличает это состояние от МГН. Заболевание проявляется типичными клиническими признаками синдрома Кушинга, но всегда возникает у лиц младше 30 лет, в 50% случаев — у лиц моложе 15 лет [217]. Сообщают о случаях первичной пигментированной нодулярной гиперплазии надпочечников, на фоне которой не развился синдром Кушинга. Метод лечения заболевания состоит в двусторонней адреналэктомии.

Аутосомно-доминантный семейный вариант заболевания, называемый *комплексом Карни* (табл. 14), включает мезенхимальные опухоли (особенно миксомы предсердия), пятнистую пигментацию кожи, опухоли периферических нервов, молочных желез, яичек, секретирующие гормон роста опухоли гипофиза [218]. Мутации гена,

кодирующего регуляторную субъединицу типа IA (PRKAR1A) протеинкиназы A, приводят к нарушению передачи сигналов через протеинкиназу A и в некоторых случаях объясняют фенотип пациентов [219]. Другие случаи заболевания связаны с поломками в хромосоме 2p16, но лежащая в их основе мутация неизвестна.

Таблица 14. Клинические признаки комплекса Карни

Признак	Распространенность, %
Поражения кожи Пигментирование Голубой невус Кожные миксомы	80
Миксомы сердца	72
Пигментированная нодулярная гиперплазия надпочечников	45
Поражения молочных желез Двусторонние фиброаденомы	45 (только женщины)
Опухоли яичек	56 (только мужчины)
Опухоли гипофиза, обычно секретирующие гормон роста	10
Поражение нервов (шванномы желудка)	<5
Другие опухоли Рак щитовидной железы Невринома слухового нерва Гелатома	Редко Редко Редко

БОЛЕЗНЬ ОЛБРАЙТА–МАК-КЬЮНА–ШТЕРНБЕРГА

При этом состоянии фиброзная дисплазия и пигментация кожных покровов могут сопровождаться гиперфункцией гипофиза, щитовидной железы, надпочечников и половых желез. Наиболее часто заболевание проявляется преждевременным половым созреванием и избытком гормона роста, но также сообщается о синдроме Кушинга [220]. В основе заболевания лежит соматическая мутация гена α -субъединицы G-белка, связанного с аденилатциклазой. Мутация приводит к тому, что G-белок постоянно активируется, имитируя стимуляцию надпочечников АКТГ. Концентрация АКТГ снижена, может развиваться аденома надпочечника.

МАКРОНОДУЛЯРНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ И АБЕРРАНТНАЯ ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ

Несмотря на то что макронодулярная гиперплазия часто возникает у пациентов с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга, истинную АКТГ-независимую макронодулярную гиперплазию надпочечников считают отдельным состоянием [221]. При гистологическом исследовании узелки не пигментированы и превышают 5 мм в диаметре, иногда надпочечники значительно увеличиваются. В большинстве случаев заболевание возникает вследствие aberrантной экспрессии рецептора в коре надпочечников [222].

Индукцированный пищей гиперкортицизм возникает из-за повышения инкреторного ответа надпочечников на стимуляцию желудочным ингибиторным полипептидом

(GIP) вследствие aberrантной экспрессии его рецепторов в коре надпочечников. Желудочный ингибиторный полипептид как причина развития АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии надпочечников был описан первым. Однако с развитием АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии надпочечников связывают aberrантную экспрессию и других рецепторов — вазопрессина V1, β -адренергических, ЛГ, серотонина и ангиотензина (АТ-1). Исследования АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии надпочечников продолжаются [222].

ЯТРОГЕННЫЙ СИНДРОМ КУШИНГА

Основные составляющие этого состояния обсуждались в разделе, посвященном терапевтическому применению кортикостероидов. Появление и прогрессирование тяжести симптомов при синдроме Кушинга зависит от дозы, продолжительности и активности кортикостероидов, применяемых в клинической практике. АКТГ редко назначают пациентам, но при длительном применении он также провоцирует развитие синдрома Кушинга. Некоторые симптомы (например, увеличение внутриглазного давления, катаракта, доброкачественная внутричерепная гипертензия, асептический некроз головки бедренной кости, остепороз и панкреатит) встречаются чаще при ятрогенном синдроме Кушинга (в сравнении с эндогенным), другие признаки (артериальную гипертензию, гирсутизм и олиго/аменорею) наблюдают редко.

Особые формы синдрома Кушинга

ЦИКЛИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА КУШИНГА

Особенный клинический интерес привлекает группа пациентов с циклическим течением синдрома Кушинга. Эта форма патологии характеризуется периодически возникающей избыточной продукцией кортизола, прерываемой эпизодами нормальной продукции (рис. 17). У некоторых пациентов из этой группы парадоксально увеличивается концентрация АКТГ и кортизола в плазме крови при применении дексаметазона. На состояние некоторых пациентов благоприятно влияет назначение агонистов допамина (бромокриптина) или серотонина (ципрогептадина). Считают, что большинство случаев заболевания одного происхождения. Вследствие этого многим пациентам выполняют хирургическое вмешательство, в ходе которого удаляют базофильные аденомы гипофиза; у некоторых пациентов после операции наступает длительная ремиссия. Однако синтез кортизола может иметь циклический характер и у пациентов с синдромом эктопической инкретиции АКТГ [223, 224].

СИНДРОМ КУШИНГА У ДЕТЕЙ

У детей в дополнение к вышеупомянутым признакам синдрома Кушинга почти всегда останавливается рост тела [225]. Несоответствие между ростом и массой тела в карте развития достаточно быстро становится очевидным. Если по абсолютным и относительным показателям роста и массы тела пациент укладывается в нормативные рамки своей возрастной группы, то диагноз синдрома Кушинга крайне маловероятен. Избыток глюкокортикоидов может обуславливать не только замедление роста, но и преждевременное половое созревание. В детском возрасте патология надпочечников становится причиной синдрома Кушинга в 65% всех случаев.

СИНДРОМ КУШИНГА У БЕРЕМЕННЫХ

Женщины с синдромом Кушинга беременеют крайне редко из-за сопутствующей аменореи, обусловленной избытком андрогенов или гиперкортицизмом. Описано около 100 таких случаев, в 50% из них синдром Кушинга был вызван аденомой надпочечника [226].

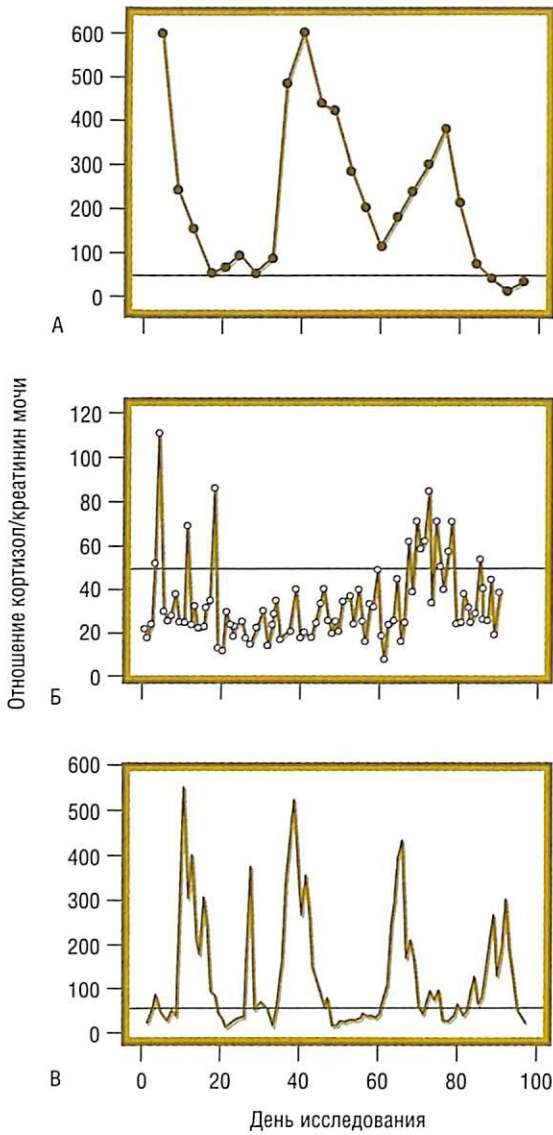


Рис. 17. Варианты секреции кортизола у трех пациентов с циклическим течением синдрома Кушинга. В каждом случае изменения во времени соотношения концентрации кортизола (нмоль/л) и креатинина (ммоль/л) в моче в ранний утренний период изображены в виде графика. Показана различная периодичность гиперинкреции кортизола. [Atkinson A.B., McCance D.R., Kennedy L. et al. Cyclical Cushing's syndrome first diagnosed after pituitary surgery: a trap for the unwary // Clin. Endocrinol. — 1992. — N 36. — P. 297-299.]

Описано несколько случаев истинного индуцированного беременностью синдрома Кушинга с регрессом всех клинических признаков в послеродовом периоде [227]. Этиология заболевания в этих случаях осталась неизвестной.

Поставить диагноз и установить этиологию синдрома Кушинга на фоне беременности довольно сложно. Характерные для синдрома Кушинга клинические признаки (стрии, артериальная гипертензия и гестационный сахарный диабет) часто встречаются и на фоне относительно нормально протекающей беременности, тем не менее артериальная гипертензия и гестационный сахарный диабет относятся к наиболее частым признакам синдрома Кушинга у беременных (70 и 30% всех случаев соответственно).

Нормальная беременность сопровождается трехкратным увеличением концентрации кортизола в плазме крови в связи с ускорением его синтеза и увеличением содержания кортизолсвязывающего глобулина. Концентрация свободного кортизола в моче также возрастает, а введение дексаметазона не приводит к столь же выражен-

ному снижению концентрации кортизола в плазме крови, как при отсутствии беременности.

При отсутствии лечения синдром Кушинга часто приводит к развитию осложнений как со стороны матери, так и плода, а также увеличивает смертность в этой группе пациентов.

Аденомы надпочечников и/или гипофиза необходимо удалять. Метирапон[®] не обладает тератогенным действием и во многих случаях эффективно устраняет симптомы гиперкортицизма.

Псевдосиндром Кушинга

Псевдосиндром Кушинга можно определить, как состояние, при котором проявляются некоторые или все клинические признаки синдрома Кушинга, а также некоторые доказательства гиперкортизолемии. Устранение этиологического фактора может привести к исчезновению признаков синдрома Кушинга. Описано несколько причин, обуславливающих развитие псевдосиндрома Кушинга.

АЛКОГОЛЬ

В оригинальном описании этого синдрома концентрация кортизола в плазме крови и моче была увеличена и значимо не изменялась после введения дексаметазона. При этом концентрация АКТГ в плазме крови остается нормальной или повышенной. Состояние развивается редко, но его необходимо исключать у пациентов, часто и избыточно употребляющих алкоголь, и при наличии биохимических/клинических признаков хронического заболевания печени [228]. Патогенез этого состояния остается неизвестным, но гипотеза «двойного поражения» позволила продвинуться вперед в объяснении его этиологии. Хронические заболевания печени (независимо от причины) приводят к нарушению метаболизма кортизола, а у пациентов с алкоголизмом (на фоне которого увеличивается интенсивность инкреции кортизола) это приводит к относительной недостаточности системы инактивации кортизола и накоплению его в крови [229]. В некоторых исследованиях ученым удалось показать, что алкоголь напрямую стимулирует инкрецию кортизола. Кроме того, у пациентов с заболеваниями печени в фазе декомпенсации может увеличиваться концентрация вазопрессина, стимулируя систему ГГН. При воздержании от алкоголя биохимические показатели быстро приходят в норму.

ДЕПРЕССИЯ

Несмотря на то что истинная причина депрессии неизвестна, доказано, что гормональные нарушения у таких пациентов сходны с таковыми при синдроме Кушинга [230]. Эти изменения обратимы при коррекции психического состояния. В обратной ситуации у пациентов с синдромом Кушинга часто развивается депрессия, что требует тщательного клинического и эндокринологического обследования.

ОЖИРЕНИЕ

Несмотря на то что наиболее частым поводом для направления за консультацией эндокринолога остается ожирение, постановка диагноза синдрома Кушинга у таких пациентов не должна вызывать затруднений. Пациенты с ожирением имеют сравнительно высокую скорость инкреции кортизола вследствие активации системы ГГН [231, 232]. Однако концентрация кортизола в крови остается нормальной, а концентрация свободного кортизола в моче — нормальной или незначительно повышенной. Скорость инкреции кортизола возрастает параллельно с увеличением интенсивности его периферической метаболизации и выведения (в основном, благодаря замедлению превращения кортизона в кортизол в печени с помощью 11β -ГСД1 и увеличению интенсивности метаболизма кортизола до 5α -восстановленных производных) [232].

Обследование пациентов с подозрением на синдром Кушинга

Пациентов с подозрением на синдром Кушинга обследуют в два этапа.

- У этого пациента есть синдром Кушинга?
- Если ответ «да», то какова его причина?

К сожалению, многие врачи не соблюдают такой последовательности и при обследовании пациентов пытаются ответить на первый вопрос, используя методы для уточнения этиологии заболевания, которые значимы при поиске ответа на второй вопрос. Особенно важно то, что рентгенологические методы исследования не следует применять до того, как синдром Кушинга будет подтвержден биохимически. Большинство методов обследования описаны в табл. 15 [230, 233, 234].

Таблица 15. Методы обследования пациентов, применяемые при диагностике и дифференциальной диагностике синдрома Кушинга

Диагностика
У пациента есть синдром Кушинга?
Циркадианный ритм изменения концентрации кортизола в плазме крови
Экскреция свободного кортизола с мочой*
Подавление инкрети кортизола при введении небольшой дозы дексаметазона*
Дифференциальная диагностика
Какова причина синдрома Кушинга?
Концентрация АКТГ в плазме крови
Концентрация калия, бикарбоната в плазме крови
Тест с подавлением инкрети кортизола после введения большой дозы дексаметазона*
Метирапоновый тест
Концентрация кортикотропин-рилизинг-гормона
Исследование образца крови из нижнего каменистого синуса
КТ, МРТ гипофиза, надпочечников
Сцинтиграфия
Опухолевые маркеры

* Важные методы амбулаторного обследования пациентов (см. в тексте).

ВОПРОС 1: «У ПАЦИЕНТА СИНДРОМ КУШИНГА?»

Циркадианный ритм изменения концентрации кортизола в плазме крови

У здоровых людей концентрация кортизола в плазме крови достигает максимума утром и снижается к полуночи [<50 нмоль/л (<2 мг/дл)] у людей, не находящихся в состоянии стресса [235]. Этот циркадианный ритм отсутствует у пациентов с синдромом Кушинга — содержание кортизола в плазме крови в 9 ч в большинстве случаев остается нормальным, а ночью повышается. Таким образом, произвольное исследование утренней концентрации кортизола малоинформативно для постановки диагноза, тогда как содержание кортизола в плазме крови в полночь более 200 нмоль/л ($>7,5$ мг/дл) указывает на синдром Кушинга. Однако различные факторы (например,

стресс от венепункции, интеркуррентное заболевание и госпитализация) могут привести к ложноположительным результатам. В идеале пациенты должны госпитализироваться за 24–48 ч до измерения концентрации кортизола в полночь, но некоторые центры весьма неоднозначно оценивают ценность простого измерения в полночь в амбулаторных условиях. Совсем немногие лаборатории располагают современными возможностями для измерения концентрации свободного кортизола в сыворотке крови [236]. Поскольку более 90% кортизола в сыворотке крови связано с белком, на результаты традиционных методов измерения влияют лекарственные средства и состояния, изменяющие содержание кортизолсвязывающего белка в крови. Таким образом, на фоне приема эстрогенов или беременности могут увеличиваться содержание кортизолсвязывающего белка и концентрация общего кортизола в сыворотке крови. Диагностика нарушений циркадианного ритма секреции кортизола — чувствительный метод исследования, но по вышеупомянутым причинам он не находит широкого применения как метод скрининга.

Концентрация кортизола в слюне

Кортизолсвязывающий белок отсутствует в слюне; измерения концентрации кортизола в слюне экономически выгодно и не требует госпитализации. Диагностическая точность однократного измерения концентрации кортизола в слюне подтверждена в нескольких исследованиях; при содержании кортизола выше 5,5 ммоль/л (2,0 нг/мл) чувствительность метода для диагностики синдрома Кушинга достигает 100, а специфичность — 96% [233, 237, 238].

Экскреция свободного кортизола с мочой

В течение многих лет диагностика синдрома Кушинга основывалась на измерении содержания метаболитов кортизола в моче (суточная экскреция 17-гидрокси-кортикостероидов или 17-оксостероидов в зависимости от используемого метода). Однако чувствительность и специфичность этих методов довольно низка, и в большинстве клинических центров эти методы заменены более чувствительным измерением экскреции свободного кортизола с мочой.

Концентрацию свободного кортизола в моче измеряют совместно с определением содержания свободного кортизола в плазме крови. Поскольку при синдроме Кушинга секреция кортизола увеличивается, а циркулирующий кортизолсвязывающий белок не способен связать его в достаточном количестве, усиливается экскреция свободного кортизола, приводя к непропорциональному увеличению в моче его концентрации. В норме в сутки экскретируется менее 220–330 нмоль (80–120 мкг) свободного кортизола.

При проведении исследования пациенты должны собрать последовательно две или три порции мочи для того, чтобы снизить вероятность ошибок и для учета возможности эпизодического изменения инкретии кортизола (например, при аденомах надпочечников). Одновременное измерение экскреции креатинина (которая изменяется не более чем на 10% в течение нескольких дней) можно использовать для контроля техники сбора мочи пациентом.

Измерение концентрации свободного кортизола в моче — пригодный для широкого применения скрининговый метод, хотя доказано, что его результаты могут быть нормальными у 8–15% пациентов с синдромом Кушинга [233, 234, 239]. Незначительные изменения результатов этого исследования должны всегда побуждать врача к дальнейшему обследованию пациента в целях исключения диагноза синдрома Кушинга.

Измерение отношения кортизол/креатинин в первом образце утренней мочи устраняет необходимость сбора мочи по времени. Этот метод применяют для скрининга, особенно если есть основания подозревать циклическое течение синдрома Кушинга [240]. Аликвоты образцов мочи можно послать по почте в местную эндокри-

нологическую лабораторию*, если при повторном исследовании величина отношения концентрации кортизола к содержанию креатинина будет превышать 25 нмоль/моль состояние гиперкортицизма следует считать весьма вероятным.

Малая дексаметазоновая проба

Назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов здоровым людям приводит к угнетению инкреции АКТГ и снижению концентрации кортизола в крови. При синдроме Кушинга независимо от причины нарушается механизм отрицательной обратной связи, назначение низких доз синтетического глюкокортикоида дексаметазона значимо не влияет на инкрецию кортизола [196].

Этот тест можно использовать как метод скрининга в амбулаторных условиях [230, 233, 241]. Применяют различные дозы, но чаще всего назначают 1 мг дексаметазона, который необходимо принять в полночь. В норме концентрация кортизола в плазме крови должна снизиться до 140 нмоль/л или ниже (<5 мг/дл) к 8–9 ч следующего утра. При приеме 1,5 или 2 мг дексаметазона частота ложноположительных результатов достигает 30%, тогда как после 1 мг дексаметазона этот показатель не превышает 12,5% (при частоте ложноотрицательных результатов <2%). Кроме того, чувствительность этого метода диагностики можно повысить путем снижения целевых значений концентрации кортизола в плазме крови — содержание кортизола после приема дексаметазона менее 50 нмоль/л (<2 мг/дл) точно исключает синдром Кушинга. Таким образом, амбулаторный предночный тест имеет высокую чувствительность (95%), но низкую специфичность, вследствие чего после получения его результатов часто требуется дополнительное обследование пациента [242, 243].

При 48-часовом варианте малой дексаметазоновой пробы концентрацию кортизола в плазме крови первый раз измеряют в 9 ч в первый день исследования и 48 ч спустя после назначения дексаметазона в дозе 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч. При целевом значении концентрации кортизола в плазме крови (после приема дексаметазона) менее 50 нмоль/л (<2 мг/дл) этот метод дает истинно положительные результаты в 97–100% случаев, ложноположительные результаты получают не более чем в 1% исследований [230, 242]. Чувствительность этого метода высока, если измерять концентрацию кортизола в плазме крови, а не в моче.

Некоторые препараты (фенитоин, рифампицин) могут увеличивать скорость метаболического выведения дексаметазона, таким образом, обуславливая получение ложноположительных результатов. Одновременное измерение концентрации дексаметазона в плазме крови может быть полезно в такой ситуации и также будет подтверждать факт приема пациентом назначенного для исследования препарата [243].

Истинный или псевдосиндром Кушинга?

У пациентов в состоянии депрессии концентрация свободного кортизола в моче может быть повышена и превосходить наблюдаемую у пациентов с истинным синдромом Кушинга. В сравнении с пациентами с болезнью Кушинга, у пациентов с депрессией остается более сохранным угнетающее действие дексаметазона на инкрецию кортизола, кроме того, у них снижается выраженность ответа на введение КРГ, однако ни один из этих методов не имеет достаточной диагностической ценности [230, 244]. Сообщают, что, выполняя тест с КРГ сразу после проведения стандартного двухдневного исследования с дексаметазоном, можно дифференцировать истинный от псевдосиндрома Кушинга.

У здоровых людей и пациентов с эндогенной депрессией инсулининдуцированная гипогликемия приводит к увеличению концентрации АКТГ и кортизола, чего обычно не наблюдают при синдроме Кушинга. Наконец, лоперамид снижает концентрацию кортизола у пациентов с псевдосиндромом Кушинга, но не при истинном синдроме Кушинга [230].

* Подразумевается, что специализированная лаборатория является референтным центром. (Примеч. ред.)

ВОПРОС 2: «КАКОВА ПРИЧИНА ПОДТВЕРЖДЕННОГО КЛИНИЧЕСКИ И БИОХИМИЧЕСКИ СИНДРОМА КУШИНГА?»

Как только диагноз синдрома Кушинга биохимически подтвержден, необходимо провести серию исследований для выявления его причины.

Концентрация адренокортикотропного гормона в плазме крови в 9 ч

В идеале концентрацию АКТГ следует измерять, используя современный двойной иммунорадиометрический метод. С его помощью можно дифференцировать АКТГ-зависимые формы синдрома Кушинга от АКТГ-независимых. При болезни Кушинга 50% пациентов в 9 ч имеют нормальную концентрацию АКТГ (2–11 пмоль/л или 9–52 пг/мл), у оставшихся она незначительно повышена. При синдроме эктопической секреции АКТГ его концентрация также значительно превышает нормальные значения (обычно >20 пмоль/л или 90 пг/мл), тем не менее высокие значения наблюдаются в 30% случаев болезни Кушинга [245] и, таким образом, метод не следует применять для дифференциальной диагностики этих двух состояний (рис. 18).

Наиболее удобный интервал времени для измерения концентрации АКТГ — между 23 ч и 1 ч, когда секреция АКТГ/кортизола минимальна. В нашей практике концентрацию АКТГ обычно измеряют в соответствии с циркадианными ритмами кортизола. Концентрация АКТГ в полночь более 5 пмоль/л (22 пг/мл) у пациентов с биохимически подтвержденным гиперкортицизмом подтверждает, что заболевание

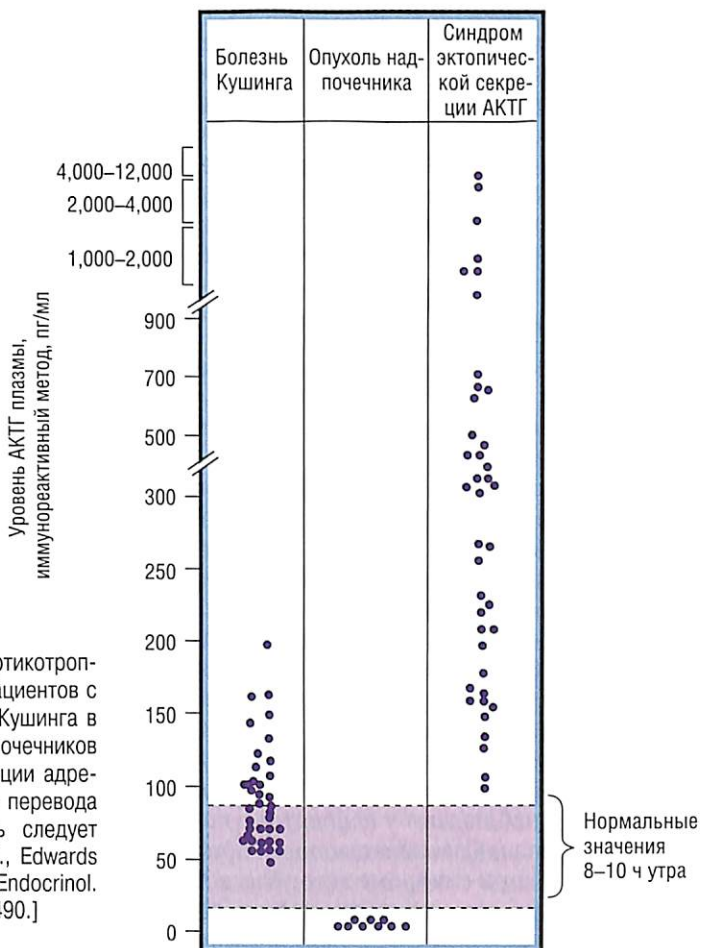


Рис. 18. Концентрации адренокортикотропного гормона в плазме крови у пациентов с болезнью Кушинга и синдромом Кушинга в сочетании с опухолью коры надпочечников и синдромом эктопической секреции адренокортикотропного гормона. Для перевода значений в пмоль/л показатель следует умножить на 0,2202. [Besser G.M., Edwards C.R.W. Cushing's syndrome // Clin. Endocrinol. Metab. — 1972. — N 1. — P. 451-490.]

относится в АКТГ-зависимым формам синдрома Кушинга. Измерение содержания предшественников АКТГ (про-АКТГ, ПОМК) пока недоступно для широкой клинической практики, хотя его можно использовать для диагностики синдрома эктопической секреции АКТГ (требуется больше данных о пациентах со «скрытыми» опухолями, вызывающими синдром).

У пациентов с гормонпродуцирующими опухолями надпочечников концентрация АКТГ в плазме всегда ниже определяемого порога (>1 пмоль/л). Такие же значения могут быть получены из-за деградации АКТГ вследствие неправильной подготовки материала к исследованию (негемолизированные образцы крови необходимо помещать на лед и немедленно центрифугировать).

«Проблемными пациентами» становятся те, у кого концентрация АКТГ в плазме крови ниже нормальной или изменения носят периодический характер. Это может происходить при макронодулярной гиперплазии надпочечников.

Опасность заключается в том, что у некоторых пациентов асимметричную нодулярную гиперплазию врачи могут расценить как достоверный признак аденомы надпочечника, и при этом, проигнорировав показатели концентрации АКТГ в плазме крови, выполняют несоответствующую адреналэктомия.

У некоторых пациентов с этим синдромом, напротив, развивается автономная опухоль надпочечника и, несмотря на достаточное для биохимической идентификации содержание АКТГ в плазме крови, требуется односторонняя адреналэктомия.

Концентрация калия в плазме крови

Гипокалиемический алкалоз развивается более чем у 95% пациентов с синдромом эктопической инкретиции АКТГ, но проявляется менее чем у 10% пациентов с болезнью Кушинга. Этиология этого избытка минералокортикоидов в настоящее время установлена. Пациенты с синдромом эктопической инкретиции АКТГ обычно более интенсивно синтезируют кортизол, «насыщающий» защитный почечный фермент 11β -ГСД2, что приводит к кортизолиндуцированной минералокортикоидной артериальной гипертензии [121] (см. раздел «Эндокринная гипертензия»). Кроме того, у этих пациентов обычно повышена концентрация АКТГ-зависимого минералокортикоида дезоксикортикостерона.

Большая дексаметазоновая проба

Рациональная основа для применения этого метода исследования заключается в том, что при болезни Кушинга механизм отрицательной обратной связи (влияющий на интенсивность секреции АКТГ в зависимости от концентрации кортизола) не полностью подавляется, а лишь перестраивается на более высокий, чем в норме, уровень. Таким образом, концентрация кортизола не снижается при введении небольших доз глюкокортикоидов, но должна уменьшаться под действием высокой дозы дексаметазона.

В оригинальном тесте, внедренном в клиническую практику Лиддлом, введение 2 мг дексаметазона проводилось каждые 6 ч в течение 48 ч, после чего должно было происходить снижение концентрации 17-гидроксикортикостероидов в моче более чем на 50% [196]. В современном варианте концентрацию свободного кортизола в плазме крови и/или моче измеряют перед введением дексаметазона и через 48 ч после. Снижение концентрации кортизола в плазме крови более чем на 50% (в сравнении с базальной) оценивают как положительный результат теста.

В любом случае ответ развивается постепенно и зависит от исходной интенсивности секреции кортизола; выраженное снижение концентрации кортизола после исследования часто наблюдают у пациентов с исходно низким его содержанием. При болезни Кушинга большая дексаметазоновая проба дает положительный результат примерно в 90% случаев, при синдроме эктопической инкретиции АКТГ — лишь в 10%.

Диагностическую ценность метода можно улучшить путем изменения величины целевой концентрации кортизола после введения дексаметазона; если критерием поло-

жительного результата считать снижение концентрации кортизола в крови более чем на 90%, то метод имеет 100% специфичность для диагностики поражения гипофиза.

Реже дексаметазон назначают внутрь в дозе 8 мг в 23 ч, концентрацию кортизола в плазме крови при этом измеряют в 8 ч утра того же дня (базальный образец) и в 8 ч следующего утра [246]. Дополнительным вариантом этого метода можно считать длительную (5- и 7-часовую) инфузию дексаметазона (по 1 мг/ч) [247].

До 50% пациентов с синдромом эктопической инкретии АКТГ, вызванным медленно прогрессирующей карциноидной опухолью бронхов, показывают некоторое снижение концентрации кортизола после введения высокой дозы дексаметазона. И наоборот, у некоторых пациентов с болезнью Кушинга (обычно при крупной инвазивной АКТГ-секретирующей макроаденоме гипофиза) концентрация кортизола после введения высокой дозы дексаметазона может не снижаться [248].

Метирапоновый тест

Метирапон[®] блокирует превращение 11-деоксикортизола в кортизол и дезоксикортикостерона в кортикостерон, угнетая 11 β -гидроксилазу (см. рис. 3). Это снижает концентрацию кортизола в плазме крови и посредством отрицательной обратной связи увеличивает содержание АКТГ. Это стимулирует инкретию стероидов надпочечников «проксимальнее» блокады. При приеме метирапона[®] по 750 мг каждые 4 ч в течение 24 ч у пациентов с болезнью Кушинга чрезвычайно сильно увеличивается концентрация АКТГ в плазме крови, а также возрастает содержание 11-дезоксикортизола через 24 ч (>1000 нмоль/л или 35 мг/дл). У большинства пациентов с синдромом эктопической секреции АКТГ ответ на введение метирапона[®] отсутствует или выражен незначительно. Иногда у больных (вероятно, у тех, у кого опухоли продуцируют и АКТГ, и КРГ) снижается концентрация 11-дезоксикортизола, подобно тому, как это происходит при болезни Кушинга [249].

Метирапоновый тест первоначально использовали для дифференциальной диагностики болезни Кушинга и синдрома Кушинга вследствие первичного повреждения надпочечника. Однако эти состояния различают более надежно, если измерять концентрацию АКТГ в плазме крови и в последующем проводить КТ надпочечников. Метирапоновый тест нельзя считать надежным при проведении дифференциальной диагностики болезни Кушинга и синдрома эктопической секреции АКТГ, его ценность в современной эндокринологической практике спорна. Этот тест следует проводить только пациентам с противоречивыми результатами обследования с помощью других методов.

Тест с кортикотропин-рилизинг-гормоном

КРГ — полипептид, состоящий из 41 аминокислоты, идентифицированный в 1981 г. в овечьем гипоталамусе. Последовательность аминокислот КРГ, выделенного из гипоталамуса овцы, отличается от человеческой семью аминокислотными остатками, при этом овечий КРГ более эффективно стимулирует высвобождение АКТГ у человека [250].

При проведении теста внутривенно вводят либо овечий, либо человеческий КРГ в дозе 1 мкг/кг массы тела или однократно 100 мкг препарата (рис. 19). В некоторых центрах введение КРГ сочетают с аргинин-вазопрессином (АВП), что приводит к увеличению степени изменения концентрации АКТГ. Тест можно выполнять утром или днем; после взятия образца крови для определения базальной концентрации анализы крови на АКТГ и кортизол берут каждые 15 мин в течение 1–2 ч после введения КРГ [240, 242, 251, 252].

У здоровых людей введение КРГ вызывает возрастание концентрации АКТГ и кортизола (примерно на 15–20%). Для болезни Кушинга типично увеличение концентрации АКТГ более чем на 50%, а кортизола — более 20% в сравнении с наблюдаемым базальным уровнем. Концентрация АКТГ и кортизола практически не изменяется

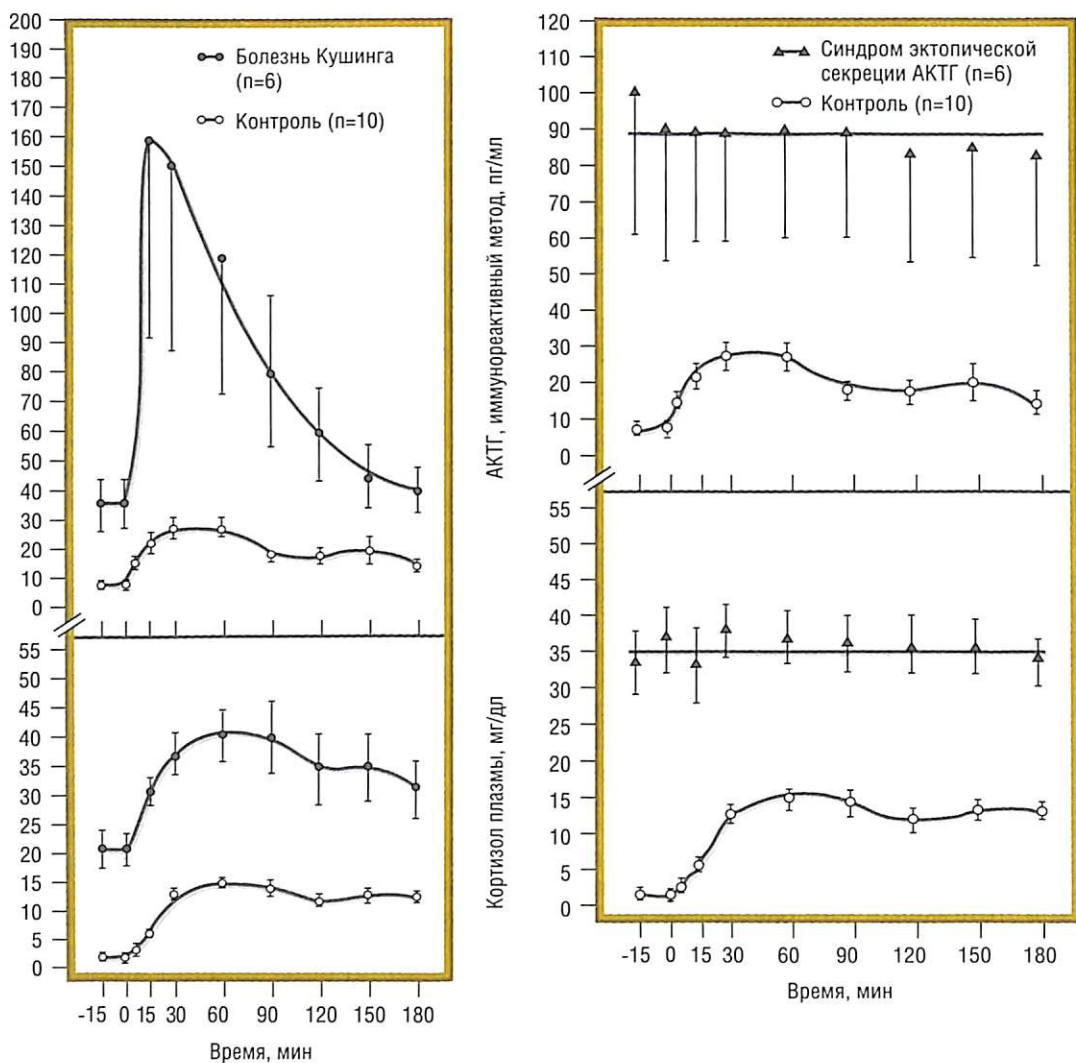


Рис. 19. Сравнение изменений концентрации кортизола и аденокортикотропного гормона на внутривенную инъекцию овечьего кортиколиберин-релизинг-гормона (1 мкг/кг) у здоровых людей, пациентов с болезнью Кушинга и пациентов с синдромом эктопической секреции аденокортикотропного гормона. [Chrousos G.P., Schulte H.M., Oldfield E.H. et al. The corticotropin-releasing factor stimulation test: an aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome // N. Engl. J. Med. — 1984. — N 310. — P. 622–626.]

при синдроме эктопической секреции АКТГ, хотя некоторые авторы и сообщают о ложноположительных результатах. При дифференциальной диагностике гипофиз-зависимого синдрома Кушинга и синдрома эктопической секреции АКТГ изменение концентрации АКТГ и кортизола в ответ на введение КРГ имеет специфичность и чувствительность примерно 90%.

Если тест считать положительным при увеличении концентрации АКТГ на 100% или кортизола на 50%, то это достоверно исключает диагноз синдрома эктопической инкретии АКТГ, что можно отнести к неоспоримым преимуществам этого метода. До 10% пациентов с болезнью Кушинга не отвечают на введение КРГ.

Анализ крови из нижнего каменистого синуса (селективная венозная катетеризация)

Наиболее трудоемкий способ дифференциальной диагностики болезни Кушинга и синдрома эктопической инкретии АКТГ — анализ крови из нижнего каменистого синуса [201]. Поскольку кровь из каждой половины гипофиза оттекает в нижний каменистый синус на той же стороне, с помощью катетеризации и взятия образца венозной крови одновременно из обоих синусов можно дифференцировать гипофизарную гиперпродукцию АКТГ от эктопической (рис. 20) [248, 253]. Фактически у всех пациентов с синдромом эктопической инкретии АКТГ отношение концентраций АКТГ между кровью из нижнего каменистого синуса и взятой одновременно из периферической вены составляет менее 1,4:1. Напротив, при болезни Кушинга это отношение увеличивается до 2,0 и более. Однако из-за прерывистой секреции АКТГ измерения необходимо проводить до внутривенной инъекции 100 мг синтетического овечьего КРГ и после нее с определенными интервалами (например, 2, 5 и 15 мин) [254, 255]. Применяя такой подход, отношение концентрации АКТГ в крови из каменистого синуса к концентрации его в периферической крови более 3,0 после введения КРГ имеет чувствительность 97% и специфичность 100% для диагностики болезни Кушинга [255].

Анализ крови из нижнего каменистого синуса также может иметь большое значение при определении локализации опухоли гипофиза у пациентов, у которых не удалось выявить микроаденому с помощью радиологических методов (хотя данные некоторых клинических центров свидетельствуют о весьма незначительной ценности данного метода при определении расположения опухоли). Для уточнения локализации опухоли целесообразно одновременно с КРГ ввести десмопрессин. Однако следует помнить, что многие опухоли располагаются центрально и могут дренироваться в оба синуса; современные данные указывают, что неблагоприятно основывать тактику хирургического вмешательства только на данных анализа крови из нижнего каменистого синуса.

Взять кровь из нижнего каменистого синуса технически сложно; исследование может повлечь развитие осложнений (боль в ушах, тромбоз нижнего каменистого синуса) и его необходимо выполнять только в специализированном центре.

Авторы применяют клинический диагностический алгоритм (рис. 21) и используют анализ крови из нижнего каменистого синуса в случаях, когда результаты



Рис. 20. Анатомия оттока венозной крови от гипофиза через нижние каменистые синусы. [Oldfield E.H., Chrousos G.P., Schulte H.M. et al. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal sinus sampling // N. Engl. J. Med. — 1985. — N 312. — P. 100–103.]

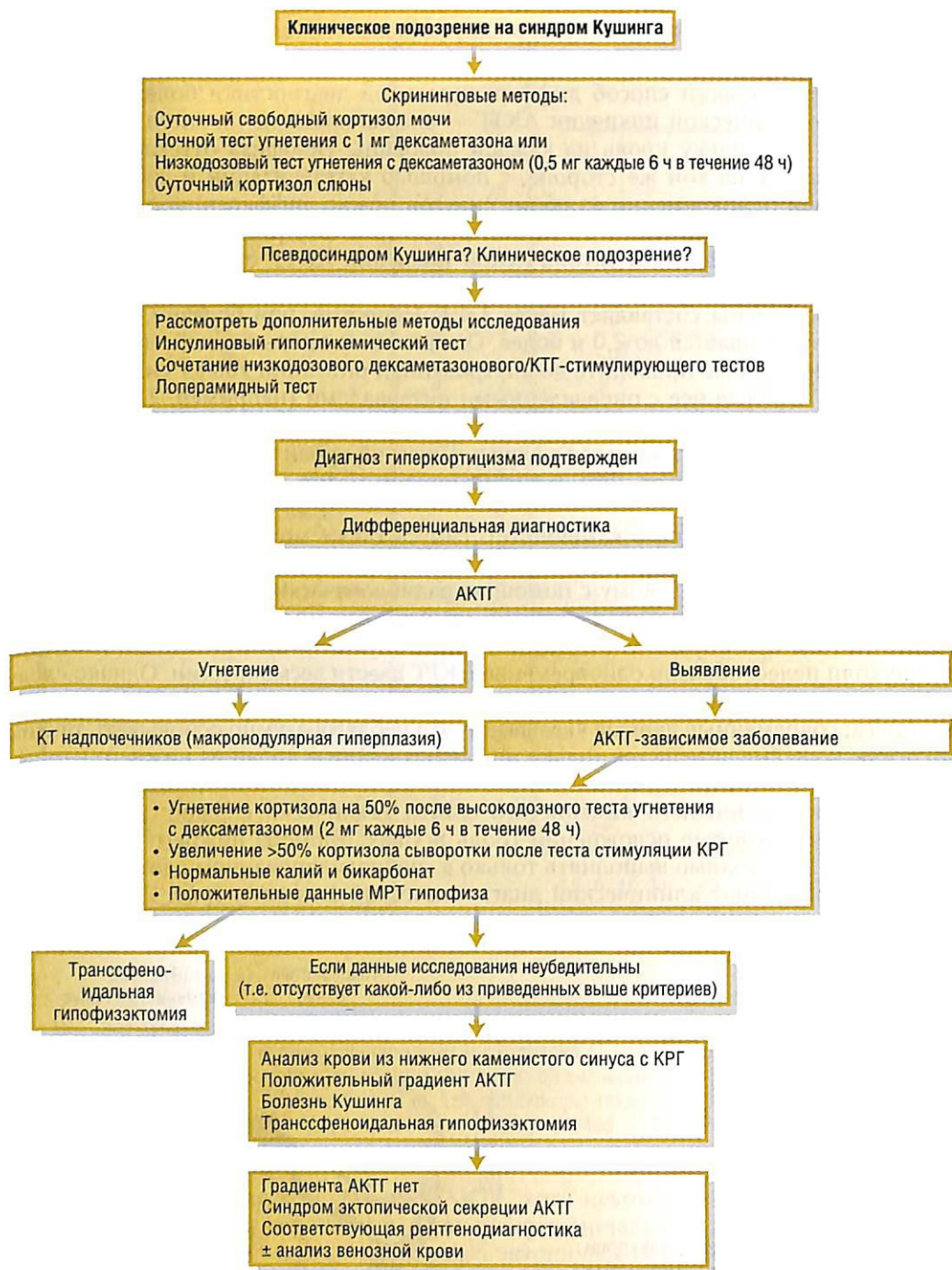


Рис. 21. Обследование пациентов с подозрением на синдром Кушинга. Алгоритмы лабораторной диагностики синдрома Кушинга и дифференциальная диагностика его этиологии остаются дискуссионными и различаются в различных клинических центрах в зависимости от многих факторов (знания, время, затрачиваемое на проведение анализа крови на содержание гормонов, местная экспертная оценка методик, например, анализа крови из нижнего каменистого синуса). На данном рисунке изображен алгоритм, применяемый во многих эндокринологических отделениях, основанный на чувствительности и специфичности каждого метода исследования.

дифференциально-диагностических исследований остаются сомнительными (отсутствует адекватное угнетение инкреции АКТГ и кортизола после введения высокой дозы дексаметазона, или ответ на введение КРГ слабовыражен, или не удалось идентифицировать поражение при МРТ гипофиза).

Иногда селективная катетеризация отводящих сосудов может потребоваться для идентификации источника эктопической инкреции АКТГ, например из мелкой карциноидной опухоли легких или опухоли тимуса.

Опухолевые маркеры

Многие опухоли, ответственные за развитие синдрома эктопической инкреции АКТГ, также продуцируют пептидные гормоны, отличные от АКТГ и его предшественников.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Компьютерная и магнитно-резонансная томография гипофиза и надпочечников

Тонкосрезовая компьютерная и магнитно-резонансная томография с контрастным усилением стали революционно новыми методами исследования при синдроме Кушинга [248, 253]. Следует помнить, что результаты любого инструментального исследования всегда необходимо интерпретировать в соответствии с данными биохимических исследований, что позволяет избежать ошибок. Выявление асимметричной нодулярной гиперплазии надпочечников при лучевом исследовании может стать поводом для постановки неправильного диагноза аденомы надпочечников. При «инциденталоммах надпочечников» [256] данные КТ или МРТ могут давать ложноположительные результаты, особенно при образованиях менее 5 мм в диаметре.

МРТ гипофиза — наиболее предпочтительный метод исследования, характеризующийся чувствительностью 70% и специфичностью 87% при диагностике болезни Кушинга, но только при соответствующей биохимической картине (рис. 22).

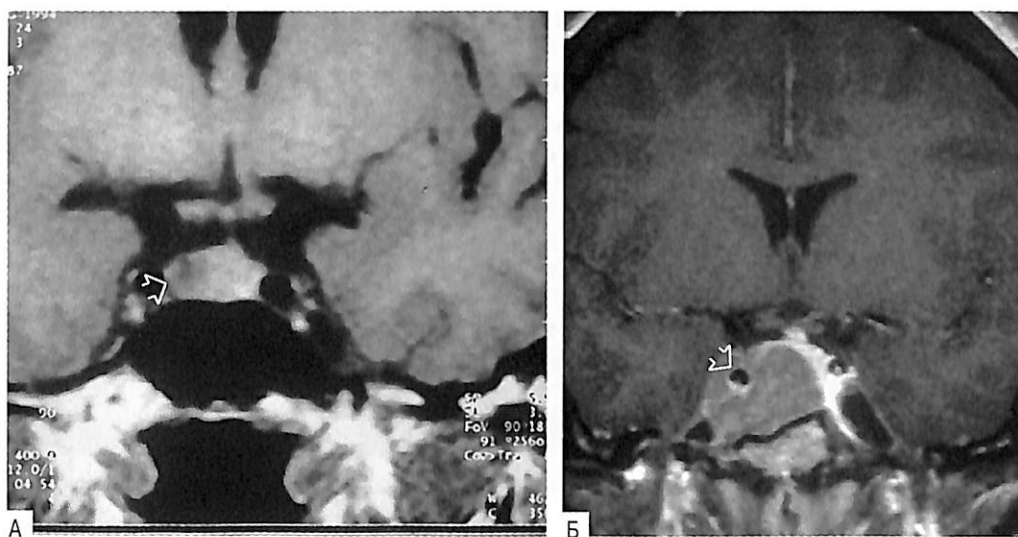


Рис. 22. А — Магнитно-резонансная томограмма, на которой видны типичные признаки микроаденомы гипофиза: образование с пониженной плотностью на правой стороне железы с отклонением воронки гипофиза в противоположную сторону. После биохимической диагностики болезни Кушинга этот пациент был излечен с помощью транссфеноидальной гипофизэктомии; Б — магнитно-резонансная томограмма гипофиза, демонстрирующая крупную макроаденому у пациента с болезнью Кушинга. В отличие от более мелких опухолей, эти образования всегда инвазивны и склонны к рецидивированию после хирургического вмешательства.

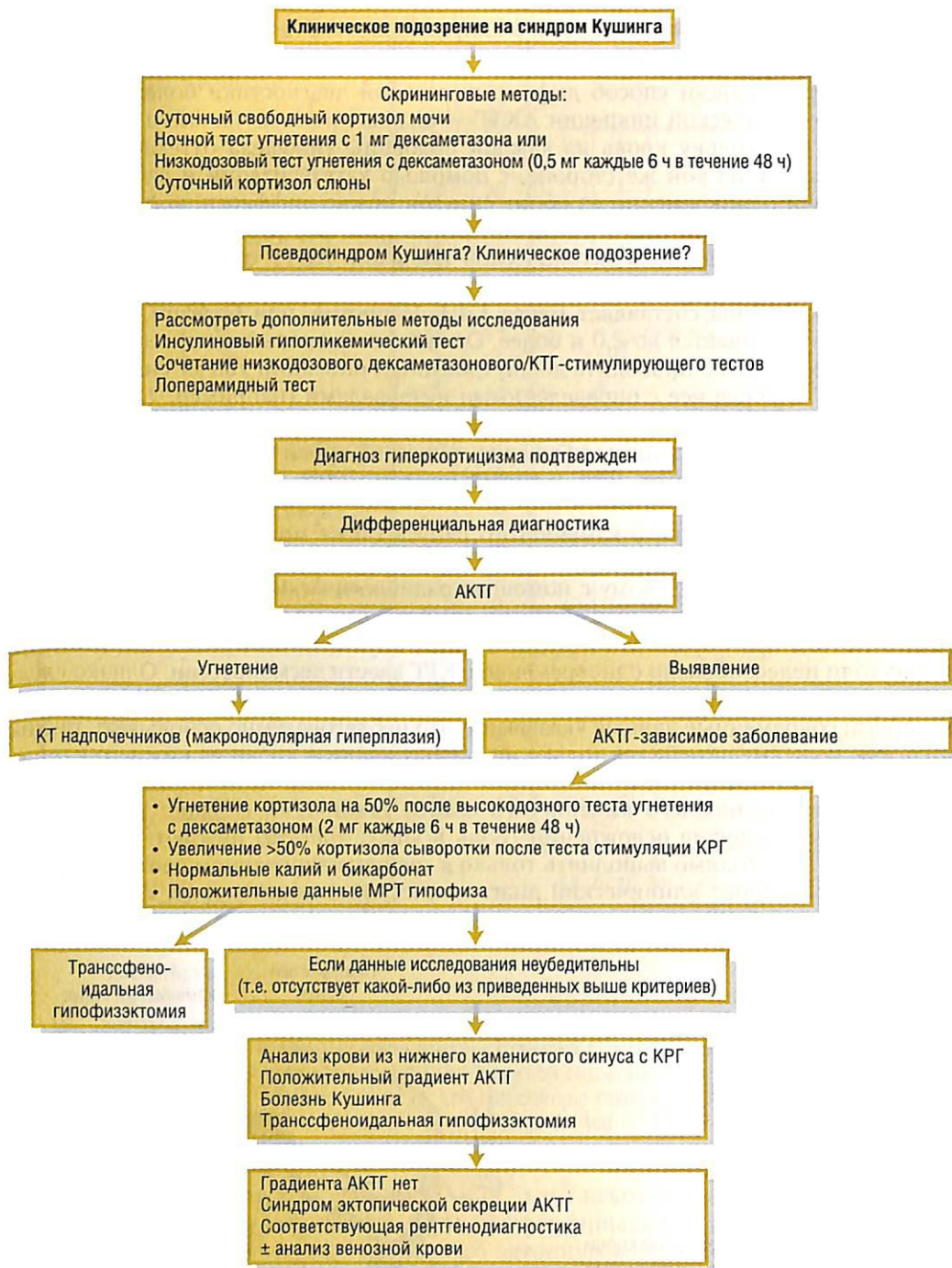


Рис. 21. Обследование пациентов с подозрением на синдром Кушинга. Алгоритмы лабораторной диагностики синдрома Кушинга и дифференциальная диагностика его этиологии остаются дискуссионными и различаются в различных клинических центрах в зависимости от многих факторов (знания, время, затрачиваемое на проведение анализа крови на содержание гормонов, местная экспертная оценка методик, например, анализа крови из нижнего каменистого синуса). На данном рисунке изображен алгоритм, применяемый во многих эндокринологических отделениях, основанный на чувствительности и специфичности каждого метода исследования.

дифференциально-диагностических исследований остаются сомнительными (отсутствует адекватное угнетение инкреции АКТГ и кортизола после введения высокой дозы дексаметазона, или ответ на введение КРГ слабовыражен, или не удалось идентифицировать поражение при МРТ гипофиза).

Иногда селективная катетеризация отводящих сосудов может потребоваться для идентификации источника эктопической инкреции АКТГ, например из мелкой карциноидной опухоли легких или опухоли тимуса.

Опухолевые маркеры

Многие опухоли, ответственные за развитие синдрома эктопической инкреции АКТГ, также продуцируют пептидные гормоны, отличные от АКТГ и его предшественников.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Компьютерная и магнитно-резонансная томография гипофиза и надпочечников

Тонкосрезовая компьютерная и магнитно-резонансная томография с контрастным усилением стали революционно новыми методами исследования при синдроме Кушинга [248, 253]. Следует помнить, что результаты любого инструментального исследования всегда необходимо интерпретировать в соответствии с данными биохимических исследований, что позволяет избежать ошибок. Выявление асимметричной нодулярной гиперплазии надпочечников при лучевом исследовании может стать поводом для постановки неправильного диагноза аденомы надпочечников. При «инциденталоммах надпочечников» [256] данные КТ или МРТ могут давать ложноположительные результаты, особенно при образованиях менее 5 мм в диаметре.

МРТ гипофиза — наиболее предпочтительный метод исследования, характеризующийся чувствительностью 70% и специфичностью 87% при диагностике болезни Кушинга, но только при соответствующей биохимической картине (рис. 22).

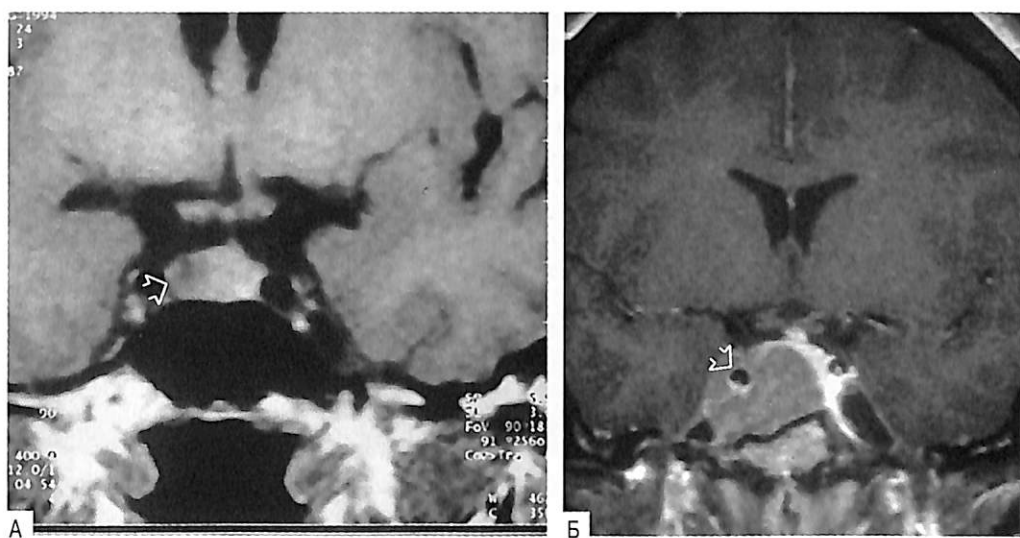


Рис. 22. А — Магнитно-резонансная томограмма, на которой видны типичные признаки микроаденомы гипофиза: образование с пониженной плотностью на правой стороне железы с отклонением воронки гипофиза в противоположную сторону. После биохимической диагностики болезни Кушинга этот пациент был излечен с помощью транссфеноидальной гипофизэктомии; Б — магнитно-резонансная томограмма гипофиза, демонстрирующая крупную макроаденому у пациента с болезнью Кушинга. В отличие от более мелких опухолей, эти образования всегда инвазивны и склонны к рецидивированию после хирургического вмешательства.

Около 90% АКТГ-инкретирующих опухолей являются микроаденомами (их диаметр не превышает 10 мм). Классические признаки микроаденом гипофиза на изображениях — образования с низкой интенсивностью контрастирования, сочетающиеся с отклонением воронки гипоталамуса и выпуклой верхней поверхностью гипофиза (см. рис. 22). Чувствительность и специфичность КТ при выявлении таких мелких образований сравнительно низка (20–60%).

Напротив, для получения изображений надпочечников предпочтительным методом остается КТ, а не МРТ, которая обеспечивает лучшее пространственное разрешение (рис. 23) [257]. МРТ может дать важную диагностическую информацию при обследовании пациентов с подозрением на карциному надпочечника. И снова следует обратить внимание на то, что «инциденталомы надпочечника» имеются у 5% здоровых людей, поэтому не следует проводить лучевую диагностику надпочечников до биохимического исследования, подтверждающего надпочечниковую этиологию заболевания (неопределяемые концентрации АКТГ). Карциномы надпочечников обычно крупные и часто к моменту манифестации заболевания уже дают метастазы (рис. 24).

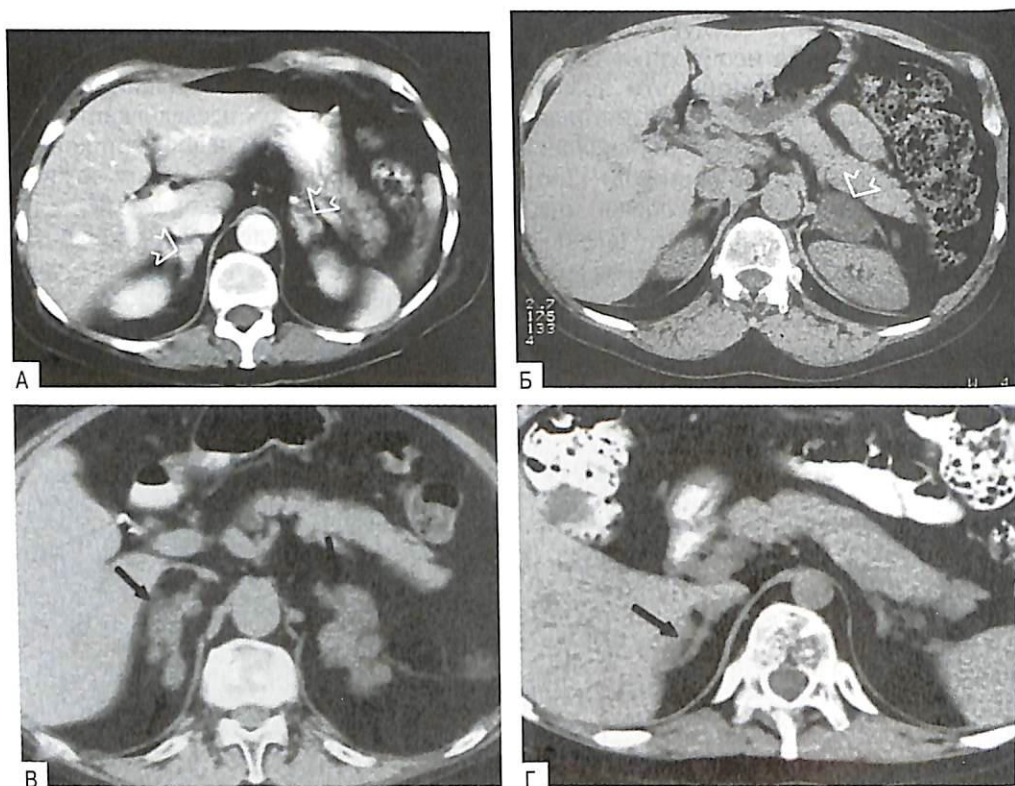


Рис. 23. А — компьютерная томограмма, показывающая двустороннюю гиперплазию надпочечников у пациента с болезнью Кушинга; Б — компьютерная томограмма типичной одиночной аденомы левого надпочечника, вызвавшей синдром Кушинга; В — синдром Кушинга, вызванный массивной макронодулярной гиперплазией. Надпочечники замещены множественными узлами (стрелки). Общая масса надпочечников превышает 100 г; Г — синдром Кушинга, вызванный подтвержденной при хирургическом вмешательстве первичной пигментной нодулярной гиперплазией надпочечников у 21-летнего пациента. Отмечаются множественные мелкие узелки со сравнительно атрофированной тканью надпочечников между узлами и поражением медиального края правого надпочечника (стрелка). [В и Г из Findling J.W., Doppman J.L. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1994. — N 23. — P. 511–537.]

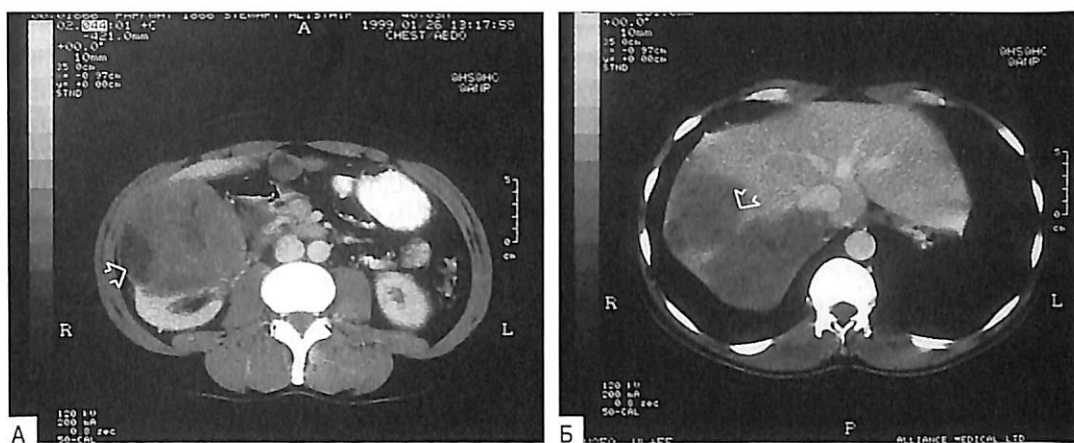


Рис. 24. Компьютерная томограмма пациента с быстро прогрессирующим синдромом Кушинга, вызванным карциномой надпочечника. Видно неправильной формы образование в правом надпочечнике (А) с крупными метастазами в печень (Б).

Пациентам со «скрытым» синдромом эктопической секреции АКТГ может потребоваться КТ/МРТ грудной клетки, живота и области таза с высоким разрешением и шагом 0,5 см для обнаружения АКТГ-секретирующих карциноидных опухолей (рис. 25).

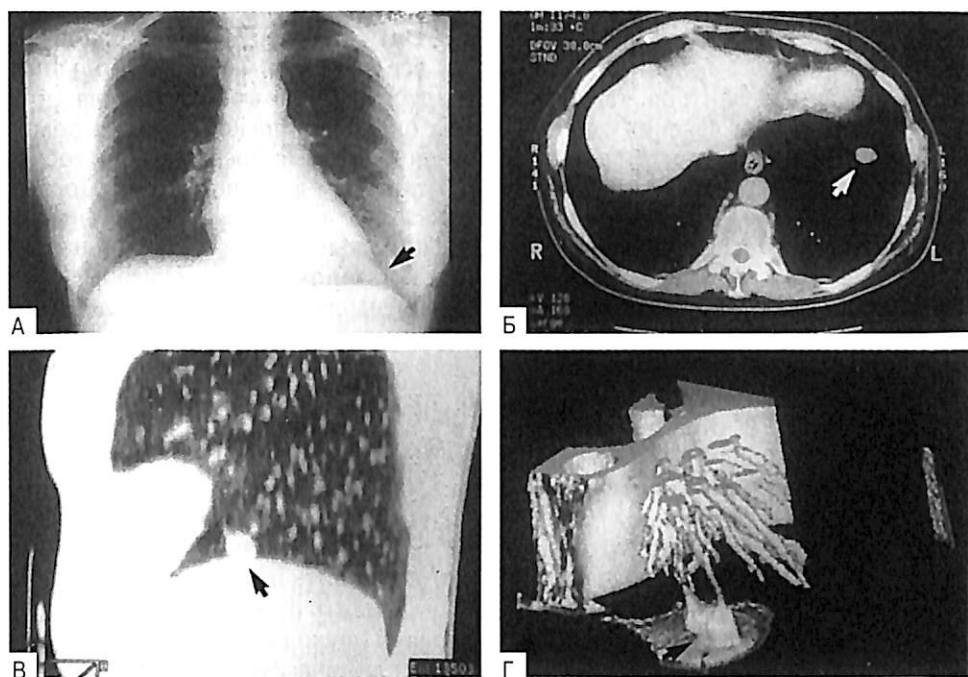


Рис. 25. Изображения грудной клетки при синдроме эктопической секреции адренокортикотропного гормона. А — обзорная рентгенограмма органов грудной клетки с подозрительным образованием в проекции левой границы сердца (стрелка); Б и В — компьютерные томограммы в аксиальной и сагиттальной проекциях, показывающие бронхиальную карциноидную опухоль, граничащую с диафрагмой; Г — трехмерная реконструкция, иллюстрирующая сращение опухоли с диафрагмой (стрелка), что было подтверждено при хирургическом вмешательстве. [Newell-Prince J., Trainer P., Besser M. et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states // Endocr. Rev. — 1998. — N 19. — P. 647-672.]

Сцинтиграфия

Метод может быть полезен при обследовании определенной группы пациентов с первичной патологией надпочечников. Наиболее часто для проведения исследования вводят препарат ^{131}I -6 β -йодометил-19-холестерол [258] — маркер поглощения холестерина корой надпочечников. У пациентов с аденомами надпочечников изотоп поглощается аденомой, но не поглощается тканью надпочечника противоположной стороны*. Сцинтиграфию можно проводить пациентам с подозрением на макроодулярную гиперплазию коры надпочечников, при которой КТ может ошибочно показать одностороннее поражение, тогда как изотопное сканирование идентифицирует двустороннее поражение.

Многие нейроэндокринные опухоли, вызывающие синдром эктопической инкретции АКТГ, экспрессируют рецепторы соматостатина и могут контрастироваться после введения меченых радиоактивными изотопами аналогов этого вещества (наиболее часто ^{111}In -меченым октреотидом). Применяя эту методику, можно выявлять опухоли диаметром только в несколько миллиметров. Исследование рекомендуется проводить пациентам с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга, у которых заболевание гипофиза исключено [259].

Лечение синдрома Кушинга

ПЕРВИЧНОЕ ПОРАЖЕНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Аденомы надпочечников следует удалять — проводить одностороннюю адреналэктомию, позволяющую вылечить пациента в 100% случаев [260]. С накоплением опыта лапароскопических адреналэктомий их все чаще применяют в большинстве специализированных центров, такой метод хирургического вмешательства считают предпочтительным для лечения односторонних опухолей, поскольку с его помощью удастся снизить частоту хирургических осложнений и время пребывания в госпитале после операции в сравнении с традиционным открытым доступом [261]. После операции восстановление угнетенного надпочечника противоположной стороны может занять несколько месяцев или даже лет. Следовательно, целесообразно назначить субоптимальную заместительную терапию дексаметазоном (по 0,5 мг утром) с периодическим измерением утренней концентрации кортизола в плазме крови до введения дексаметазона. Когда утренняя концентрация кортизола в плазме крови станет выше 180 нмоль/л (6,5 мг/дл), дексаметазон можно отменить. Затем следует провести инсулин-толерантный тест для определения того, стал ли гормональный ответ на стресс нормальным. В этот период времени все пациенты должны носить предупредительные карты о приеме стероидов, и им следует увеличивать дозу заместительной терапии при возникновении интеркуррентных заболеваний.

У пациентов с карциномами надпочечников прогноз очень неблагоприятный: большинство пациентов умирают в течение 2 лет после постановки диагноза [216]. В обычной клинической практике врачи пытаются удалить первичную опухоль, даже несмотря на наличие метастазов, для того, чтобы усилить ответ на адренолитический препарат *o,p'*-DDD (митотан) [262]. Лучевая терапия опухоли и некоторых метастазов (например, в позвоночнике) имеет ограниченную клиническую ценность.

ГИПОФИЗЗАВИСИМЫЕ ФОРМЫ СИНДРОМА КУШИНГА

Лечение болезни Кушинга значительно улучшилось после внедрения в широкую клиническую практику трансфеноидального хирургического вмешательства.

До селективного удаления микроаденом гипофиза проводилась двусторонняя адреналэктомия. Даже в лучших центрах она сопровождалась высокой летальностью

* Последняя атрофирована из-за избытка кортизола. (Примеч. ред.)

(до 4%), и часто влекла за собой развитие осложнений. Основным фактором риска было последующее развитие синдрома Нельсона (постадrenalэктомической гиперпигментации с местным агрессивным распространением опухоли гипофиза, рис. 26), что объясняли утратой какой-либо отрицательной обратной связи после адrenaлэктомии [263]. Пытаясь избежать этого, часто после двусторонней адrenaлэктомии проводили облучение гипофиза [264]. Кроме того, этим пациентам требовалась пожизненная заместительная терапия гидрокортизоном и флудрокортизоном. В настоящее время двустороннюю адrenaлэктомия пациентам с болезнью Кушинга выполняют редко — только в тех случаях, когда вмешательство на гипофизе неэффективно или когда заболевание рецидивирует.

Исход хирургического вмешательства при транссфеноидальной гипофизэктомии зависит от центра, в котором выполняется операция, и квалификации хирурга [265]. Из-за осложнений, развивающихся при отсутствии лечения синдрома Кушинга, а также потенциальных осложнений хирургического вмешательства, эндокринологи должны направлять пациентов только к признанным специалистам в области хирургии гипофиза, статистика исходов операций у которых известна. В центрах с наиболее квалифицированными специалистами частота излечения составляет 80–90% при лечении микроаденом и 50% — при лечении макроаденом [266]. Частота развития гипопитуитаризма и постоянного несахарного диабета в послеоперационном периоде зависит от того, насколько радикальным было удаление тканей гипофиза. Идеальным исходом считают излечение пациента с сохранением нормальной функции гипофиза, но это практически невыполнимо у пациентов с болезнью Кушинга, у которых аденома гипофиза не была идентифицирована до или во время самой операции.

Во время хирургического вмешательства пациент должен получать кортикостероиды, как и любой другой пациент с возможным или подтвержденным нарушением функции системы ГГН. В послеоперационном периоде назначенный для поддерживающей заместительной терапии гидрокортизон отменяют обычно между 3-м и 7-м днем. На 5-й день послеоперационного периода в 9 ч утра следует измерить концентрацию кортизола в плазме крови, при этом пациент не должен получать гидрокортизон в течение 24 ч.

После селективного удаления микроаденомы прилежащие кортикотрофоциты остаются угнетенными (рис. 27). В этих случаях концентрация кортизола в плазме крови в послеоперационном периоде составляет менее 30 нмоль/л (1 мг/дл), что требует назначения заместительной терапии глюкокортикоидами. Применение дексаметазона в описанном ранее режиме после удаления надпочечников обычно (но не обязательно) постепенно восстанавливает взаимодействия в системе ГГН (рис. 28).

Отсутствие выраженного снижения концентрации кортизола в плазме крови в послеоперационном периоде указывает на то, что пациент не вылечен (даже если содержание кортизола снизилось до нормальных или субнормальных значений) [267, 268]. После хирургического вмешательства на гипофизе рецидивы у пациентов с установленным «излечением» возникают в 2% случаев, это значение выше у детей (до 40%) [269, 270]. Детальную оценку остаточной функции гипофиза необходимо проводить в каждом случае, каждого пациента следует тщательно наблюдать.

Раньше для лечения болезни Кушинга применяли облучение гипофиза. Однако улучшение хирургической техники привело к значительному уменьшению числа пациентов, подвергающихся такому лечению в настоящее время. У детей облучение гипофиза более эффективно [271]. Лучевую терапию не следует применять как лечебную тактику первой линии, она служит резервным методом лечения для пациентов, не отвечающих на микрохирургическое вмешательство, после выполнения двусторонней адrenaлэктомии и для лечения синдрома Нельсона.



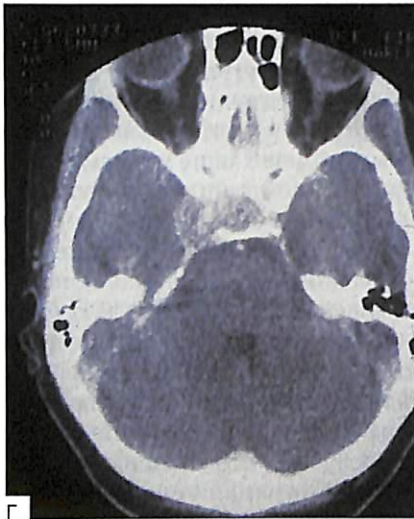
А



Б



В



Г



Д

Рис. 26. Молодая женщина с болезнью Кушинга, фотография вместе с ее сестрой-близнецом (А). В этом случае была проведена двусторонняя адреналэктомия. Несколькими годами позже у пациентки развился синдром Нельсона и паралич третьего черепного нерва справа (Б и В), связанный с инфильтрацией пещеристого синуса местно инвазивной кортикотропиномой (Г). Были выполнены гипофизэктомия и лучевая терапия, благодаря которым произошел регресс паралича третьего черепного нерва (Д). Отмечается развитая пигментация кожи при синдроме Нельсона.

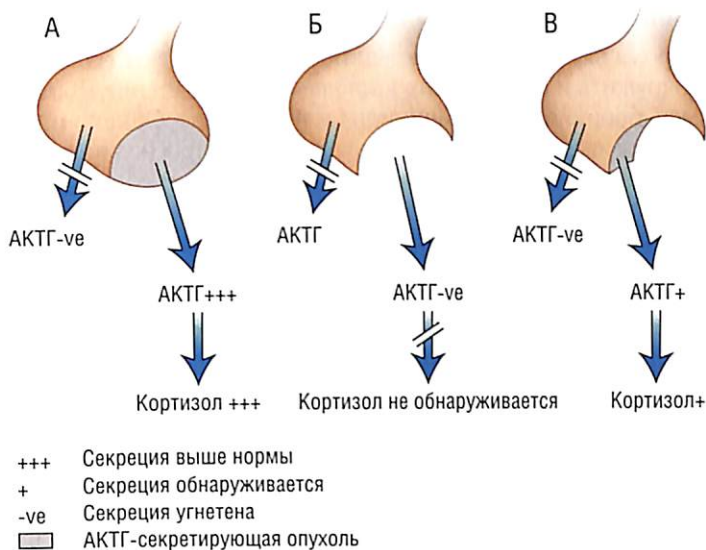


Рис. 27. Селективное удаление микроаденомы и его действие на систему «гипоталамус–гипофиз–надпочечник». Поскольку у пациентов с АКТГ-секретирующей аденомой гипофиза прилежащие к опухоли кортикотрофocиты угнетаются, успешное удаление опухоли резко снижает концентрацию аденокортикотропного гормона, вследствие чего возникает недостаточность коры надпочечников и концентрация кортизола в плазме крови падает ниже диагностического порога (менее 50 нмоль/л или 2 мкг/дл). Содержание кортизола в плазме выше 50 нмоль/л (2 мкг/дл) в послеоперационном периоде означает, что пациент не излечен. (Любезно предоставлено доктором Петером Трейнером.)



Рис. 28. Постепенное восстановление функции системы «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» после удаления микроаденомы гипофиза, секретировавшей аденокортикотропный гормон. Тест с инсулин-индуцированной гипогликемией (ИГТ) демонстрирует возвращение нормального стрессового ответа.

СИНДРОМ ЭКТОПИЧЕСКОЙ СЕКРЕЦИИ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА

Лечение синдрома эктопической секреции АКТГ зависит от его этиологии. Если опухоль можно обнаружить и она не распространена, то ее удаление может привести к излечению (например, бронхиальный карциноид или тимома). Однако при мелкоклеточном раке легких с синдромом эктопической секреции АКТГ прогноз плохой. Избыток кортизола и сопровождающие это заболевание гипокалиемический алкалоз и сахарный диабет можно купировать медикаментозной терапией. Лечение мелкоклеточной опухоли самой по себе будет, по крайней мере первоначально, вызывать улучшение.

Если эктопический источник АКТГ найти не удастся, можно выполнить двустороннюю адреналэктомию. Затем следует тщательно наблюдать за пациентом (иногда в течение нескольких лет) до момента, когда первичная опухоль станет видна.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА КУШИНГА

Для лечения синдрома Кушинга используют несколько препаратов.

- Метирапон[®] угнетает 11 β -гидроксилазу и наиболее часто его назначают для снижения концентрации кортизола до формирования окончательной тактики лечения или на период ожидания действия лучевой терапии гипофиза. Ежедневную дозу определяют путем измерения концентрации кортизола в плазме крови или моче. Целью терапии считают достижение средней концентрации кортизола в плазме крови около 300 нмоль/л (11 мг/дл) в течение дня или нормальных показателей концентрации свободного кортизола в моче. Препарат обычно назначают в дозе от 250 мг дважды в день до 1,5 г каждые 6 ч. Тошнота — побочный эффект, который можно облегчить (если он возник не из-за надпочечниковой недостаточности), принимая препарат вместе с молоком [272].
- Глютетимид[®] — более токсичный препарат, в высокой дозе блокирующий ферменты ранних фаз стероидогенеза и, таким образом, влияющий на секрецию стероидов, кроме кортизола. В дозе 1,5–3,0 г ежедневно (начинают принимать по 250 мг каждые 8 ч) он часто вызывает тошноту, выраженную сонливость и сыпь [273]. Часто назначают в комбинации с метирапоном[®].
- Трилостан[®] — ингибитор 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы — неэффективен при болезни Кушинга, поскольку блокада стероидогенеза преодолевается при возрастании концентрации АКТГ. Однако он может быть эффективным у пациентов с аденомами надпочечников [274].
- Кетоконазол — производное имидазола, широко применяемое как противогрибковый препарат. Примерно у 15% пациентов он вызывает нарушения функций печени. Кетоконазол блокирует различные ферменты из семейства цитохрома P450, участвующие в стероидогенезе, и, таким образом, уменьшает концентрацию кортизола в плазме крови. Для эффективного лечения синдрома Кушинга требуется 400–800 мг препарата ежедневно [275].
- После демонстрации экспрессии γ -рецепторов активации пролиферации пероксисом (γ -PPAR) в АКТГ-инкретирующих тканях гипофиза потенциально новым способом лечения болезни Кушинга стало применение тиазолидиндионов, например росиглитазона [276]. Для угнетения секреции кортизола необходимо принимать до 8 мг препарата в день, однако препарат эффективен только в 20% исследованных случаев (проводятся дополнительные исследования) [277].
- Митотан, или *o,p'*-DDD, — адренолитический препарат, действующий как на нормальную, так и на злокачественную ткань надпочечников, вызывая атрофию и некроз [262]. Из-за токсичности его применяют в основном для лечения карцином надпочечников. Для устранения избытка глюкокортикоидов назначают дозы до 5 мг в день, хотя отсутствуют данные о том, что на фоне его приема уменьшается объем опухоли или увеличивается выживаемость пациентов. Препарат также вызывает минералокортикоидную недостаточность, и может потребоваться сопутствующая глюко- и минералокортикоидная заместительная терапия.

Побочные эффекты возникают часто и включают усталость, сыпь, нейротоксическое действие и нарушения работы кишечника.

Прогноз при синдроме Кушинга

Исследования, проведенные до разработки эффективной терапии, показали, что 50% пациентов с синдромом Кушинга без лечения умирают в течение 5 лет в основном из-за поражения сосудов [178]. Даже при современном лечении вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение многих лет после видимого «излечения» остается высокой [179, 180]. Парадоксально, но после устранения гиперкортицизма пациенты часто чувствуют себя хуже. Шелушение кожи, артропатия при отмене стероидов, выраженная сонливость и изменения настроения могут возникать в течение нескольких недель или месяцев после завершения лечения [278]. По опыту автора, эти признаки вместе с постуральной артериальной гипотензией тяжело переносятся «излеченными» пациентами, их также можно объяснить развившейся недостаточностью вазопрессина*. Как правило, их можно облегчить с помощью кратковременного увеличения дозы глюкокортикоидов при заместительной терапии. У пациентов всегда возникает дефицит гормона роста, и заместительная терапия с назначением самого гормона или его аналогов может дать клиническое улучшение.

На фоне лечения признаки синдрома Кушинга исчезают в течение 2–12 мес. Улучшается течение артериальной гипертензии и сахарного диабета, но они, как и другие вторичные заболевания, могут полностью не исчезать. Остеопения при синдроме Кушинга купируется в течение первых 2 лет после излечения, но затем скорость увеличения минеральной плотности костей заметно снижается [279]. Переломы позвонков и остеонекроз необратимы и обязательно приводят к деформации. Висцеральное ожирение и миопатия — обратимые симптомы синдрома Кушинга. Репродуктивная и половая функции нормализуются в течение 6 мес и в дальнейшем сохраняются стабильными, если не нарушается функция гипофиза.

Резистентность к глюкокортикоидам

Описано несколько клинических случаев, при которых у пациентов увеличивалась концентрация кортизола в крови, но признаки синдрома Кушинга не развивались [81, 280]. Концентрация кортизола у этих пациентов не снижается при введении низких доз дексаметазона — только в ответ на высокие дозы. Содержание АКТГ повышено и приводит к увеличению синтеза надпочечниками андрогенов и дезоксикортикостерона. Таким образом, у пациентов могут возникать симптомы избытка андрогенов и/или минералокортикоидов.

Лечение дексаметазоном в дозах, адекватно угнетающих инкрецию АКТГ (обычно 3 мг/сут), приводит к снижению интенсивности синтеза андрогенов надпочечниками и часто возвращению к нормальной концентрации калия в крови и величины артериального давления. У многих таких пациентов обнаруживают точечные мутации в стероидсвязывающем домене гена ГР, что иногда обуславливает снижение аффинности продукта гена к глюкокортикоидам.

Для дифференциальной диагностики этого состояния с синдромом Кушинга в клинической практике применяют измерение минеральной плотности костей — она не снижается (как при синдроме Кушинга) у пациентов с резистентностью к глюкокортикоидам или даже увеличивается у женщин из-за избытка андрогенов. Кроме того, у пациентов с резистентностью к глюкокортикоидам сохраняется циркадианный ритм секреции АКТГ и кортизола.

* Подразумевается после ликвидации гипофизарного синдрома (болезни) Кушинга. (Примеч. ред.)

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Первичная и вторичная недостаточность надпочечников

К первичной недостаточности надпочечников относят недостаток глюкокортикоидов, возникающий в условиях поражения самих надпочечников, тогда как вторичная надпочечниковая недостаточность возникает из-за недостатка АКТГ (табл. 16). Разделять заболевания этой группы на эти две большие категории удобно потому, что первичную надпочечниковую недостаточность всегда сопровождает недостаток минералокортикоидов, который не возникает при вторичной надпочечниковой недостаточности, обусловленной только дефицитом АКТГ. Система «ренин–ангиотензин–альдостерон» остается незатронутой при вторичной надпочечниковой недостаточности. Другой важной причиной недостаточности надпочечников, при которой возможно разобщение секреции глюко- и минералокортикоидов, может стать врожденная дисфункция коры надпочечников.

Таблица 16. Этиология надпочечниковой недостаточности (исключая врожденную дисфункцию коры надпочечников)

Первичная: болезнь Аддисона
Аутоиммунная
Спорадическая
Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа (болезнь Аддисона, хронический кандидоз кожи и слизистых, гипопаратиреоз, гипоплазия зубной эмали, алопеция, первичная недостаточность половых желез)
Аутоиммунный полигландулярный синдром II типа (синдром Шмидта) (болезнь Аддисона, первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, аутоиммунный сахарный диабет, пернициозная анемия, витилиго)
Инфекции
Туберкулез
Грибковые инфекции
Цитомегаловирус
ВИЧ
Метастазы опухолей
Инфильтрация
Амилоид
Гемохроматоз
Кровоизлияние в надпочечники (синдром Уотерхауса–Фридериксена) при менингококковой септицемии
Адренолейкодистрофия
Врожденная гипоплазия надпочечников
Мутации гена <i>DAX-1</i>
Мутации гена <i>SF-1</i>

Синдром резистентности к АКТГ
Мутации в гене <i>MC2-R</i>
Синдром тройной А
Двусторонняя адреналэктомия
Вторичная
Лечение глюкокортикоидами
Гипопитуитаризм
Селективное удаление АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза
Опухоли гипофиза и хирургическое вмешательство на гипофизе, краниофарингиомы
Кровоизлияние в гипофиз
Гранулематозные болезни (туберкулез, саркоидоз, эозинофильная гранулема)
Метастазы опухолей (молочной железы, бронхов)
Послеродовой инфаркт гипофиза (синдром Шихена)
Облучение гипофиза (действие, обычно отсроченное на несколько лет)
Изолированная недостаточность АКТГ
Идиопатическая
Лимфоцитарный гипофизит
Мутации гена <i>Tpit</i>
Дефект процессинга ПОМК
Мутации гена ПОМК

Первичная недостаточность коры надпочечников

БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА

Томас Аддисон описал это состояние в своей классической монографии, опубликованной в 1855 г. [2].

Эпидемиология, этиология и классификация

Болезнь Аддисона — редкое состояние, по некоторым оценкам, заболеваемость в странах развитого мира составляет 0,8 случаев на 100 тыс. человек, а общая заболеваемость — 4–11 случаев на 100 тыс. человек. Тем не менее оно сопровождается существенной частотой осложнений и часто приводит к смерти. Заболевание легко лечится при правильно и своевременно поставленном диагнозе [281, 282]. Причины развития болезни Аддисона перечислены в табл. 16.

Аутоиммунное воспаление надпочечников

В западных странах аутоиммунное воспаление надпочечников становится причиной 70% всех случаев болезни Аддисона [283]. При патогистологическом исследовании надпочечники выглядят атрофированными, большая часть клеток коры утрачена, но мозговое вещество, как правило, не изменено. В 75% случаев в крови пациентов

обнаруживают антитела к надпочечникам [284]. 50% пациентов с этой формой болезни Аддисона имеют сочетанное аутоиммунное заболевание (табл. 17), чаще всего поражается щитовидная железа. И наоборот, только 1–2% пациентов с более часто встречающимися аутоиммунными заболеваниями (например, сахарным диабетом I типа или болезнью Грейвса) имеют антитела к надпочечникам, у них развивается надпочечниковая патология. Частота таких случаев выше среди пациентов с гипопаратиреозом (16%). Этот полигландулярный аутоиммунный синдром (ПГА) разделяют на два отдельных варианта [284]:

- ПГА I типа, или аутоиммунная полиэндокринопатическая кандидозная эктодермальная дисплазия, — редкое заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, включающее болезнь Аддисона, хронический кандидоз кожи и слизистых и гипопаратиреоз;
- ПГА II типа — более частая патология, включающая болезнь Аддисона, аутоиммунное поражение щитовидной железы, сахарный диабет и гипогонадизм (в этом случае обычно в крови присутствуют аутоантитела к 21-гидроксилазе*, что позволяет прогнозировать развитие поражения надпочечников [284]).

Таблица 17. Заболеваемость другими эндокринными и аутоиммунными заболеваниями среди пациентов с аутоиммунной недостаточностью надпочечников (общее число обследованных больных — 448)

Заболевание	Число случаев
Болезни щитовидной железы	
Гипотиреоз	8
Нетоксический зоб	7
Тиреотоксикоз	7
Недостаточность половых желез	
Яичников	20
Яичек	2
Аутоиммунный сахарный диабет 1-го типа	11
Гипопаратиреоз	10
Пернициозная анемия	5
Нет патологии	53

Инфекции

Инфекционные заболевания — одна из наиболее частых причин первичной недостаточности надпочечников во всем мире. К предрасполагающим инфекционным заболеваниям относятся туберкулез, грибковые (гистоплазмоз, криптококкоз) и цитомегаловирусная инфекции. Надпочечниковая недостаточность также может возникать при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИДе) [285].

Болезнь Аддисона туберкулезной этиологии возникает из-за гематогенной диссеминации возбудителя из какого-либо первичного очага, при этом у пациентов обычно присутствуют вненадпочечниковые проявления заболевания. Вначале надпочечники увеличиваются, в них образуются распространенные эпителиоидные гранулемы с участками казеозного некроза, поражается как кора, так и мозговое вещество надпо-

* До развития явного гипокортицизма. (Примеч. ред.)

чников. Впоследствии возникает фиброз, надпочечники становятся нормальными размеру или меньше с признаками кальцификации (в 50% случаев).

Надпочечники часто поражаются у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита [285, 286]; воспаление надпочечников может возникать после инфекции, вызванной цитомегаловирусом или атипичными микобактериями, кроме того, саркома Капоши может замещать ткань надпочечника. Начало заболевания в этом случае часто скрытое, но при проведении сплошного скрининга более 10% пациентов со СПИДом будут иметь субнормальный ответ кортизола после короткого синактенового теста. Надпочечниковая недостаточность может отягощаться при назначении соответствующих противоинфекционных препаратов — кетоконазола (угнетение синтеза кортизола) или рифампицина (индукция метаболизма кортизола). Редко у пациентов со СПИДом и признаками недостаточности надпочечников диагностируют повышение концентрации АКТГ и кортизола в крови, которая не снижается после назначения небольшой дозы дексаметазона. Это считают следствием «приобретенной» формы резистентности к глюкокортикоидам, обусловленной уменьшением аффинности ГР (истинная причина, лежащая в основе процесса, остается неизвестной) [287].

Другие причины

Другие факторы, кроме туберкулеза и аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, редко приводят к развитию болезни Аддисона (см. табл. 16). Метастазы опухолей в надпочечники (наиболее часто первичным источником опухоли становятся легкие и молочные железы) чаще всего обнаруживают на аутопсии, но надпочечниковая недостаточность при этом развивается редко [288], возможно, потому, что для появления симптомов и признаков необходимо поражение более 90% коры надпочечников.

Некроз ткани при кровоизлиянии в надпочечники следует исключать у всех больных, находящихся в крайне тяжелом состоянии, особенно при инфекциях, травмах или коагулопатиях [289]. Кровоизлияние в надпочечники может стать следствием любого заболевания, вызвавшего тяжелую септицемию, особенно у детей (частая причина — *Pseudomonas aeruginosa*). Сочетание менингококкемии с острой надпочечниковой недостаточностью известно как синдром Уотерхауса—Фридериксена. Замещение функционально-активной ткани надпочечников также может развиваться при амилоидозе и гемохроматозе.

Врожденная гипоплазия надпочечников — сцепленное с X-хромосомой генетическое заболевание, включающее врожденную надпочечниковую недостаточность и гипогонадотропный гипогонадизм. Состояние обусловлено мутацией гена *DAX-1* — члена семейства ядерных рецепторов с неизвестной функцией, экспрессирующихся в коре надпочечников, половых железах и гипоталамусе [290, 291]. Мутации другого фактора транскрипции — стероидогенного фактора-1 (SF-1) — также могут приводить к надпочечниковой недостаточности из-за недоразвития функционально полноценной коры надпочечников [292]. Регуляция транскрипции многих стероидогенных ферментов семейства цитохрома P450 зависит от фактора транскрипции SF-1 [14]. При врожденной гипоплазии надпочечников также могут возникать дефицит глицеролкиназы и мышечная дистрофия [293].

Адренолейкодистрофия встречается с частотой 1:20 000 и проявляется недостаточностью надпочечников в сочетании с демиелинизацией нервной системы из-за неэффективности β-окисления жирных кислот в пероксисомах в результате снижения активности ацетил-КоА синтетазы длинных цепей жирных кислот [294]. Накопление длинноцепочечных жирных кислот (ДЦЖК) происходит во многих тканях, что отражается и на их концентрации в крови и используется учеными при диагностике. Заболевание полностью проявляется (абсолютная экспрессивность) только у мужчин, у женщин заболевание обычно протекает в скрытой форме и без явных клиниче-

ских признаков. Известно несколько форм данной патологии: детская церебральная (30–40% случаев), взрослая адреномеланейропатическая (40% случаев) и вариант, проявляющийся только болезнью Аддисона (7% случаев).

- Детская форма обычно манифестирует в 5–10 лет и прогрессирует до состояния слепоты, немоты и тяжелой спастической тетраплегии. Надпочечниковая недостаточность обычно проявляется, но не коррелирует с неврологическим дефицитом. Тем не менее это заболевание становится наиболее частой формой недостаточности надпочечников у детей младше 7 лет [295].
- Адреномеланейропатия, напротив, манифестирует позже с постепенного развития спастической пареза и периферической нейропатии.

И детские, и взрослые формы возникают из-за мутаций гена *ABCD1* в хромосоме Xq28, кодирующего белок ABC мембран пероксисом, участвующий в транспорте длинноцепочечных жирных кислот в пероксисому. Описано более 400 мутаций гена *ABCD1*, не влияющих на функцию генома или фенотип [297, 298]. Состояние плохо поддается лечению. Пациентам назначают мононенасыщенные жирные кислоты, блокирующие синтез насыщенных длинноцепочечных жирных кислот. Сочетание эруковой и олеиновой кислот (масло Лоренцо) приводит к нормализации концентрации длинноцепочечных жирных кислот; лечение не влияет на скорость прогрессирования неврологических осложнений, но может предупредить развитие патологии со стороны нервной системы в бессимптомных случаях [298]. Трансплантацию костного мозга считают одним из наиболее перспективных направлений лечения данного заболевания.

Семейная недостаточность глюкокортикоидов, или наследственная невосприимчивость к АКТГ, — редкое состояние, наследующееся по аутосомно-рецессивному типу, способное стать причиной гипокортицизма и обычно проявляющееся в детском возрасте. Функциональная система «ренин–ангиотензин–альдостерон» не нарушается. Заболевание манифестирует в неонатальном или более старшем детском возрасте, проявляясь гипогликемией либо усиленной пигментацией, часто на фоне ускорения роста. У этих пациентов недостаточность глюкокортикоидов развивается на фоне крайне высокой концентрации АКТГ в плазме крови.

- Вариант I типа встречается примерно в 25% всех случаев заболевания и обусловлен инактивирующими мутациями гена рецептора меланокортина-2 или рецептора АКТГ [299].
- Семейную недостаточность глюкокортикоидов без мутаций гена рецептора меланокортина-2 называют вариантом II типа. Он обусловлен мутациями в гене *MRAP*, кодирующем вспомогательный белок рецептора меланокортина-2. Считают, что этот белок опосредует внутриклеточные перемещения рецептора меланокортина-2, о чем свидетельствуют данные наблюдений некоторых семей [300]. Кроме того, с этим вариантом связывают генетические аномалии других локусов.
- Вариант, называемый *синдромом тройной А*, или *синдромом Эллгроува*, относят к триаде надпочечниковой недостаточности из-за резистентности к АКТГ, ахалазии и алакрии. Он не вызывается мутацией в гене рецептора меланокортина-2; в недавних исследованиях соответствующие этому заболеванию генетические нарушения картированы в хромосоме 12q13, но точный ген неизвестен [301].

Вторичная недостаточность коры надпочечников (недостаточность адренокортикотропного гормона)

Это распространенная клиническая проблема, наиболее часто возникающая из-за внезапной отмены приема экзогенных глюкокортикоидов. Длительное лечение глю-

кортикоидами нарушает взаимодействие в системе ГН и приводит к атрофии надпочечников, которая может сохраняться в течение нескольких месяцев после отмены препаратов. Атрофию надпочечников и последующую недостаточность следует ожидать у всех пациентов, принимающих более 30 мг глюкокортикоидов в сутки в пересчете на гидрокортизон (примерно 7,5 мг преднизолона или 0,75 мг дексаметазона в сутки) в течение более 3 нед. Кроме дозы глюкокортикоидов на степень угнетения надпочечников может оказывать влияние время приема препаратов. Так, 5 и 2,5 мг преднизолона, принимаемые соответственно на ночь и утром, вызывают более значимое угнетение системы ГН в сравнении со схемой, когда препарат принимают по 2,5 мг на ночь и по 5 мг утром, поскольку большая вечерняя доза блокирует ранний утренний пик инкреции АКТГ. Вторичный гиперкортицизм также может возникать в результате недостаточного увеличения глюкокортикоидной заместительной терапии при возникновении интеркуррентного стресса у пациентов, длительно получающих стероиды.

Другие причины вторичной надпочечниковой недостаточности (см. табл. 16) развиваются вследствие неадекватной продукции АКТГ передней долей гипофиза. Во многих случаях, кроме дефицита АКТГ, возникает недостаточность и других гормонов гипофиза, поэтому болезнь проявляется частичным или полным гипопитуитаризмом. Клиническая картина в этом случае весьма характерна, и трудностей при постановке диагноза не возникает. Изолированная недостаточность АКТГ возникает редко и достаточно сложно диагностируется. Она может возникать у пациентов с лимфоцитарным гипопитuitarизмом. О мутации гена *Tpit*, регулирующей экспрессию ПОМК, сообщали в нескольких случаях изолированной недостаточности АКТГ, возникшей в неонатальном периоде [302]. Причиной развития патологического состояния может стать (редко) дефект ферментативного посттрансляционного процессинга ПОМК в АКТГ [303]. У таких пациентов могут возникать более генерализованные дефекты процессинга пептидных гормонов (например, нарушение образования инсулина и С-пептида из проинсулина, обуславливающее развитие сахарного диабета).

Также описаны пациенты с мутациями гена ПОМК, обуславливающими прерывание его транскрипции и нарушение синтеза АКТГ, приводящими в итоге к недостаточности АКТГ. Исследование фенотипа в этих случаях открывает новую роль пептидов ПОМК в регуляции аппетита и цвета волос. Установлена центральная роль α -МСГ в регуляции потребления пищи посредством влияния меланокортина-4 на гипоталамус [51]. Таким образом, помимо надпочечниковой недостаточности мутации гена ПОМК приводят к тяжелому ожирению и рыжей окраске волос [304]. У рекомбинантных мышей с отсутствием гена ПОМК ожирение удается устранить путем назначения α -МСГ [305].

Вторичная недостаточность надпочечников также развивается у пациентов с болезнью Кушинга после успешного селективного удаления АКТГ-инкретирующей аденомы гипофиза. Функциональное состояние прилежащих к опухоли «нормальных» кортикотрофоцитов гипофиза угнетено и может оставаться таким в течение многих месяцев после хирургического вмешательства [267–269].

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Недостаточность коры надпочечников также может утяжелять состояние пациентов в ургентных ситуациях, даже если до этого система ГН оставалась интактной [360]. Это состояние называют *функциональной недостаточностью надпочечников*, что отражает отсутствие структурных повреждений в патогенезе недостаточности и ее преходящий характер. Функциональную недостаточность надпочечников сложно определить биохимически, а ее этиология до сих пор неизвестна. Неспособность надпочечников сформировать адекватный ответ и в достаточной степени увеличить концентрацию кортизола при чрезмерном стрессовом воздействии и/или воспали-

тельном заболевании, с чем часто сталкиваются в отделениях интенсивной терапии, существенно увеличивает риск смертельного исхода [307]. Это стимулирует попытки определить функциональную надпочечниковую недостаточность количественно и лечить ее поддерживающей терапией кортикостероидами.

Клинические признаки надпочечниковой недостаточности

У пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью обычно отмечают дефицит как глюко-, так и минералокортикоидов. Напротив, те, у кого развивается вторичная надпочечниковая недостаточность, сохраняют интактную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Это объясняет различия особенностей водного и электролитного баланса у таких пациентов, что, в свою очередь, обуславливает различия клинической картины. Наиболее явным признаком, отличающим первичную от вторичной надпочечниковой недостаточности, считают пигментацию кожи (табл. 18). Она практически всегда возникает при первичной надпочечниковой недостаточности (кроме случаев с кратковременным течением) и крайне редко — при вторичной. Гиперпигментация развивается на участках кожи, подверженных воздействию солнечного света, в рубцах (больше в свежих, чем старых), подмышечных областях, в зоне ареол, складках ладонных поверхностей, местах, подвергающихся давлению, а также на видимых слизистых оболочках (слизистых щек, влагалища, вульвы, ануса). О причине пигментации в течение долгого времени спорили. В настоящее время считают, что она отражает гиперстимуляцию АКГГ рецепторов меланокортина-1. При аутоиммунной болезни Аддисона возможно сочетание гиперпигментации с витилиго (рис. 29).

Таблица 18. Клинические признаки первичной недостаточности надпочечников

Симптомы, признаки или лабораторные находки	Частота, %
Жалобы	
Слабость, усталость, повышенная утомляемость	100
Анорексия	100
Симптомы со стороны ЖКТ	
Тошнота	86
Рвота	75
Запор	33
Боль в животе	31
Диарея	16
Тяга к соленому	16
Постуральное головокружение	12
Боль в мышцах или суставах	6–13
Клинические симптомы	
Потеря массы тела	100
Гиперпигментация	94

потензия (систолическое АД <110 мм рт.ст.)	88–94
Витилиго	10–20
Кальцификаты ушных раковин	5
Лабораторные находки	
Электролитные нарушения	92
Гипонатриемия	88
Гиперкалиемия	64
Гиперкальциемия	6
Азотемия	55
Анемия	40
Эозинофилия	17

Клинические признаки заболевания зависят от скорости начала и выраженности недостаточности надпочечников [281]. Во многих случаях болезнь имеет скрытое начало, а диагноз устанавливают только тогда, когда состояние пациента остро ухудшается на фоне интеркуррентного заболевания. Острая надпочечниковая недостаточность (надпочечниковый или аддисонический криз) относится к экстренным проявлениям заболевания и сопровождается выраженной артериальной гипотензией и острой сосудистой недостаточностью (табл. 19). Анорексия может быть ранним признаком заболевания, постепенно прогрессируя и присоединяя к себе тошноту, рвоту, диарею и иногда боль в животе. Могут возникать лихорадка и гипогликемия. У пациентов, когда болезнь начинается остро и обусловлена кровоизлиянием в надпочечники, внезапно возникают артериальная гипотензия, боль в животе, фланках или нижней части грудной клетки, анорексия и рвота. Состояние сложно диагностировать, но признаки скрытого кровотечения (быстрое снижение содержания гемоглобина), прогрессирующей гиперкалиемии и шока должны насторожить врача.

Таблица 19. Клинические и лабораторные признаки адреналового криза

- Дегидратация, артериальная гипотензия или шок, не соответствующие тяжести имеющегося заболевания.
- Тошнота и рвота с анамнезом потери массы тела и анорексией.
- Боль в животе — так называемый острый живот.
- Необъяснимая гипогликемия.
- Необъяснимая лихорадка.
- Гипонатриемия, гиперкалиемия, азотемия, гиперкальциемия или эозинофилия.
- Гиперпигментация или витилиго.
- Аутоиммунное поражение с развитием функциональной недостаточности других эндокринных органов (например, гипотиреоз или гипогонадизм)

В других случаях у пациентов могут присутствовать неярко выраженные признаки хронической надпочечниковой недостаточности — слабость, быстрая утомляемость,

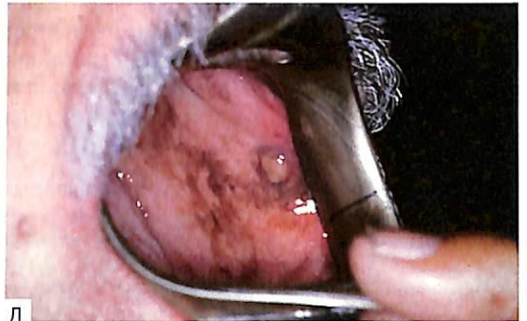
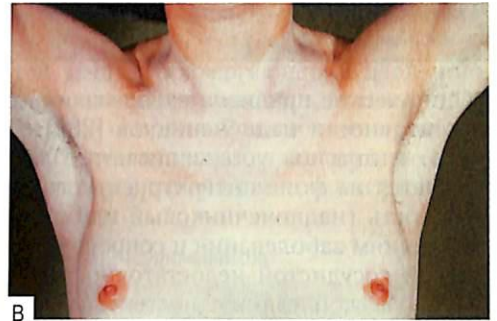


Рис. 29. Пигментация при болезни Аддисона. А — руки 18-летней девушки с аутоиммунным полигланулярным синдромом и болезнью Аддисона. Пигментация у пациента с болезнью Аддисона до (Б) и после (В) лечения гидрокортизоном и флудрокортизоном. Отмечается дополнительное наличие витилиго; Г — подобные изменения также наблюдаются у 60-летнего мужчины с болезнью Аддисона туберкулезной этиологии до и после лечения кортикостероидами; Д — пигментация слизистой щеки у того же пациента. (В и Г — любезно предоставлено профессором К.Р.В. Эдвардсом.)

отеря массы тела, тошнота, интермиттирующая рвота, боль в животе, диарея или запор, общая слабость, мышечные судороги и симптомы, указывающие на постуральную гипотензию (см. табл. 18). Могут возникать тяга к соленому и слабая лихорадка. В положении на спине обычно нормальное, но оно почти всегда падает при вставании. Секретия андрогенов утрачивается, что клинически более заметно у женщин, которые могут предьявлять жалобы на исчезновение волос в области подмышечных впадин и лобка и часто страдают от сухости и зуда слизистой влагалища. При длительном течении заболевания могут возникать психические нарушения, включая ухудшение памяти, депрессию и психоз. Пациентам могут ставить неправильный диагноз синдрома хронической усталости или нервной анорексии. Эти признаки регрессируют на фоне заместительной терапии кортикостероидами.

При вторичной надпочечниковой недостаточности могут появляться симптомы гипопитуитаризма вследствие дефицита других гормонов — ЛГ/ФСГ (бесплодие, олигоменорея или аменорея, снижение либидо) и ТТГ (увеличение массы тела, непереносимость холода). Гипогликемия натощак возникает вследствие утраты действия кортизола на глюконеогенез. Это редко возникает у взрослых, за исключением случаев злоупотребления алкоголем или при недостаточности ГР. Однако гипогликемия остается часто встречающимся признаком недостаточности АКГТ или надпочечников у детей [308]. Кроме того, у пациентов с недостаточностью АКГТ возникают такие проявления, как общее недомогание, потеря массы тела и другие признаки хронической надпочечниковой недостаточности. Редко у пациентов с кровоизлиянием в гипофиз проявления могут быть более острыми.

Методы исследования при недостаточности надпочечников

ОБЩЕПРИНЯТЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При установившейся надпочечниковой недостаточности гипонатриемия отмечают примерно в 90% случаев, а гиперкалиемию — в 65% случаев. Концентрация мочевины крови обычно повышена. Гиперкалиемию появляется из-за недостаточности альдостерона и, таким образом, обычно отсутствует у пациентов с вторичной надпочечниковой недостаточностью. Гипонатриемия может уменьшаться при аддисоническом кризе, поскольку концентрация вазопрессина повышается, приводя к задержке свободной воды [309]. Таким образом, при вторичной надпочечниковой недостаточности возможна дилуционная гипонатриемия с нормальной или пониженной мочевиной крови. Часто возникает обратимое увеличение уровня трансаминаз печени. Гиперкальциемия возникает в 6% всех случаев [310], что может быть более существенным у пациентов с сопутствующим тиреотоксикозом. Однако обычно концентрация свободного тироксина низкая или нормальная, но значения ТТГ часто незначительно повышены [311]. Этот эффект — результат недостаточности глюкокортикоидов, устраняется при заместительной терапии. Упорный подъем ТТГ в сочетании с наличием антител к щитовидной железе указывают на сопутствующее аутоиммунное заболевание щитовидной железы.

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫЙ СТАТУС

При первичной недостаточности надпочечников дефицит минералокортикоидов проявляется увеличением активности ренина плазмы и либо низкой, либо низко-нормальной концентрацией альдостерона плазмы. Исследованием активности клубочковой зоны часто пренебрегают при болезни Аддисона в сравнении с оценкой функции пучковой зоны. При вторичной надпочечниковой недостаточности ренин-ангиотензин-альдостероновая система не поражается.

ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ «ГИПОТАЛАМУС–ГИПОФИЗ–НАДПОЧЕЧНИКИ»

Клинически заподозренный диагноз должен подтверждаться окончательными диагностическими методами исследования. Базальная концентрация кортизола в плазме и свободного кортизола мочи часто находятся в пределах нижней границы нормы и не могут быть применены для исключения диагноза. Однако концентрация кортизола более 400 нмоль/л (14,5 мкг/дл) без исключений указывает на интактность системы ГГН [312]. На практике лучше, чем ждать результатов низкочувствительного исследования базального уровня, всем пациентам с подозрением на надпочечниковую недостаточность провести исследование со стимуляцией АКТГ, хотя при аддисоническом кризе лечение должно начинаться незамедлительно, а исследование можно провести позднее. Исследование со стимуляцией АКТГ или кратковременная синактеновая проба (КСП) подразумевают внутримышечное или внутривенное введение 250 мг тетракозактина[®], содержащего первые 24 аминокислоты секретируемого в норме 1–39 АКТГ [313]. Концентрацию кортизола плазмы измеряют в момент введения и через 30 мин после введения АКТГ, нормальный ответ определяют как пик кортизола плазмы более 550 нмоль/л (более 20 мкг/дл) [314]. Это значение соответствует 5 процентилю ответа у здоровых людей, но очень сильно зависит от методики анализа (различные методы радиоиммунного анализа кортизола дают разные результаты). Прирост ответа (то есть различие между пиком и базальным значением) не имеет диагностического значения, за исключением случаев надпочечниковой недостаточности у пациентов в критическом состоянии. На результат не влияет время проведения исследования в течение дня, проба может выполняться и у пациентов, которым начато проведение заместительной терапии кортикостероидами короткого действия, не содержащими гидрокортизон (который может перекрестно реагировать при анализе кортизола). Длительной пробой со стимуляцией АКТГ, подразумевающей назначение депо-формы или внутривенной инфузии тетракозактина[®] в течение 24–48 ч, возможно отдифференцировать первичную надпочечниковую недостаточность от вторичной. У здоровых людей концентрация кортизола плазмы к четвертому часу превышает 1000 нмоль/л (36 мкг/дл), после этого времени дальнейшего увеличения не будет. У пациентов со вторичной надпочечниковой недостаточностью будет наблюдаться задержка ответа, обычно с более высоким значением к 24 и 48 ч в сравнении с 4 ч, но при первичной надпочечниковой недостаточности в любое время ответа не будет. Однако данная проба требуется редко, если АКТГ соответствующим образом измеряется на базальном уровне. При первичной надпочечниковой недостаточности концентрация АКТГ несоизмеримо выше, чем концентрация кортизола плазмы [315].

Если методы исследования при подозрении на первичную надпочечниковую недостаточность общеприняты, диагноз вторичной надпочечниковой недостаточности у пациентов с имеющимся заболеванием гипоталамуса/гипофиза остается предметом споров. Основываясь на изменении уровня кортизола крови в ответ на хирургический стресс, тест с инсулининдуцированной гипогликемией или инсулин-толерантный тест (ИТТ) была введен в практику более 30 лет назад как лабораторная проба для оценки поражения оси ГГН и признана сейчас «золотым стандартом» [316]. Ее не следует выполнять у пациентов с ИБС (для исключения этого оценивают ЭКГ до проведения пробы), эпилепсией или тяжелым гипопитуитаризмом [при кортизоле плазмы в 9 ч утра <180 нмоль/л (6,5 мкг/дл)].

Проба подразумевает внутривенное введение растворимого инсулина в дозе 0,1–0,15 ЕД/кг массы тела с измерением кортизола плазмы через 0, 30, 45, 60, 90 и 120 мин. Адекватная гипогликемия (концентрация глюкозы в сыворотке крови <2,2 ммоль/л, признаки нейрогликопении — выраженная потливость и тахикардия) служит обязательным признаком. У здоровых людей пик кортизола плазмы

п превышает 500 нмоль/л (18 мкг/дл). Однако изменение концентрации кортизола в ответ на гипогликемию может быть надежно спрогнозировано с помощью КСП — безопасным, дешевым и быстрым методом исследования [313, 317]. Она основана на том, что изменение концентрации кортизола в ответ на экзогенное введение АКТГ будет определяться действием эндогенного АКТГ на кору надпочечников; ухудшение секреции АКТГ передней долей гипофиза приводит к ухудшению ответа кортизола на синактен*. Однако проба с АКТГ не должна применяться для диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности у пациентов с недавним кровоизлиянием в гипофиз (хирургическое вмешательство, апоплексия). Тотальная гипофизэктомия приведет к отсутствию ответа со стороны кортизола на ИТТ сразу после нее; привыкание коры надпочечников к новой концентрации АКТГ займет 2–3 нед; в это время будет наблюдаться ложноположительное изменение концентрации кортизола. КСП также не проводят у пациентов с первичным диагнозом болезни Кушинга, у которых может наблюдаться чрезмерная реакция со стороны кортизола на АКТГ. В клинической практике, если проба с АКТГ в норме, гипогликемическая проба с инсулином необязательна в подавляющем большинстве случаев, кроме необходимости задокументировать резерв эндогенного гормона роста у пациентов с болезнью гипофиза. В нашей практике ИТТ выполняется у пациентов с подозрением на гипопитуитаризм, когда отмечают субнормальный ответ на АКТГ. Некоторые пациенты неадекватно отвечают на тест АКТГ, но дают нормальные результаты в тесте на гипогликемию [317]. Для них не требуется заместительная терапия глюкокортикоидами. Такой подход необходимо обсуждать; даже учитывая вышеописанные предупреждения, есть сообщения о ложноположительных результатах для КСП [318], несмотря на то что они редки (<2 случаев), следует об этом помнить, особенно у пациентов с симптомами и признаками, указывающими на развивающуюся недостаточность надпочечников.

КСП в низкой дозе (только 1 мг АКТГ) предлагается как скрининговый метод для оценки адекватности функции системы ГГН с указанием, что она может быть более чувствительной, чем традиционная проба с 250 мкг [319, 320]. Другие исследователи оспаривают это утверждение [321], поэтому для поддержки такого представления требуются дополнительные исследования.

Предложены еще две пробы для оценки адекватности функции системы ГГН, но в современной клинической практике они могут быть применены в сложных для диагностики случаях. При проведении пробы с метирапоном[®] назначают 30 мг/кг (максимум 3 г) метирапона[®] в полночь, а кортизол и 11-деоксикортизол измеряют в 8 ч на следующее утро. У пациентов с интактной осью концентрация АКТГ возрастает после блокады синтеза кортизола метирапоном[®], а нормальным результатом считают пик значения 11-деоксикортизола более 7 мкг/дл [322]. Пробу со стимуляцией КРГ применяют для диагностики надпочечниковой недостаточности и, в отличие от метирапоновой пробы, для дифференциации первичных ее причин от вторичных. У пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью отмечают высокую концентрацию АКТГ, которая будет возрастать при дополнительной стимуляции КРГ. Напротив, у пациентов с вторичной надпочечниковой недостаточностью отмечают низкую концентрацию АКТГ, не изменяющуюся при стимуляции КРГ. У пациентов с заболеванием гипоталамуса отмечают устойчивый рост концентрации АКТГ после введения КРГ [323].

Исследование системы «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» при критических состояниях

Многие факторы затрудняют исследований оси ГГН при критических состояниях. Концентрация кортизола варьирует в широких пределах в зависимости от тяжести заболевания, что делает сложным определение соответствующего ответа. Кроме того, существенно снижается концентрация КСБ, приводя к увеличению отношения

свободного и связанного кортизола, а результаты методов исследования, оценивающих всю ось, например ПТИ, не соответствуют критическому состоянию пациента. В этой ситуации возможно только определение уровня свободного кортизола и кортизолсвязывающего глобулина. В последних руководствах говорится о том, что случайное значение кортизола менее 400 нмоль/л (15 мкг/дл) указывает на кортикостероидную недостаточность, тогда как концентрация более 900 нмоль/л (33 мкг/дл) делает маловероятным поражение функции оси ГН у пациентов. У пациентов с промежуточным значением кортизола необходимо выполнять КСП: возрастание кортизола менее 250 нмоль/л (9 мкг/дл) выступает независимым прогностическим маркером смертельного исхода у пациентов в критическом состоянии [307]. Многоцентровые рандомизированные исследования пациентов с септическим шоком показали, что среди пациентов с повышением концентрации менее 250 нмоль/л вероятность летальных исходов ниже при назначении заместительной терапии кортикостероидами [324]. Мы рекомендуем пациентам с низким базальным уровнем кортизола или промежуточным уровнем с нечетким возрастанием заместительную терапию кортикостероидами в течение критического состояния с дополнительным обследованием после выздоровления для того, чтобы подтвердить возвращение нормальной функции оси ГН. Это направление активно развивается, проводятся многочисленные исследования (например, применение ориентировочной оценки свободного кортизола сыворотки [326]), что, вероятно, расширит область знаний о диагностике и лечении «относительной» надпочечниковой недостаточности у пациентов в критическом состоянии.

Другие методы исследования

Радиоиммунные методы исследования для определения антител (например, против антигена 21-гидроксилазы) доступны в настоящее время и должны назначаться пациентам с первичной недостаточностью надпочечников. При аутоиммунной болезни Аддисона также важно увидеть признаки других органоспецифических аутоиммунных заболеваний. При КТ могут выявляться увеличение и кальцификация надпочечников, указывающие на инфекционную природу заболевания, кровоизлияния или злокачественное новообразование (рис. 30). При подозрении на туберкулез необходимо выполнить обзорную рентгенографию органов грудной клетки, пробу с туберкулином и посев ранних утренних образцов мочи для определения *Mycobacterium tuberculosis*. Биопсия надпочечника под контролем КТ может дать ценную информацию при подозрении на метастазы злокачественной опухоли в надпочечник. Адренолейкодистрофию можно диагностировать с помощью измерения концентрации в крови ДЦЖК. Наконец, соответствующие исследования, включая МРТ гипофиза и оценку функции передней доли гипофиза, требуются у пациентов с подозрением на вторичную надпочечниковую недостаточность, у которых не проводится кортикостероидное лечение.

Лечение острой надпочечниковой недостаточности

Это жизнеугрожающее состояние, поэтому лечение должно быть начато до окончательного подтверждения диагноза (табл. 20). В дополнение к исследованию концентрации электролитов и глюкозы в сыворотке крови до назначения кортикостероидной терапии следует взять соответствующие образцы для определения концентрации АКТГ и кортизола. Если пациент не находится в критическом состоянии, в исследование можно включить пробу со стимуляцией АКТГ.

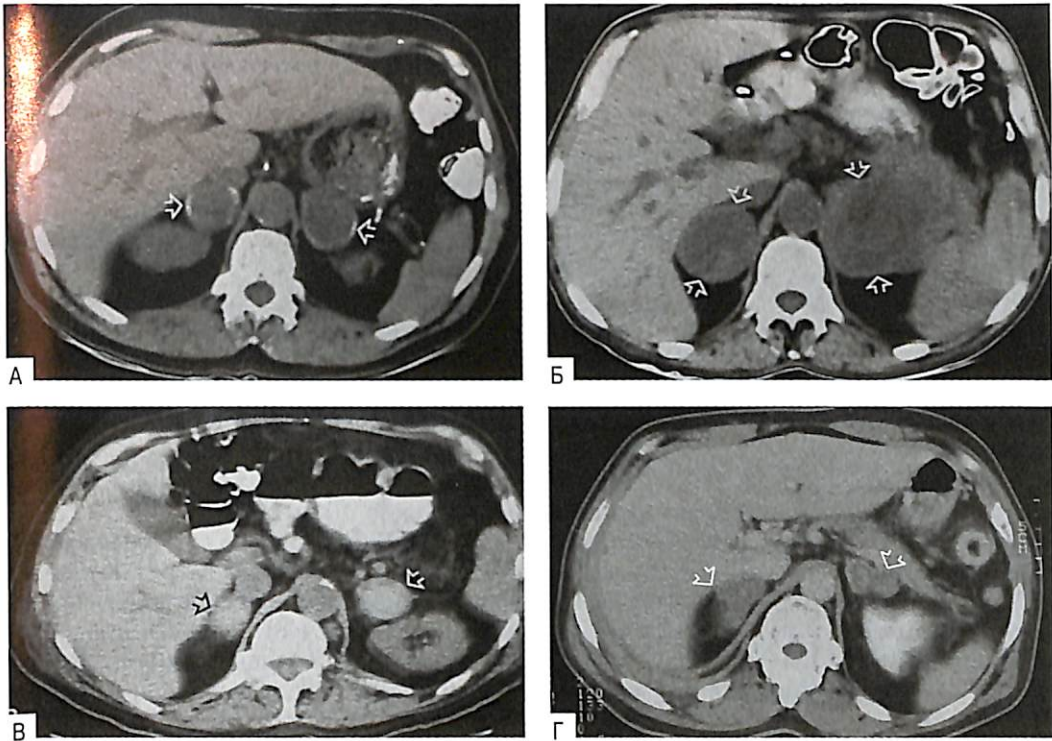


Рис. 30. Компьютерная томография пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью. Пораженный надпочечник показан стрелками. А — компьютерная томограмма 59-летнего мужчины с гистоплазмозом. Отмечается субкапсулярное отложение кальция в обоих надпочечниках; Б — компьютерная томограмма 59-летнего мужчины с метастатической меланомой; В — компьютерная томограмма 80-летнего мужчины с двусторонним кровоизлиянием в надпочечники, возникшим из-за антикоагулянтной терапии по поводу тромбоза легочной артерии (ТЭЛА); Г — двусторонние туберкулемы надпочечников у 79-летнего мужчины с туберкулезом, поразившим мочевыводящую систему. (А и Б — предоставлено доктором Уильямом Д. Салмоном; В — предоставлено доктором Крэйгом Р. Суссманом.)

Таблица 20. Лечение острой надпочечниковой недостаточности (надпочечниковый криз)

Экстренные меры
<ul style="list-style-type: none"> • Установление внутривенного доступа с помощью крупнопросветного катетера. • Забор крови для определения концентрации электролитов и глюкозы в сыворотке, а также концентрации кортизола плазмы и АКТГ. Не дожидаться результатов лабораторного исследования! • Инфузия: 2–3 л изотонического раствора натрия хлорида (154 ммоль/л, или 0,9%) или раствора глюкозы* с содержанием 50 г/л (5%) в изотоническом растворе натрия хлорида как можно быстрее. Обязательно мониторирование признаков перегрузки с помощью измерения центрального или периферического венозного давления и выслушивания хрипов в легких; при показаниях — снижение скорости инфузии. • Внутривенная инъекция гидрокортизона (100 мг немедленно и каждые 6 ч). • При необходимости применение поддерживающих мер.

Последующие меры (после стабилизации состояния пациента)

- Продолжение внутривенного введения изотонического раствора натрия хлорида с уменьшением скорости в течение 24–48 ч.
- Поиск и лечение возможных инфекций, усугубивших надпочечниковый криз.
- Выполнение короткой пробы со стимуляцией АКТГ для подтверждения диагноза надпочечниковой недостаточности, если у пациента неизвестна причина.
- Определение типа надпочечниковой недостаточности и ее причины, если они ему не известны.
- Постепенное уменьшение дозы глюкокортикоидов до поддерживающей в течение 1–3 дней, если позволяет заболевание, усилившее или осложнившее надпочечниковую недостаточность.
- Начало заместительной минералокортикоидной терапии с помощью флудрокортизона (0,1 мг/сут внутрь) после прекращения инфузии изотонического раствора натрия хлорида.

Внутривенно гидрокортизон следует назначать в дозе 100 мг каждые 6–8 ч. Если это невозможно, то препарат вводят внутримышечно. У пациентов в состоянии шока в течение первого часа следует ввести 1 л изотонического раствора натрия хлорида. Из-за возможной гипогликемии обычно назначают 5% раствор глюкозы* на изотоническом растворе натрия хлорида. Впоследствии коррекция лечения зависит от биохимических показателей и состояния пациента. Клиническое улучшение, оцениваемое по АД, должно наблюдаться в течение 4–6 ч, если диагноз установлен верно. Важно распознавание и лечение любых сопутствующих состояний, например инфекционных заболеваний, которые могут усилить острый надпочечниковый криз.

После первых суток доза гидрокортизона может быть снижена, обычно до 50 мг внутримышечно каждые 6 ч и затем, если возможно питание через рот, препарат назначают внутрь 40 мг утром и 20 мг в 18 ч вечера. Дозу можно быстро уменьшить до уровня стандартной заместительной терапии (20 мг после пробуждения и 10 мг в 18 ч вечера).

ДОЛГОСРОЧНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Цель назначения заместительной терапии гидрокортизоном заключается в имитации скорости нормальной секреции кортизола (табл. 21). Первоначально считали нормальной скорость секреции кортизола, равную 25–30 мг/сут, но исследования со стабильным изотопом показали, что в норме концентрация ниже — 8–15 мг/сут [325]. У большинства пациентов успешного результата удается достичь при назначении гидрокортизона в дозе менее 30 мг/сут (обычно 15–25 мг/сут в несколько приемов). Препарат назначают после пробуждения с малой дозой в 18 ч вечера, но некоторые пациенты чувствуют лучше при его назначении 3 раза в день. При первичной надпочечниковой недостаточности дневная кривая кортизола с таким же измерением АКТГ может обеспечить некоторую оценку адекватности заместительной терапии [326], но хорошие объективные методы исследования при вторичной надпочечниковой недостаточности отсутствуют. Решение о дозировке гидрокортизона для заместительной терапии принимают на основании данных о массе тела, самочувствии и артериальном давлении пациента. Показано, что минеральная плотность костей может снижаться при приеме традиционных доз гидрокортизона (30 мг/сут), что свидетельствует о необходимости стремиться к минимальным эффективным и безопасным дозам [327, 328]. Вероятно, из-за известного эффекта ИФР-1, проявляющемся увеличением выведения кортизола [122], согласно опыту автора, потребность в глюкокортикоидах несколько ниже при гипопитуитаризме у пациентов с недостаточностью гормона роста, чем у пациентов с первичной недостаточностью надпочечников.

Таблица 21. Лечение хронической первичной надпочечниковой недостаточности

Поддерживающая терапия
<i>Заместительная терапия глюкокортикоидами</i>
<ul style="list-style-type: none">• Гидрокортизон 15–20 мг после пробуждения и 5–10 мг в начале дня.• Контроль клинических симптомов и утренней концентрации АКГГ плазмы
<i>Заместительная терапия минералокортикоидами</i>
<ul style="list-style-type: none">• Флудрокортизон 0,1 (0,05–0,2) мг внутрь.• Свободное потребление соли.• Мониторинг АД лежа и стоя, а также пульса, отеков, оценка концентрации калия сыворотки и активности ренина плазмы.• Обучение пациента, включающее информацию о заболевании: как справляться с легкими и серьезными заболеваниями и как внутримышечно вводить стероиды.• Выдать пациенту медицинский предупреждающий браслет/цепочку, карту экстренной медицинской информации
Лечение легких лихорадочных заболеваний или стресса
<ul style="list-style-type: none">• Увеличение дозы глюкокортикоидов в 2–3 раза в течение первых нескольких дней заболевания; не изменять дозу минералокортикоидов.• Обратиться к врачу, если течение заболевания ухудшается или сохраняется в течение более 3 дней или при появлении рвоты.• Для амбулаторных стоматологических вмешательств под местной анестезией при отсутствии осложнений не требуется дополнительного приема препаратов. В условиях амбулаторной стоматологической помощи не должна применяться общая, в т.ч. внутривенная анестезия
Экстренное лечение тяжелого стресса и травмы
<ul style="list-style-type: none">• Вводится 4 мг дексаметазона внутримышечно.• Обращение к врачу как можно быстрее
Область применения стероидов при заболеваниях или хирургическом вмешательстве в госпитале
<ul style="list-style-type: none">• При заболеваниях средней тяжести назначают 50 мг гидрокортизона дважды в день внутрь или внутривенно. Последовательное быстрое снижение до поддерживающей дозы после выздоровления пациента.• При тяжелых заболеваниях назначают 100 мг гидрокортизона внутривенно каждые 8 ч. Последовательное снижение дозы до поддерживающей (половина дозы) каждый день. Коррекция дозы препарата в соответствии с течением заболевания.• При малых операциях под местной анестезией и при большинстве рентгенологических исследований необходимости в дополнительном назначении препаратов нет.• При вмешательствах, вызывающих средний стрессовый ответ, как, например, ирригоскопии, эндоскопии или ангиографии, назначают гидрокортизон однократно 100 мг внутривенно непосредственно перед процедурой.• При объемных оперативных вмешательствах назначают гидрокортизон 100 мг внутривенно непосредственно перед введением анестетиков и продолжают каждые 8 ч в течение первых суток. Быстро снижают дозу наполовину в день до поддерживающего уровня

При первичной надпочечниковой недостаточности замещение минералокортикоидов обычно также требуется в виде флудрокортизона (или 9 α -фторированного гидрокортизона) по 0,05–0,2 мг/день. Минералокортикоидная активность этого препарата в 125 раз выше, чем гидрокортизона. После окончания острой фазы адекватность замещения минералокортикоидов оценивают с помощью измерения концентрации электролитов, измерения АД в положении на спине и стоя и измерения активности ренина плазмы (АРП) [329]; слишком маленькая доза флудрокортизона может вызвать постуральную гипотензию с увеличением АРП, тогда как слишком большая доза приведет к обратным последствиям. Минералокортикоидная заместительная терапия необоснованно недооценивается у пациентов с надпочечниковой недостаточностью.

Пациенты, получающие глюкокортикоидную заместительную терапию, должны быть осведомлены о необходимости удвоения дневной дозы при возникновении интеркуррентного лихорадочного заболевания, несчастного случая или при предстоящем серьезном мероприятии, например, перед сдачей экзамена. Если у пациента возникла рвота и он не может принимать лекарства внутрь, то экстренно вводят гидрокортизон парентерально. При малых хирургических вмешательствах 50–100 мг гидрокортизона (гидрокортизона гемисукцинат*) назначают во время премедикации. При объемных хирургических вмешательствах препарат назначают в том же режиме, что и при острой надпочечниковой недостаточности (см. табл. 21). Беременность протекает нормально у пациенток, получающих заместительную терапию, но ежедневную дозу гидрокортизона обычно немного повышают (5–10 мг/сут) в последнем триместре. Поскольку прогестерон — антагонист минералокортикоидов, увеличение его концентрации во время беременности может сделать необходимым увеличение дозы флудрокортизона. Во время следует поддерживать водный баланс с помощью капельного введения изотонического раствора натрия хлорида и назначения гидрокортизона в дозе 50 мг внутримышечно каждые 6 ч до завершения родоразрешения. Затем дозу быстро снижают до уровня, предшествовавшего беременности.

Каждый пациент должен знать о регистрации с помощью медицинских предупредительных браслетов или цепочек и носить «стероидную карту»*. Пациенты должны регулярно проходить обучающие курсы о регулировании дозы глюкокортикоидов во время стрессовых воздействий с привлечением партнера и других членов семьи.

Имеются сообщения о положительных эффектах заместительной терапии андрогенов надпочечников, проводимой с помощью 25–50 мг ДГЭА у пациентов с первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью. К настоящему времени опубликованные сведения в основном касаются женщин и включают улучшение сексуальных функций и самочувствия [330].

Назад содержание

ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Эти наследственные синдромы вызваны недостаточностью биосинтеза кортикостероидов надпочечников [331]. При них отмечают уменьшение влияния кортизола по механизму отрицательной обратной связи и, в зависимости от вовлечения пути стероидогенеза, нарушение секреции минералокортикоидов и андрогенов (табл. 22).

* К сожалению, в нашей стране не разработан стандартный вариант данного вида информации. (Примеч. ред.)

Таблица 22. Врожденная гиперплазия надпочечников: признаки, характерные для каждого дефекта фермента

Признак	Дефицит 21-гидроксилазы	Дефицит 11β-гидроксилазы	Дефицит 17α-гидроксилазы	Дефицит 3β-гидрокси-стероидов	Жировая гиперплазия	Дефицит альдостеронсинтазы
Дефектный ген	CYP21	CYP11B1	CYP17	HSD3B2	SIAT	CYP11B2
Локализация в хромосоме	6p21.3	8q24.3	10q24.3	1p13.1	8p11.2	8q24.3
Неопределенное строение наружных половых органов (псевдогермафродитизм)	+ (женский)	+ (женский)	+ (мужской) Отсутствие пубертата (женщины)	+ (мужской) Легкой степени у женщин	+ (мужской) Отсутствие пубертата (женщины)	Нет
Острая надпочечниковая недостаточность	+	Редко	Нет	+	+	Только потеря соли
Частота	1:15 000	1:100 000	Редко	Редко	Редко	Редко
Концентрация гормонов в сыворотке:						
• глюкокортикоиды;	Снижена	Снижена	Снижена	Кортикостерон в норме	Снижена	Норма
• минералокортикоиды;	Снижена	Повышена	Снижена	Повышена	Снижена	Снижена
• андрогены	Повышена	Повышена	Снижена	Снижена (мужчины), Увеличена (женщины)	Снижена	Норма
Увеличение концентрации метаболитов	17-Гидрокси-прогестерон	Дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол	Кортикостерон, дезоксикортикостерон	ДГЭА, 17Δ ⁵ -прегненолон	Нет	Кортикостерон, 18-гидрокси-кортикостерон
АД, концентрация натрия	Снижена	Увеличена	Снижена	Увеличена	Снижена	Снижена
Концентрация калия	Повышена	Снижена	Повышена	Снижена	Повышена	Повышена

Дефицит 21-гидроксилазы

В 90% случаев врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН) обусловлена дефицитом 21-гидроксилазы [332]. В западных странах частота заболеваемости колеблется от 1 на 5000 до 1 на 15 000 живорожденных, но в изолированных сообществах может быть намного выше (например, 1:300 у инуитов Аляски). Состояние возникает из-за нарушения превращения 17 α -гидроксипрогестерона в 11-деоксикортизол. Уменьшение биосинтеза кортизола приводит к уменьшению влияния отрицательной обратной связи и увеличению секреции АКТГ; как следствие этого, андрогены надпочечниками продуцируются в избытке (рис. 31). В 75% случаев возникает минералокортикоидная недостаточность из-за неспособности к превращению прогестерона в дезоксикортикостерон в клубочковой зоне. Клинически выделяют несколько отдельных вариантов недостаточности 21-гидроксилазы (табл. 23).

Таблица 23. Различные формы дефицита 21-гидроксилазы

Фенотип	Классическая сольтеряющая форма	Простая вирилизация	Неклассическая форма
Возраст, при котором диагностируют заболевание	Новорожденные и дети грудного возраста до 6 мес	Новорожденные и дети до 2 лет (женщины); дети от 2 до 4 лет (мужчины)	Дети и взрослые
Половые органы	У мужчин — норма; у женщин — псевдогермафродитизм	У мужчин — норма; у женщин — псевдогермафродитизм	У мужчин — норма; у женщин — вирилизация
Заболеваемость	1:20 000	1:60 000	1:1000
Концентрация гормонов			
• Альдостерон	Снижена	Норма	Норма
• Ренин	Увеличена	Норма или увеличена	Норма
• Кортизол	Снижена	Снижена	Норма
• 17-Гидроксипрогестерон	>5000 нмоль/л	2500–5000 нмоль/л	500–2500 нмоль/л (стимуляция АКТГ)
• Тестостерон	Увеличена	Увеличена	Варьирует или увеличена
Рост	Стандартное отклонение –2 до –3	Стандартное отклонение –1 до –2	Вероятно, норма
Активность 21-гидроксилазы (% «дикого» типа)	0	1	20–50
Типичные мутации CYP21A2	Делеции, конверсии, nt656g	l172N	V281L
	G110 Δ 8nt, R356W	nt656g	P30L
	I236N, V237E, M239K, Q318X		

Простая вирилизующая форма

Усиление стимуляции АКТГ секреции андрогенов надпочечниками плода приводит к вирилизации пораженных женских плодов *in utero*. В зависимости от тяжести могут возникать увеличение клитора, сращение половых губ и развитие уrogenи-

синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [332, 335]. Несомненно, неклассическая форма как причина вторичного СПКЯ встречается чаще, чем классический вариант. По данным специализированных центров, позднее проявление дефицита 21-гидроксилазы выявляется у 12% пациенток с диагнозом «СПКЯ», но более реальная распространенность, вероятно, составляет 1–3%. У женщин обнаруживают гирсутизм, первичную или вторичную аменорею или ановуляторное бесплодие [335]. Кроме того, в некоторых случаях наблюдают андрогенную алопецию или акне.

Гетерозиготы с дефицитом 21-гидроксилазы

Сольтеряющая форма, простая вирилизация и позднее проявление дефицита 21-гидроксилазы развиваются в результате частичных гомозиготных мутаций в гене 21-гидроксилазы (*CYP21A2*), тогда как у носителей гетерозиготного состояния мутации подвергается только один аллель. Клиническое значение гетерозиготного состояния неизвестно, оно не наносит вреда репродуктивной способности, но может вызывать признаки гиперандрогенизма у взрослых женщин [332].

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному пути; высокая заболеваемость в некоторых этнических группах практически всегда связана с кровным родством. Ген *CYP21A2* и его высокогомологичный псевдоген (*CYP21A1P*) расположены в коротком плече хромосомы 6 (6p21.3). Из-за геномной локализации в локусе HLA, области с высокой частотой рекомбинаций генома, большая часть мутаций, вызывающих дефицит 21-гидроксилазы, образуется вследствие геномной конверсии. Делеции или конверсии гена *CYP21A2*, восемь точечных мутаций, производных псевдогена и делецию 8-bp обнаруживают более чем в 95% случаев. Сообщается о других редких псевдогензависимых *CYP21A2*-инактивирующих мутациях, возникающих в отдельных семьях или маленьких популяциях. Примерно 65–75% пациентов с ВГН гетерозиготны по мутациям, приводящим к развитию болезни. Установлена корреляция между фенотипом и генотипом при ВГН, вызванной дефицитом 21-гидроксилазы. Клинически фенотип коррелирует с менее тяжелой мутацией и, как следствие, с остаточной активностью 21-гидроксилазы (рис. 32) [336, 337]. Вместе с тем наблюдается расхождение между генотипом и фенотипом [38]. Анализ активности 21-гидроксилазы *in vitro* позволяет оценить тяжесть заболевания, хотя некоторые фенотипические вариации (например, потеря соли, возраст пациента в начале заболевания) находятся в большей зависимости от взаимодействия других генов и процесса созревания, чем самого по себе гена *CYP21A2*.

Дефицит 21-гидроксилазы следует заподозрить у всех новорожденных с нарушением строения наружных гениталий, а также в случае потери солей, гипотензии или гипогликемии. Гипонатриемия, гиперкалиемия с увеличением активности ренина отмечают при сольтеряющем синдроме. Позднее избыток андрогенов надпочечников (ДГЭАС, андростендион) обнаруживают у пациентов с преждевременным половым развитием или СПКЯ-подобным фенотипом. При этом концентрация 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-прогестерон) постоянно повышена; также разработаны клинически полезные номограммы, в которых сравнивают концентрацию в крови 17-ОН-прогестерона до и через 60 мин после введения экзогенного АКТГ [339]. Эти методы позволяют отличить пациентов с классической и неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы от гетерозиготных носителей и здоровых людей; есть данные о частичном совпадении значений у гетерозиготных носителей и здоровых людей. Измеряют концентрацию 17-ОН-прогестерона до и через 60 мин после введения 250 мг синактена*. Значения после стимуляции значительно повышены у пациентов с классическими и неклассическими вариантами (>35 нмоль/л, или 11 мкг/л). У гетерозиготных носителей заболевания обычно отмечают промежуточные значения концентрации — 10–30 нмоль/л (3,3–10 мкг/л) (рис. 33). Проба со стимуляцией не всегда необходима для постановки диагноза, например, начальная концентрация

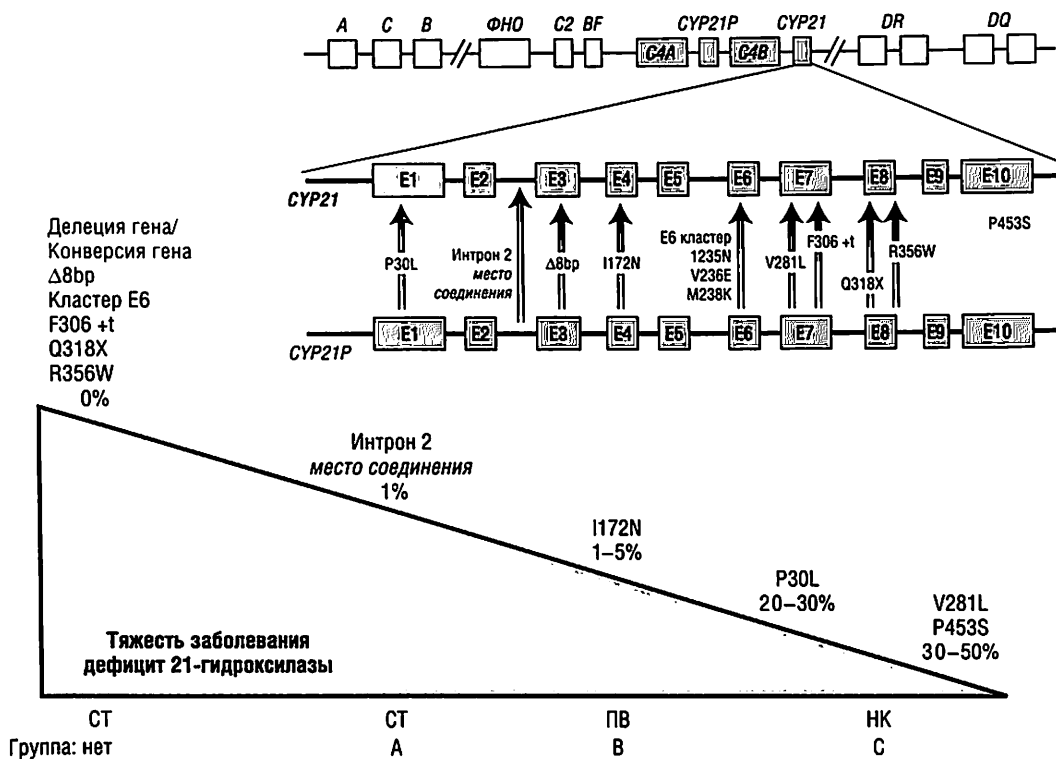


Рис. 32. Корреляция между генотипом и фенотипом при дефиците 21-гидроксилазы. На основании ферментативной активности *in vitro* мутации, инактивирующие ген *CYP21A2*, можно разделить на четыре основные группы. Хотя возможны вариации при более легких мутациях, в целом корреляция достаточно выражена. СТ — сольтеряющая; ПВ — простая вирилизация; НК — неклассическая врожденная гиперплазия надпочечников.

17-ОН-прогестерона менее 5 нмоль/л (1,5 мг/л) в фолликулярную фазу менструального цикла достоверно исключает позднее начало дефицита 21-гидроксилазы [335]. В последнее время гормональные исследования активно дополняют генетическими исследованиями. Избыток андрогенов при дефиците 21-гидроксилазы быстро снимается после назначения глюкокортикоидов.

Рекомендована пренатальная диагностика дефицита 21-гидроксилазы, поскольку раннее лечение, например, девочек может предотвратить вирилизацию *in utero* [340]. Концентрацию 17-ОН-прогестерона можно оценить в амниотической жидкости, наиболее точные результаты — при генотипировании клеток, полученных из образцов ворсин хориона на ранней стадии гестации. В отличие от гидрокортизона, который инактивируется 11β-гидроксистероиддегидрогеназой плаценты, назначаемый матери дексаметазон может проникать через плаценту, угнетая ось ГГН у плода. Один из рекомендуемых подходов профилактики заключается в назначении дексаметазоновой терапии при подтверждении беременности в случаях с высоким риском возникновения заболевания до тех пор, пока диагноз не будет исключен у плода женского пола. Если плод поражен, то только плодам женского пола требуется лечение дексаметазоном в течение беременности. Для того чтобы лечение было эффективным, его начинают на 6–7-й неделе беременности. Поскольку только в одном из восьми случаев подобное лечение дает положительный результат, применение стероидной терапии в этих случаях спорно [341]. Дексаметазон может оказать кушингоидный эффект на мать во время беременности [342], а также длительный негативный эффект на плод.

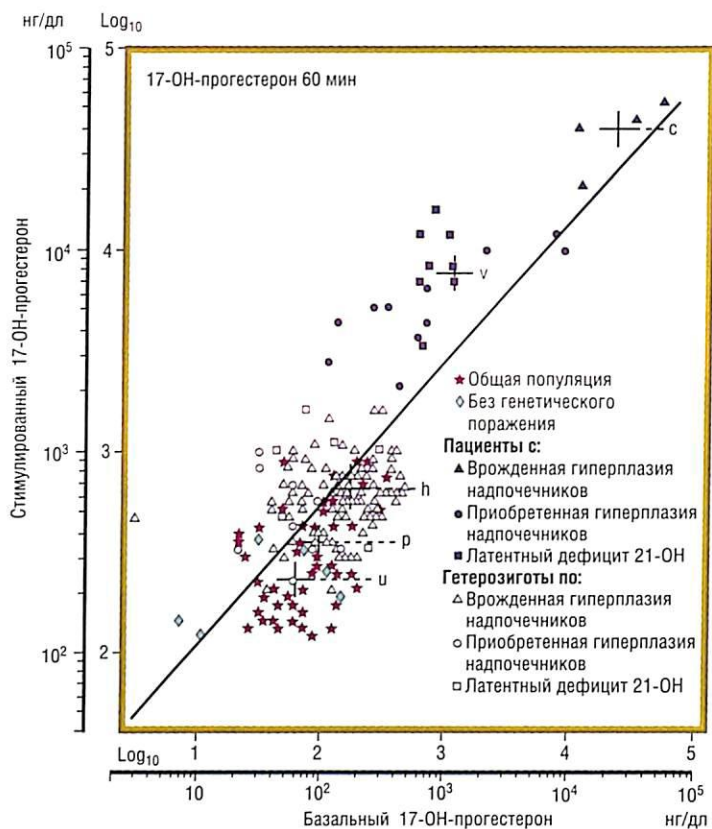


Рис. 33. Концентрация 17α -гидроксипрогестерон плазмы (17-ОН-прогестерон) до и после стимуляции у пациентов с двуполоыми гениталиями с дефицитом *CYP21A2* (21-гидроксилазы). Для пересчета результатов в нмоль/л следует умножить значение на коэффициент (0,0303). Среднее значение для каждой группы показано крупным крестом и буквой, расположенной рядом: с — пациенты с классическим дефицитом *CYP21A2*; v — пациенты с неклассическим (приобретенным или латентным) дефицитом *CYP21A2*; h — гетерозиготы по всем формам дефицита *CYP21A2*; p — общая популяция; u — известные непораженные люди (например, братья или сестры пациентов с дефицитом *CYP21A2*, не несущие ни один из пораженных родительских гаплотипов, определяемых типированием по HLA). [White P.C., New M.I., Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia: part 1 // N. Engl. J. Med. — 1987. — N 316. — P. 1519–1524.]

В некоторых случаях планирования беременности при сохранении фертильности результаты пробы с синактеном^а, как у мужчин, так и у женщин, до зачатия могут информировать эндокринолога/генетика о наличии неклассической ГГН или гетерозиготном носительстве заболевания, а также о степени риска для плода перед беременностью.

ЛЕЧЕНИЕ

Схемы лечения дефицита 21-гидроксилазы для каждой возрастной группы индивидуальны, вне зависимости от возраста этот процесс сопровождается рядом трудностей.

Основная цель при лечении детей — замещение глюкокортикоидов и минералокортикоидов для предотвращения развития сольтеряющих кризов, подавления секреции андрогенов надпочечниками; необходимо обеспечить нормальный рост и развитие скелета. Необходим точный подбор дозы препарата, поскольку:

- избыток глюкокортикоидов будет угнетать рост;
- неадекватное замещение сначала приведет к усилению линейного роста, но в конечном счете — к маленькому росту из-за преждевременного закрытия эпифизарных зон роста [332].

Эффективность лечения оценивают, анализируя скорость роста и костный возраст, биохимические маркеры в крови (17-ОН-прогестерон, ДГЭАС, тестостерон), моче и слюне (17-ОН-прогестерон, тестостерон) дополняют картину. В сложных случаях проводят исследование дневной кривой, как описано для пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью, измеряя при этом концентрацию АКТГ, а также изменение концентрации 17-ОН-прогестерона до и после приема кортикостероидов — таким образом можно подтвердить избыточное или недостаточное замещение. Часто требуется корректирующее хирургическое вмешательство (уменьшение клитора, вагинопластика) в детском возрасте.

В позднем детском возрасте и в подростковом периоде соответствующая заместительная терапия также важна. Избыточное лечение может привести к ожирению и задержке менархе/пубертата с сексуальным инфантилизмом, тогда как недостаточное лечение приведет к преждевременному половому созреванию. Согласие на регулярный прием препаратов — основная проблема в течение всего юношеского периода.

Наблюдение взрослых пациентов должно проводиться в многопрофильной клинике, первоначально с переводом во взрослую клинику для облегчения перехода из педиатрической службы. В зрелости возникают проблемы с фертильностью, гирсутизм и нерегулярность менструаций, могут наблюдаться ожирение и маленький рост, сексуальная дисфункция и психологические проблемы [332, 343, 344], что часто требует дополнений к эндокринологическому лечению. У мужчин может развиваться увеличение яичек из-за эктопической ткани надпочечника, которая регрессирует после угнетения глюкокортикоидами. Этим пациентам в большей степени необходима адекватная эндокринная терапия, чем направление к урологу с риском удаления яичек, принятых по ошибке за опухоль [345].

Не существует единого рекомендуемого режима назначения стероидов для лечения пациентов с ВГН в любом возрасте; как результат в клинической практике применяется множество схем лечения. Обычно начальная доза гидрокортизона у детей составляет 10–25 мг/м² в сутки, разделенная на три введения. «Реверсивная» схема лечения предполагает назначение самой большой дозы гидрокортизона на ночь для угнетения ранней утренней секреции АКТГ. Длительно действующие стероиды, как, например, дексаметазон, более эффективны в этом отношении, но не должны назначаться до окончания пубертата во избежание избыточного угнетения и уменьшения линейного роста. Флудрокортизон необходим пациентам с сольтеряющей (хотя она может спонтанно улучшаться с возрастом) формой; следует назначать дозы 0,1–0,2 мг/день, а для оценки контролируют АД лежа и стоя, концентрацию электролитов и активность ренина плазмы. Флудрокортизон может улучшать линейный рост у пациентов с простой вирилизующей формой ВГН, даже если у пациента не происходит потери солей, поскольку адекватное лечение флудрокортизоном приводит к уменьшению дозы гидрокортизона. Сообщается о аденомедулярной дисплазии при ВГН, которая возникает из-за глюкокортикоидной недостаточности, приводящей к дефициту эпинефрина при физических упражнениях. Положительные эффекты заместительной терапии эпинефрином на метаболический ответ наблюдали у детей [346], однако необходимы дополнительные исследования до того, как такой подход будет рекомендован в клинической практике. Двусторонняя адреналэктомия эффективна, но должна рассматриваться врачами как «последний вариант» [347]; в этом случае пациентам назначают пожизненную заместительную терапию кортикостероидами; к сожалению, по механизму обратной связи возможно развитие АКТГ-секретирующие опухоли гипофиза [348].

Нет данных о влиянии заболевания на окончательный рост у взрослых женщин с поздним началом ВГН и гиперандрогении без соответствующего лечения. В этих усло-

виях назначение препаратов глюкокортикоидов само по себе практически не устраняет гирсутизм; часто необходима дополнительная антиандрогенная терапия (ципротерон, спиронолактон, флутамид в сочетании с оральными эстроген-содержащими контрацептивами). Однако частота индукции овуляции при терапии гонадотропинами улучшается после угнетения ночного пика АКТГ с помощью 0,25–0,5 мг дексаметазона.

При достижении взрослыми мужчинами окончательного роста в постоянном контроле состояния нуждаются лишь пациенты с добавочной тканью надпочечника в яичке или нуждающиеся в обеспечении фертильности; недостаточная заместительная терапия может привести к избытку андрогенов надпочечников, угнетающему секрецию ФСГ гипофизом и уменьшению количества семенной жидкости.

Дефицит 11 β -гидроксилазы

Дефицит 11 β -гидроксилазы отмечают в 7% случаев ВГН, заболеваемость составляет 1:100 000 живорожденных [349]. Этот показатель выше в Израиле (1:30 000), особенно среди иммигрантов из Марокко. Заболевание возникает из-за мутаций гена *CYP11B1*, что приводит к утрате активности фермента и блокаде превращения 11-деоксикортизола в кортизол. При этом генотип слабо коррелирует с фенотипом, сообщают о некоторых случаях позднего начала дефицита 11-гидроксилазы [350]. Отмечают нарушение отрицательной обратной связи кортизола и увеличение АКТГ-опосредованного избытка андрогенов надпочечников (рис. 34). Таким образом, клинические признаки сходны с таковыми при простой вирилизующей форме ВГН (вирилизация, неправильное строение наружных гениталий); легкие случаи также проявляются позднее — в детском или даже молодом возрасте. Принципиальным отличием дефицита 21-гидроксилазы является артериальная гипертензия, которую считают вторичной на фоне минералокортикоидного действия избытка дезоксикортикостерона (табл. 24). Однако отмечают слабую корреляцию между секрецией дезоксикортикостерона и присутствием гипертензии, более того, в редких случаях сообщают о развитии необъяснимого сольтеряющего синдрома.

Рис. 34. Врожденная гиперплазия надпочечников, связанная с дефицитом 11 β -гидроксилазы. Нарушается нормальный синтез кортизола, концентрация АКТГ увеличивается по механизму отрицательной обратной связи, что приводит к увеличению количества предшественников стероидов надпочечников проксимальнее блокады. В результате развивается дефицит кортизола; избыток минералокортикоидного действия связан с чрезмерной секрецией дезоксикортикостерона (ДОК) и чрезмерной секрецией андрогенов надпочечников.

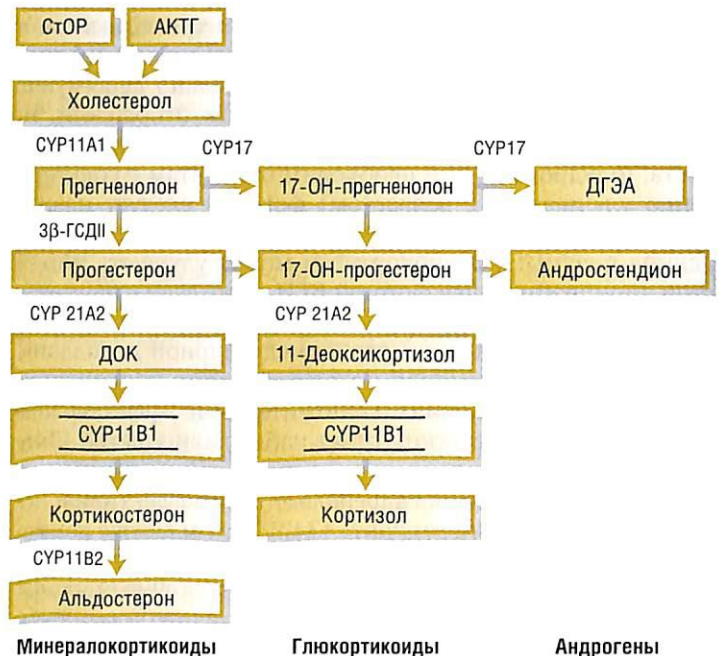


Таблица 24. Клинические и биохимические характеристики опубликованных случаев явного дефицита кортизонредуктазы

Возраст	Пол	Клинические признаки	Андрогены сыворотки	Отношение ТГ-F + алло-ТГ-F и ТГ-E	Комментарии
28	Жен.	Гирсутизм	↑Тестостерона ↑ДГЭАС ↑Андростендиона	-	Значительное снижение сывороточных андрогенов на фоне лечения декса-метазоном
17	Жен.	Олигоменорея, гирсутизм, акне, ожирение	↑Тестостерона ↑ДГЭАС	0,039	Снижение андрогенов при лечении дексаметазоном, развитие кушингоидных побочных эффектов
18	Жен.	Олигоменорея, гирсутизм, акне	-	0,045	Сестра предыдущей пациентки. Снижение андрогенов на фоне лечения
30	Жен.	Олигоменорея, гирсутизм, бесплодие	↑Тестостерона	-	-
	Муж.	Избыточное оволосение тела (брат предыдущей пациентки)	-	-	Брат предыдущей пациентки. Мутаций при генетическом анализе последовательности <i>HSD11B1</i> нет
37	Жен.	Ожирение, олигоменорея, гирсутизм	↑Тестостерона ↑ДГЭАС ↑Андростендиона	0,03 (0,5-1,15)	Мутаций при генетическом анализе последовательности <i>HSD11B1</i> нет
	Жен.	Врожденная гиперплазия надпочечников диагностирована вскоре после рождения (дефицит 21-гидроксилазы). Концентрация 17-гидроксипрогестерона не изменяется при введении кортизона	-	↓	Преднизолон полностью подавляет выработку 17-ОН-прогестерона, что указывает на неспособность к конверсии кортизона. Мутаций при генетическом анализе последовательности <i>HSD11B1</i> нет
55	Жен.	Андрогенная алопеция, умеренный гирсутизм	↑Тестостерона	0,04 (0,5-0,8)	Мутаций при генетическом анализе последовательности <i>HSD11B1</i> нет

Примечание. Алло-ТГ-F — 5 α -тетрагидрокортизол; ТГ-E — тетрагидрокортизон; ТГ-F — 5 β -тетрагидрокортизол.

При подобной клинической картине диагноз подтверждают, измеряя концентрацию 11-деоксикортизола плазмы, которая при стимуляции АКТГ в 3 раза превосходит 95-й перцентиль для соответствующей возрастной группы в норме. Хотя у пациентов с установленной гетерозиготностью не обнаруживают повышения концентрации 11-деоксикортизола выше нормы после синактена* [351] (в отличие от ответа 17-ОН-прогестерона, наблюдаемого у гетерозиготных пациентов по 21-гидроксилазе), чрезмерный ответ при стимуляции АКТГ наблюдается у лиц с гирсутизмом [352] и «эссенциальной» гипертензией [353], указывая на частичные дефекты в активности 11 β -гидроксилазы. Лечение проводится с помощью заместительной терапии глюкокортикоидами; вместе с угнетением секреции ДОК активность ренина плазмы (угне-

тенная до базального уровня) увеличивается до нормального значения. В целом необходимы более высокие дозы глюкокортикоидов для коррекции гиперандрогенизма в сравнении с пациентами, страдающими дефицитом 21-гидроксилазы, в некоторых случаях требуется назначение антигипертензивной терапии.

Дефицит 17 α -гидроксилазы

Опубликована информация примерно о 150 случаях недостаточности 17 α -гидроксилазы [354, 355]. Мутации в гене *CYP17* приводят к невозможности синтеза кортизола (активность 17 α -гидроксилазы), андрогенов надпочечников (активность 17,20-лиазы) и стероидов половых желез (рис. 35). Таким образом, в отличие от дефицита 21- и 11-гидроксилазы, дефицит 17 α -гидроксилазы приводит к недостаточности надпочечников и половых желез. В этих железах образуется единственный фермент, обладающий одновременно способностью к 17-гидроксилированию и 17,20-лиазной активностью, но редко сообщается о пациентах с изолированной недостаточностью гидроксилирования 17-ОН прогестерона или 17,20-лиазной недостаточностью [355]. Утрата отрицательной обратной связи приводит к увеличению секреции стероидов проксимальнее блокады и усилению синтеза минералокортикоидов. Однако концентрация альдостерона варьирует, а избыток минералокортикоидов, характерный для этого состояния, считается индуцированным избытком ДОК более чем в 80% случаев. Генетическая основа болезни установлена для многих случаев — точечные мутации, делеции гена и конверсии в гене *CYP17* [356, 357]. Сравнение активности гидрок-

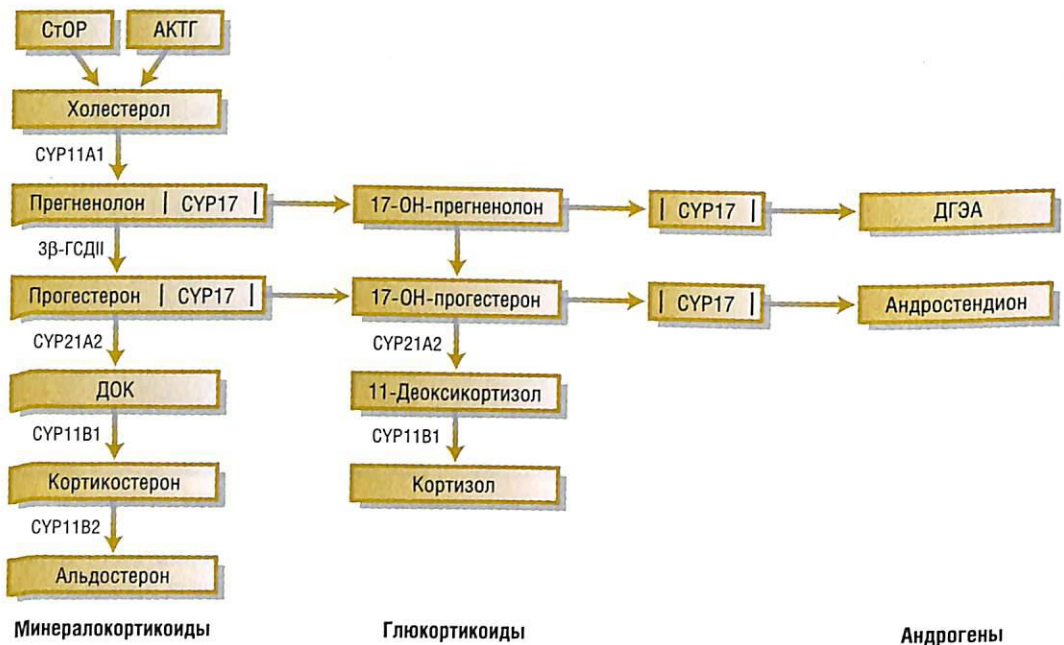


Рис. 35. Врожденная гиперплазия надпочечников, вызванная дефицитом 17-гидроксилазы. Синтез кортизола нарушен, концентрация АКТГ увеличена по механизму отрицательной обратной связи, что приводит к увеличению продукции предшественников стероидов надпочечников проксимальнее блока. Результатом является дефицит кортизола и избыток минералокортикоидов обычно за счет избытка ДОК. Из-за того, что активность 17-гидроксилазы также отсутствует, секреция половых стероидов в дополнение к секреции андрогенов надпочечников существенно ухудшается, приводя к гипогонадизму.

силаза/липаза мутантной комплементарной ДНК гена *CYP17* варьирует при трансфекционном анализе *in vitro*, но корреляция с клиническим фенотипом отсутствует. Таким образом, пациенты с клинически «чистым» дефицитом 17,20-лиазы обладают мутантной комплементарной ДНК гена *CYP17* с избирательным поражением активности 17,20-лиазы [358, 359].

Диагноз обычно устанавливают в пубертатном периоде, когда у пациента проявляются артериальная гипертензия, гипокалиемия и гипогонадизм, последнее происходит из-за утраты экспрессии *CYP17* в половых железах и ухудшения в них стероидогенеза. Как результат происходит подъем ЛГ и ФСГ. Пациентки (XX) имеют первичную аменорею с отсутствием половых признаков, тогда как у пациентов (46XY) отмечают полный псевдогермафродитизм (развиты наружные женские половые органы, отсутствуют матка и маточные трубы). Находящиеся в брюшной полости яичники удаляют, а ребенка в таких случаях воспитывают как девочку.

Заместительная терапия глюкокортикоидами устраняет ДОК-индуцированное угнетение ренин-ангиотензиновой системы и понижает артериальное давление. Дополнительная заместительная терапия половыми стероидами требуется после завершения пубертатного периода.

Сочетанный дефицит 17 α -гидроксилазы и 21-гидроксилазы (дефицит P450-оксидоредуктазы)

Описаны пациенты с биохимическими признаками сочетания дефицита 17 α -гидроксилазы и 21-гидроксилазы. Анализ мочи с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии выявляет типичную картину изменений, включающую увеличение метаболитов прегненолона и прогестерона, незначительное увеличение метаболитов кортикостерона, повышение секреции прегнантриолона и низкое содержание метаболитов андрогенов. Базальная секреция кортизола может быть нормальной, но у большинства пациентов недостаточен ответ кортизола на стимуляцию АКТГ и, таким образом, требуется заместительная терапия глюкокортикоидами. Снижение активности 17,20-лиазы приводит к недостаточности синтеза андрогенов, и пораженные мальчики часто рождаются с недостаточной маскулинизацией, напротив, большинство пораженных девочек рождаются с вирилизацией половых органов. После рождения вирилизация не прогрессирует, концентрация андрогенов в крови в целом низкая. У некоторых матерей во время беременности пораженным плодом развиваются признаки вирилизации, исчезающие сразу после родов, таким образом дополнительно указывая на втутриматочный избыток андрогенов. В дополнение к этим признакам врожденной гиперплазии надпочечников у пораженных детей также могут развиваться мальформации костей, включая срединную гипоплазию, краниосиностоз и синостоз лучевой и плечевой костей, в некоторых случаях аналогичный синдрому врожденной мальформации Антли–Бикслера (рис. 36) [24, 360].

Исключив мутации генов *CYP17* и *CYP21*, определяют мутации в гене, кодирующем P450-оксидоредуктазу [24, 360]. P450 OP обеспечивает доставку электронов от НАДФН к 17-гидроксилазе и 21-гидроксилазе, а также к 14-ланостерол деметилазе (*CYP51*), которая участвует в биосинтезе стерола и связана с фенотипом костей у детей, пораженных заболеванием. Кроме того, этот вариант врожденной гиперплазии надпочечников иллюстрирует наличие альтернативного пути синтеза андрогенов у человека, имеющегося только у плода и объясняющего очевидные противоречивые находки пренатального избытка андрогенов и постнатального дефицита андрогенов [24]. Учитывая число пациентов с дефицитом P450-оксидоредуктазы, описанных за короткий период после первоначального объяснения молекулярной причины болезни [361], этот вариант может быть второй по частоте причиной ВГН.

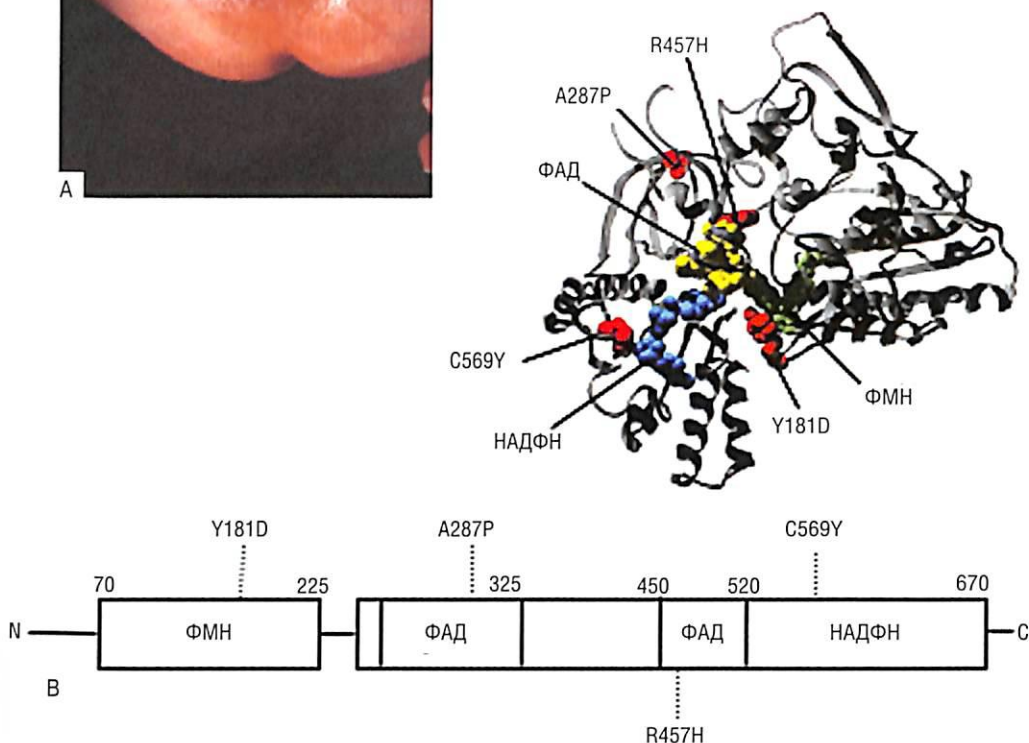


Рис. 36. Врожденная гиперплазия надпочечников из-за дефицита Р450-оксидоредуктазы, также известная как врожденная гиперплазия надпочечников с явным сочетанием дефицита *CYP17* и *CYP21*. Характерные клинические признаки включают неопределенные половые органы у обоих полов и краниофациальные мальформации с выраженным развитием лобной кости и среднелицевой гипоплазией с широкой и уплощенной переносицей, грушевидным носом и низко посаженными ушными раковинами, как проиллюстрировано у пораженной пациентки (46, XX) сразу после рождения (А и Б). В. Четыре бессмысленные мутаций [24] и их локализация в белке Р450-оксидоредуктазы. Мутации в гене Р450-оксидоредуктазы вызывают заболевание. Их расположение в непосредственной близости к связывающему участку центральной передающей электрон цепи (НАДФН > ФАД > ФМН) нарушает передачу электрона от НАДФН к электрон-принимаящему ферментам Р450, как, например, *CYP17* и *CYP21*. (Любезно предоставлено доктором Кристианом Ротом, отделение педиатрии, госпиталь университета Бонна, Германия и доктором Вибке Арльтом, университет Бирмингема, Великобритания.)

гидроксипрогестерон, андростендион) может быть нормальным (или даже повышенным). Диагноз устанавливают на основании увеличения отношения концентраций D5-стероидов (pregnenolon, 17 α -гидроксипрегненолон, ДГЭА) и D4-стероидов в плазме или моче. Стимуляция АКТГ может потребоваться для обнаружения позднего проявления заболевания. Лечение заключается в заместительной терапии глюкокортикоидами, флудрокортизоном (если показано) и половыми гормонами, начиная с наступления пубертата.

Дефицит стероидогенного острофазного регуляторного белка

Мутации в гене, кодирующем стероидогенный острофазный регуляторный белок (СтОР), приводят к неспособности транспортировать холестерол с наружной стороны митохондриальной мембраны на внутреннюю в стероидогенных тканях. В результате этого развивается дефицит стероидных гормонов надпочечников и половых желез [20, 366]. Клинически болезнь характеризуется острой надпочечниковой недостаточностью в неонатальном периоде, а у мальчиков — псевдогермафродитизмом из-за отсутствия стероидов половых желез. Состояние фатально в младенческом возрасте в $\frac{2}{3}$ всех случаев. Надпочечники часто существенно увеличены и наполнены липидами, до описания СтОР состояние называли термином «врожденная липоидная гиперплазия», предполагалось, что поражен ген, кодирующий фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина (CYP11A1). В настоящее время не установлено мутаций в гене CYP11A1, такие мутации считаются летальными во время беременности. Этот клинический фенотип подтверждается на моделях рекомбинантных мышей с утратой гена СтОР [367].

Дефицит кортизонредуктазы

При этом состоянии надпочечники становятся «гиперплазированными», скорее, из-за дефекта метаболизма кортизола, приводящего к стимуляции АКТГ, а не из-за врожденного дефекта самих надпочечников [120, 368, 369]. У пациентов с дефицитом кортизонредуктазы (ДКР) нарушено превращение кортизона в кортизол, что указывает на угнетение активности 11-оксиредуктазы и, как следствие, угнетение 3 β -ГСД1 (см. рис. 11). Выведение кортизола увеличено, как результат — увеличена секреция АКТГ для поддержания нормальной концентрации кортизола в крови, но за счет избытка андрогенов надпочечников. Как правило, пациенты с ДКР — взрослые женщины, у которых отмечают гирсутизм, нерегулярность менструаций и/или андрогенную алопецию. Лечение дексаметазоном для угнетения АКТГ позволяет устранить симптомы гиперандрогенизма. Тетрагидрометаболиты кортизола и кортизона в моче практически полностью представлены ТГ-Е с незначительной или даже необнаруживаемой концентрацией ТГ-Ф или алло-ТГ-Ф (отношение ТГ-Ф + алло-ТГ-Ф/ТГ-Е < 0,05, нормальная область значений — 0,8–1,3). Дополнительные исследования показывают уменьшение концентрации кортизола в плазме после приема внутрь кортизона.

Молекулярная основа ДКР — вторичные сосуществующие мутации в двух отдельных генах: первая мутация интрона в гене, кодирующем 11 β -ГСД1, HSD11B1, и вторая — инактивирующая мутация гексозо-6-фосфатдегидрогеназы (H6PDH) [370]. H6PDH, локализованный в эндоплазматической сети (ЭПС), катализирует превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозо-6-фосфоглюконат, таким образом, генерируя НАДФН, который является ключевым в цепи оксиредуктазной активности на 11 β -ГСД1. Однако некоторые из «мутаций» H6PDH, описанные при ДКР, также обнаруживают у 3–4% представителей здоровой популяции у людей с нормальным отношением ТГ-Ф + алло-ТГ-Ф:ТГ-Е в моче. Учитывая важность H6PDH в регуляции прямой

активности 11 β -ГСД1 [120], необходимы дальнейшие исследования по секвенированию для прояснения молекулярной основы ДКР.

Пациентки с СПКЯ имеют большую часть тех же клинических признаков, что и при ДКР. В настоящее время показано, что при СПКЯ происходит увеличение скорости секреции кортизола, что, вероятно, показательно для дефекта превращения кортизона в кортизол, остается найти согласие по отношению ТГ-Ф + алло-ТГ-Ф:ТГ-Е. Результаты подобных исследований с применением одного нуклеотидного полиморфного маркера в генах *HSD11B1* и *H6PDH* в большей части отрицательные.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ

Синдромы недостаточности минералокортикоидов перечислены в табл. 25. Их можно разделить на врожденные и приобретенные. Минералокортикоидная недостаточность может возникать при некоторых формах врожденной гиперплазии надпочечников и вместе с другими причинами надпочечниковой недостаточности (например, болезни Аддисона и врожденной гипоплазии надпочечников).

Таблица 25. Причины минералокортикоидной недостаточности

- Болезнь Аддисона.
- Гипоплазия надпочечников.
- Врожденная гиперплазия надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы и 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы).
- Псевдогипоальдостеронизм I и II типа.
- Гипоренинемический гипоальдостеронизм.
- Дефекты биосинтеза альдостерона.
- Индуцированная лекарственными средствами

Первичные дефекты биосинтеза альдостерона — дефицит альдостеронсинтазы

До описания гена *CYP11B2* болезнь называли «дефицит кортикостерон метил оксидазы I типа (КМО I) и кортикостерон метил оксидазы II типа (КМО II)». [371]. Впоследствии было показано, что оба варианта вторичны по отношению к мутации альдостеронсинтазы, в настоящее время заболевание обозначают термином «дефицит I и II типа альдостеронсинтазы» [372]. Альдостеронсинтаза катализирует три последних этапа биосинтеза альдостерона: 11 β -гидроксилирование деосикортикостерона в кортикостерон, 18-гидроксилирование в 18-гидроксикортикостерон и 18-окисление в альдостерон. Пациенты с I типом дефицита альдостеронсинтазы имеют низкую или нормальную концентрацию 18-гидроксикортикостерона, но неопределяемую* концентрацию альдостерона (или тетрагидроальдостерона мочи), тогда как пациенты со II типом имеют высокую концентрацию 18-гидроксикортикостерона и субнормальную или даже нормальную концентрацию альдостерона. Это указывает на блокаду только конечного этапа 18-окисления с некоторой остаточной активностью альдостеронсинтазы. Объяснение для различий биохимического фенотипа неизвестно, особенно в настоящее время, когда одна и та же мутация альдостеронсинтазы описана при обоих вариантах. Возможно, что это может отражать полиморфные варианты остаточной и нормальной продукции геном *CYP11B1*, 11 β -гидроксилазы.

* Ниже чувствительности метода. (Примеч. ред.)

Оба варианта встречаются редко, наследуются по аутосомно-рецессивному типу [372]. Дефицит II типа наиболее часто обнаруживается среди евреев иранского происхождения. Болезнь обычно проявляется в неонатальном периоде как соль-теряющий криз с тяжелой дегидратацией, рвотой и недостаточным развитием. Обнаруживают гиперкалиемию, метаболический ацидоз, дегидратацию и гипонатриемию. Активность ренина плазмы повышена, а концентрация альдостерона плазмы низкая. На основании данных о концентрации 18-гидрокортикостерона плазмы и отношении 18-гидрокортикостерона плазмы к альдостерону и их метаболитов в моче проводят дифференциальную диагностику I и II типа заболевания. У большинства младенцев выраженность клинических проявлений уменьшается с возрастом, у детей более старшего возраста, подростков и взрослых описываемая патология стероидов может присутствовать в течение всей жизни без клинических проявлений. Минералокортикоиды (9 α -флудрокортизон) назначают в младенчестве и раннем детском возрасте, но это лечение может быть прекращено у большинства взрослых. Спонтанная «нормализация» роста может возникать у пациентов, не подвергающихся лечению. Редко первые проявления болезни возникают и у взрослых [373].

Гипоальдостеронизм после адреналэктомии

У пациентов с односторонними альдостеромами (синдром Конна) клубочковая зона противоположного надпочечника часто угнетена. Без полного устранения последствий хронического увеличения объема в предоперационном периоде у пациентов после адреналэктомии могут развиваться тяжелая гиперкалиемия и артериальная гипотензия длительностью от нескольких дней до нескольких недель после операции. Это состояние может усиливаться применением спиронолактона в предоперационном периоде. Этот препарат имеет длительный период полувыведения, его следует отменить за 2–3 дня до операции для минимизации риска минералокортикоидной недостаточности в послеоперационном периоде.

Дефекты в действии альдостерона: псевдогипоальдостеронизм

Псевдогипоальдостеронизм — редкое наследственное нарушение с потерей солей, впервые описанное Чиком и Перри в 1958 г. как дефектный ответ почечных канальцев на минералокортикоиды у младенцев. Болезнь проявляется у пациентов в неонатальном периоде дегидратацией, гипонатриемией, гипокалиемией, метаболическим ацидозом и задержкой развития, несмотря на нормальную функцию почек, в т.ч. клубочковую фильтрацию, и надпочечников [374]. Активность ренина и концентрация альдостерона в плазме существенно увеличены. Если у пациента не возникает ожидаемой ответной реакции на лечение минералокортикоидами, следует подозревать псевдогипоальдостеронизм как лежащее в основе состояния заболевание.

Псевдогипоальдостеронизм I типа можно разделить на два отдельных поражения, основываясь на уникальных физиологических и генетических характеристиках:

- почечную форму, наследуемую по аутосомно-доминантному типу;
- генерализованную аутосомно-рецессивную форму.

Первая форма обычно менее тяжелая, состояние пациента часто улучшается спонтанно в течение первых нескольких лет жизни, позволяя, таким образом, прекратить лечение. Напротив, генерализованная форма — полиорганное заболевание с минералокортикоидной резистентностью, наблюдаемой в почках, потовых и слюнных железах и в слизистой оболочке толстого кишечника. Состояние более тяжелое, спонтанного улучшения с возрастом не происходит.

В основе аутосомно-доминантной формы — инактивации мутаций минералокортикоидного рецептора [374, 375]. Инактивация же мутаций в α - и в меньшей степени в β - и γ -субъединицах эпителиального натриевого канала — причина развития генерализованной формы минералокортикоидной резистентности [376, 377] (противоположность синдрому Лиддла — см. следующую главу). Генерализованная потеря активности эпителиальных натриевых каналов приводит к потере солей почками, что наблюдается и при ренальной форме, но, кроме того, имеются рецидивирующие респираторные инфекции и респираторный дистресс-синдром новорожденных, холелитиаз и многоводие.

Пациенты с I типом псевдогипоальдостеронизма резистентны к минералокортикоидам, им назначают поддерживающее лечение натрия хлоридом (2–8 г/сут) и катионообменными смолами, чем достигается коррекция биохимического дисбаланса. Если у пациента возникают признаки тяжелой гипокалиемии, назначают перитонеальный диализ. В некоторых случаях выявляется гиперкальциурия, тогда рекомендуемый курс лечения включает индометацин или гидрохлоротиазид. Считают, что индометацин уменьшает скорость клубочковой фильтрации или угнетает эффект простагландина E_2 на почечные каналцы. Также показано, что препарат уменьшает полиурию, потерю натрия и гиперкальциурию. Гидрохлоротиазид применяют для снижения гиперкалиемии и устранения гиперкальциурии.

У пациентов с аутосомно-доминантной или почечной формой псевдогипоальдостеронизма I типа признаки и симптомы заболевания уменьшаются с возрастом, тем не менее для этих пациентов необходимо восполнение потери солей в течение первых 2–3 лет жизни. У пациентов с аутосомно-рецессивной или полиорганной формой псевдогипоальдостеронизма (тип I) часто возникает устойчивость к лечению натрия хлоридом или препаратами, снижающими концентрацию калия в сыворотке, что может даже приводить к смерти в младенческом возрасте от гиперкалиемии. Пациентам с полиорганной формой псевдогипоальдостеронизма (тип I) необходимы крайне высокие количества солей в диете (45 г натрия хлорида в день). Карбеноксолон, производное глицирретиновой кислоты из корня солодки, применяется, но с незначительным успехом, для уменьшения необходимого высокого потребления соли у пациентов. Карбеноксолон угнетает активность 11β -ГСД2 и позволяет неметаболизированному кортизолу связываться и активировать минералокортикоидные рецепторы таким же образом, как и альдостерон [378]. Препарат неэффективен у пациентов с полиорганной формой псевдогипоальдостеронизма (тип I).

Описаны два других варианта псевдогипоальдостеронизма — тип II и тип III.

- Псевдогипоальдостеронизм (тип II), или синдром Гордона. В настоящее время второе название считают неправильным. Пациенты с синдромом Гордона имеют отдельные признаки псевдогипоальдостеронизма (тип I) — гиперкалиемию и метаболический ацидоз, но у них имеется задержка соли с умеренной артериальной гипертензией и угнетением активности ренина плазмы, а не потеря соли. Состояние объясняется мутациями в семействе сериновых треонинкиназ, WNK1 и WNK4, что приводит к увеличению экспрессии этих белков с активацией тиазидчувствительного натриево-хлорного ко-переносчика в собирательных трубочках коркового и мозгового вещества [379]. Состояние представляет точную противоположность синдрому Гительмана, но не является истинной формой псевдогипоальдостеронизма.
- Псевдогипоальдостеронизм (тип III) — приобретенная форма, обычно транзиторная, минералокортикоидной резистентности, наблюдаемая у пациентов с заболеваниями почек, включая обструкцию и инфекцию, и у пациентов с избыточной потерей соли через кишечник или кожу. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — отличительный признак состояния. Причина неизвестна, предполагается усиление ТФР- β -опосредованной альдостероновой резистентности как основу заболевания.

Гипоренинемический гипоальдостеронизм

Ангиотензин II — ключевой стимулятор секреции альдостерона, повреждение или блокада ренин-ангиотензиновой системы может привести к минералокортикоидной недостаточности. Различные заболевания почек сопровождаются повреждением юкстагломерулярного аппарата и, таким образом, приводят к дефициту ренина. К ним относят: системную красную волчанку (СКВ), миелому, амилоид, СПИД, но наиболее часто (>75% случаев) — диабетическую нефропатию [380, 381]. Подобное состояние может развиваться и при применении НПВС.

Чаще всего заболевание отмечают у пожилых пациентов, характерные признаки — гиперкалиемия, ацидоз, поражение почек легкой или средней степени тяжести. Активность ренина плазмы и альдостерона низкая и не изменяется при уменьшении натрия, назначении фуросемида или при взятии крови у пациента в положении стоя. В отличие от надпочечниковой недостаточности при данном заболевании пациенты имеют нормальное или повышенное артериальное давление, у них отсутствует постуральная гипотензия. Могут возникать мышечная слабость и аритмии. Гиперкалиемию могут усугубить применение калийсберегающих диуретиков, дополнительное поступление калия в организм, инсулиновая недостаточность, β -адреноблокаторы и ингибиторы простагландинсинтазы, угнетающие высвобождение ренина.

Лечение первичной рениновой недостаточности заключается в назначении флудрокортизона вместе с ограничением калия в питании. Поскольку у пациентов нет потери соли, может возникать гипертензия на фоне приема флудрокортизона, поэтому дополнительно назначают петлевые диуретики, например фуросемид. Это будет увеличивать экскрецию кислот и уменьшать выраженность метаболического ацидоза.

АДЕНОМЫ, ИНЦИДЕНТАЛОМЫ И КАРЦИНОМЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Аденомы

Кортизолсекретирующие аденомы надпочечников уже детально обсуждались, а альдостеронсекретирующие аденомы (синдром Кона) обсуждаются в следующей главе.

Вирилизующие доброкачественные аденомы надпочечников встречаются редко, в литературе описано примерно 50 случаев, большинство из них у женщин. У мужчин заболевание возникает только в детстве: отмечают преждевременное половое созревание и ускоренный рост костей. У женщин большинство случаев проявляется до менопаузы выраженным гирсутизмом, огрубением голоса и аменореей. Клиторомегалию обнаруживают в 80% случаев. Концентрация тестостерона обычно значительно увеличена, а гонадотропинов — в норме. Концентрация свободного кортизола в моче также в норме. Опухоли различаются по размеру.

Лечение оперативное. После операции клинические признаки неизменно улучшаются, в т.ч. нормализуется менструальный цикл [382].

Инциденталомы

При исследовании данных аутиопсий определено, что распространенность аденом надпочечника более 1 см в диаметре составляет 1,5–7%. Неудивительно, что с появлением методов исследования с высокой разрешающей способностью (КТ, МРТ)

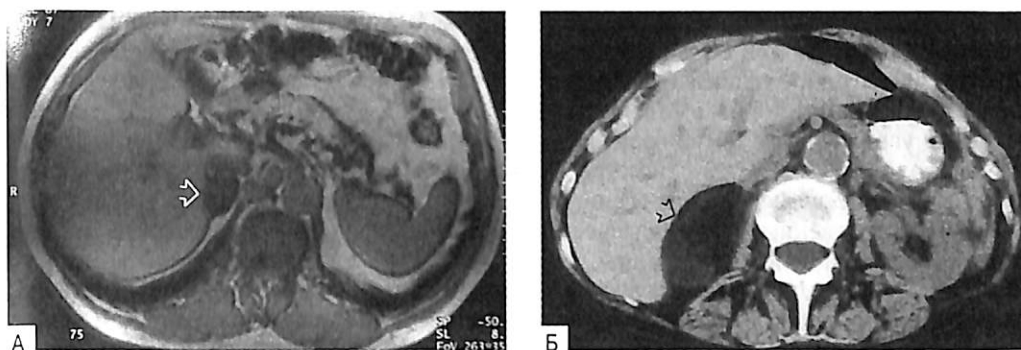


Рис. 38. А — Инциденталомы надпочечника, обнаруженная у женщины, подвергшейся обследованию по поводу боли в животе; Б — случайно обнаруженная миелолипома правого надпочечника.

случайно обнаруживаемые опухолевидные образования в надпочечниках стали клинической проблемой. Опухолевидные образования надпочечников отмечают у 4% пациентов с ненадпочечниковой патологией [383]. Инциденталомы редки у пациентов младше 30 лет, но их частота увеличивается с возрастом, частота появления у женщин и мужчин одинакова. Более чем в 85% случаев эти образования являются нефункционирующими, доброкачественными аденомами. Редко они представляют собой миелолипомы, гамартомы или гранулематозные инфильтраты надпочечников и приводят к появлению характерной картины на КТ/МРТ (рис. 38). Функционирующие опухоли (феохромоцитомы или опухоли, секретирующие кортизол, альдостерон или половые стероиды) и карциномы составляют оставшуюся часть образований. Кроме того, установлено, что некоторые «инциденталомы» могут вызывать аномальную секрецию гормонов без заметных клинических проявлений состояния избытка гормонов, наилучшим примером этого является «доклинический» синдром Кушинга, возникающий в 20% случаев [383, 384]. Это может объяснять, почему создается впечатление, что «инциденталомы» возникают более часто у пациентов с ожирением и сахарным диабетом [385]. Именно поэтому все пациенты со случайно обнаруженными опухолевидными образованиями надпочечников должны подвергаться соответствующим эндокринологическим скрининговым исследованиям [сбор суточной мочи на катехоламины, суточный свободный кортизол мочи (и/или измерение кортизола слюны в полночь) и ночной тест супрессии дексаметазоном]. Есть сообщения о низкой чувствительности измерения концентрации калия сыворотки при выявлении первичного альдостеронизма, поэтому принято измерять в крови активность ренина плазмы/альдостерона лежа. ДГЭАС следует измерять как маркер секреции андрогенов надпочечниками. Низкая концентрация может возникать у пациентов со сниженной концентрацией АКТГ из-за автономной секреции кортизола аденомой [386]. Важно, что ДГЭАС не измеряется во время пробы с супрессией дексаметазоном. Некоторые исследования также фиксируют высокую концентрацию 17-ОН-прогестерона после пробы со стимуляцией АКТГ, указывая на частичный дефект 21-гидроксилазы при некоторых опухолях.

Возможность злокачественного новообразования должна рассматриваться в каждом конкретном случае. У пациентов с диагностированной вненадпочечниковой первичной опухолью заболеваемость злокачественными новообразованиями заметно выше (например, до 20% пациентов с раком легких имеют метастазы в надпочечники, обнаруживаемые при КТ). У тех пациентов, у которых отсутствуют данные в отношении злокачественного новообразования, карциномы надпочечников редки: в одном исследовании только 26 из 630 инциденталом оказались карциномами надпочечников [383]. При истинных инциденталомых размер предсказывает злокачествен-

ность: маловероятно, что образования менее 5 см в диаметре будут злокачественными. Таким образом, при большинстве нефункционирующих образований менее 5 см требуется ежегодное проведение визуализирующего исследования. Инциденталомы более 5 см в диаметре также более вероятно доброкачественны, чем злокачественны, но ввиду увеличенного риска озлокачествления многие центры рекомендуют удаление опухолей больше 5 см в диаметре. Дополнительные характерные МРТ-признаки или скинтиграфическое исследование могут помочь в дифференциальной диагностике злокачественных и незлокачественных образований. Если злокачественное новообразование подозревается при визуализирующем исследовании или по клиническим признакам, то скорее следует рекомендовать открытую адреналэктомию, чем лапароскопическую. Биопсию под КТ-контролем применяют для дифференциальной диагностики надпочечниковой ткани от ненадпочечниковой в случае подозрения на метастазы, но не назначают для дифференциальной диагностики доброкачественных аденом от злокачественных образований надпочечников.

Карциномы

Первичная карцинома надпочечника встречается крайне редко, заболеваемость составляет 1 случай на 1 000 000 жителей в год. У женщин отмечают более часто, чем у мужчин (2,5:1); средний возраст начала заболевания — 40–50 лет, хотя у мужчин заболевание проявляется чаще в старшем возрасте. 80% опухолей функционально активны, наиболее часто секретируют только глюкокортикоиды (45%), глюкокортикоиды и андрогены (45%) или только андрогены (10%). Менее чем в 1% случаев секретируется альдостерон. Болезнь проявляется у пациентов признаками избытка гормонов (глюкокортикоидов и/или андрогенов), в 25% случаев отмечают боль в животе, потерю массы тела, анорексию и лихорадку. Опухолевидное образование в животе может быть обнаружено при пальпации. Современное лечение при часто агрессивных опухолях малоэффективно. Хирургическое вмешательство служит единственным путем к излечению для пациентов с опухолью, не вышедшей за пределы надпочечника, однако признаки метастатического распространения встречаются в 75% случаев. Лучевая терапия неэффективна, как и большинство режимов химиотерапии. Митотан в высоких дозах приносит кратковременную пользу, уменьшая рост опухоли в 25–30% случаев и устраняя избыточную секрецию гормонов в 75% случаев [262]. В целом прогноз плохой, 5-летняя выживаемость составляет менее 20%.

Этиология опухолей надпочечников

Лежащие в основе образования опухолей надпочечников причины неизвестны. Моноклональное происхождение опухоли указывает на развитие аденоматозного и карциноматозного поражения нормальной ткани, но молекулярные пути, включающие другие этапы, скрыты. Несколько факторов связаны со злокачественной трансформацией, включая гены, кодирующие p53, p57 циклинзависимые киназы, менин, ИФР-II, МС2-R и ингибин-α [387]. У мышей с утратой гена ингибина-α развиваются опухоли надпочечников по ондотропинзависимому пути [388].

БЛАГОДАРНОСТИ

Благодарность В. Арльту, М.С. Куперу, Н. Крону, Джей В. Томлинсону, В. Янгу за помощь с частями этой главы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eustachius B. *Tabulae Anatomicae* / Lancisius B. (ed.). — Amsterdam, 1774.
2. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules. — London: Highley, 1855.
3. Brown-Sequard C.E. *Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales* // Arch. Gen. Med. — 1856. — N 5. — P. 85–401.
4. Medvei V.C. *A History of Clinical Endocrinology*. — Pearl River, NY: Parthenon, 1993.
5. Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H. et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis // Mayo Clin. Proc. — 1949. — N 24. — P. 181–197.
6. Simpson S.A., Tait J.F. Recent progress in methods of isolation, chemistry, and physiology of aldosterone // Recent Prog. Horm. Res. — 1955. — N 11. — P. 183–210.
7. Li C.H., Simpson M.E., Evans H.M. Adrenocorticotrophic hormone // J. Biol. Chem. — 1943. — N 149. — P. 413–424.
8. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism) // Bull Johns Hopkins Hosp. — 1932. — N 50. — P. 137–195.
9. Vale W., Spiess J., Rivier C. et al. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphin // Science. — 1981. — N 213. — P. 1394–1397.
10. Conn J.W. Primary aldosteronism, a new clinical entity // J. Lab. Clin. Med. — 1955. — N 45. — P. 3–17.
11. Mesiano S., Jaffe R.B. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex // Endocr. Rev. — 1997. — N 18. — P. 378–404.
12. Jaffe R.B., Mesiano S., Smith R. et al. The regulation and role of fetal adrenal development in human pregnancy // Endocr. Res. — 1998. — N 24. — P. 919–926.
13. Okamoto M., Takemori H. Differentiation and zonation of the adrenal cortex // Curr Opin. Endocrinol. Diab. — 2000. — N 7. — P. 122–127.
14. Luo X., Ikeda Y., Parker K.L. A cell-specific nuclear factor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation // Cell. — 1994. — N 77. — P. 481–490.
15. International Union of Pure and Applied Chemistry : Definitive rules for the nomenclature of steroids // Pure Appl. Chem. — 1972. — N 31. — P. 285–322.
16. Gwynne J.T., Strauss J.F. III. The role of lipoprotein in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands // Endocr. Rev. — 1982. — N 3. — P. 299–329.
17. Faust J.R., Goldstein J.L., Brown M.S. Receptor-mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of its cholesterol for steroid synthesis in cultured mouse adrenal cells // J. Biol. Chem. — 1977. — N 252. — P. 4861–4871.
18. Goldstein J.L., Anderson R.G.W., Brown M.S. Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis // Nature. — 1979. — N 279. — P. 679–685.
19. Landschulz K.T., Pathak R.K., Rigotti A. et al. Regulation of scavenger receptor, class B, type I, a high density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat // J. Clin. Invest. — 1996. — N 98. — P. 984–995.
20. Stocco D.M., Clark B.J. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells // Endocr. Rev. — 1996. — N 17. — P. 221–244.
21. Amri H., Li H., Culty M. et al. The peripheral-type benzodiazepine receptor and adrenal steroidogenesis // Curr. Opin. Endocrinol. Diab. — 1999. — N 6. — P. 179–184.
22. Bernhardt R. The role of adrenodoxin in adrenal steroidogenesis // Curr. Opin. Endocrinol. Diab. — 2000. — N 7. — P. 109–115.
23. Miller W.L. Regulation of steroidogenesis by electron transfer // Endocrinology. — 2005. — N 146. — P. 2544–2550.
24. Arlt W., Walker E.A., Draper N. et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450-oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study // Lancet. — 2004. — N 363. — P. 2128–2135.
25. Onoda M., Hall P.F. Cytochrome b5 stimulates purified testicular microsomal cytochrome P450 (C21 side-chain cleavage) // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1982. — N 108. — P. 454–460.
26. Miller W.L. Molecular biology of steroid hormone synthesis // Endocr. Rev. — 1988. — N 9. — P. 295–318.

27. John M.E., John M.C., Ashley P. et al. Identification and characterization of cDNA clones specific for cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1984. — N 81. — P. 5628–5632.
28. Lorence M.C., Murray B.A., Trant J.M. et al. Human 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/D5–D4 isomerase from placenta: expression in nonsteroidogenic cells of a protein that catalyses the dehydrogenation/isomerization of C21 and C19 steroids // *Endocrinology.* — 1990. — N 126. — P. 2493–2498.
29. Bradshaw K.D., Waterman M.R., Couch R.T. et al. Characterization of complementary deoxyribonucleic acid for human adrenocortical 17α -hydroxylase: a probe for analysis of 17α -hydroxylase deficiency // *Mol. Endocrinol.* — 1987. — N 1. — P. 348–354.
30. White P.C., New M.I., Dupont B. Cloning and expression of cDNA encoding a bovine adrenal cytochrome P450 specific for steroid 21-hydroxylation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1984. — N 81. — P. 1986–1990.
31. Chua S.C., Szabo P., Vitek A. et al. Cloning of cDNA encoding steroid 11β -hydroxylase (P450c11) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1987. — N 84. — P. 7193–7197.
32. Mornet E., Dupont J., Vitek A. et al. Characterization of two genes encoding human steroid 11β -hydroxylase (P450(11) b) // *J. Biol. Chem.* — 1989. — N 264. — P. 20961–20967.
33. Curnow K.M., Tusie-Luna M.T., Pascoe L. et al. The product of the CYP11B2 gene is required for aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex // *Mol. Endocrinol.* — 1991. — N 5. — P. 1513–1522.
34. Strott C.A. Sulfonation and molecular action // *Endocr. Rev.* — 2002. — N 23. — P. 703–732.
35. Siiteri P.K., MacDonald P.C. The utilization of dehydroisoandrosterone sulphate for estrogen synthesis during human pregnancy // *Steroids.* — 1963. — N 2. — P. 713–730.
36. Lamolet B., Pulichino A.M., Lamonerie T. et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins // *Cell.* — 2001. — N 104. — P. 849–859.
37. Smith A.I., Funder J.W. Proopiomelanocortin processing in the pituitary, central nervous system, and peripheral tissues // *Endocr. Rev.* — 1988. — N 9. — P. 159–179.
38. Donald R.A. ACTH and related peptides // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1980. — N 12. — P. 491–524.
39. Bicknell A.B., Lomthaisong K., Woods R.J. et al. Characterization of a serine protease that cleaves pro-gamma-melanotropin at the adrenal to stimulate growth // *Cell.* — 2001. — N 105. — P. 903–912.
40. Suzuki I., Cone R.D., Im S. et al. Binding of melanotropic hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis // *Endocrinology.* — 1996. — N 137. — P. 1627–1633.
41. DeBold C.R., Nicholson W.E., Orth D.N. Immunoreactive proopiomelanocortin (POMC) peptides and POMC-like messenger ribonucleic acid are present in many rat nonpituitary tissues // *Endocrinology.* — 1988. — N 122. — P. 2648–2657.
42. de Keyzer Y., Lenne F., Massias J.F. et al. Pituitary-like proopiomelanocortin transcripts in human Leydig cell tumours // *J. Clin. Invest.* — 1990. — N 86. — P. 871–877.
43. Clark A.J., Lavender P.M., Coates P. et al. In vitro and in vivo analysis of the processing and fate of the peptide products of the short proopiomelanocortin mRNA // *Mol. Endocrinol.* — 1990. — N 4. — P. 1737–1743.
44. de Keyzer Y., Bertagna X., Luton J.P., Kahn A. Variable modes of proopiomelanocortin gene transcription in human tumors // *Mol. Endocrinol.* — 1989. — N 3. — P. 215–223.
45. Clark A.J.L., Lavender P.M., Besser G.M. et al. Pro-opiomelanocortin mRNA size heterogeneity in ACTH-dependent Cushing's syndrome // *J. Mol. Endocrinol.* — 1989. — N 2. — P. 3–9.
46. Picon A., Bertagna X., de Keyzer Y. Analysis of the human proopiomelanocortin gene promoter in a small cell lung carcinoma cell line reveals an unusual role for E2F transcription factors // *Oncogene.* — 1999. — N 18. — P. 22627–22633.
47. Newell-Price J., King P., Clark A.J. The CpG island promoter of the human proopiomelanocortin gene is methylated in nonexpressing normal tissue and tumors and represses expression // *Mol. Endocrinol.* — 2001. — N 15. — P. 338–348.
48. Zhou A., Bloomquist B.T., Mains R.E. The prohormone convertases PC1 and PC2 mediate distinct endoproteolytic cleavages in a strict temporal order during proopiomelanocortin biosynthetic processing // *J. Biol. Chem.* — 1993. — N 268(3). — P. 1763–1769.

49. Stewart P.M., Gibson S., Crosby S.R. et al. ACTH precursors characterize the ectopic ACTH syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1994. — N 40. — P. 199–204.
50. Oliver R.L., Davis J.R., White A. Characterisation of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome // *Pituitary*. — 2003. — N 6. — P. 119–126.
51. Coll A.P., Farooqi I.S., Challis B.G. et al. Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — N 89. — P. 2557–2562.
52. Lundblad J.R., Roberts J.L. Regulation of proopiomelanocortin gene expression in pituitary // *Endocr. Rev.* — 1988. — N 9. — P. 135–158.
53. Orth D.N. Corticotropin-releasing hormone in humans // *Endocr. Rev.* — 1992. — N 13. — P. 164–191.
54. Taylor A.L., Fishman L.M. Corticotropin-releasing hormone // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — N 319. — P. 213–222.
55. Antoni F.A. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor // *Endocr. Rev.* — 1986. — N 7. — P. 351–378.
56. Shibahara S., Morimoto Y., Furutani Y. et al. Isolation and sequence analysis of the human corticotropin-releasing factor precursor gene // *EMBO J.* — 1983. — N 2. — P. 775–779.
57. Furutani Y., Morimoto Y., Shibahara S. et al. Cloning and sequence analysis of cDNA for ovine corticotropin releasing factor precursor // *Nature*. — 1983. — N 301. — P. 537–540.
58. Chen R., Lewis K.A., Perrin M.H. et al. Expression cloning of a human corticotropin-releasing-factor receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — N 90. — P. 8967–8971.
59. Sasaki A., Sato S., Murakami O. et al. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone present in human plasma may be derived from both hypothalamic and extrahypothalamic sources // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1987. — N 65. — P. 176–182.
60. Campbell E.A., Linton E.A., Wolfe C.D. et al. Plasma corticotropin-releasing hormone concentrations during pregnancy and parturition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1987 — N 64. — P. 1054–1059.
61. Linton E.A., Wolfe C.D., Behan D.P. et al. A specific carrier substance for human corticotrophin releasing factor in late gestational maternal plasma which could mask the ACTH-releasing activity // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1988. — N 28. — P. 315–324.
62. Rivier C., Rivier J., Vale W. Inhibition of adrenocorticotropin hormone secretion in the rat by immunoneutralization of corticotropin-releasing factor // *Science*. — 1982. — N 218. — P. 377–379.
63. Hauger R.L., Aguilera G. Regulation of pituitary corticotropin releasing hormone (CRH) receptors by CRH: interaction with vasopressin // *Endocrinology*. — 1993. — N 133. — P. 1708–1714.
64. Watanabe T., Oki Y., Orth D.N. Kinetic actions and interactions of arginine vasopressin, angiotensin-II, and oxytocin on adrenocorticotropin secretion by rat anterior pituitary cells in the microperfusion system // *Endocrinology*. — 1989. — N 125. — P. 1921–1931.
65. Bateman A., Singh A., Kral T. et al. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Endocr. Rev.* — 1989. — N 10. — P. 92–112.
66. Chrousos G.P. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — N 332. — P. 1351–1362.
67. Ray D.W., Ren S.G., Melmed S. Leukemia inhibitory factor (LIF) stimulates proopiomelanocortin (POMC) gene expression in a corticotroph cell line. Role of STAT pathway // *J. Clin. Invest.* — 1996. — N 97. — P. 1852–1859.
68. Udelsman R., Norton J.A., Jelenich S.E. et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1987. — N 64. — P. 986–994.
69. Vaughan G.M., Becker R.A., Allen J.P. et al. Cortisol and corticotropin in burned patients // *J. Trauma*. — 1982. — N 22. — P. 263–272.
70. Fish H.R., Chernow B., O'Brian J.T. Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycemia: a review // *Metabolism*. — 1986. — N 35. — P. 763–780.
71. Luger A., Deuster P.A., Kyle S.B. et al. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise: physiologic adaptations to physical training // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — N 316. — P. 1309–1315.
72. Aguilera G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress // *Front. Neuroendocrinol.* — 1994. — N 15. — P. 321–350.
73. Weitzman E.D., Fukushima D.K., Nogueira C. et al. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1971. — N 33. — P. 14–22.

74. Veldhuis J.D., Iranmanesh A., Johnson M.L. et al. Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — N 71. — P. 52-463.
75. Horrocks P.M., Jones A.F., Ratcliffe W.A. et al. Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty four hours in normal males and females // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1990. — N 32. — P. 127-134.
76. Boivin D.B., Duffy J.F., Kronauer R.E. et al. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light // *Nature*. — 1996. — N 79. — P. 540-542.
77. Czeisler C.A., Dumont M., Duffy J.F. et al. Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker // *Lancet*. — 1992. — N 340. — P. 933-936.
78. Desir D., Van Cauter E., Fang V.S. et al. Effects of «jet lag» on hormonal patterns: I. Procedures, variations in total plasma proteins, and disruption of adrenocorticotropin-cortisol periodicity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1981. — N 52. — P. 628-641.
79. Davis L.G., Arentzen R., Reid J.M. et al. Glucocorticoid sensitivity of vasopressin mRNA levels in the paraventricular nucleus of the rat // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 1986. — N 83. — P. 1145-1149.
80. Keller-Wood M.E., Dallman M.F. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion // *Endocr. Rev.* — 1984. — N 5. — P. 1-24.
81. Lamberts S.W.J., Koper J.W., Biemond P. et al. Cortisol receptor resistance: the variability of its clinical presentation and response to treatment // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 1992. — N 74. — P. 313-321.
82. Cole T.J., Blendy J.A., Monaghan A.P. et al. Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation // *Genes. Dev.* — 1995. — N 9. — P. 1608-1621.
83. Mountjoy K.G., Robbins L.S., Mortrud M.T. et al. The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors // *Science*. — 1992. — N 257. — P. 1248-1251.
84. Cooke B.A. Signal transduction involving cyclic ANP-dependent and cyclic AMP-independent mechanisms in the control of steroidogenesis // *Mol. Cell Endocrinol.* — 1999. — N 151. — P. 25-35.
85. Enyeart J.J., Mlinar B., Enyeart J.A. T-type Ca²⁺ channels are required for adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by bovine adrenal zona fasciculata cells // *Mol. Endocrinol.* — 1993. — N 7. — P. 1031-1040.
86. Ehrhart-Bornstein M., Hinson J.P., Bornstein S.R. et al. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis // *Endocr. Rev.* — 1998. — N 19. — P. 101-143.
87. Munari-Silem Y., Lebrethon M.C., Morand I. et al. Gap junction-mediated cell-to-cell communication in bovine and human adrenal cells: a process whereby cells increase their responsiveness to physiological corticotropin concentrations // *J. Clin. Invest.* — 1995. — N 95. — P. 1429-1439.
88. Simpson E.R., Waterman M.R. Regulation of the synthesis of steroidogenic enzymes in adrenal cortical cells by ACTH // *Annu Rev. Physiol.* — 1988. — N 50. — P. 427-440.
89. Waterman M.R., Biscoff L.J. Cytochromes P450 12: diversity of ACTH (cAMP)-dependent transcription of bovine steroid hydroxylase genes // *FASEB. J.* — 1997. — N 11. — P. 419-427.
90. Rainey W.E. Adrenal zonation: clues from 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase // *Mol. Cell Endocrinol.* — 1999. — N 151. — P. 151-160.
91. Longcope C. Adrenal and gonadal secretion in normal females // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — N 15. — P. 213-228.
92. Labrie F., Belanger A., Simard J. et al. DHEA and peripheral androgen and oestrogen formation: intracrinology // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1995. — N 774. — P. 16-28.
93. Hammer F., Subtil S., Lux P. et al. No evidence for hepatic conversion of dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate to DHEA: in vivo and in vitro studies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — N 90. — P. 3600-3605.
94. McKenna T.J., Fearon U., Clarke D. et al. A critical review of the origin and control of adrenal androgens // *Balliere Clin. Obstet Gynaecol.* — 1997. — N 1. — P. 229-248.
95. Weinberger C., Hollenberg S.M., Rosenfeld M.G. et al. Domain structure of the human glucocorticoid receptor and its relationship to the v-erb-A oncogene product // *Nature*. — 1985. — N 318. — P. 670-672.
96. Arriza J.L., Weinberger C., Cerelli G. et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor // *Science*. — 1987. — N 237. — P. 268-275.

97. Gustafsson J.-A.D., Carlstedt-Duke J., Poellinger L. et al. Biochemistry, molecular biology, and physiology of the glucocorticoid receptor // *Endocr. Rev.* – 1987. – N 70. – P. 185–234.
98. Zhou J., Cidlowski J.A. The human glucocorticoid receptor: one gene, multiple proteins and diverse responses // *Steroids.* – 2005. – N 5–7. – P. 407–417.
99. Pascual-Le Tallec L., Lombes M. The mineralocorticoid receptor: a journey exploring its diversity and specificity of action // *Mol. Endocrinol.* – 2005. – N 9. – P. 2211–2221.
100. Pratt W.B. The role of heat shock protein in regulating the function, folding and trafficking of the glucocorticoid receptor // *J. Biol. Chem.* – 1993. – N 268. – P. 21455–21458.
101. Beato M., Sanchez-Pacheco A. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex // *Endocr. Rev.* – 1996. – N 17. – P. 587–609.
102. Bamberger C.M., Schulte H.M., Chrousos G.P. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids // *Endocr. Rev.* – 1996. – N 17. – P. 245–261.
103. McKenna N.J., Lanz R.B., O'Malley B.W. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology // *Endocr. Rev.* – 1999. – N 20. – P. 321–344.
104. Schule R., Rangarajan P., Kliewer S. et al. Functional antagonism between oncoprotein c-Jun and the glucocorticoid receptor // *Cell.* – 1990. – N 62. – P. 217–226.
105. McKay L.I., Cidlowski J.A. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor- κ B and steroid receptor-signalling pathways // *Endocr. Rev.* – 1999. – N 20. – P. 435–459.
106. Funder J.W. Aldosterone action // *Annu Rev. Physiol.* – 1993. – N 55. – P. 115–130.
107. Rossier B.C., Alpern R.J. Cell and molecular biology of epithelial transport // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 1999. – N 8. – P. 9–580.
108. Verrey F., Kraehenbuhl J.P., Rossier B.C. Aldosterone induces a rapid increase in the rate of Na, K-ATPase gene transcription in cultured kidney cells // *Mol. Endocrinol.* – 1989. – N 3. – P. 1369–1376.
109. Chen S.Y., Bhargava A., Mastroberardino L. et al. Epithelial sodium channel regulated by aldosterone-induced protein sgk // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – N 93. – P. 6025–6030.
110. Edwards C.R.W., Stewart P.M., Burt D. et al. Localisation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase – tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor // *Lancet.* – 1988. – ii. – P. 836–841.
111. Funder J.W., Pearce P.T., Smith R. et al. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated // *Science.* – 1988. – N 242. – P. 583–585.
112. Funder J.W. New biology of aldosterone, and experimental studies of the selective aldosterone blocker eplerenone // *Am. Heart J.* – 2002. – N 144. – P. 8–11.
113. Iwasaki Y., Aoki Y., Katahira M. et al. Non-genomic mechanisms of glucocorticoid inhibition of adrenocorticotropin secretion: possible involvement of GTP-binding protein // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1997. – N 235. – P. 295–299.
114. Funder J.W. The nongenomic actions of aldosterone // *Endocr. Rev.* – 2005. – N 3. – P. 313–321.
115. Hammond G.L. Molecular properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding proteins // *Endocr. Rev.* – 1990. – N 11. – P. 65–79.
116. Roitman A., Bruchis S., Bauman B. et al. Total deficiency of corticosteroid binding globulin // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1984. – N 21. – P. 541–548.
117. Smith C.L., Power S.G., Hammond G.L. A Leu-His substitution at residue 93 in human corticosteroid binding globulin results in reduced affinity for cortisol // *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* – 1992. – N 42. – P. 671–676.
118. Fukushima D.K., Bradlow H.L., Hellman L. et al. Metabolic transformation of hydrocortisone 14C in man // *J. Biol. Chem.* – 1960. – N 235. – P. 2246–2252.
119. White P.C., Mune T., Agarwal A.K. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess // *Endocr. Rev.* – 1997. – N 18. – P. 135–136.
120. Tomlinson J.W., Walker E.A., Bujalska I.J. et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response // *Endocr. Rev.* – 2004. – N 25. – P. 831–866.
121. Quinkler M., Stewart P.M. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – N 88. – P. 2384–2392.
122. Moore J.S., Monson J.P., Kaltsas G. et al. Modulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by growth hormone and insulin-like growth factor: in vivo and in vitro studies // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 1999. – N 84. – P. 4172–4177.

123. Voccia E., Saenger P., Peterson R.E. et al. 6β -hydroxycortisol excretion in hypercortisolemic states // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — N 48. — P. 467–471.
124. Yamada S., Iwai K. Induction of hepatic cortisol-6-hydroxylase by rifampicin // *Lancet.* — 1976. — N 2. — P. 366–367.
125. Whitworth J.A., Stewart P.M., Burt D. et al. The kidney is the major site of cortisone production in man // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1989. — N 31. — P. 355–361.
126. Kyriazopoulou V., Parparousi O., Vagenakis A.G. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1984. — N 59. — P. 1204–1206.
127. Morris D.J., Brem A.S. Metabolic derivatives of aldosterone // *Am. J. Physiol.* — 1987. — N 252. — P. 365–373.
128. Edwards C., Hayman A. Enzyme protection of the mineralocorticoid receptor: evidence in favour of the hemiacetal structure of aldosterone // Bonvalet J.P., Farman N., Lombes M. et al. (eds). *Aldosterone Fundamental Aspects.* — London: Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd. — 1991. — N 215. — P. 67–76.
129. Stalmans W., Laloux M. Glucocorticoids and hepatic glycogen metabolism // Baxter J.D., Rousseau G.G. (ed). *Glucocorticoid Hormone Action.* — New York: Springer-Verlag, 1979. — P. 518–533.
130. Watts L.M., Manchem V.P., Leedom T.A. et al. Reduction of hepatic and adipose tissue glucocorticoid receptor expression with antisense oligonucleotides improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic rodents without causing systemic glucocorticoid antagonism // *Diabetes.* — 2005. — N 54. — P. 1846–1853.
131. Chakravarty K., Cassuto H., Reshef L. et al. Factors that control the tissue-specific transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase-C // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* — 2005. — N 40. — P. 129–154.
132. Olefsky J.M. Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose transport, and glucose oxidation of isolated rat adipocytes // *J. Clin. Invest.* — 1975. — N 56. — P. 1499–1508.
133. Hauner H., Entenmann G., Wabitsch M. et al. Promoting effects of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium // *J. Clin. Invest.* — 1989. — N 84. — P. 1663–1670.
134. Rebuffe-Scrive M., Krotkiewski M., Elfverson J. et al. Muscle and adipose morphology and metabolism in Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 1988. — N 67. — P. 1122–1128.
135. Bronnegard M., Arner P., Hellstrom L. et al. Glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid in different regions of human adipose tissue // *Endocrinology.* — 1990. — N 127. — P. 1689–1696.
136. Bujalska I.J., Kumar S., Stewart P.M. Does central obesity reflect «Cushing's disease of the omentum?» // *Lancet.* — 1997. — N 349. — P. 1210–1213.
137. Leibovich S.J., Ross R. The role of the macrophage in wound repair: a study with hydrocortisone and antimacrophage serum // *Am. J. Pathol.* — 1975. — N 78. — P. 71–100.
138. Canalis E. Clinical review 83: mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — N 81. — P. 3441–3447.
139. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L. et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom // *Q. J. Med.* — 2000. — N 93. — P. 105–111.
140. Williams P.L., Corbett M. A vascular necrosis of bone complicating corticosteroid replacement therapy // *Ann. Rheum. Dis.* — 1983. — N 42(3). — P. 276–279.
141. Weinstein R.S., Nicholas R.W., Manolagas S.C. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — N 85(8). — P. 2907–2912.
142. Leonard M.B., Feldman H.I., Shults J. et al. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — N 351. — P. 868–875.
143. Fraser R., Davies D.L., Connell J.M.C. Hormones and hypertension // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1989. — N 31. — P. 701–746.
144. Saruta T., Suzuki H., Handa M. et al. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — N 62. — P. 275–279.
145. Marver D. Evidence of corticosteroid action along the nephron // *Am. J. Physiol.* — 1984. — N 246. — P. 111–123.
146. Raff H. Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion // *Am. J. Physiol.* — 1987. — N 252. — P. 635–644.

147. Peers S.H., Flowers R.J. The role of lipocortin in corticosteroid actions // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1990. — N 141. — P. 18–21.
148. McEwen B.S., deKloet E.R., Rostene W. Adrenal steroid receptors and action in the central nervous system // *Physiol. Rev.* — 1986. — N 66. — P. 1121–1188.
149. Salpolsky R.M., Krey L.C., McEwen B.S. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging // *J. Neurosci.* — 1985. — N 5. — P. 1222–1227.
150. Lupien S.J., de Leon M., de Santi S. et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits // *Nat. Neurosci.* — 1998. — N 1. — P. 69–73.
151. Sandeep T.C., Yau J.L., MacLulich A.M. et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — N 101. — P. 6329–6330.
152. Hajszan T., MacLusky N.J., Leranth C. Dehydroepiandrosterone increases hippocampal spine synapse density in ovariectomized female rats // *Endocrinology.* — 2004. — N 145. — P. 1039–1041.
153. Yau J.L., Rasumuson S., Andrew R. et al. Dehydroepiandrosterone 7-hydroxylase CYP7B: predominant expression in primate hippocampus and reduced expression in Alzheimer's disease // *Neuroscience.* — 2003. — N 121. — P. 307–314.
154. Clark A.F. Steroids, ocular hypertension, and glaucoma // *J. Glaucoma.* — 1995. — P. 354–369.
155. Messer J., Reitman D., Sacks H.S. et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — N 309. — P. 21–24.
156. Strickland A.L., Underwood L.E., Voyna S.J. Growth retardation in Cushing's syndrome // *Am. J. Dis. Child.* — 1972. — N 123. — P. 207–213.
157. Ballard P.L., Ertsey R., Gonzales L.W. et al. Transcriptional regulation of human pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C by glucocorticoids // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 1996. — N 14. — P. 599–607.
158. Dluhy R.G., Newmark S.R., Lauler D.P. et al. Pharmacology and chemistry of adrenal glucocorticoids // Azarnoff D.L. (ed.). *Steroid Therapy.* — Philadelphia: WB Saunders, 1975. — P. 1–14.
159. Meikle A.W., Weed J.A., Tyler F.H. Kinetics and interconversion of prednisolone and prednisone studied with new radioimmunoassays // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1975. — N 41. — P. 717–721.
160. Axelrod L. Glucocorticoid therapy // *Medicine (Baltimore).* — 1976. — N 55. — P. 39–65.
161. Schacke H., Schottelius A., Docke W.D. et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — N 101. — P. 227–232.
162. Loprinzi C.L., Jensen M.D., Jiang N.-S. et al. Effect of megestrol acetate on the human pituitary-adrenal axis // *Mayo Clin. Pro.* — 1992. — N 67. — P. 1160–1162.
163. Christy N.P. Corticosteroid withdrawal // Bardin C.W. (ed.). *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism.* — 3rd ed. — New York: BC Decker, 1988. — P. 113–120.
164. Kane K., Emery P., Sheppard M.C. et al. The insulin tolerance test versus the short synacthen test in assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients on long-term glucocorticoid therapy // *J. Med.* — 1995. — N 88. — P. 263–267.
165. Dixon R.B., Christy N.P. On the various forms of the corticosteroid withdrawal syndrome // *Am. J. Med.* — 1980. — N 68. — P. 224–230.
166. Hopkins R.L., Leinung M.C. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2005. — N 34. — P. 371–384.
167. Walters W., Wilder R.M., Kepler E.J. The suprarenal cortical syndrome with presentation of ten cases // *Ann. Surg.* — 1934. — N 100. — P. 670–688.
168. Meador C.K., Liddle G.W., Island D.P. et al. Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from «nonendocrine» tissue // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1962. — N 22. — P. 693–703.
169. Ross E.J., Linch D.C. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis // *Lancet.* — 1982. — N 2. — P. 646–649.
170. Wajchenberg B.L., Bosco A., Marone M.M. et al. Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — N 80. — P. 2791–2794.
171. Luton P.J., Thiebolt P., Valcke J.C. et al. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1977. — N 45. — P. 488–495.

172. Lado Abeal J., Rodriguez Arnao J., Newell Price J.D. et al. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – N 83. – P. 3083–3088.
173. Jeffcoate W.J., Silverstone J.T., Edwards C.R.W. et al. Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: response to lowering of plasma cortisol // *Q. J. Med.* – 1979. – N 48. – P. 465–472.
174. Dorn L.D., Burgess E.S., Dubbert B. et al. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: «atypical» or melancholic features // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1995. – N 43. – P. 433–442.
175. Friess E., Wiedemann K., Steiger A. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man // *Adv. Neuroimmunol.* – 1995. – N 5. – P. 111–125.
176. Ferguson J.K., Donald R.A., Weston T.S. et al. Skin thickness in patients with acromegaly and Cushing's syndrome and response to treatment // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1983. – N 18. – P. 347–353.
177. Pleasure D.E., Engel W.K. Atrophy of skeletal muscle in patients with Cushing's syndrome // *Arch. Neurol.* – 1970. – N 22. – P. 118–125.
178. Plotz C.M., Knowlton A.I., Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome // *Am. J. Med.* – 1952. – N 13. – P. 597–614.
179. Etxabe J., Vazquez J.A. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach // *Clin. Endocrinol.* – 1994. – N 40. – P. 479–484.
180. Colao A., Pivonello R., Spiezia S. et al. Persistence of increased cardiovascular risk factors in patients with Cushing's disease after five years of successful cure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – N 84. – P. 2664–2672.
181. Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – N 141. – P. 764–770.
182. Dale D.C., Petersdorf R.G. Corticosteroids and infectious diseases // *Med. Clin. North Am.* – 1973. – N 57. – P. 1277–1287.
183. Graham B.S., Tucker Jr. W.S. Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome // *Ann. Intern. Med.* – 1984. – N 101. – P. 334–338.
184. Hill A.T., Stewart P.M., Hughes E.A. et al. Cushing's disease and tuberculosis // *Respir. Med.* – 1998. – N 92. – P. 604–605.
185. Taskinen M.R., Nikkila E.A., Pelkonen R. et al. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – N 57. – P. 619–626.
186. Stewart P.M., Walker B.R., Holder G. et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic ACTH syndrome // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 1995. – N 80. – P. 3617–3620.
187. Benker G., Raida M., Olbricht T. et al. TSH secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goiter and the «sick euthyroid syndrome» // *Clin. Endocrinol.* – 1990. – N 33. – P. 777–786.
188. Saketos M., Sharma N., Santoro N.F. Suppression of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in normal women by glucocorticoids // *Biol. Reprod.* – 1993. – N 49. – P. 1270–1276.
189. Sayegh F., Weigelin E. Intraocular pressure in Cushing's syndrome // *Ophthalmic. Res.* – 1975. – N 7. – P. 390–394.
190. Kelly W. Exophthalmos in Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1996. – N 45. – P. 167–170.
191. Bouzas E.A., Mastorakos G., Friedman G. et al. Posterior subcapsular cataract in endogenous Cushing syndrome: an uncommon manifestation // *Invest. Ophth. Vis. Sci.* – 1993. – N 34. – P. 3497–3500.
192. Biller B.M.K. Pathogenesis of pituitary Cushing's syndrome: pituitary versus hypothalamic // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1994. – N 23. – P. 547–554.
193. Gicquel C., Le Bouc Y., Luton J.-P. et al. Monoclonality of corticotroph macroadenomas in Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – N 75. – P. 472–475.
194. Biller B.M.K., Alexander J.M., Zervas N.T. et al. Clonal origins of adrenocorticotropin-secreting pituitary tissue in Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – N 75. – P. 1303–1309.
195. Woo Y.S., Isidori A.M., Wat W.Z. et al. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – N 90. – P. 4963–4969.

196. Liddle G.W. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1960. — 20. — P. 1539-1560.
197. Stewart P.M., Penn R., Gibson R. et al. Hypothalamic abnormalities in patients with pituitary-dependent Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1992. — N 36. — P. 453-458.
198. Jex R.K., van Heerden J.A., Carpenter P.C. et al. Ectopic ACTH syndrome, diagnostic and therapeutic aspects // *Am. J. Surg.* — 1985. — N 149. — P. 276-282.
199. Howlett T.A., Drury P.L., Perry L. et al. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1986. — N 24. — P. 699-713.
200. Findling J.W., Tyrrell J.B. Occult ectopic secretion of corticotropin // *Arch. Intern. Med.* — 1986. — N 146. — P. 929-933.
201. Ilias I., Torpy D.J., Pacak K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — N 90. — P. 4955-4962.
202. Wajchenberg B.L., Mendonca B., Liberman B. Ectopic ACTH syndrome // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 1995. — N 53. — P. 139-151.
203. Limper A.H., Carpenter P.C., Scheithauer B. et al. The Cushing syndrome induced by bronchial carcinoid tumours // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — N 117. — P. 209-214.
204. Odell W.D. Ectopic ACTH secretion: a misnomer // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1991. — N 20. — P. 371-379.
205. Dichek H.L., Nieman L.K., Oldfield E.H. et al. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin dependent Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — N 78. — P. 418-422.
206. Ray D.W., Littlewood A.C., Clark A.J.L. et al. Human small cell lung cancer cell lines expressing the proopiomelanocortin gene have aberrant glucocorticoid receptor function // *J. Clin. Invest.* — 1994. — N 93. — P. 1625-1630.
207. Carey R.M., Varma S.K., Drake Jr. C.R. et al. Ectopic secretion of corticotropin-releasing factor as a cause of Cushing's syndrome: a clinical, morphologic, and biochemical study // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — N 311. — P. 13-20.
208. Mhller O.A., Von Werder K. Ectopic production of ACTH and corticotropin-releasing hormone (CRH) // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 1992. — N 43. — P. 403-408.
209. Preeyasombat C., Sirikulchayanonta V., Mahachokekertwattana P. et al. Cushing's syndrome caused by Ewing's sarcoma secreting corticotropin releasing factor-like peptide // *Am. J. Dis. Child.* — 1992. — N 146. — P. 1103-1105.
210. Aron D.C., Findling J.W., Fitzgerald P.A. et al. Pituitary ACTH dependency of nodular adrenal hyperplasia in Cushing's syndrome: report of two cases and review of the literature // *Am. J. Med.* — 1981. — N 71. — P. 302-306.
211. Doppman J.L., Nieman L.K., Travis W.D. et al. CT and MR imaging of massive macronodular adrenocortical disease: a rare cause of autonomous primary adrenal hypercortisolism // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1991. — N 15. — P. 773-779.
212. Samuels M.H., Loriaux D.L. Cushing's syndrome and the nodular adrenal gland // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1994. — N 23. — P. 555-569.
213. Sturrock N.D., Morgan L., Jeffcoate W.J. Autonomous nodular hyperplasia of the adrenal cortex: tertiary hypercortisolism? // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1995. — N 43. — P. 753-758.
214. Hermus A.R., Pieters G.F., Smals A.G. et al. Transition from pituitary-dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — N 318. — P. 966-970.
215. Luton J.-P., Cerdas S., Billaud L. et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — N 322. — P. 1195-1201.
216. Kasperlik-Zaluska A.A., Migdalska B.M., Zgliczynski S. et al. Adrenocortical carcinoma: a clinical study and treatment results of 52 patients // *Cancer.* — 1995. — N 75. — P. 2587-2591.
217. Young Jr W.F., Carney J.A., Musa B.U. et al. Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: reinvestigation 50 years later // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — N 321. — P. 1659-1664.
218. Stratakis C.A., Kirschner L.S., Carney J.A. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — N 86. — P. 4041-4046.

219. Kirschner L.S., Carney J.A., Pack S.D. et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex // *Nat. Genet.* – 2000. – N 26. – P. 89–92.
220. Kirk J.M., Brain C.E., Carson D.J. et al. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome // *J. Pediatr.* – 1999. – N 134. – P. 789–792.
221. Malchoff C.D., MacGillivray D., Malchoff D.M. Adrenocorticotrophic hormone-independent adrenal hyperplasia // *Endocrinologist.* – 1996. – N 6. – P. 79–85.
222. Christopoulos S., Bourdeau I., Lacroix A. Aberrant expression of hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome // *Pituitary.* – 2004. – N 7. – P. 225–235.
223. Atkinson A.B., Kennedy A.L., Carson D.J. et al. Five cases of cyclical Cushing's syndrome // *Br. Med. J.* – 1985. – N 291. – P. 1453–1457.
224. Mantero F., Scaroni C.M., Albiger N.M. Cycle Cushing's syndrome: an overview // *Pituitary.* – 2004. – N 7. – P. 203–207.
225. Leinung M.C., Zimmerman D. Cushing's disease in children // *Endocr. Metab. Clin. North Am.* – 1994. – N 23. – P. 629–639.
226. Lindsay J.R., Jonklaas J., Oldfield E.H. et al. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – N 90. – P. 3077–3083.
227. Wallace C., Toth E.L., Lewanczuk R.Z. et al. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in multiple pregnancies // *J. Clin. Endo. Metab.* – 1996. – N 81. – P. 15–21.
228. Kirkman S., Nelson D.H. Alcohol-induced pseudo-Cushing's disease: a study of prevalence with review of the literature // *Metabolism.* – 1988. – N 37. – P. 390–394.
229. Stewart P.M., Burra P., Shackleton C.H.L. et al. 11-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency and glucocorticoid status in patients with alcoholic and non-alcoholic chronic liver disease // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1993. – 76. – P. 748–751.
230. Newell-Price J., Trainer P., Besser M. et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states // *Endocr. Rev.* – 1998. – N 19. – P. 647–672.
231. Glass A.R., Burman K.D., Dahms W.T. et al. Endocrine function in human obesity // *Metabolism.* – 1981. – N 30. – P. 89–104.
232. Stewart P.M., Boulton A., Kumar S. et al. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-cortisol conversion in subjects with central obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – N 84. – P. 1022–1027.
233. Arnaldi G., Angeli A., Atkinson A.B. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – N 88. – P. 5593–5602.
234. Findling J.W., Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2005. – N 34. – P. 385–402.
235. Newell-Price J., Trainer P., Perry L. et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1995. – N 43. – P. 545–550.
236. Hamrahian A.H., Oseni T.S., Arafah B.M. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – N 350. – P. 1629–1638.
237. Raff H., Raff J.L., Findling J.W. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – N 83. – P. 2681–2686.
238. Yaneva M., Mosnier-Pudar H., Dugue M. et al. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – N 89. – P. 3345–3351.
239. Invitti C., Giraldi F.P., Martin M. et al. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – N 84. – P. 440–448.
240. Corcuff J.B., Tabarin A., Rashedi M. et al. Overnight urinary free cortisol determination: a screening test for the diagnosis of Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1998. – N 48(4). – P. 503–508.
241. Cronin C., Igoe D., Duffy M.J. et al. The overnight dexamethasone test is a worthwhile screening procedure // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1990. – N 33. – P. 27–33.
242. Isidori A.M., Kaltas G.A., Mohammed S. et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – N 88. – P. 5299–5306.

243. Meikle A.W. Dexamethasone suppression tests: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1982. — N 16. — P. 401–408.
244. Yanovski J.A., Cutler Jr. G.B., Chrousos G.P. et al. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration: a new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states // *JAMA*. — 1993. — N 269. — P. 2232–2238.
245. Findling J.W. Clinical application of a new immunoradiometric assay for ACTH // *Endocrinologist*. — 1992. — N 2. — P. 360–365.
246. Tyrrell J.B., Findling J.W., Aron D.C. et al. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1986. — N 104. — P. 180–186.
247. Biemond P., de Jong F.H., Lamberts S.W.J. Continuous dexamethasone infusion for seven hours in patients with the Cushing syndrome: a superior differential diagnostic test // *Ann. Intern. Med.* — 1990. — N 112. — P. 738–742.
248. Findling J.W., Doppman J.L. Biochemical and radiological diagnosis of Cushing's syndrome // *Endocr. Metab. Clin. North Am.* — 1994. — N 23. — P. 511–537.
249. Avgerinos P.C., Yanovski J.A., Oldfield E.H. et al. The metyrapone and dexamethasone suppression tests for the differential diagnosis of the adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome: a comparison // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — N 121. — P. 318–327.
250. Trainer P.J., Faria M., Newell-Price J. et al. A comparison of the effects of human and ovine corticotropin-releasing hormone on the pituitary-adrenal axis // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 1995. — N 80. — P. 412–417.
251. Chrousos G.P., Schulte H.M., Oldfield E.H. et al. The corticotropin-releasing factor stimulation test: an aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1984. — N 310. — P. 622–626.
252. Nieman L.K., Oldfield E.H., Wesley R. et al. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — N 77. — P. 1308–1312.
253. Lindsay J.R., Nieman L.K. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2005. — N 34. — P. 403–421.
254. Oldfield E.H., Doppman J.L., Nieman L.K. et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — N 325. — P. 897–905.
255. Kaltsas G.A., Giannulis M.G., Newell Price J.D. et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 1999. — N 84. — P. 487–492.
256. Hall W.A., Luciano M.G., Doppman J.L. et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — N 120. — P. 817–820.
257. Korobkin M., Francis I.R. Adrenal imaging // *Semin. Ultrasound. CT MR.* — 1995. — N 16. — P. 317–330.
258. Miles J.M., Wahner H.W., Carpenter P.C. et al. Adrenal scintiscanning with NP-59, a new radioiodinated cholesterol agent // *Mayo Clin. Proc.* — 1979. — N 54. — P. 321–327.
259. de Herder W.W., Krenning E.P., Malchoff C.D. et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its value in tumor localization in patients with Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin or corticotropin-releasing hormone secretion // *Am. J. Med.* — 1994. — N 96. — P. 305–312.
260. Valimaki M., Pelkonen R., Porkka L. et al. Long-term results of adrenal surgery in patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1984. — N 20. — P. 229–236.
261. Young Jr. W.F., Thompson G.B. Laparoscopic adrenalectomy for patients who have Cushing's syndrome // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2005. — N 34. — P. 489–499.
262. Allolio B., Hahner S., Weismann D. et al. Management of adrenocortical carcinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2004. — N 60. — P. 273–287.
263. Assie G., Bahurel H., Coste J. et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — N 92(1). — P. 172–179.

264. Jenkins P.J., Trainer P.J., Plowman P.N. et al. The long term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – N 80. – P. 165–171.
265. Burch W. A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease // *N. Engl. J. Med.* – 1983. – N 308. – P. 103–104.
266. Utz A.L., Swearingen B., Biller B.M. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2005. – N 34. – P. 459–478.
267. Trainer P.J., Lawrie H.S., Verhelst J. et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1993. – N 38. – P. 73–78.
268. McCance D.R., Besser M., Atkinson A.B. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease // *Clin. Endocrinol.* – 1996. – N 44. – P. 1–6.
269. Leinung M.C., Kane L.A., Scheithauer B.W. et al. Long term follow-up of transsphenoidal surgery for the treatment of Cushing's disease in childhood // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – N 80. – P. 2475–2479.
270. Joshi S.M., Hewitt R.J., Storr H.L. et al. Cushing's disease in children and adolescents: 20 years of experience in a single neurosurgical center // *Neurosurgery.* – 2005. – N 57. – P. 281–285.
271. Storr H.L., Plowman P.N., Carroll P.V. et al. Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in paediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – N 88. – P. 34–37.
272. Verhelst J.A., Trainer P.J., Howlett T.A. et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1991. – N 35. – P. 169–178.
273. Child D.F., Burke C.W., Burley D.M. et al. Drug control of Cushing's syndrome: combined aminoglutethimide and metyrapone therapy // *Acta. Endocrinol.* – 1976. – N 82. – P. 330–341.
274. Temple C.G., Beastall G.H., Gray C.E. et al. Trilostane in the management of Cushing's syndrome // *Acta. Endocrinol.* – 1983. – N 102. – P. 107–110.
275. McCance D.R., Hadden D.R., Kennedy L. et al. Clinical experience with ketoconazole as a therapy for patients with Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1987. – N 27. – P. 593–599.
276. Heaney A.P., Fernando M., Young W.H. et al. Functional PPAR-gamma receptor is a novel therapeutic target for ACTH-screening pituitary adenomas // *Nat. Med.* – 2002. – N 8. – P. 1281–1287.
277. Ambrosi B., Dall'Asta C., Cannavo S. et al. Effects of chronic administration of PPAR-gamma ligand rosiglitazone in Cushing's disease // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – N 151. – P. 173–178.
278. Bhattacharyya A., Kaushal K., Tymms D.J. et al. Steroid withdrawal syndrome after successful treatment of Cushing's syndrome: a reminder // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – N 153. – P. 207–210.
279. Hermus A.R., Smals A.G., Swinkels L.M. et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – N 80. – P. 2859–2865.
280. Charmandari E., Kino T., Souvatzoglou E. et al. Natural glucocorticoid receptor mutants causing generalized glucocorticoid resistance: molecular genotype, genetic transmission, and clinical phenotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – N 89. – P. 1939–1949.
281. Oelkers W. Adrenal insufficiency // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – N 335. – P. 1206–1212.
282. Arlt W., Allolio B. Adrenal insufficiency // *Lancet.* – 2003. – N 361. – P. 1881–1893.
283. Carey R.M. The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – N 127. – P. 1103–1105.
284. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F. et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction // *Endocr. Rev.* – 2002. – N 23. – P. 327–364.
285. Piedrola G., Casado J.L., Lopez E. et al. Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome // *Clin. Endocrinol.* – 1996. – N 45. – P. 97–101.
286. Freda P.U., Bilezikian J.P. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in HIV disease // *AIDS Read.* – 1999. – N 9. – P. 46–47.
287. Norbiato G., Galli M., Righini V. et al. The syndrome of acquired glucocorticoid resistance in HIV infection // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – N 8. – P. 777–787.
288. Seidenwurm D.J., Elmer E.B., Kaplan L.M. et al. Metastases to the adrenal glands and the development of Addison's disease // *Cancer.* – 1984. – N 54. – P. 552–557.

289. Xarli V.P., Steele A.A., Davis P.J. et al. Adrenal hemorrhage in the adult // *Medicine* (Baltimore). — 1978. — N 57. — P. 211–221.
290. Lalli E., Sassone-Corsi P. DAX-1 and the adrenal cortex // *Curr. Opin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — N 6. — P. 185–190.
291. Taberin A., Achermann J.C., Recan D. et al. A novel mutation in DAX-1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotrophic hypogonadism // *J. Clin. Invest.* — 2000. — N 105. — P. 321–328.
292. Achermann J.C., Ito M., Hindmarsh P.C., Jameson J.L. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor 1 causes YY sex reversal and adrenal failure // *Nat. Genet.* — 1999. — N 22. — P. 125–126.
293. Scheuerle A., Greenberg F., McCabe E.R. Dysmorphic features in patients with complex glycerol kinase deficiency // *J. Pediatr.* — 1995. — N 126. — P. 764–767.
294. Moser H.W., Moser A.E., Singh I. et al. Adrenoleukodystrophy: survey of 303 cases. Biochemistry, diagnosis, and therapy // *Ann. Neurol.* — 1984. — N 16. — P. 628–641.
295. Laureti S., Casucci G., Santeusano F. et al. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — N 81. — P. 470–474.
296. Mosser J., Douar A.-M., Sarde C.-O. et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters // *Nature.* — 1993. — N 361. — P. 726–730.
297. Kemp S., Pujol A., Waterham H.R. et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations // *Hum. Mutat.* — 2001. — N 18. — P. 499–515.
298. Moser H.W., Raymond G.V., Lu S.E. et al. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil // *Arch. Neurol.* — 2005. — N 62. — P. 1073–1080.
299. Huebner A., Elias L.L., Clark A.J.L. ACTH resistance syndromes // *J. Paediatr. Endocrinol. Metab.* — 1999. — N 12. — P. 277–293.
300. Metherell L.A., Chapple J.P., Cooray S. et al. Mutations in MRAP, encoding a new interacting partner of the ACTH receptor, cause familial glucocorticoid deficiency type 2 // *Nat. Genet.* — 2005. — N 37. — P. 166–170.
301. Brooks B.P., Kleta R., Stuart C. et al. Genotype heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000–2005 // *Clin. Genet.* — 2005. — N 68. — P. 215–221.
302. Pulichino A.M., Vallette-Kasic S., Couture C. et al. Mouse Tpit gene mutations cause early onset pituitary ACTH deficiency // *Genes Dev.* — 2003. — N 17. — P. 677–682.
303. O'Rahilly S., Gray H., Humphreys P.J. et al. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — N 333. — P. 1386–1390.
304. Krude H., Biebermann H., Luck W. et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans // *Nat. Genet.* — 1998. — N 19. — P. 155–157.
305. Yaswen L., Diehl N., Brennan M.B. et al. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin // *Nat. Med.* — 1999. — N 5. — P. 1066–1070.
306. Cooper M.S., Stewart P.M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — N 348. — P. 727–734.
307. Annane D., Sebille V., Troche G. et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin // *JAMA.* — 2000. — N 283. — P. 1038–1045.
308. Artavia-Loria E., Chaussain J.L., Bougnères P.F. et al. Frequency of hypoglycemia in children with adrenal insufficiency // *Acta Endocrinol.* — 1986. — N 279. — P. 275–278.
309. Laczi F., Janaky T., Ivanyi T. et al. Osmoregulation of arginine-8-vasopressin secretion in primary hypothyroidism and in Addison's disease // *Acta Endocrinol.* — 1987. — N 114. — P. 389–395.
310. Muls E., Bouillon R., Boelaert J. et al. Etiology of hypercalcemia in a patient with Addison's disease // *Calcif. Tissue Int.* — 1982. — N 34. — P. 523–526.
311. Topliss D.J., White E.L., Stockigt J.R. Significance of thyrotropin excess in untreated primary adrenal insufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — N 50. — P. 5255.
312. Hagg E., Asplund K., Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1987. — N 26. — P. 221–226.

313. Lindholm J., Kehlet H. Re-evaluation of the clinical value of the 30 μ n ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1987. – N 26. – P. 53–69.
314. Clark P.M., Neylon I., Raggatt P.R. et al. Defining the normal cortisol response to the short synacthen test: Implications for the investigation of hypothalamic-pituitary disorders // *Clin. Endocrinol.* – 1998. – N 49. – P. 287–292.
315. Oelkers W., Diederich S., Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – N 75. – P. 259–264.
316. Ertuck E., Jaffe C.A., Barkan A.L. Evaluation of the integrity of the hypothalamo-pituitary adrenal axis by insulin hypoglycaemia test // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – N 83. – P. 2350–2354.
317. Stewart P.M., Corrie J., Seckl J.R. et al. A rational approach for assessing the hypothalamo-pituitary-adrenal axis // *Lancet*. – 1988. – i. – P. 1208–1210.
318. Streeten D.H.P., Anderson G.H., Bonaventura M.M. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – N 81. – P. 285–290.
319. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of the hypothalamo-pituitary adrenal axis and the low dose adrenocorticotropin test // *Eur. J. Endocrinol.* – 1996. – N 135. – P. 27–33.
320. Abdu T.A., Elhadd T.A., Neary R. et al. Comparison of the low dose short synacthen test (1 microg), the conventional dose short synacthen test (250 microg) and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – N 84. – P. 838–843.
321. Suliman A.M., Smith T.P., Labib M. et al. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2002. – N 56. – P. 533–539.
322. Fiad T.M., Kirby J.M., Cunningham S.K. et al. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1994. – N 41. – P. 695–696.
323. Schlaghecke R., Kornley E., Santen R.T. et al. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – N 326. – P. 226–230.
324. Annane D., Sebille V., Charpentier C. et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock // *JAMA*. – 2002. – N 288. – P. 862–871.
325. Esteban N.V., Loughlin T., Yergey A.L. et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – N 72. – P. 39–45.
326. Feek C.M., Ratcliffe J.G., Seth J. et al. Patterns of plasma cortisol and ACTH concentrations in patients with Addison's disease treated with conventional corticosteroid replacement // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1981. – N 14. – P. 451–458.
327. Peacy S.R. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? // *Clin. Endocrinol.* – 1997. – N 46. – P. 255–261.
328. Howlett T.A. An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy // *Clin. Endocrinol.* – 1997. – N 46. – P. 263–268.
329. Fiad T.M., Conway J.D., Cunningham S.K. et al. The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency // *Clin. Endocrinol.* – 1996. – N 45. – P. 529–534.
330. Arlt W., Callies F., van Vlijmen J.C. et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – N 341. – P. 1013–1020.
331. Merke D.P., Bornstein S.R. Congenital adrenal hyperplasia // *Lancet*. – 2005. – N 365. – P. 2125–2136.
332. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Endocr. Rev.* – 2000. – N 21. – P. 245–291.
333. Eugster E.A., Dimeglio L.A., Wright J.C. et al. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis // *J. Pediatr.* – 2001. – N 138. – P. 26–32.

334. Cabrera M.S., Vogiatzi M.G., New M.I. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — N 86. — P. 3078–3078
335. Azziz R., Dewailly D., Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *Clinical Review* 56 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — N 78. — P. 810–815.
336. Speiser P.W., Dupont J., Zhu D. et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Invest.* — 1992. — N 90. — P. 584–595.
337. Krone N., Braun A., Roscher A.A. et al. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — N 85. — P. 1059–1065.
338. Wilson R.C., Mercado A.B., Cheng K.C. et al. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — N 80. — P. 2322–2329.
339. New M.I., Lorenzen F., Lerner A.J. et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — N 57. — P. 320–326.
340. Forest M.G., Betuel H., David M. Prenatal treatment in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update 88 of the French multicentric study // *Endocr. Res.* — 1989. — N 15. — P. 277–301.
341. Seckl J.R., Miller W.L. How safe is long-term prenatal glucocorticoid treatment? // *JAMA.* — 1997. — N 277. — P. 1077–1079.
342. Pang S., Clark A.T., Freeman L.C. et al. Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — N 75. — P. 249–253.
343. Meyer-Bahlburg H.F. What causes low rates of child-bearing in congenital adrenal hyperplasia? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — N 84. — P. 1844–1847.
344. Morgan J.F., Murphy H., Lacey J.H. et al. Long term psychological outcome for women with congenital adrenal hyperplasia: cross sectional survey // *BMJ.* — 2005. — N 330. — P. 340–341.
345. Stikkelbroeck N.M., Otten B.J., Pasic A. et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — N 86. — P. 5721–5728.
346. Weise M., Mehlinger S.L., Drinkard B. et al. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — N 89. — P. 591–597.
347. Van Wyk J.J., Ritzen E.M. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — N 88. — P. 2993–2998.
348. Charmandari E., Chrousos G.P., Merke D.P. Adrenocorticotropin hypersecretion and pituitary microadenoma following bilateral adrenalectomy in a patient with classic 21-hydroxylase deficiency // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2005. — N 18. — P. 97–101.
349. White P.C., Curnow K.M., Pascoe L. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes // *Endocr. Rev.* — 1994. — N 15. — P. 421–438.
350. Joehrer K., Geley S., Strasser-Wozak E.M. et al. CYP11B1 mutations causing non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency // *Hum. Mol. Genet.* — 1997. — N 6. — P. 1829–1834.
351. Pang S., Levine L.S., Lorenzen F. et al. Hormonal studies in obligate heterozygotes and siblings of patients with 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — N 50. — P. 586–589.
352. Gabrilove J.L., Sharma D.C., Dorfman R.I. Adrenocortical 11 β -hydroxylase deficiency and virilism first manifest in an adult woman // *N. Engl. J. Med.* — 1965. — N 272. — P. 1189–1194.
353. Simone G., Tommaselli A.P., Rossi R. et al. Partial deficiency of adrenal 11-hydroxylase. A possible cause of primary hypertension // *Hypertension.* — 1985. — N 7. — P. 204–210.
354. Biglieri E.G. 17 α -hydroxylase deficiency: 1963–1966 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — N 82. — P. 48–50.
355. Zachmann M., Werder E.A., Prader A. Two types of male pseudohermaphroditism due to 17, 20 desmolase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — N 55. — P. 487.
356. Yanase T., Simpson E.R., Waterman M.R. 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition // *Endocr. Rev.* — 1991. — N 12. — P. 91–108.
357. Yamaguchi H., Nakazato M., Miyazato M. et al. A 5' splice site mutation in the cytochrome P450 steroid 17 α -hydroxylase gene in 17 α -hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 1997. — N 82. — P. 1934–1938.

358. Biason-Lauber A., Leiberman E., Zachmann M. A single amino acid substitution in the putative redox partner-binding site of P450c17 as cause of isolated 17, 20-lyase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — N 82. — P. 3807-3812.
359. Sherbet D.P., Tiosano D., Kwist K.M. et al. CYP17 mutation E305G causes isolated 17, 20-lyase deficiency by selectively altering substrate binding // *J. Biol. Chem.* — 2003. — N 278. — P. 48563-48569.
360. Fluck C.E., Tajima T., Pandey A.V. et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome // *Nat. Genet.* — 2004. — N 36. — P. 228-230.
361. Huang N., Pandey A.V., Agrawal V. et al. Diversity and function of mutations in P450 oxidoreductase in patients with Antley-Bixler syndrome and disordered steroidogenesis // *Am. J. Hum. Genet.* — 2005. — N 76. — P. 729-749.
362. Rheaume E., Simard J., Morel Y. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene // *Nat. Genet.* — 1992. — N 1. — P. 239-245.
363. Simard J., Rheaume E., Mebarki F. et al. Molecular basis of human 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 1995. — N 53. — P. 127-138.
364. Marui S., Castro M., Latronico A.C. et al. Mutations in the type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B2) gene can cause premature pubarche in girls // *Clin. Endocrinol.* — 2000. — N 52. — P. 67-75.
365. Pang S., Lerner A.J., Stoner E. Late-onset adrenal steroid 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — N 60. — P. 428-439.
366. Bose H.S., Sugawara T., Strauss J.F. III. et al. The pathophysiology and genetics of congenital lipid adrenal hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — N 335. — P. 1870-1878.
367. Caron K.M., Soo S.C., Wetsel W.C. et al. Targeted disruption of the mouse gene encoding steroidogenic acute regulatory protein provides insights into congenital adrenal hyperplasia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — N 94. — P. 11540-11545.
368. Phillipov G., Palermo M., Shackleton C.H. Apparent cortisone reductase deficiency: a unique form of hypercortisolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — N 81. — P. 3855-3860.
369. Jamieson A., Wallace A.M., Andrew R. et al. Apparent cortisone reductase deficiency: a functional defect in 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — N 84. — P. 3570-3574.
370. Draper N., Walker E.A., Bujalska I.J. et al. Mutations in the genes encoding 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency // *Nat. Genet.* — 2003. — N 34. — P. 434-439.
371. Veldhuis J.D., Melby J.C. Isolated aldosterone deficiency in man: acquired and inborn errors in the biosynthesis or action of aldosterone // *Endocr. Rev.* — 1986. — N 2. — P. 495-517.
372. White P.C. Aldosterone synthase deficiency and related disorders // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2004. — N 31. — P. 87-87.
373. Kayes-Wandover K.M., Schindler R.E., Taylor H.C. et al. Type 1 aldosterone synthase deficiency presenting in a middle-aged man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — N 86. — P. 1008-1012.
374. Zennaro M.C., Lombes M. Mineralocorticoid resistance // *Trends. Endocrinol. Metab.* — 2004. — N 15. — P. 264-270.
375. Geller D.S., Rodriguez-Soriano J., Vallo Boado A. et al. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1 // *Nat. Genet.* — 1998. — N 19. — P. 279-281.
376. Chang S.S., Grunder S., Hanukoglu A. et al. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1 // *Nat. Genet.* — 1996. — N 12. — P. 248-253.
377. Strautnieks S.S., Thompson R.J., Gardiner R.M. et al. A novel splice site mutation in the gamma subunit of the epithelial sodium channel gene in three pseudohypoaldosteronism type I families // *Nat. Genet.* — 1996. — N 13. — P. 248-250.
378. Hanukoglu A., Joy O., Steinitz M. et al. Pseudohypoaldosteronism due to renal and multisystem resistance to mineralocorticoids respond differently to carbenoxolone // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 1997. — N 60. — P. 105-112.
379. Wilson F.H., Disse-Nicodeme S., Choate K.A. et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases // *Science.* — 2001. — N 293. — P. 1107-1112.

380. DeFronzo R. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism // *Kidney Int.* — 1980. — N 17. — P. 118–134.
381. Sunderlin F.S., Anderson G.H., Streeten D.H.P. et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic patients with hyperkalaemia // *Diabetes.* — 1981. — N 30. — P. 335–340.
382. Gabrilove J.L., Seman A.T., Sabet R. et al. Virilizing adrenal adenoma with studies on the steroid content of the adrenal venous effluent and a review of the literature // *Endocr. Rev.* — 1981. — N 2. — P. 462–470.
383. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses // *Endocr. Rev.* — 1995. — N 16. — P. 460–484.
384. Terzolo M., Bovio S., Reimondo G. et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2005. — N 34. — P. 423–439.
385. Catargi B., Rigalleau V., Poussin A. et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — N 88. — P. 5808–5813.
386. Flecchia D., Mazza E., Carlini M. et al. Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulphate in adrenal incidentalomas: a marker of adrenocortical tumour // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 1995. — N 42. — P. 129–134.
387. Gicquel C., Le Bouc Y., Luton J.P. et al. Pathogenesis and treatment of adrenocortical carcinoma // *Curr. Opin. Endocrinol. Diab.* — 1998. — N 5. — P. 189–196.
388. Matzuk M., Finegold M., Mather J. et al. Development of cancer cachexia-like syndrome and adrenal tumours in inhibin-deficient mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — N 91. — P. 8817–8821.
389. McKay L.I., Cidlowski J.A. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor- κ B and steroid receptor-signalling pathways // *Endocr. Rev.* — 1999. — Vol. 20. — P. 435–459.

100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200

Эндокринная гипертензия

По некоторым данным [1], количество пациентов с гипертензией в США достигает 85 млн человек. В большинстве случаев отмечают эссенциальную или идиопатическую гипертензию, у 15% пациентов диагностируют вторичную гипертензию, причины которой можно разделить на почечные (например, почечная паренхиматозная или реноваскулярная болезнь) и эндокринные. Существует по крайней мере 14 эндокринных нарушений, при которых гипертензия — первичное клиническое проявление (табл. 26). Доказав наличие эндокринной гипертензии, врач получает уникальную возможность лечения, которая заключается в возможности хирургического излечения или достижения существенного ответа на фармакологическую терапию. В данной главе рассмотрены методы диагностики и лечения эндокринной гипертензии — полиэтиологического синдрома, вызванного как нарушениями функции надпочечников (например, феохромоцитомы и первичный альдостеронизм), так и гипофиза (например, синдром Кушинга и акромегалия).

Таблица 26. Эндокринные причины гипертензии

Гипертензия вызвана заболеваниями надпочечников
Феохромоцитомы
Первичный альдостеронизм
Гипердезоксикортикостеронизм
Врожденная гиперплазия надпочечников: <ul style="list-style-type: none"> • дефицит 11β-гидроксилазы; • дефицит 17α-гидроксилазы
Дезоксикортикостеронпродуцирующие опухоли
Первичная резистентность к кортизолу
Синдром Кушинга
Гипертензия вследствие явного избытка минералокортикоидов (ЯИМ) или дефицита 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы
Генетический
ЯИМ I типа
ЯИМ II типа

Приобретенный
Употребление лакрицы или карбеноксолона (ЯИМ I типа)
Синдром Кушинга (ЯИМ II типа)
Гипертензия вызвана заболеваниями щитовидной железы
Гипотиреоз
Гипертиреоз
Гипертензия вызвана заболеваниями паращитовидных желез
Гиперпаратиреозидизм
Гипертензия вызвана заболеваниями гипофиза
Акромегалия
Синдром Кушинга

МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО НАДПОЧЕЧНИКОВ И КАТЕХОЛАМИНЫ

Мозговое вещество расположено в центральной части надпочечников и составляет 10% их общего объема. Четкая граница между мозговым и корковым веществом отсутствует. Надпочечники получают кровоснабжение из верхней, средней и нижней ветвей нижней диафрагмальной артерии, из почечных артерий и напрямую из аорты. Артерии надпочечников ветвятся и образуют сплетения под капсулой, кровоснабжающие кору. Некоторые из них проникают через кору и кровоснабжают мозговое вещество; отдавая капилляры, дренирующие кортикальные клетки, формируют кортикомедулярную портальную систему. Левая надпочечниковая вена короткая и впадает напрямую в нижнюю полую вену. Правая надпочечниковая вена впадает в нижнюю диафрагмальную артерию, а эта крупная вена — в левую почечную вену.

Клетки мозгового вещества надпочечников называют хромоаффинными клетками (поскольку они окрашиваются в коричневый цвет солями хрома), или феохромоцитами. Цитоплазматические гранулы становятся темными, при окраске хромовой кислотой из-за окисления эпинефрина и норэпинефрина в меланин. Хромоаффинные клетки различаются в центральной части надпочечника по реакции на кортизол, некоторые хромоаффинные клетки также мигрируют, образуя параганглиарные скопления хромоаффинных клеток по обеим сторонам аорты. Самое крупное скопление хромоаффинных клеток вне мозгового вещества надпочечников располагается вблизи нижней брыжеечной артерии (орган Цуккеркандля), явно выражено у плода и служит главным источником катехоламинов в первый год жизни. Преганглионарные симпатические нейроны получают синаптические контакты от нейронов моста, продолговатого мозга и гипоталамуса, обеспечивая регуляцию симпатической активности головного мозга. Аксоны нижних грудных и поясничных преганглионарных нейронов посредством чревного нерва иннервируют клетки мозгового вещества надпочечников.

Термин «катехоламины» относится к веществам, которые содержат катехол (ортодигидроксibenзол) и боковую цепь с аминогруппой — катехоловое ядро (рис. 39) [2]. Эпинефрин (адреналин) синтезируется и запасается в мозговом веществе надпочечников и высвобождается в системный кровоток. Норэпинефрин (норадреналин*) синтезируется и запасается не только в мозговом веществе надпочечников, но также в периферических симпатических нервах. Допамин (ДА), предшественник норэпинеф-

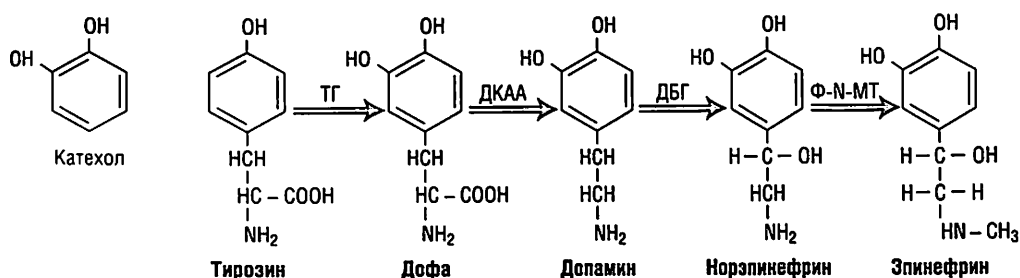


Рис. 39. Путь биосинтеза катехоламинов. Термин «катехоламины» происходит от катехоловой (орто-дигидроксибензол) структуры и боковой цепи с аминогруппой — «катехоловое ядро» (слева). Тирозин превращается в 3,4-дигидроксифенилаланин (дофа) в скорость-лимитирующей реакции, катализируемой тирозин гидроксилазой (ТГ); эта реакция дает врачу возможность лечить пациентов с феохромоцитомой ингибитором ТГ — α -метил-пара-тирозином (метитрозин). Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот (ДКАА) превращает дофа в допамин. Допамин гидроксилируется до норэпинефрина допамин- β -гидроксилазой (ДБГ). Норэпинефрин превращается в эпинефрин фенилэтаноламин-N-метилтрансферазой (Ф-N-MT); кортизол служит кофактором для Ф-N-MT, это объясняет, почему эпинефринсекретирующие феохромоцитомы почти всегда располагаются в мозговом веществе надпочечников. [Dluhy R.G., Lawrence J.E., Williams G.H. Endocrine hypertension // Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. (eds). Williams Textbook of Endocrinology. — 10th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 2003. — 555 p.]

рина, обнаруженный в мозговом веществе надпочечников и периферических симпатических нервах, действует напрямую как нейромедиатор в ЦНС.

Катехоламины изменяют сердечно-сосудистые и метаболические показатели: увеличивают ЧСС, АД, сократимость миокарда и проводимость в нем. Специфические рецепторы опосредуют биологическое действие. Три типа адренорецепторов (α , β , DA) и их рецепторные подтипы (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 , DA₁, DA₂) объясняют различные физиологические реакции на экзогенные и эндогенные катехоламины [3].

α_1 -Адренорецепторы — постсинаптические рецепторы, опосредующие сокращение гладкой мускулатуры, их стимуляция вызывает вазоконстрикцию и увеличение артериального давления.

α_2 -Адренорецепторы располагаются на пресинаптических симпатических нервных окончаниях, при активации угнетают высвобождение норэпинефрина, стимуляция вызывает угнетение центральной симпатической импульсации и снижает артериальное давление.

Существует три основных подтипа β -адренорецепторов.

β_1 -Адренорецептор опосредует действие на сердце и в большей степени реагирует на изопроterenол, чем на эпинефрин или норэпинефрин, стимуляция β_1 -адренорецепторов вызывает положительный инотропный и хронотропный эффект на сердце, увеличение секреции ренина в почках и липолиз в адипоцитах.

β_2 -Адренорецептор опосредует расслабление гладкой мускулатуры бронхов, сосудов и матки, стимуляция вызывает бронходилатацию, вазодилатацию в скелетных мышцах, гликогенолиз и увеличение высвобождения норэпинефрина из окончаний симпатических нервов.

β_3 -Адренорецепторы регулируют расход энергии и липолиз.

DA₁-рецепторы дофамина располагаются в головном мозге и коронарных сосудах, стимуляция вызывает вазодилатацию данного сосудистого бассейна.

DA₂-рецепторы дофамина (пресинаптические) локализуются в окончаниях симпатических нервов, симпатических ганглиях и головном мозге, стимуляция угнетает высвобождение норэпинефрина, передачу нервных импульсов в ганглиях и высвобождение пролактина.

Большинство клеток имеют адренергические рецепторы. Разработка селективных α - и β -адреномиметиков и адреноблокаторов позволила разработать фармакотерапию различных заболеваний. Например, β_1 -адреноблокаторы (например, атенолол и метопролол) служат стандартными препаратами для лечения стенокардии, гипертензии и аритмий [4]. Введение β_2 -адреномиметиков (тербуталина и сальбутамола) вызывает расслабление гладкой мускулатуры бронхов, эти препараты часто назначаются для ингаляции при лечении астмы [5].

СИНТЕЗ КАТЕХОЛАМИНОВ

Катехоламины синтезируются из тирозина путем гидроксирования и декарбоксилации (см. рис. 39). Тирозин поступает из потребляемой пищи или синтезируется из фенилаланина в печени и поступает в нейроны и хромаффинные клетки благодаря активному транспорту. Он превращается в 3,4-дигидроксифенилаланин (дофа) под действием тирозин гидроксилазы, это скорость-лимитирующий этап в синтезе катехоламинов. Увеличение внутриклеточной концентрации катехолов оказывает подавляющее действие на активность тирозин гидроксилазы; поскольку катехоламины высвобождаются из секреторных гранул в ответ на стимул, катехоламины в цитоплазме истощаются, устраняется их угнетающее влияние на тирозин гидроксилазу. Транскрипция тирозин гидроксилазы стимулируется глюкокортикоидами, цАМФ-зависимой протеинкиназой, кальций/фосфолипидзависимой протеинкиназой и кальций/кальмодулинзависимой протеинкиназой. α -Метил-паратирозин (метитрозин) служит ингибитором тирозин гидроксилазы, его возможно применять для лечения пациентов с катехолсекретирующими опухолями.

Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот (ДААК) катализирует декарбоксилирование дофа с образованием допамина (см. рис. 39), который активно транспортируется в гранулы для гидроксирования в норэпинефрин медьсодержащим ферментом допамин β -гидроксилазой. Аскорбиновая кислота служит кофактором и донором водорода. Фермент структурно схож с тирозин гидроксилазой и может иметь общие транскрипционные регуляторные элементы, оба фермента стимулируются глюкокортикоидами и цАМФ-зависимыми киназами. Эти реакции происходят в синаптических пузырьках (везикулах, гранулах) адренергических нейронов ЦНС, периферической нервной системы и хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников. Основные компоненты везикул — допамин, β -гидроксилаза, аскорбиновая кислота, хромогранин А и аденозина трифосфат (АТФ). В мозговом веществе надпочечников норэпинефрин высвобождается из гранул в цитоплазму, где цитолитический фермент фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза (Ф-N-МТ) превращается его в эпинефрин (см. рис. 39), затем транспортируемый в другие запасующие везикулы. Реакция N-метилирования с помощью Ф-N-МТ вовлекает S-аденозилметионин как донора метильной группы, а также кислорода и магния. Экспрессия Ф-N-МТ регулируется глюкокортикоидами, в высокой концентрации присутствующими в мозговом веществе надпочечников, с помощью кортикостероидной портальной системы. Таким образом, катехолсекретирующие опухоли, секретирующие преимущественно эпинефрин, располагаются в мозговом веществе надпочечников. В нормальной ткани мозгового вещества надпочечников примерно 80% высвобождающихся катехоламинов представлено эпинефрином.

ДЕПОНИРОВАНИЕ И СЕКРЕЦИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ

Катехоламины обнаруживаются в мозговом веществе надпочечников и органах, иннервируемых симпатическим отделом вегетативной нервной системы. Катехоламины запасаются в электроно-плотных гранулах, также содержащих АТФ, нейропептиды [например, адреномедуллин, адренокортикотропин (АКТГ), вазоактивный интестинальный пептид], кальций, магний и хромогранин. Поглощение в запасующие гранулы облегчается активным транспортом с помощью транспортеров моноаминов везикул

(ТМАВ) [6]. АТФ-зависимый насос ТМАВ поддерживает значительный электрический градиент. Для транспортировки каждого моноамина АТФ гидролизует, а два иона водорода транспортируются из везикулы в цитозоль. Метайодбензилгуанидин (МИБГ), меченный ^{123}I и ^{131}I , импортируется ТМАВ в запасающие везикулы в мозговом веществе надпочечников, что делает ^{123}I -МИБГ пригодным для визуализации катехоламинсекретирующих опухолей, а ^{131}I -МИБГ — потенциально пригодным для лечения злокачественных катехоламинсекретирующих опухолей [7, 8]. Поглощение катехоламинов, а также МИБГ угнетается резерпином [9]. Запасание катехоламинов — динамический процесс с постоянной их утечкой и обратным захватом [10].

Стрессовые стимулы (например, инфаркт миокарда, анестезия, гипогликемия) запускают секрецию катехоламинов мозговым веществом надпочечников. Ацетилхолин из преганглионарных симпатических волокон стимулирует никотиновые холинергические рецепторы и вызывает деполяризацию хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников. Деполяризация запускает активацию потенциалзависимых кальциевых каналов, что приводит к экзоцитозу содержимого секреторных гранул. Кальцийзависимый рецептор участвует в процессе экзоцитоза. Во время экзоцитоза все содержимое гранулы высвобождается во внеклеточное пространство. Норэпинефрин регулирует собственное высвобождение путем активации α_2 -адренорецепторов на пресинаптической мембране. Стимуляция пресинаптических α_2 -адренорецепторов угнетает высвобождение норэпинефрина (таков механизм действия некоторых антигипертензивных препаратов, например, клонидина и гуанфацина).

Катехоламины — самые короткоживущие сигнальные молекулы в плазме, исходный период полувыведения катехоламинов из крови составляет от 10 до 100 с. Примерно половина катехоламинов циркулирует в плазме в непрочно связанном с альбумином виде. Таким образом, концентрация катехоламинов в плазме колеблется в широких пределах.

МЕТАБОЛИЗМ И ИНАКТИВАЦИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ

Катехоламины удаляются из крови как путем обратного захвата окончаниями симпатических нервов, так и путем метаболизма с помощью двух ферментных путей (рис. 40) с последующей конъюгацией и экскрецией почками. Большая часть метаболизма катехоламинов происходит в тех же клетках, в которых они синтезируются [10]. Почти 90% катехоламинов, высвобождаемых синапсами, подвергается поглощению нервными окончаниями (поглощение-1). Поглощение-1 может блокироваться кокаином, трициклическими антидепрессантами и фенотиазинами. Экстраневральные ткани также поглощают катехоламины, что обозначают как поглощение-2. Подавляющая часть катехоламинов метаболизируется катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ).

Несмотря на то что КОМТ обнаруживается преимущественно за пределами нервной ткани, О-метилирование в мозговом веществе надпочечников служит преобладающим источником метанефрина (КОМТ превращает эпинефрин в метанефрин) и основным источником норметанефрина (КОМТ превращает норэпинефрин в норметанефрин) путем метилирования 3-гидроксильной группы [10]. Для этого процесса необходим S-аденозилметионин, используемый как донор метильной группы, и кальций. Метанефрин и норметанефрин окисляется MAO до ванилилминдальной кислоты (ВМК) путем окислительного дезаминирования. MAO также может окислять эпинефрин и норэпинефрин до 3,4-дигидроксиминдальной кислоты, которая затем превращается КОМТ в ВМК. MAO локализуется на внешней мембране митохондрий. В запасающих пузырьках норэпинефрин защищен от метаболизма MAO. MAO и КОМТ метаболизируют допамин до гомованилиновой кислоты (см. рис. 40).

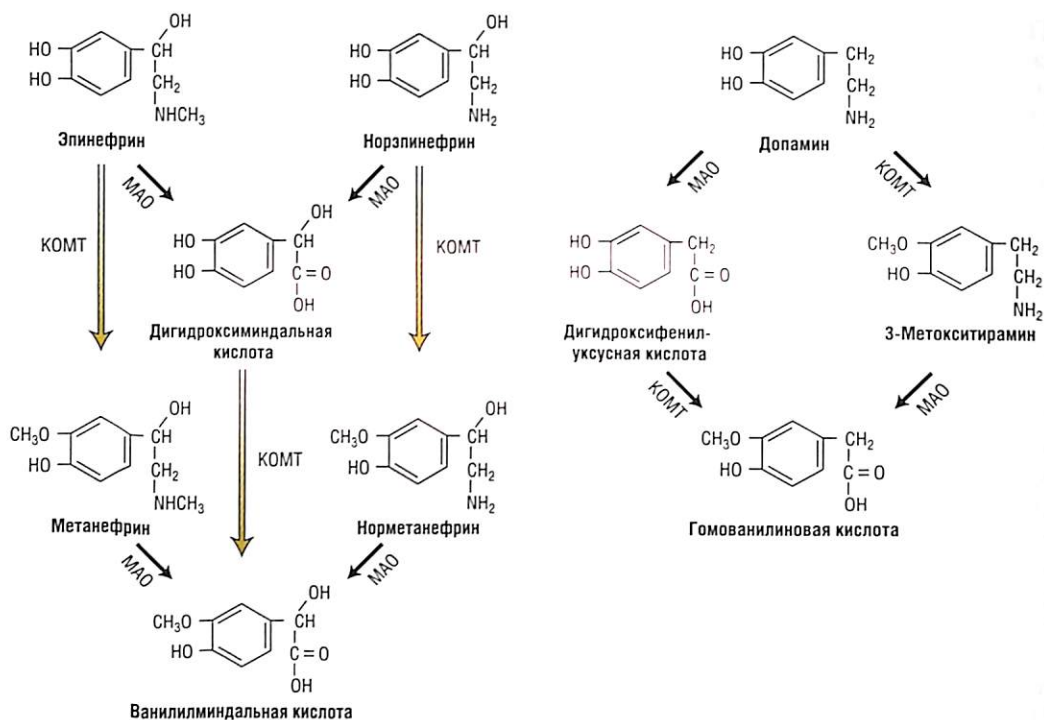


Рис. 40. Метаболизм катехоламинов. Метаболизм катехоламинов осуществляется двумя ферментными путями. Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) превращает эпинефрин в метанефрин и норэпинефрин в норметанефрин посредством мета-О-метилирования. Метанефрин и норметанефрин окисляются моноаминоксидазой (МАО) до ванилилминдальной кислоты (ВМК) путем окислительного дезаминирования. МАО также может окислять эпинефрин и норэпинефрин до дигидроксиминдальной кислоты, которая затем превращается КОМТ в ВМК. Допамин также метаболизируется МАО и КОМТ до конечного метаболита — гомованилиновой кислоты (ГВК). [Dluhy R.G., Lawrence J.E., Williams G.H. Endocrine hypertension // Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. (eds.). Williams Textbook of Endocrinology. — 10th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 2003. — 555 p.]

ФЕОХРОМОЦИТОМА И ПАРААНГЛИОМА

Катехоламинсекретирующие опухоли, образующиеся из хромоафинных клеток мозгового вещества надпочечников и симпатических ганглиев, рассматриваются как феохромоцитомы, а вненадпочечниковые катехоламин-секретирующие — как параганглиомы (вненадпочечниковые феохромоцитомы) соответственно [11]. Поскольку опухоли имеют схожие клинические проявления и методы лечения, многие врачи применяют термин «феохромоцитома» в отношении как феохромоцитом надпочечников, так и вненадпочечниковых катехоламинсекретирующих параганглиом. Однако разделение на феохромоцитомы и параганглиомы важно из-за различных сопутствующих новообразований, риска озлокачествления и принятия решения о дальнейшем генетическом тестировании. Катехоламинсекретирующие опухоли встречаются редко, заболеваемость составляет 2–8 случаев на 1 000 000 населения в год [12]. Согласно данным скрининга на вторичную гипертензию среди амбулаторных пациентов, установлено, что распространенность феохромоцитомы составляет 0,1–0,6% [13–15]. Кроме того, важно подозревать, определять и подтверждать локализацию опухолей и удалять их, поскольку:

- сопровождающая их гипертензия излечивается при хирургическом удалении опухоли;
- существует риск летального криза;
- по крайней мере 10% этих опухолей злокачественные;
- 10–20% случаев опухолей семейные, и обнаружение этой опухоли у пробанда может привести к ранней диагностике у других членов семьи.

ИСТОРИЯ

Связь между опухолями мозгового вещества надпочечников и симптомами была впервые распознана Франкелем в 1886 г. [16]. Он описал пациентку 18-летнюю Минну Ролл, страдающую рецидивирующими приступами учащенного сердцебиения, тревоги, головокружения, головной боли, боли в грудной клетке, с холодным потом и рвотой. У нее отмечались твердый, резистентный к давлению пульс и ретинит. Несмотря на лечение шампанским и инъекции эфира, она умерла. При вскрытии двусторонние опухоли надпочечников были первоначально расценены как ангиосаркомы, но позже положительной хромоаффинной реакцией была подтверждена феохромоцитома.

Термином «параганглиома», введенным в 1908 г., обозначали вненадпочечниковую опухоль хромоаффинной ткани, возникшую из параганглиев [17]. Термин «феохромоцитома», предложенный Пиком в 1912 г. [18], происходит от греческих слов *phaios* («темный»), *chroma* («цвет»), *cytoma* («опухоль») из-за темного окрашивания, которое вызывается окислением внутриклеточных катехоламинов при подвергании ткани воздействию солей бихромата. В 1926 г. Ру в Лозанне (Швейцария) и Чарльз Мейо в Рочестере (Миннесота) хирургическим путем успешно удалили феохромоцитомы [19]. В 1929 г. было открыто, что в феохромоцитоме содержится избыточное количество прессорных веществ [20]. Впоследствии эпинефрин (в 1936 г.) и норэпинефрин (в 1949 г.) были выделены из ткани феохромоцитомы [20]. В 1950 г. было обнаружено, что пациенты с феохромоцитомой выделяют увеличенное количество эпинефрина, норэпинефрина и допамина с мочой [21].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Катехоламинсекретирующие опухоли возникают с одинаковой частотой у мужчин и женщин преимущественно на третьем, четвертом и пятом десятке жизни. Эти опухоли редки у детей и если возникают, то могут быть мультифокальными и носить наследственный характер. Клинические симптомы обусловлены эффектами избыточной концентрации катехоламинов в крови (табл. 27) [22]. Возникающая гипертензия может быть постоянной (примерно у половины пациентов) или пароксизмальной (примерно у трети пациентов). Оставшиеся пациенты имеют нормальное артериальное давление. Лабильность артериального давления объясняется высвобождением катехоламинов, уменьшением объема циркулирующей плазмы и нарушением симпатической регуляции. В дополнение к уменьшению объема повреждение симпатической регуляции сосудов играет роль в ортостатических реакциях, часто отмечаемых у пациентов с феохромоцитомой [23]. Симптомы (например, головокружение, предобморок, обморок) ортостатической гипотензии могут преобладать в клинической картине особенно у пациентов с опухолями, в которых доминирует эпинефрин или допамин [24, 25].

Таблица 27. Признаки и симптомы, сопровождающие катехоламинсекретирующие опухоли [Young W.F. Jr. Pheochromocytoma: 1926–1993 // Trends Endocrinol. Metab. — 1993. — N 4. — P. 122–127.]

Признаки и симптомы, возникающие приступообразно
<ul style="list-style-type: none"> • Тревожность и страх надвигающейся смерти. • Профузный пот. • Диспноэ.

- Боль в эпигастрии и грудной клетке.
- Головная боль.
- Гипертензия.
- Тошнота и рвота.
- Бледность.
- Учащенное сердцебиение (ощущение усиленных сокращений сердца).
- Дрожь

Хронические признаки и симптомы

- Тревожность и страх надвигающейся смерти.
- Похолодание кистей и стоп.
- Застойная сердечная недостаточность — дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия.
- Запор.
- Профузный пот.
- Диспноэ.
- Симптомы эктопической секреции гормонов (например, КРГ/АКТГ, ГР-РФ, ПГ-СП, ВИП).
- Боль в эпигастрии и грудной клетке.
- Утомляемость.
- Лихорадка.
- Усиление общего потоотделения.
- Ретинопатия I и II степени.
- Головная боль.
- Гипергликемия.
- Гипертензия.
- Тошнота и рвота.
- Ортостатическая гипотензия.
- Безболезненная гематурия (сопровождает параганглиомы мочевого пузыря).
- Бледность.
- Сердцебиение (ощущение усиленных сокращений сердца).
- Дрожание.
- Потеря массы тела

Нетипично для феохромоцитомы

Приливы

Примечание. ПГ-СП — связанный с паратиреоидным гормоном пептид; ВИП — вазоактивный интестинальный полипептид.

Эпизодические симптомы могут возникать в виде приступов или пароксизмов (кризов), крайне различающихся по проявлениям, но обычно включающих учащение и усиление сердечных сокращений, бледность, дрожание, головную боль и профузный пот. Приступ может начинаться с ощущения «прилива» в грудной клетке и одышки с последующим «измельчением» сердечных сокращений, обычно прогрессирует до пульсирующей головной боли. Периферическая вазоконстрикция приводит во время приступа к похолоданию кистей и стоп и бледности лица. Усиление чувства жара в теле и выраженная потливость – частые симптомы, возникающие ближе к концу приступа.

Приступы могут быть спонтанными или спровоцированными изменением положения тела, тревогой, лекарственными препаратами (например, метоклопрамидом, анестетиками), упражнениями или событиями, увеличивающими внутрибрюшное давление (например, смена позы, подъем тяжести, дефекация, физическое напряжение, колоноскопия, беременность, травма). Хотя типы приступов у разных пациентов крайне различны, схема их протекания у каждого пациента сходна. Приступы могут возникать многократно в течение дня или не чаще одного раза в месяц. Типичная продолжительность приступа при феохромоцитоме составляет 15–20 мин, но может быть намного короче или длиться несколько часов. Однако врачи должны понимать, что большинство пациентов с «приступами» не имеют феохромоцитомы (табл. 28) [26].

Таблица 28. Дифференциальная диагностика состояний, напоминающих приступы при феохромоцитоме

Эндокринные
<ul style="list-style-type: none"> • Непереносимость углеводов. • Гиперадренергические приступы. • Гипогликемия. • Медулярная карцинома щитовидной железы. • Опухоли поджелудочной железы (например, инсулинома). • Феохромоцитомы. • Первичный гипогонадизм (синдром менопаузы). • Тиреотоксикоз
Сердечно-сосудистые
<ul style="list-style-type: none"> • Стенокардия. • Детренированность сердечно-сосудистой системы. • Лабильная эссенциальная гипертензия. • Ортостатическая гипотензия. • Пароксизмальная аритмия. • Отек легких. • Реноваскулярное заболевание. • Обморок
Психологические
<ul style="list-style-type: none"> • Искусственные (например, лекарственные средства, прием Вальсальвы). • Гипервентиляция.

<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелое тревожное расстройство и панические нарушения. • Соматизирующие нарушения
Фармакологические
<ul style="list-style-type: none"> • Гиперемия лица, вызванная сочетанием хлорпропамида и алкоголя. • Сочетание ингибиторов MAO и противоотечных препаратов. • Употребление нелегальных препаратов (кокаина, фенциклидина, дизтиламид-лизергиновой кислоты). • Употребление симпатомиметических препаратов. • Ванкомицин («синдром красного человека»). • Отмена адrenoблокаторов
Неврологические
<ul style="list-style-type: none"> • Автономная нейропатия. • Цереброваскулярная недостаточность. • Дизэнцефальная эпилепсия (припадки, протекающие с вегетативной симптоматикой). • Мигренозная головная боль. • Синдром постуральной ортостатической тахикардии. • Инсульт
Другое
<ul style="list-style-type: none"> • Карциноидный синдром. • Мастоцитоз. • Рецидивирующая идиопатическая анафилаксия. • Необъяснимые приступы прилива крови к лицу

К дополнительным клиническим признакам катехоламинсекретирующих опухолей относят: гипертоническую ретинопатию, ортостатическую гипотензию, стенокардию, тошноту, запор (мегаколон может быть симптомом), гипергликемию, сахарный диабет, гиперкальциемию, феномен Рейно, сетчатое ливедо, эритроцитоз и объемные эффекты опухоли. Хотя гиперкальциемия может быть признаком семейного полиэндокринного аденоматоза типа II (СПЭА-2), обычно она изолированная и исчезает после резекции катехоламинсекретирующей опухоли. Секреция кальцитонина — катехоламинзависимый процесс, и концентрация кальцитонина в сыворотке часто увеличена у пациентов с катехоламин-секретирующими опухолями и обычно не связана со СПЭА-2. Гипергликемия натошак и сахарный диабет вызваны частично угнетением высвобождения инсулина посредством α -адренорецепторов. Безболезненная гематурия и пароксизмальные приступы, индуцированные мочеиспусканием и дефекацией, сопровождают параганглиомы мочевого пузыря.

Некоторые из параллельно секретируемых гормонов, влияние избытка которых может преобладать в клинической картине, включают:

- АКТГ (синдром Кушинга);
- связанный с паратиреоидным гормоном пептид (гиперкальциемию);
- вазопрессин (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона);
- вазоактивный интестинальный пептид (водянистую диарею);
- рилизинг-фактор гормона роста (акромегалию) [27–29].

Кардиомиопатия и застойная сердечная недостаточность служат симптоматическими проявлениями, вызываемыми феохромоцитомой, последняя, вероятно, наиболее часто именно в этой ситуации не диагностируется [30]. Кардиомиопатия, дилатационная или гипертрофическая, может быть полностью обратимой при резекции опухоли. Миокардит и инфаркт миокарда на фоне неизменных коронарных артерий при ангиографии — кардиологические проявления, которые зачастую не связывают с феохромоцитомой [31]. Миокардит характеризуется инфильтрацией воспалительными клетками и фокусным некрозом мышечных волокон. Многие находки при физикальном обследовании могут быть связаны с генетическими синдромами, predisposing к феохромоцитоме (ангиомами сетчатки, марфаноподобным телосложением, пятнами цвета кофе с молоком, веснушками в области подмышечных впадин, подкожными нейрофибромами и невромами слизистых оболочек век и языка). У некоторых пациентов с феохромоцитомой симптомы могут отсутствовать, несмотря на высокую концентрацию катехоламинов в крови, что, вероятно, является следствием десенситизации адренорецепторов, связанной с хронической стимуляцией.

«Правило 10» иллюстрирует описание характеристик катехоламинсекретирующих опухолей: 10% вненадпочечниковые, 10% возникают у детей, 10% опухолей множественные и двусторонние, 10% рецидивируют после хирургического удаления, 10% злокачественные, 10% семейные и 10% доброкачественные спорадические феохромоцитомы надпочечников, обнаруживаемые как инциденталомы надпочечников [20]. Ни одно из этих «правил» не соответствует ровно 10%. Например, недавние исследования указывают, что до 20% катехоламинсекретирующих опухолей являются семейными [32]. Также в недавнем исследовании у 19 из 33 пациентов (57,6%) с феохромоцитомами надпочечников имели опухоли, обнаруженные случайно при визуализирующем исследовании [33]. Из-за учащения применения компьютерных методов визуализации и семейного обследования феохромоцитома диагностируется у многих пациентов до развития каких-либо симптомов. Несмотря на то что обычно эти случайно обнаруживаемые опухоли у пациентов без симптомов мелкие (например, менее 3 см), они могут достигать и 10 см.

Феохромоцитомы, локализующиеся в надпочечниках, имеют в среднем диаметр 4,5 см (рис. 41) [34]. Параганглиомы обнаруживают в местах, где есть хромаффинная ткань: вдоль парааортальной части симпатического ствола, в органах Цуккеркандля (в месте отхождения нижней брыжечной артерии), в стенке мочевого пузыря и вдоль симпатического ствола в области шеи или средостения [35]. Во время раннего постнатального периода вненадпочечниковая симпатическая параганглионарная ткань играет важную роль, затем она деградирует, оставляя резидуальные фокусы, сопровождающие вагусную иннервацию, сонные артерии, дугу аорты, легочные сосуды и мезентериальные артерии. Кроме того, параганглиомы встречаются в межпредсердной перегородке, семенном канатике, влагалище, мошонке, крестцово-копчиковой области. Параганглиомы области головы и шеи (например, опухоли каротидных телец, гломусные опухоли, хемодектомы) обычно растут из парасимпатической ткани и в типичных случаях не секретируют избыточные количества катехоламинов и метанефринов. В то же время параганглиомы средостения, живота и таза обычно растут из симпатической хромаффинной ткани и обычно избыточно секретируют катехоламины и метанефрины.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И СИНДРОМНЫЕ ФОРМЫ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ И ПАРААНГЛИОМЫ

Примерно у 15–20% пациентов с катехоламинсекретирующими опухолями отмечают мутации зародышевой линии клеток (наследственные мутации, представленные во всех клетках), приводящие к генетическим заболеваниям (табл. 29) [36, 37]. Для молодого возраста более типичны наследственные катехоламинсекретирующие опухоли, чем спорадические [32]. Спорадические феохромоцитомы обычно диагностируются на основа-

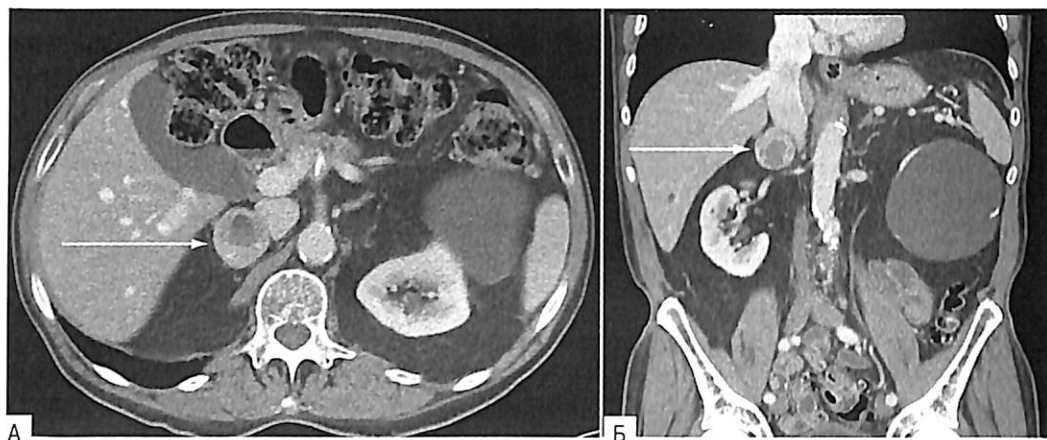


Рис. 41. КТ живота с внутривенным контрастом 71-летнего пациента со случайно обнаруженным опухолевидным образованием правого надпочечника. Обнаружены изменения в концентрации фракционированных свободных метанефринов плазмы: метанефрин — 0,34 нмоль/л (норма <0,5) и норметанефрин — 8,59 нмоль/л (норма <0,9). В суточной моче: норэпинефрин — 455 мкг (норма <170); эпинефрин — 7,2 мкг (норма <35); допамин — 160 мкг (норма <700); метанефрин — 173 мкг (норма <400) и норметанефрин — 3147 мкг (норма <900). А — на аксиальной КТ выявлено типичное гетерогенно усиленное опухолевидное образование правого надпочечника чуть латеральнее нижней полой вены (3,8 см), имеющее признаки феохромоцитомы (стрелка); Б — фронтальный срез показывает, что опухолевидное образование располагается (стрелка) выше правой почки и ниже и медиальнее печени. После назначения α - и β -адреноблокаторов 20-граммовая феохромоцитома размером 2,5×1,5×1,5 см была удалена лапароскопически.

нии симптомов или обнаруживаются случайно при компьютерной визуализации, тогда как синдромные феохромоцитомы часто диагностируются рано по ходу течения болезни с помощью биохимических исследований или генетического обследования [38].

Множественная эндокринная неоплазия типа 2А

Множественная эндокринная неоплазия, или семейный полиэндокринный аденоматоз типа 2А (МЭН-2А) (синдром Сиппля), — аутосомно-доминантное заболевание с пенетрантностью, зависящий от возраста [39]. Фенотип МЭН-2А включает феохромоцитомы надпочечников (обычно двусторонние и, возможно, асинхронные), медулярную карциному щитовидной железы (МКЩЖ) и гиперпаратиреозидизм. МКЩЖ обычно обнаруживают до феохромоцитомы. Феохромоцитома возникает примерно у 50% пациентов с МЭН-2А. Заболеваемость МЭН-2А составляет примерно 1 случай на 35 000 человек. У лиц с МЭН-2А зарегистрированы многочисленные активирующие мутации протоонкогена *RET*. Протоонкоген *RET* располагается в хромосоме 10q11.2, кодирует трансмембранный рецептор тирозин киназы, который участвует в регуляции клеточной пролиферации и апоптозе. При феохромоцитоме наиболее часто выявляются мутации в кодоне 634 (в экзоне 11).

Множественная эндокринная неоплазия типа 2В

МЭН типа 2В — аутосомно-доминантное заболевание с пенетрантностью, зависимой от возраста, составляет примерно 5% всех случаев МЭН-2 [39]. Фенотип МЭН-2В включает феохромоцитому (обычно двустороннюю), МКЩЖ, невромы слизистых, утолщение нервов роговицы, кишечный ганглионейроматоз и марфаноподобное телосложение. Феохромоцитома возникает примерно у 50% пациентов с МЭН-2. МЭН-2В сопровождается мутациями в кодоне 918 (в экзоне 16) протоонкогена *RET*.

Таблица 29. Аутосомно-доминантные синдромы, сопровождающие феохромоцитому и параганглиому

Синдром	Ген	Локус гена	Белковый продукт	Функция белка	Генный механизм	Типичное расположение опухоли
SDHD (семейная параганглиома типа I)*	SDHD	11q23	Субъединица D сукцинат-дегидрогеназы	Продукция АТФ	Опухолевый супрессор	Голова, шея, редко мозговое вещество надпочечников
Семейная параганглиома типа II*	Неизвестен	11q13.1	Неизвестен	Продукция АТФ	Неизвестен	Голова и шея
SDHC (семейная параганглиома типа II)	SDHC	1q21	Субъединица С сукцинат-дегидрогеназы	Продукция АТФ	Опухолевый супрессор	Голова и шея
SDHB (семейная параганглиома типа IV)	SDHB	1p36.1-35	Субъединица В сукцинат-дегидрогеназы	Продукция АТФ	Опухолевый супрессор	Живот и таз, редко мозговое вещество надпочечников
СПЭА-1	MEN1	11q13	Менин	Регуляция транскрипции	Опухолевый супрессор	Мозговое вещество надпочечников
СПЭА-2А и -2В	RET	10q11.2	RET	Рецептор тирозин киназы	Протоонкоген	Мозговое вещество обоих надпочечников
Нейрофиброматоз типа I	NF1	17q11.2	Нейрофибромин	Гидролиз ГТФ	Опухолевый супрессор	Ткань надпочечника и околонадпочечниковые ткани
Болезнь Гиппеля-Линдау	VHL	3p25-26	VHL	Угнетение транскрипционной элонгации	Опухолевый супрессор	Мозговое вещество обоих надпочечников, редко параганглиома

* Сочетается с материнским импринтингом (объяснения даны в тексте).

Множественная эндокринная неоплазия типа 2. Генетическое исследование

Более 95% пациентов с МЭН-2А и более 98% с МЭН-2В имеют идентифицируемую мутацию протоонкогена *RET*. Доступные коммерческие методы генетического исследования на мутации протоонкогена *RET* целесообразны для пациентов с двусторонней феохромоцитомой, семейным анамнезом феохромоцитомы или заболеваниями, укладывающимися в сопутствующий фенотип. Генетическое консультирование следует провести до выполнения генетического исследования.

Множественная эндокринная неоплазия типа 1

МЭН-1 — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся аденомой гипофиза, первичным гиперпаратиреозом, опухолями островковых клеток поджелудочной железы, аденомами надпочечников, карциноидными опухолями, коллагеномами, ангиофибромами, липомами и редко феохромоцитомой надпочечников [40, 41]. Феохромоцитома документально зафиксирована только у нескольких пациентов с МЭН-1 [42, 43]. Заболеваемость МЭН-1 составляет около 1 случая на 30 000 человек [40, 41]. МЭН-1 вызывают инактивирующие мутации в опухолевом супрессорном гене *MEN1*, расположенном в хромосоме 11q13. Генетическое исследование для мутаций в гене *MEN1* доступно с помощью коммерческих систем и должно рассматриваться только у пациентов с феохромоцитомой надпочечников и заболеваниями, связанными с фенотипом МЭН-1.

Болезнь Гиппеля–Линдау

Болезнь Гиппеля–Линдау (БГЛ) — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся феохромоцитомой (часто двусторонней), параганглиомой (редко), ангиомами сетчатки, гемангиобластомой мозжечка, цистаденомой придатка яичка, кистами почек и поджелудочной железы и почечно-клеточной карциномой. Сообщается, что феохромоцитома возникает примерно у 10–20% пациентов с болезнью Гиппеля–Линдау. Заболеваемость составляет примерно 1 случай на 35 000 человек. *VHL*-опухольный супрессорный ген, расположенный на хромосоме 3p25–26 кодирует белок, который регулирует индуцируемые гипоксией белки [44]. Идентифицировано более 300 мутаций линии зародышевых клеток, которые приводят к утрате функции белка *VHL*. Практически 100% пациентов имеют идентифицируемую мутацию гена. Корреляция генотип–фенотип зафиксирована для этого поражения, а специфические мутации сопровождают редкую модель образования опухоли [45, 46]. В 98% случаев феохромоцитомы сопровождается бессмысленными мутациями (чаще усеченными или нулевыми) в гене *VHL*. При некоторых миссенс-мутациях возникают феохромоцитомные проявления БГЛ. Генетическое исследование доступно в коммерческих формах и его следует проводить у пациентов с двусторонней феохромоцитомой, семейным анамнезом феохромоцитомы, диагнозом феохромоцитомы, установленным в молодом возрасте (например, младше 20 лет), или сопутствующими поражениями.

Феохромоцитома, возникающая у пациентов с МЭН-2, продуцирует преимущественно эпинефрин и метанефрин, тогда как феохромоцитомы, возникающие у пациентов с БГЛ, — преимущественно норэпинефрин и норметанефрин. Эти биохимические фенотипы возникают из-за мутации-специфических различий экспрессии гена. *PNMT* избыточно экспрессируется при МЭН-2-сочетанных опухолях (эпинефриновый и метанефриновый профиль) и экспрессируется недостаточно при БГЛ-сочетанных опухолях (норэпинефриновый и норметанефриновый профиль) [47]. Кроме того, в ткани феохромоцитом, возникающих у пациентов с МЭН-2, увеличена активность тирозин гидроксилазы в сравнении с феохромоцитомами, возникающими у пациентов с БГЛ; эти различия вносят свой вклад в высокую концентрацию катехоламинов и метаболитов у пациентов с МЭН-2.

Нейрофиброматоз типа I

Нейрофиброматоз типа I — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся нейрофибромами, пятнами цвета кофе с молоком, веснушками в подмышечных впадинах, подвздошных областях и гамартомами радужной оболочки глаз (узелках Лиша). Примерно у 2% пациентов развиваются катехоламинсекретирующие опухоли [48], обычно одиночные доброкачественные феохромоцитомы надпочечников, редко двусторонние феохромоцитомы и еще реже абдоминальные параганглиомы. Заболеваемость нейрофиброматозом типа I составляет примерно 1 случай на 3000 человек. *NF1*-опухольный супрессорный ген, расположенный на хромосоме 17q11.2, кодирует нейрофибромин, ГТФаза-активирующий белок, который угнетает активность *Ras*. Инактивирующие *NF1*-мутации вызывают заболевание. Более 95% мутаций *NF1* могут идентифицироваться с помощью многошагового протокола исследования. Однако у пациентов с феохромоцитомой, имеющей дополнительные клинические признаки нейрофиброматоза типа I, генетическое исследование не рекомендуется.

Семейная параганглиома

Семейная параганглиома является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся параганглиомами, располагающимися наиболее часто в области головы, шеи, также в грудной клетке, животе, в области малого таза и мочевом пузыре. Частота гиперсекреции катехоламинов у пациентов с семейной параганглиомой зависит от расположения опухоли; примерно 5% параганглиом головы и шеи и более 50% параганглиом живота гормонально активны [35]. Средний возраст установления диагноза составляет 30–35 лет, что может значительно варьировать в пределах семьи (среднее стандартное отклонение в годах: $14 \pm 9,6$; предел — 0–37 лет) [49]. Заболеваемость семейной параганглиомой неизвестна.

Большинство случаев семейной параганглиомы вызывается мутациями в генах (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) субъединицы сукцинатдегидрогеназы (СДГ; сукцинат:убихинон оксидоредуктаза), которые составляют часть митохондриального комплекса II [50, 51] — опухолевый супрессорный ген, вовлекаемый в цепь транспорта электрона и цикл трикарбоновых кислот (ЦТК).

Инактивирующие мутации линии зародышевых клеток в гене *SDHD*, расположенном на хромосоме 11q23, идентифицированы во многих поколениях семей с обычно нефункционирующими парасимпатическими параганглиомами головы и шеи [52]. Однако катехоламинсекретирующие опухоли могут возникать, когда мутации располагаются в 5'-части *SDHD* [53]. Феохромоцитомы надпочечников также могут обнаруживаться у пациентов с мутациями *SDHD* [54]. До того как ген был описан, пораженные семьи называли «имеющими синдром параганглиом типа I». У пациентов с мутациями *SDHD* пенетрантность зависит от того, от кого из родителей унаследована мутация. Болезнь не манифестирует, когда мутация наследуется от матери, но обладает высокой пенетрантностью, когда наследуется от отца [52, 54]. Этот феномен известен как «материнский импринтинг».

Сообщают о бессмысленных мутациях в *SDHC*, расположенных на хромосоме 1q21, в семьях с обычно нефункционирующими парасимпатическими параганглиомами головы и шеи [55]. До того как ген был описан, пораженные семьи называли «страдающими синдромом параганглиом типа III». Генетическое исследование на *SDHC* рекомендуется в семьях с параганглиомами головы и шеи, у которых не обнаружены мутации *SDHD*.

Ген, вызывающий синдром параганглиом типа II, не идентифицирован, хотя картирован на хромосоме 11q13.1. Подобно семьям с мутациями *SDHD*, семьи с синдромом параганглиом типа II демонстрируют материнский импринтинг [56]. Синдром параганглиом типа II сопровождается парасимпатическими параганглиомами, обычно возникающими в области головы и шеи.

Инактивирующие мутации в опухолевом супрессорном гене *SDHB*, расположенном в хромосоме 1p35-36, сопровождаются параганглиомами живота, таза и средостения. Надпочечниковые феохромоцитомы также могут обнаруживаться у пациентов с мутациями *SDHB* [54]. До описания гена пораженные семьи называли «имеющими синдром параганглиом типа IV». В семьях с мутациями *SDHB* импринтинг не наблюдается. У пациентов с мутациями *SDHB* увеличен риск злокачественной параганглиомы [54, 57, 58]. Кроме того, в популяционных исследованиях у пациентов с мутациями *SDHB* показано повышение вероятности развития почечно-клеточной карциномы и папиллярного рака щитовидной железы [54], но исследования на базе специализированных центров не обнаруживают видимой связи [59].

Частота выявления мутации гена *SDH* у лиц с семейной параганглиомой неизвестна. Коммерческие наборы для генетического исследования для *SDHB*, *SDHD* и *SDHC* доступны; ввиду высокой распространенности мутаций среди пациентов с параганглиомой возможность ступенчатого исследования должна учитываться у всех пораженных пациентов (см. ниже). Кроме того, существенные делеции *SDHB*- и *SDHD*-линий зародышевых клеток идентифицированы в семьях с параганглиомой [60]; эти существенные делеции не обнаруживаются методом анализа мутаций, который в настоящее время применяют молекулярно-диагностические лаборатории.

Другие нервно-кожные синдромы

К дополнительным нервно-кожным синдромам, сопровождающимся катехоламинсекретирующими опухолями, относят атаксию-телеангиэктазию, туберозный склероз и синдром Стерджа–Вебера–Крабе. Триада Карни (лейомиосаркома желудка, хондрома легких и катехоламинсекретирующая параганглиома) — еще один синдром, сопровождающийся катехоламинсекретирующей опухолью [61]. Это редкое, обычно спорадическое заболевание неизвестной этиологии, которое первично поражает молодых женщин.

Стромальные опухоли желудка часто многофокусны и сопровождаются ранним метастазированием в печень. Несмотря на метастазирующие стромальные опухоли желудка, у большинства пациентов болезнь имеет вялое течение.

Хондромы легких доброкачественны, и если не сопровождаются симптомами, то не требуют специфической терапии.

Параганглиомы могут секретировать катехоламины и должны резецироваться при обнаружении.

Дополнительные признаки триады Карни включают лейомиомы пищевода и аденомы коркового вещества надпочечников. Лейомиомы пищевода, обнаруживаемые случайно во время эзофагогастродуоденоскопии, доброкачественны и обычно не сопровождаются симптоматикой. Аденомы коркового вещества надпочечников могут быть нефункционирующими или автономно секретирующими кортизол.

Когда следует проводить генетическое исследование и каков его порядок

Как было подчеркнуто ранее, проведение генетического исследования следует рассматривать, если пациент имеет одно или более заболеваний из перечисленных ниже:

- параганглиома;
- двусторонняя феохромоцитома надпочечников;
- односторонняя феохромоцитома надпочечника и семейный анамнез феохромоцитомы/параганглиомы;
- начало проявлений односторонней феохромоцитомы в молодом возрасте (младше 20 лет);
- другие клинические находки одного из прежде рассмотренных синдромных расстройств.

У лиц без симптомов при риске заболевания, основанном на семейном анамнезе феохромоцитомы/параганглиомы, следует проводить генетическое исследование только в том случае, если у пораженных членов семьи известна мутация. Генетическое исследование может быть сложным; исследование членов одной семьи имеет последствия для вовлеченных лиц. Рекомендуется предварительное генетическое консультирование для того, чтобы помочь семьям понять последствия результатов генетического исследования, для координирования исследования у лиц, подверженных риску, и для помощи семьям в преодолении психологических проблем, которые могут возникнуть до, во время или после проведения исследования.

Врач может получить список клинически одобренных молекулярно-генетических диагностических лабораторий по адресу: <http://www.genetests.org>. Следует учитывать стоимость генетического исследования, применение ступенчатого подхода на основе оценки риска индивидуального развития заболевания у пациента. Рассмотрим приведенные ниже примеры.

- Если у пациента обнаружена катехоламинсекретирующая параганглиома области живота, то в последовательном порядке ему следует выполнить исследование на мутации следующих генов: *SDHB*, *SDHD*, *VHL*. Если мутация идентифицируется на каком-то этапе исследования, то дальнейшие исследования не выполняют.
- Если у пациента обнаружена двусторонняя феохромоцитома, но без присутствия в анамнезе МКЩЖ или зоба, то в последовательном порядке ему следует выполнить исследование на мутации следующих генов: *VHL*, *RET*. Если обнаружена мутация *VHL*, то генетическое исследование на протоонкоген *RET* не проводят.
- Если у пациента в возрасте 20 лет и младше обнаруживается спорадическая односторонняя феохромоцитома надпочечника, то в последовательном порядке ему следует выполнить исследование на мутации следующих генов: *VHL*, *RET*, *SDHB*, *SDHD*. Если мутацию обнаруживают на каком-либо этапе, то дополнительные исследования не проводят.
- Если у пациента старше 20 лет обнаруживают спорадическую одностороннюю феохромоцитому надпочечника, то в последовательном порядке ему следует выполнить исследование на мутации следующих генов: *SDHB*, *SDHD*. Если мутацию обнаруживают на каком-либо этапе, то дополнительные исследования не требуются.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дифференциальная диагностика

Многие заболевания могут вызвать признаки и симптомы, наталкивающие врача на проведение дополнительных методов исследования по поводу феохромоцитомы (см. табл. 28). К ним относят:

- эндокринные заболевания (например, первичный гипогонадизм);
- сердечно-сосудистые заболевания (например, идиопатическую ортостатическую гипотензию);
- психологические нарушения (например, паническое расстройство);
- фармакологические причины (например, отмену адrenoблокаторов);
- неврологические заболевания (например, синдром постуральной ортостатической тахикардии);
- другие заболевания (например, мастоцитоз).

Несомненно, что большинство пациентов, у которых проводят исследование феохромоцитомы, не имеют этого заболевания. Кроме того, фракционированные катехоламины и концентрация метанефрина могут быть повышены при таких клинических ситуациях, как:

- прекращение приема лекарственных и нелекарственных средств (например, клонидина, алкоголя);

- любые острые заболевания (например, субарахноидальное кровоотечение, мигренозная головная боль, преэклампсия);
- прием многих лекарственных и нелекарственных веществ (например, кокаина, фенциклидина, диэтиламид лизергиновой кислоты, амфетаминов, эфедрина, псевдоэфедрина, фенилпропаноламина, изопротеренола) (табл. 30).

Таблица 30. Лекарственные средства, которые могут увеличивать концентрацию катехоламинов и метанефрина

<ul style="list-style-type: none"> • Трициклические антидепрессанты. • Леводопа. • Лекарственные препараты, содержащие агонисты адренорецепторов (например, противоотечные препараты). • Амфетамины. • Буспирон и большинство психоактивных препаратов. • Прохлорперазин. • Резерпин. • Отмена клонидина и других препаратов. • Этанол. • Ацетаминофен (может увеличивать концентрацию фракционированных метанефринов плазмы при некоторых методах исследования)
--

Выявление заболевания

Феохромоцитому предполагают у лиц с одним или более признаков из перечисленных ниже.

- Гиперадренергические приступы (например, эпизодические отмечаемые учащенные сердцебиения, возникающие без физической нагрузки и прекращающиеся самопроизвольно), обильное потоотделение, головная боль, тремор или бледность.
- Устойчивая гипертензия.
- Семейный синдром, который предрасполагает к катехоламинсекретирующим опухолям (например, МЭН-2, НФ-1, БГЛ).
- Феохромоцитомы в семейном анамнезе.
- Случайно обнаруженное опухолевидное образование в надпочечниках.
- Гипертензия или сахарный диабет.
- Повышение артериального давления во время анестезии, хирургического вмешательства или ангиографии.
- Начало гипертензии в молодом возрасте (например, моложе 20 лет).
- Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия.
- Наличие в анамнезе стромальной опухоли желудка или хондром легких (триада Карни).

Исследование фракционированных метанефринов и катехоламинов в моче и крови

Диагноз должен быть подтвержден биохимически по увеличению концентрации фракционированных катехоламинов и фракционированных метанефринов в моче и плазме (рис. 42) [22]. Большая часть метаболита катехоламинов происходит внутри опухоли с образованием метанефрина и норметанефрина [10]. В настоящее время большинство лабораторий измеряет фракционированные катехоламины (допамин, норэпинефрин и эпинефрин) и метанефрины (метанефрин и норметанефрин) с

помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим обнаружением или тандемной масс-спектроскопией [62]. Эти методики преодолевают проблемы флюорометрического исследования (например, ложноположительные результаты, вызываемые α -метилдопой, соталолом и контрастными препаратами). В клинике Мейо наиболее надежным методом выявления катехоламинсекретирующих опухолей служит измерение метанефринов и катехоламинов в моче, собранной за сутки (чувствительность = 98%, специфичность = 98%) [63, 64]. Если имеется существенное подозрение, то затем также следует провести исследование фракционированных свободных метанефринов плазмы — продуктов внутриопухолевого метаболизма катехоламинов при феохромоцитоме [65]. Некоторые группы придерживаются того, что фракционированные свободные метанефрины плазмы должны быть первым исследованием при феохромоцитоме [65, 66]; предсказательное значение отрицательного результата крайне высокое, и нормальное значение фракционированных метанефринов плазмы исключает феохромоцитому, за исключением пациентов с ранней доклинической стадией болезни и тех, у кого имеется новообразование, секретирующее только допамин [64]. Исследование плазмы также привлекательно из-за своей простоты. Хотя измерение фракционированных метанефринов плазмы имеет чувствительность 96–100% [64, 65], специфичность низкая — 85–89% [64, 65, 67]; специфичность снижается до 77% у пациентов старше 60 лет [64]. Установлено, что 97% пациентов с гипертензией, наблюдаемых в специализированных центрах, у которых имеются положительные результаты исследования фракционированных метанефринов плазмы, не имеют феохромоцитомы [67]. Эта высокая частота ложноположительных результатов приводит к избыточному расходованию средств из-за последующих визуализирующих исследований и потенциально необоснованного хирургического вмешательства [68]. Таким образом, фракционированные свободные метанефрины плазмы, не имеют необходимой специфичности, чтобы быть рекомендованными как метод исследования первого ряда; поэтому этот метод исследования оставлен для случаев с высокой вероятностью наличия феохромоцитомы (рис. 42).

Особенно подозрительны следующие ситуации: резистентная гипертензия; приступы; семейный анамнез феохромоцитомы; генетические синдромы, предрасполагающие к феохромоцитоме (например, МЭН-2); удаление феохромоцитомы в анамнезе и имеющиеся приступы или рецидивирующая гипертензия; или случайно обнаруженное опухолевидное образование, которое обладает рентгенологическими признаками феохромоцитомы [например, значительным усилением при внутривенном контрастировании на КТ, высокой интенсивностью сигнала на T_2 -усиленном МРТ-снимке, кистозными и геморрагическими изменениями, двусторонним образованием или крупным размером (например, >4 см)]. Измерение фракционированных свободных метанефринов плазмы является хорошим методом исследования первого ряда у детей, поскольку сбор суточной мочи провести трудно. Исследование допамина в моче или метокситирамина в плазме может быть крайне полезно при обнаружении редких опухолей с избирательной гиперсекрецией допамина, поскольку фракции метанефринов плазмы не являются прямыми метаболитами допамина и могут быть в норме в условиях допаминсекретирующие опухоли [25, 64].

Исследование фракционированных метанефринов и катехоламинов в суточной моче должно включать исследование креатинина мочи для проверки соответствия собранной мочи. Нормальный предел значений для метанефрина и норметанефрина плазмы может зависеть от метода получения образца крови. Например, постоянный внутривенный катетер, установленный через 20 мин после пробуждения для взятия анализа натошак, приводит к более низким диагностическим значениям (метанефрин — <0,3 нмоль/л, норметанефрин — <0,66 нмоль/л [69]) для исключения феохромоцитомы в сравнении с венепункцией натошак у амбулаторных пациентов (метанефрин — <0,5 нмоль/л, норметанефрин — <0,9 нмоль/л [64]). Диагностические

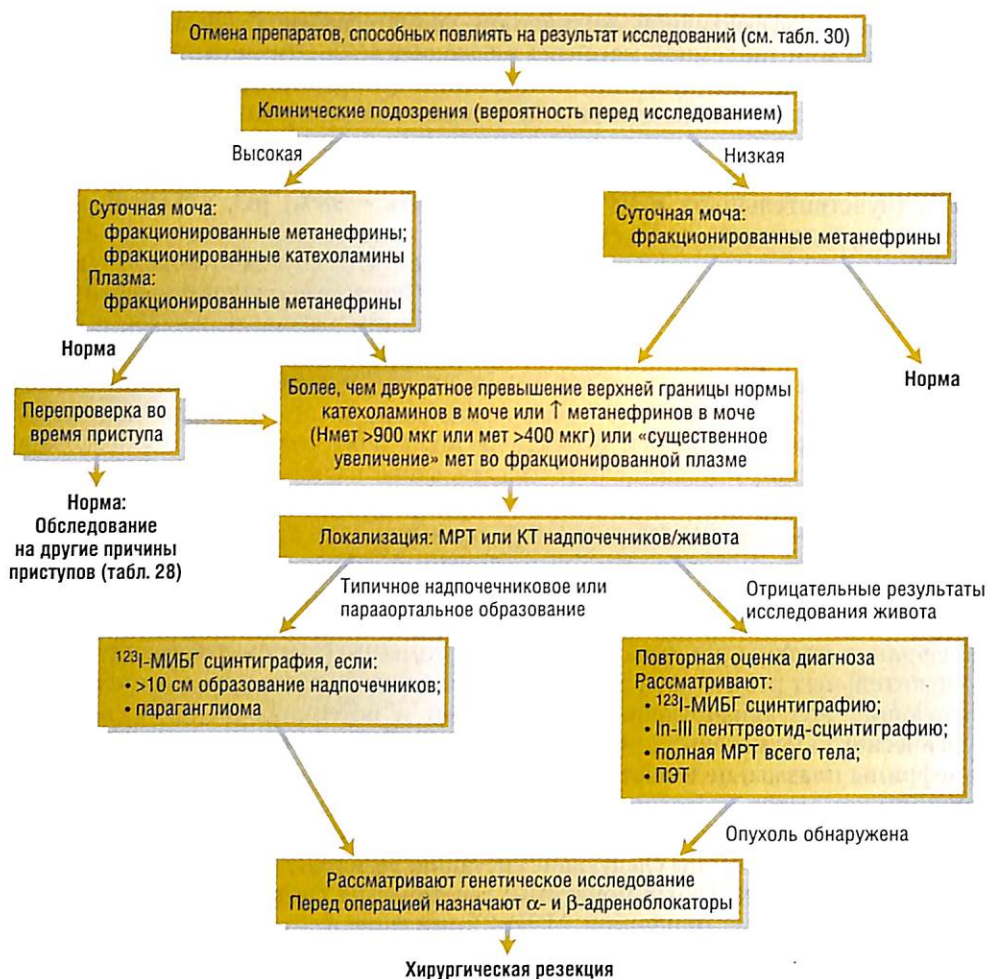


Рис. 42. Обследование и лечение катехоламин-секретирующих опухолей. На основании пароксизмальной симптоматики (особенно гипертензии); гипертензия, которая является перемежающейся, необыкновенно лабильной или устойчивой к лечению; при семейном анамнезе феохромоцитомы или сочетанных состояний; при случайно обнаруженном опухолевидном образовании надпочечников. Детали обсуждаются в тексте. КТ — компьютерная томография; ^{123}I -МИБГ — ^{123}I -метайодбензилгуанидин; мет — метанефрины; Н — норма; Hмет — норметанефрин; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография. [Воспроизведено с исправлениями из: Young W.F. Jr. Pheochromocytoma: 1926–1993 // Trends Endocrinol. Metab. — 1993. — N 4. — P. 122.]

значения в большинстве случаев исследования фракционированного метанефрина в суточной моче основываются на нормальных пределах, выведенных из данных группы сравнения волонтеров с нормальным АД, и это может привести к чрезмерному числу ложноположительных результатов. Например, у лабораторных волонтеров с нормотонзией 95-й перцентиль составляет 428 мг для норметанефрина и 200 мг — для метанефрина, тогда как 95-й перцентиль у пациентов, обследовавшихся на феохромоцитому (но у которых не было опухоли), как части общепринятой клинической практики на 71 и 51% выше, чем у здоровых волонтеров соответственно [70].

Хотя лучше, чтобы пациенты не получали никаких препаратов во время диагностических процедур, при необходимости лечение с применением большинства препаратов может быть продолжено. Трициклические антидепрессанты влияют наиболее

часто на интерпретацию результатов исследования катехоламинов и их метаболитов в суточной моче. Для эффективного выявления катехоламинсекретирующих опухолей лечение трициклическими антидепрессантами и другими психоактивными препаратами, перечисленными в табл. 30, должно быть постепенно прекращено и полностью отменено по крайней мере за 2 нед до проведения любых гормональных исследований. Естественно, бывают клинические ситуации, в которых противопоказано прекращение приема определенных препаратов (например, антипсихотических), и если результаты исследований положительны, то затем необходима КТ для исключения катехоламинсекретирующей опухоли. Кроме того, секреция катехоламинов может быть соответствующим образом увеличиваться в ситуациях психологического стресса или заболеваний (например, инсульт, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, синдром ночного апноэ). Поэтому клиническая обстановка, в которой исследуются катехоламины и метанефрины, должна оцениваться в каждом случае.

Другие методы исследования, которые могут применяться для обследования на феохромоцитому

Ввиду плохой общей точности при обследовании по поводу феохромоцитомы исследование катехоламинов не играет важную роль [69]. Хромогранин А запасается и высвобождается из секреторных гранул с электроноплотным ядром нейроэндокринных клеток и увеличивается на 80% у пациентов с феохромоцитомой [71]. Хромогранин А неспецифичен для феохромоцитомы, подъем его концентрации может наблюдаться и при других нейроэндокринных опухолях. Концентрация нейропептида Y плазмы может увеличиваться у 87% пациентов с феохромоцитомой [72], но у них также утрачивается точность фракционированных метанефринов и катехоламинов суточной мочи. Суточная экскреция с мочой ванилин-миндальной кислоты (ВМК) обладает слабой диагностической чувствительностью и специфичностью в сравнении с фракционированными метанефринами в суточной моче.

Проба угнетения с клонидином

Высокая частота ложноположительных результатов при исследовании катехоламинов плазмы и фракционированных свободных метанефринов способствовала разработке подтверждающего метода исследования — пробы угнетения с клонидином. Цель этого исследования — исключить феохромоцитому от ложноположительного увеличения концентрации катехоламинов и метанефринов плазмы. Клонидин, как было описано выше, — агонист, действующий на центральные α_2 -адренорецепторы, в норме угнетает высвобождение катехоламинов из нейронов, но не действует на секрецию катехоламинов феохромоцитомой. Клонидин (0,3 мг) назначают внутрь, а катехоламины плазмы или метанефрины исследуют до и через 3 ч после введения дозы препарата [73]. У пациентов с эссенциальной гипертензией концентрация катехоламинов плазмы снижается (норэпинефрин + эпинефрин <500 пг/мл или >50% снижение норэпинефрина), как и концентрация норметанефрина (до нормальных значений или снижение на >40%). Однако эти показатели остаются увеличенными у пациентов с феохромоцитомой [73, 74].

Провокационная проба и проба с угнетением

Благодаря развитию методологии исследования катехоламинов и метанефринов пробы с фентоламином, глюкагоном, гистамином, метоклопрамидом редко бывают необходимы. По данным авторов книги, с 1975 по 1994 г. стимуляционная проба с гистамином и глюкагоном была выполнена у 542 пациентов, у которых с высокой степенью вероятности подозревалась феохромоцитома, несмотря на нормальную общую экскрецию метанефринов и катехоламинов в суточной моче; в этих условиях ни у одного пациента не имелось положительного результата стимуляционной пробы [75].

Почечная недостаточность

Измерение катехоламинов и метаболитов мочи может быть неверным, если пациент страдает почечной недостаточностью на поздней стадии [76]. Концентрация хро-

могранина А имеет слабую диагностическую специфичность у этих пациентов [77]. У пациентов без феохромоцитомы, получающих гемодиализ, концентрация норэпинефрина плазмы и допамина увеличены в три и два раза выше верхней границы нормы соответственно [78, 79]. Однако стандартные нормальные значения могут применяться для интерпретации концентрации эпинефрина плазмы [80]. Поэтому, когда у пациентов с почечной недостаточностью концентрация норэпинефрина плазмы в 3 раза превышает норму или концентрация эпинефрина превышает в 2 раза, то следует подозревать феохромоцитому. В одном исследовании показано, что концентрация свободных метанефринов в плазме увеличена примерно в 2 раза у пациентов с почечной недостаточностью и эти данные могут быть пригодны для оценки пациентов с существенным нарушением функций почек или почечной недостаточностью [81]. Но результаты более раннего исследования не выявили различий в концентрации свободных фракционированных метанефринов плазмы между 10 пациентами с феохромоцитомой и 11 пациентами с терминальной стадией заболевания почек, которым требовался постоянный гемодиализ [82].

Ложная (артифициальная) феохромоцитома

Как и в других подобных ситуациях, доказать факт артификации феохромоцитомы может быть сложно для подтверждения [83]. У пациентов обычно выявляется некий медицинский фон*. Катехоламины могут добавляться в суточную мочу или быть приняты системно [84].

Определение локализации опухоли

Исследования, направленные на установление локализации опухоли, не должны начинаться до проведения биохимических исследований, направленных на подтверждение диагноза катехоламинсекретирующей опухоли (см. рис. 42). В первую очередь, проводят МРТ и КТ (чувствительность >95%, специфичность >65%) [85–88]. Примерно 85% этих опухолей обнаруживают в надпочечниках, а 95% — в животе. Наиболее часто катехоламинсекретирующие параганглиомы обнаруживают в верхней парааортальной области — 45%; в нижней парааортальной области — 29%; в мочевом пузыре — 10%; в грудной клетке — 10%; в области головы и шеи — 3%, в области малого таза — 2% [35].

КТ, МРТ и «рентгенологический фенотип»

Рентгенологическим фенотипом считают характерное образование, обнаруживаемое при компьютерных визуализирующих методах исследования (табл. 31); последние служат мощным инструментом, доступным эндокринологу.

Богатая структура корковых аденом позволяет отличить эти доброкачественные новообразования от феохромоцитомы. При КТ плотность изображения (черный = меньшая плотность) пропорциональна истощению рентгеновских лучей. Спектр плотности КТ простирается от воздуха (черный) до кости (белый).

Шкала Хаунсфилда — полуколичественный метод оценки истощения рентгеновских лучей. Типичные значения единиц Хаунсфилда (ЕХ) составляют:

- воздух = 0 ЕХ;
- жировая ткань = -20 до -50 ЕХ;
- почки = 20–50 ЕХ.

Если опухолевидное образование надпочечника имеет плотность менее 10 ЕХ на КТ без усиления, вероятность, что это доброкачественная аденома, близка к 100% [89, 90]. Аденомы надпочечников показывают намного более раннее освобождение от контраста, чем неаденомные опухоли [91]. Например, Коробкин и др. [91] обнаружили, что средний процент освобождения от контраста для аденом составлял 51% через 5 мин и 70% через 15 мин в сравнении с 8 и 20% соответственно для неаденом. Чувствительность и специфичность для диагноза аденомы была 96% при пороге значения истощения менее 37 ЕХ на 15 мин после введения контраста.

* Подразумевается возможность получения информации, лекарственных препаратов или химических веществ, позволяющих имитировать феохромоцитому. (Примеч. ред.)

Таблица 31. Типичный рентгенологический фенотип опухолевидных образований надпочечников

Тип опухоли	Размер, см	Форма	Структура	Сторона	Усиление контрастом	Результаты компьютерной томограммы	Результаты магнитно-резонансной томограммы	Некроз Кровоотечение Кальцификаты	Рост
Корковая аденома	≤3	Округлая, овальная, гладкие края	Гомогенная	Обычно односторонняя	Ограниченное	<10 EX перед контрастированием >50% освобождения от контраста к 10 мин 30 мин после контрастирования	Одинаковой интенсивности с печенью на T ₂ -усиленных снимках	Редко	Медленный
Кортикальная карцинома	>4	Неправильная с нечеткими краями	Негомогенная	Обычно односторонняя	Существенное	>10 EX перед контрастированием <50% освобождения от контраста к 10 мин	Интенсивность больше, чем у печени, на T ₂ -усиленных снимках	Часто	Быстрый
Феохромоцитома	>3	Округлая, овальная, гладкий край	Негомогенная область кистозной дегенерации	Обычно односторонняя и односторонняя	Существенное	>10 EX до введения контраста <50% освобождения от контраста к 10 мин	Повышенная интенсивность по сравнению с печенью на T ₂ -усиленных снимках	Часто	1 см/год
Метастазы	Различный	От овальной до неправильной с нечетким краем	Негомогенная	Часто двусторонняя	Существенное	>10 EX перед контрастированием <50% освобождения от контраста к 10 мин	Интенсивность выше, чем у печени, на T ₂ -усиленных снимках	Часто	Различный

Примечание. EX — единица Хаунсфилда.

Несмотря на то что КТ все еще остается первичным методом исследования для надпочечников, МРТ имеет преимущества в определенных клинических ситуациях [88]. Несколько различных методик МРТ применяют для исследования опухолевидных образований надпочечников. Традиционная спин-эхо-МРТ была первой и остается наиболее часто используемой методикой. Довольно давно при МРТ брюшной полости стало ясно, что T_1 - и T_2 -взвешенные изображения с полями низкой или средней мощности могут применяться для дифференцирования феохромоцитомы и злокачественных от доброкачественных аденом. При усилении МРТ гадолиний-диэтиленetriаминопентауксусной кислотой феохромоцитомы и злокачественные опухоли визуализируются быстро и существенно усиленными и медленно освобождаются от контраста, тогда как при аденомах среднее усиление и быстрое освобождение от контраста [92]. Подобные признаки обнаруживаются и с помощью КТ.

С химических позиций МРТ является формой липидчувствительной визуализации. Она основана на том, что протоны водорода воды и липидных молекул резонируют при разной частоте. Доброкачественные кортикальные аденомы содержат примерно одинаковое количество жиров и воды, тогда как содержание жира в феохромоцитоме обычно низкое. Когда протоны воды и жиров выравниваются, они «в фазе», а когда противопоставляются друг другу, то они «вне фазы». Когда жир и вода «в фазе» при МРТ, интенсивность сигнала максимальна. Когда жир и вода «вне фазы», интенсивность сигнала снижается. В этих процессах «в фазе» и «вне фазы» заключается методика химического сдвига. Доброкачественные кортикальные аденомы надпочечников утрачивают сигнал при снимках вне фазы, но при снимках в фазе проявляются сравнительно светлыми [92]. Современная модификация методики химического сдвига МРТ использует градиент последовательностей эхо-пульс для воспроизведения подобного эффекта.

Рентгенологические характеристики доброкачественной кортикальной аденомы: округлая форма и гомогенная плотность, гладкий контур и четкое отграничение, диаметр обычно составляет менее 4 см, одностороннее расположение, низкое значение затухания при неусиленной КТ (<10 ЕХ), ограниченное усиление при КТ с внутривенным контрастом (<24 ЕХ к 14 мин, <37 ЕХ к 30 мин и <30 ЕХ к 60 мин после введения контрастного вещества) [91, 93], одинаковую с печенью интенсивность как при T_1 -, так и при T_2 -усиленном снимках и признаки химического сдвига липидов при МРТ. Рентгенологический фенотип феохромоцитомы включает усиление внутривенным контрастом при КТ (см. рис. 41), высокую интенсивность сигнала при T_2 -усиленной МРТ (рис. 43), кистозные и геморрагические изменения и различный размер; также опухоль может быть двусторонней. Хотя для пациентов с явными простыми кистами надпочечников не требуется гормональное исследование, феохромоцитомы может имитировать кисту надпочечника.

Сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином

Если результаты визуализирующих исследований брюшной полости отрицательны, то показано определение локализации с помощью сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ (рис. 44). Этот препарат накапливается преимущественно в катехоламинсекретирующих опухолях, однако процедура не оказалась столь чувствительной, как на это надеялись первоначально (чувствительность — 80%, специфичность — 99%) [86–88]. ^{123}I -МИБГ превосходит ^{131}I -МИБГ, поскольку фотонная энергия позволяет выполнить однофотонную эмиссионную компьютерную томографию. Однако ^{123}I -МИБГ не одобрен агентством по пищевым продуктам и лекарствам США (US FDA) и должна выполняться согласно одобренному официальной комиссией протоколу. Поглощение ^{123}I щитовидной железой должно блокироваться назначением препаратов йода (например, раствора Люголя или насыщенного раствора калия йодида) за 24 ч до введения и в общем составлять 5 дней. В исследовании 282 пациентов с катехоламинсекретирующими опухолями, которые были подтверждены хирургически, общая

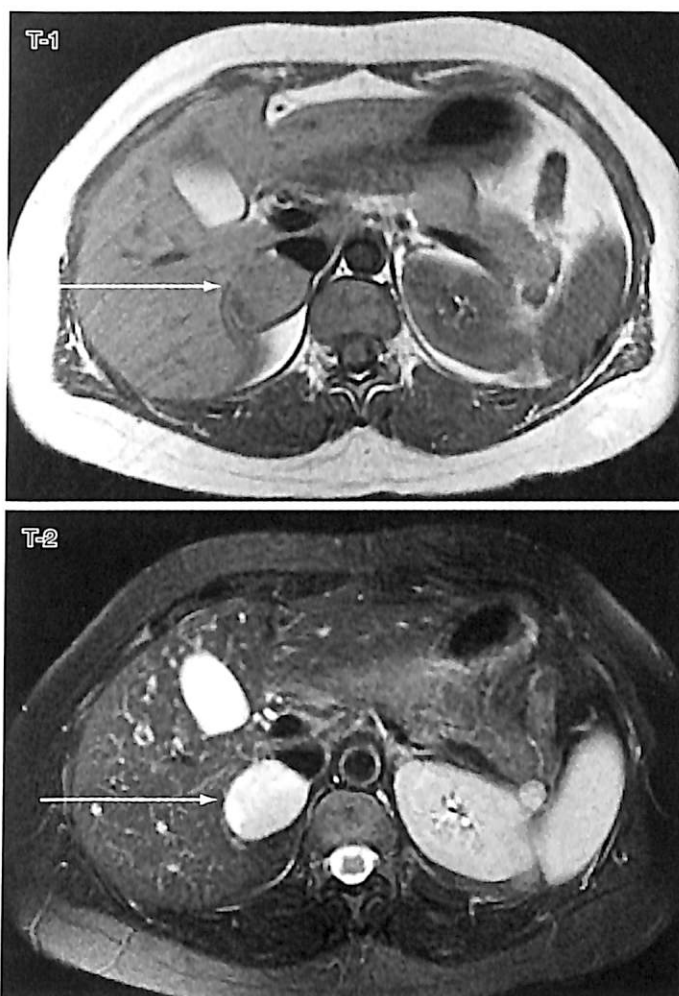
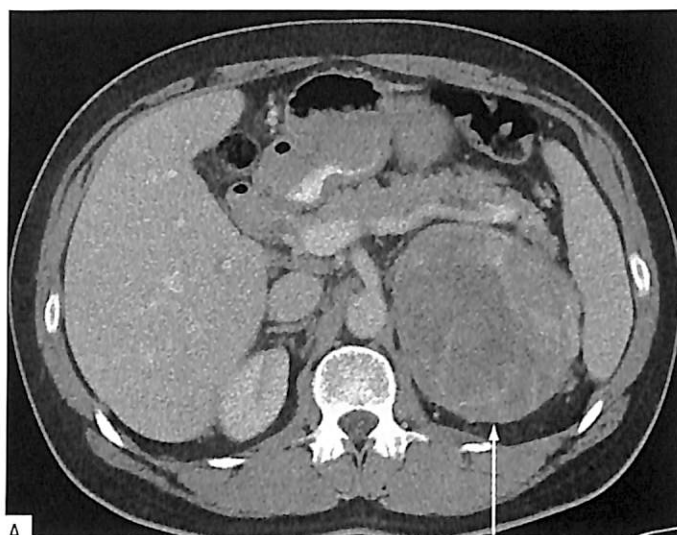
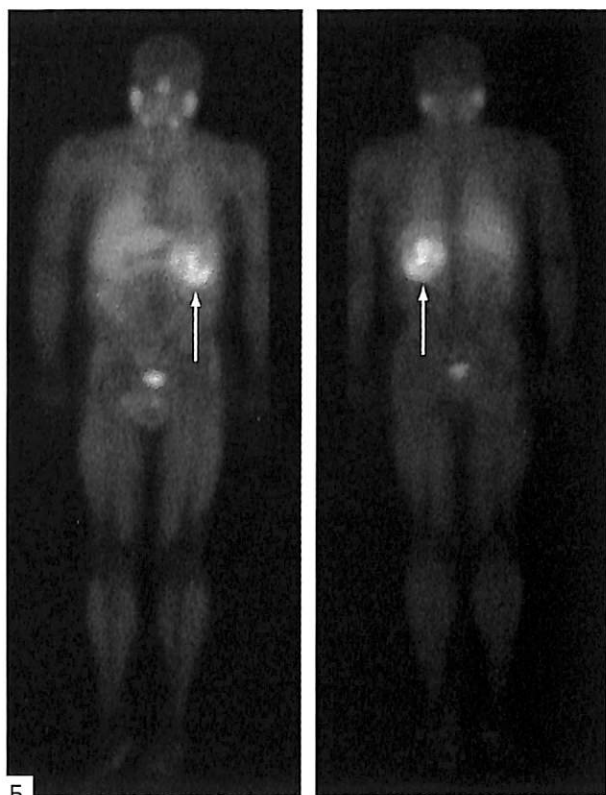


Рис. 43. МРТ живота 34-летней женщины с недавно возникшим учащенным сердцебиением и гипертонией. Заболевание проявилось острой левожелудочковой недостаточностью после приема одной дозы β -адреноблокатора. В суточной моче: общие метанефрины — 3800 мкг (норма <1000); норэпинефрин — 37 мкг (норма <170); эпинефрин — 7,7 мкг (норма <35); допамин — 147 мкг (норма <700). На МРТ незначительно гетерогенное опухолевидное образование правого надпочечника размером 3,3×3,5×4,5 см, соответствующее признакам феохромоцитомы (стрелки), имевшее усиленную интенсивность сигнала на T_2 -усиленной МРТ (нижний блок). После проведения блокады α -адренорецепторов и восстановления нормальной функции левого желудочка пациентке провели лапароскопическую адреналэктомию с удалением 33-граммовой феохромоцитомы размером 5×4×3 см. После операции суточная экскреция общих метанефринов с мочой нормализовалась.

чувствительность составила 89% для КТ, 98% для МРТ и 81% для ^{131}I -МИБГ [87]. Если на КТ или МРТ обнаруживается типичная односторонняя феохромоцитомы, то проведение ^{123}I -МИБГ-сцинтиграфии излишне и может запутать врача [94, 95]. Несмотря на это, если феохромоцитомы надпочечника более 10 см в диаметре или если параганглиома обнаруживается на КТ или МРТ, ^{123}I -МИБГ-сцинтиграфия показана, поскольку у пациента повышен риск злокачественного новообразования и добавочных параганглиом (см. рис. 44). Для врача важно знать лекарственные пре-



А



Б

Рис. 44. КТ и ¹²³I-МИБГ 44-летнего мужчины. У пациента — в течение 9 лет гипертонии, недавно возникли пульсирующая головная боль, тяжесть в грудной клетке и боль в животе. При исследовании суточной мочи были обнаружены изменения: норэпинефрин — 900 мкг (норма <170); эpineфрин — 28 мкг (норма <35); допамин — 468 мкг (норма <700) и общие метанефрины — 17 958 мкг (норма <1000). А — аксиальная КТ с контрастом, показывающая крупную частично сосудистую и частично некротизированную опухоль левого надпочечника (стрелка); Б — ¹²³I-МИБГ-сцинтиграфия всего тела, показывающая крупный очаг увеличенного поглощения радиоактивного индикатора в левой верхней части живота (стрелка), которая соответствовала образованию, обнаруженному при КТ; более очагов накопления не видно.

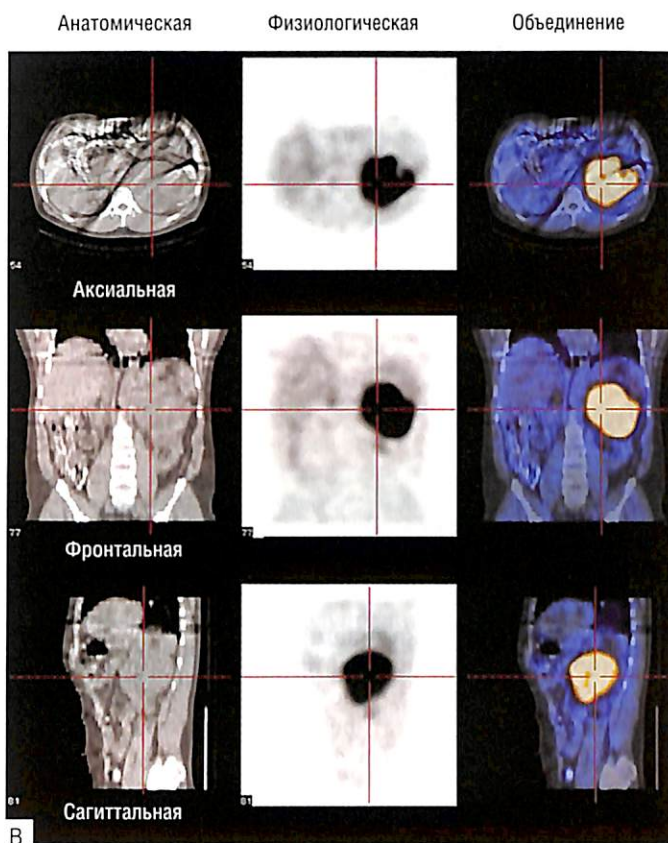


Рис. 44. Окончание. В — объединенные с КТ ^{123}I -МИБГ-снимки после однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, картина, наблюдаемая при КТ (анатомическая), сопоставима с таковой на ^{123}I -МИБГ (физиологическая) в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. После α - и β -блокады была удалена 680-граммовая феохромоцитома размером 13,5х12х9 см.

параты, которые могут влиять на поглощение ^{123}I -МИБГ (например, трициклические антидепрессанты, лабеталол-блокаторы кальциевых каналов), поскольку их следует отменить до выполнения исследования (табл. 32) [96].

Таблица 32. Лекарственные препараты, которые могут влиять на поглощение метайодбензилгуанидина

Угнетение поглощения-1 (препараты должны отменяться по крайней мере за 48 ч до назначения МИБГ)
<ul style="list-style-type: none"> • Противорвотные (например, прохлорперазин). • Антипсихотические (например, хлорпромазин, галоперидол). • Кокаин. • Лабеталол. • Фенилпропаноламин. • Трициклические антидепрессанты (например, amitриптилин, амоксапин, дезипрамин, доксефин, имипрамин, нортриптилин)

Истощение запасов содержимого везикул (препараты должны отменяться по крайней мере за 72 ч до назначения МИБГ)
<ul style="list-style-type: none"> • Амфетамины (декстроамфетамин, фенфлурамин, фентермин). • Допамин. • Лабеталол. • Резерпин. • Симпатомиметики (например, эфедрин, фенилэфрин, псевдоэфедринсальбутамол, тербуталин)
Угнетение транспортеров моноаминов везикул (препараты должны отменяться по крайней мере за 72 ч до назначения МИБГ)
<ul style="list-style-type: none"> • Резерпин
Неизвестный механизм (препараты должны отменяться по крайней мере за 48 ч до назначения МИБГ)
<ul style="list-style-type: none"> • Блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, никардипин[®], нифедипин, нимодипин, верапамил)

Другие методы установления локализации

Изредка для установления локализации применяют компьютер-ассистированную визуализацию грудной клетки, шеи и головы, визуализацию рецепторов соматостатина с применением ¹¹¹In-ДТПУ-пентатиреотида. Несмотря на то что обычно рецепторы соматостатина экспрессируются в феохромоцитомах и параганглиомах [97], чувствительность метода с визуализацией рецепторов соматостатина с применением ¹¹¹In-ДТПУ-пентатиреотида низкая. Хотя позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), или ¹¹C-гидроксиэфедрином, или 6-[¹¹F]фтор-допамином может идентифицировать параганглиомы [86, 88], эти дорогостоящие методики, вероятно, следует применять для идентификации источника метастазов у пациентов с отрицательными данными ¹²³I-МИБГ-сцинтиграфии. Селективное взятие образцов венозной крови на катехоламины обычно вводит в заблуждение, поэтому его следует избегать.

ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее предпочтительный метод лечения феохромоцитомы — радикальная резекция. Выживаемость при хирургическом лечении составляет 98–100% и в высокой степени зависит от опыта команды эндокринолог–хирург, эндокринолог–анестезиолог [34, 98]. Наиболее частое побочное событие после хирургического вмешательства — длительная гипертензия. Тщательная предоперационная фармакологическая подготовка является ключевой для успешного лечения [99]. Большинство катехоламинсекретирующих опухолей доброкачественны и могут быть полностью удалены. Удаление опухоли обычно излечивает гипертензию.

Предоперационное лечение

Некоторые формы предоперационной фармакологической подготовки показаны всем пациентам с катехоламинсекретирующими опухолями. Однако не были проведены рандомизированные контролируемые исследования, сравнивающие различные подходы. Комбинированная α- и β-адреноблокада — единственный подход для контроля артериального давления и предотвращения интраоперационного гипертонического криза [22]. α-Адреноблокада должна начинаться за 7–10 дней до операции для нормализации артериального давления и увеличения уменьшенного объема крови.

Длительная продолжительность предоперационной α -адреноблокады показана у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда, катехоламиновой кардиомиопатией и катехоламининдуцированным васкулитом. Артериальное давление следует контролировать у пациента в положении сидя и стоя дважды в день. Целевое значение артериального давления составляет менее 120/80 мм рт.ст. (сидя) с систолическим артериальным давлением более 90 мм рт.ст. (стоя); оба значения следует анализировать, учитывая возраст и сопутствующие заболевания пациента. На второй или третий день α -адреноблокады рекомендуют диету с высоким содержанием натрия (≥ 5000 мг в день) из-за индуцированного катехоламинами сокращения объема циркулирующей плазмы и ортостатических реакций, сопровождающих α -адреноблокаду. Это увеличение объема противопоказано у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или почечной недостаточностью. После достижения адекватной α -адреноблокады начинают β -адреноблокаду обычно за 2–3 дня до операции.

α -Адреноблокада

Феноксibenзамин – предпочтительный препарат для предоперационной подготовки в целях контроля артериального давления и устранения аритмий. Он является длительно действующим неспецифическим α -адреноблокатором. Начальная доза составляет 10 мг 1–2 раза в сутки; каждые 2–3 дня дозу увеличивают на 10–20 мг в отдельных дозах, поскольку необходимо контролировать артериальное давление и приступы (табл. 33). Окончательная доза феноксibenзамина обычно составляет 20–100 мг/сут. Пациента следует предупредить об ортостатических реакциях и выраженной утомляемости, которая может возникать почти у всех пациентов. Если показана длительная фармакологическая терапия (например, при феохромоцитоме с метастазами) назначают селективные α_1 -адреноблокаторы (например, празозин, теразозин или доксазозин). Однако в других случаях регулярное применение этих препаратов не показано из-за неполной α -адреноблокады.

Таблица 33. Препараты для лечения феохромоцитомы, назначаемые внутрь

Препарат	Доза, мг/сут*, начальная (максимальная)	Побочные эффекты
α-Адреноблокаторы		
Феноксibenзамин	20** (100)**	Постуральная гипотензия, тахикардия, миоз, отек слизистой полости носа, диарея, угнетение жевания, утомляемость
Празозин	1 (20)***	Эффект первой дозы, головокружение, сонливость, головная боль, утомляемость, сердцебиение, тошнота
Теразозин	1 (20)**	Эффект первой дозы, астения, нечеткость зрения, головокружение, отечность слизистой носовой полости, тошнота, периферический отек, сердцебиение, сонливость
Доксазозин	1 (20)	Эффект первой дозы, ортостатические реакции, периферический отек, утомляемость, сонливость
Комбинированные α- и β-адреноблокаторы		
Лабеталол®	200** (1200)**	Головокружение, утомляемость, тошнота, отечность слизистой полости носа, тошнота, диспепсия
Блокаторы кальциевых каналов		
Никардипин® с медленным высвобождением	30** (120)**	Отек, головокружение, головная боль, потливость, тошнота, диспепсия

Ингибиторы синтеза катехоламинов		
α -Метил- <i>p</i> -L-тирозин (метиролин)	1000*** (4000)**	Седатация, диарея, тревожность, ночные кошмары, кристаллурия, галакторея, экстрапирамидные симптомы

* Назначают 1 раз в сутки за исключением случаев назначения по другим показаниям.

** Разделяют на 2 приема 2 раза в сутки.

*** Разделяют на 3–4 приема в сутки.

β -Адреноблокада

β -Адреноблокаторы эффективны только после назначения α -адреноблокаторов, поскольку при проведении только β -адреноблокады гипертензия может быть более тяжелой из-за некомпенсированной стимуляции α -адренорецепторов. Предоперационная блокада β -адренорецепторов показана для устранения тахикардии, сопровождающей как высокую концентрацию катехоламинов в крови, так и α -адреноблокаду. Наличие астмы или застойной сердечной недостаточности врач должен принять во внимание. Хронический избыток катехоламинов может вызвать кардиомиопатию [30], которая может стать очевидной с началом β -адреноблокады, приводя к острому отеку легких. Именно поэтому назначать β -адреноблокаторы следует с осторожностью и в низких дозах. Например, пациенту обычно назначают вначале 10 мг пропранолола каждые 6 ч, на второй день лечения β -адреноблокады после оценки переносимости препарата пациентом назначают однократно (одну длительно действующую дозу), затем ее увеличивают, по необходимости, для устранения тахикардии (нормальное значение ЧСС составляет 60–80 в минуту).

Ингибиторы синтеза катехоламинов

α -Метил-паратирозин (метиролин) должен применяться с осторожностью и только тогда, когда другие препараты неэффективны, или когда планируются тяжелые манипуляции на опухоли или ее разрушение (например, радиочастотная абляция метастазов). Хотя некоторые центры считают, что этот препарат должен применяться рутинно в предоперационном периоде, большинство оставляют его для пациентов, у которых не будет проводиться обычная комбинированная α - и β -адреноблокада по сердечно-легочным причинам. Метиролин угнетает синтез катехоламинов путем блокирования тирозин гидроксилазы [100]. Побочные эффекты метирина усиливаются при долгосрочной терапии, они включают седатацию, депрессию, диарею, тревожность, ночные кошмары, кристаллурию и уролитиаз, галакторею и экстрапирамидные симптомы. Метиролин может быть добавлен к α - и β -адреноблокаторам, если резекция опухоли затруднена (например, злокачественная параганглиома) или планируется деструкция опухоли (например, радиочастотная абляция метастазов в печень).

Обычная схема лечения с краткосрочной предпроцедурной подготовкой:

- 250 мг каждые 6 ч в первые сутки;
- 500 мг каждые 6 ч во вторые сутки;
- 750 мг каждые 6 ч в третьи сутки;
- 1000 мг каждые 6 ч за день до процедуры (с последним приемом препарата наутро перед процедурой).

При такой короткосрочной терапии основной побочный эффект — повышенная сонливость.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов, нарушающие опосредованный норэпинефрином транспорт кальция в гладкую мускулатуру сосудов, успешно применяются несколькими медицинскими центрами для предоперационной подготовки пациентов с феохромоцитомой [101–103]. Никардипин® — наиболее часто применяемый блокатор

кальциевых каналов в этих условиях; начальная доза составляет 30 мг 2 раза в сутки в форме с длительным высвобождением (см. табл. 33). Препарат назначается внутрь для контроля артериального давления перед операцией и внутривенно в виде инфузии во время операции (табл. 34). Несмотря на то что накоплено меньше опыта в применении блокаторов кальциевых каналов по сравнению с α - и β -адреноблокаторами, показано, что в качестве первого препарата при антигипертензивном лечении они могут быть столь же эффективны [101, 102]. Несомненно, что исключительное применение блокаторов кальциевых каналов для предоперационного лечения пациентов с катехоламинсекретирующими опухолями не предотвращает всех гемодинамических изменений, однако уменьшает частоту летальных исходов и осложнений [102]. Основная роль этого класса препаратов заключается в поддержке комбинированной α - и β -адреноблокады, когда контроль артериального давления не достигается, или для замены блокады адренорецепторов у пациентов с побочными эффектами.

Таблица 34. Внутривенно назначаемые препараты, используемые для лечения феохромоцитомы

Препарат	Пределы доз
Для лечения гипертензии	
Фентоламин	Пробная доза — 1 мг, затем 2–5 мг внутривенно болюсом столько раз, сколько необходимо, или в виде постоянной инфузии
Нитропруссид натрия	Безопасная скорость инфузии 2 мкг/кг в минуту (скорость более 4 мкг/кг в минуту может привести к отравлению цианидом в течение 3 ч). Дозы, превышающие 10 мкг/кг в минуту, требуются редко, максимальная доза не должна превышать 800 мкг/мин
Никардипин®	Начинают с 5 мг/ч, скорость инфузии можно увеличивать на 2,5 мг/ч каждые 15 мин до максимума 15 мг/ч
Для лечения аритмий	
Лидокаин	Начально болюсно — 1–1,5 мг/кг (75–100 мг); дополнительно болюсно — 0,5–0,75 мг/кг (25–50 мг) можно вводить каждые 5–10 мин, если необходимо до максимума — 3 мг/кг. Введение продолжают путем поддерживающей инфузии 2–4 мг/мин (30–50 мкг/кг в минуту), регулируя скорость по эффекту и условиям нарушенного метаболизма (например, сердечная недостаточность, застой крови в печени) и по мониторингу артериального давления
Эсмолол	Начальная нагрузочная доза 0,5 мг/кг вводится за минуту, после поддерживающая инфузия 0,05 мг/кг в минуту в течение следующих 4 мин. В зависимости от желательного желудочкового ответа поддерживающая инфузия может быть затем продолжена со скоростью 0,05 мг/кг в минуту или поэтапно увеличена (например, на 0,1 мг/кг в минуту до максимума 0,2 мг/кг в минуту), каждый раз выжидая 4 мин и более

Острый гипертонический криз

Острый гипертонический криз может возникать до или во время операции, устранить его следует внутривенного введения натрия нитропруссид, фентоламина или никардипина®.

Нитропруссид натрия — идеальный вазодилататор для интраоперационного лечения эпизодов гипертензии, поскольку он оказывает быстрое и непродолжительное действие. Препарат назначают в виде внутривенно в дозе 0,5–5,0 мг/кг в минуту, корректируя дозу до достижения необходимого артериального давления. Для поддержания концентрации тиоцианата, ниже 1 ммоль/л, скорость длительной инфузии должна быть не более 3 мг/кг в минуту (см. табл. 34).

Фентоламин — короткодействующий неселективный α -адреноблокатор, выпускаемый в лиофилизированной форме в пузырьках, содержащих 5 мг. Назначают начальную пробную дозу 1 мг, затем, если необходимо, повторяют болюс 5 мг или проводят непрерывную инфузию. Ответ на фентоламин максимален на 2–3 мин после болюсной инъекции и длится 10–15 мин.

Никардипин® можно начать в виде инфузии со скоростью 5 мг/ч и подтитровывать, контролируя артериальное давление; скорость инфузии может быть увеличена на 2,5 мг/ч каждые 15 мин до максимальной 15 мг/ч (см. табл. 34).

Анестезия и операция

Резекция катехоламинсекретирующей опухоли — хирургическая операция с высокой долей риска, для ее проведения требуется опытная бригада хирургов-анестезиологов. Внутри α - и β -адреноблокаторы можно назначить рано утром в день операции. Назначения фентанила, кетамина и морфина следует избегать, поскольку они потенциально могут стимулировать высвобождение катехоламинов из феохромоцитомы [103]. Также следует избегать блокады парасимпатического отдела вегетативной нервной системы из-за риска развития тахикардии. Введение в анестезию можно провести с помощью внутривенной инъекции пропофола, этоמידата® или барбитуратов в сочетании с синтетическими опиоидами [103]. Можно применять большинство анестетиков для ингаляционного применения, но назначения галотана и десфлюрана следует избегать. Следует тщательно контролировать показатели сердечно-сосудистой системы и гемодинамики, непрерывно проводить внутриартериальное измерение АД и ЧСС. Если у пациента диагностированы застойная сердечная недостаточность или сниженный сердечный резерв, то показано мониторирование давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА). Подход к предоперационному и интраоперационному лечению, описанный здесь, одинаков у взрослых и детей [104, 105].

Ранее для резекции феохромоцитомы надпочечника обычно применяли доступ по средней линии. Однако лапароскопический доступ к надпочечнику в настоящее время предпочтительнее при одиночной внутринадпочечниковой феохромоцитоме менее 8 см в диаметре [106]. В серии наблюдений 39 пациентов с феохромоцитомой, у которых выполнялась лапароскопическая адреналэктомия, среднее время госпитализации составило 1,7 дня [107] в сравнении с 5–7 днями при открытой лапаротомии. Если феохромоцитома находится в надпочечнике, то следует удалять всю железу. При лапароскопической адреналэктомии на открытую адреналэктомию необходимо переходить при трудностях с выделением феохромоцитомы, а также при прорастании, спайках или в случае неопытности хирурга [108]. Если опухоль злокачественная, то как можно большая часть опухоли должна быть удалена. Если в предоперационном периоде планируется двусторонняя адреналэктомия, пациент должен получить глюкокортикоиды, пока ожидает перевода в операционную. Прикрытие глюкокортикоидами следует начинать в операционной, если необходима незапланированная ранее двусторонняя адреналэктомия. Частичная адреналэктомия с сохранением коркового вещества надпочечников применяется для лечения пациентов с болезнью БГЛ.

Передний срединный доступ показан при параганглиомах брюшной полости. Средняя линия живота должна быть тщательно осмотрена. Параганглиомы шеи, грудной клетки и мочевого пузыря требуют специальных доступов. Нерезектабельные феохромоцитомы сердца могут потребовать трансплантации сердца.

Гипотензия может возникать во время и после резекции феохромоцитомы, ее следует лечить с помощью кристаллоидных и коллоидных растворов, а затем, если необходимо, вазопрессорных средств. Послеоперационная гипотензия реже у пациентов с адекватно проведенной предоперационной α -адреноблокадой. Если во время операции манипуляции проводились с обоими надпочечниками, то адренокортикальную

недостаточность следует рассматривать как потенциальную причину послеоперационной гипотензии. Поскольку в раннем послеоперационном периоде может развиваться гипогликемия, следует контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови, а растворы, назначаемые внутривенно, должны содержать 5% декстрозу.

Ко времени выписки артериальное давление пациента обычно нормализуется. У некоторых больных сохраняется гипертензия в течение 4–8 нед после операции. Иногда развивается длительная персистирующая гипертензия, это может быть связана со случайным лигированием полюсной почечной артерии, перенастройкой барорецепторов, структурными изменениями кровеносных сосудов, изменением чувствительности сосудов к прессорным веществам, функциональным или структурным изменениям почек или сопутствующей первичной гипертензией.

Долгосрочное послеоперационное наблюдение

Примерно через 1–2 нед после операции следует измерять концентрацию фракционированных катехоламинов и метанефринов суточной мочи. Если их концентрация в пределах нормы, то можно говорить о том, что проведена полная резекция феохромоцитомы. Частота выживаемости после удаления доброкачественной феохромоцитомы почти всегда совпадает с таковой в контрольных группах здоровых, соответствующих по возрасту и полу.

Повышенная концентрация катехоламинов и метанефринов, отмечаемая в послеоперационном периоде, означает остаточную ткань опухоли либо из-за второй первичной опухоли, либо из-за скрытых метастазов. Если была выполнена двусторонняя адреналэктомия, назначают пожизненную заместительную терапию глюкокортикоидами и минералокортикоидами. Суточная экскреция с мочой фракционированных катехоламинов или фракционированные метанефрины плазмы должны проверяться каждый год в течение всей жизни. Этим ежегодным биохимическим исследованием исключаются метастазы, рецидив опухоли в ложе надпочечника или отсроченное проявление множественных первичных опухолей. Частота рецидива высока у пациентов с семейным заболеванием, правосторонними феохромоцитомами надпочечника или параганглиомой [109]. Во время долгосрочного наблюдения нет необходимости проводить КТ или МРТ, вплоть до повышения концентрации метанефринов и/или катехоламинов или в тех случаях, когда первоначальная опухоль сопровождалась минимальным избытком катехоламинов.

Генетическое исследование проводят при:

- семейном анамнезе феохромоцитомы;
- параганглиомах или какие-либо признаках, указывающих на генетическую причину (например, ангиомы сетчатки, веснушки подмышечной области, пятна цвета кофе с молоком, мозжечковый тремор, МКШЖ, гиперпаратиреозидизм).

Кроме того, все родственники пациента с феохромоцитомой или параганглиомой первой степени родства (родители, братья или сестры и дети) должны проходить биохимическое исследование (например, определение концентрации фракционированных метанефринов и катехоламинов суточной мочи). Если у пробанда выявлена мутация, то родственники первой степени родства должны пройти генетическое исследование.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ФЕОХРОМОЦИТОМА И ПАРАГАНГЛИОМА

Разделение между доброкачественными и злокачественными катехоламинсекретирующими опухолями сложно провести на основании клинических, биохимических и гистопатологических характеристик. Злокачественные опухоли редко возникают у пациентов с надпочечниковым семейным синдромом, но часто у тех, у кого семейная параганглиома вызвана мутациями в *SDHB*. У пациентов с мутациями *SDHB* больше вероятность развития злокачественной опухоли и новообразований, не относящихся к параганглиомам (например, почечно-клеточной карциномы) [54, 57, 58]. Несмотря

на то что 5-летняя выживаемость у пациентов со злокачественной феохромоцитомой менее 50%, прогноз различается:

- примерно у 50% пациентов отмечают вялотекущую форму заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни более 20 лет;
- у других 50% пациентов наблюдают быстро прогрессирующую болезнь со смертельным исходом, наступающим в течение 1–3 лет после установления диагноза.

Врач должен, в первую очередь, оценить темп развития злокачественной опухоли и определить схему лечения в зависимости от агрессивности опухоли. Подход с использованием многих методов и привлечением многих специалистов показан для устранения катехоламинзависимых, местных симптомов, вызванных объемом опухоли и общим влиянием опухоли на организм. Долгосрочная фармакологическая терапия для пациентов с метастазировавшей феохромоцитомой подобна описанной для предоперационной подготовки лиц с катехоламинсекретирующей опухолью.

Метастазы могут локализоваться в окружающих тканях, печени, костях, легких, сальнике и лимфатических узлах. Их необходимо удалять, если это возможно, для уменьшения общего влияния опухоли на организм. Метастатические поражения скелета, вызывающие боль или угрожающие структурной функции, можно лечить с помощью лучевой терапии или криоабляции. При крупных неоперабельных метастазах в печень используют эмболизацию, при мелких — радиочастотную абляцию. В некоторых случаях целесообразно назначение длительно действующего октреотида [111]. Ввиду риска массивного высвобождения катехоламинов абляционная терапия должна выполняться с крайней осторожностью и только в центрах, имеющих опыт применения этого метода; в дополнение к α - и β -адреноблокаде пациентам обычно назначают лечение с помощью α -метил-паратирозина (метирозин) до проведения процедуры. Наружная лучевая терапия также применяется для лечения неоперабельных поражений мягких тканей.

Локальное облучение опухоли терапевтическими дозами ^{131}I -МИБГ вызывает частичный и временный ответ примерно у трети пациентов [7, 8, 110]. Если опухоль рассматривается как агрессивная, а качество жизни пациента страдает, можно рассмотреть возможность комбинированной химиотерапии. В нерандомизированном одногруппном исследовании эффективность химиотерапии (протокол CVD: циклофосфамид (C) в дозе 750 мг/м^2 поверхности тела и винкристин (V) — $1,4 \text{ мг/м}^2$ в первый день; дакарбазин (D) — 600 мг/м^2 в 1-й и 2-й дни и каждый 21-й день) была исследована у 14 пациентов со злокачественной феохромоцитомой [112]. Комбинированный протокол CVD показал частоту полного и частичного ответа — 57% (средняя продолжительность — 21 мес; пределы — от 7 до более чем 34 мес). Полный и частичный биохимический ответ наблюдали у 79% пациентов (средняя продолжительность — более 22 мес; пределы — от 6 до более чем 35 мес). У всех пациентов с ответной реакцией отмечали объективное улучшение общего состояния и нормализацию артериального давления. Химиотерапия CVD может быть продолжена до развития у пациентов новых поражений или существенного (например, $>25\%$) увеличения размера опухоли с известной локализацией. Поскольку применение химиотерапии CVD может индуцировать массивное высвобождение катехоламинов, важно, чтобы пациент получал оптимальную α - и β -адреноблокаду, как если бы проводилась подготовка к операции. Кроме того, первый цикл CVD должен быть завершен в госпитале и под тщательным медицинским наблюдением. Лечение при злокачественной феохромоцитоме может быть тщетным, поскольку возможности излечения ограничены. Несомненно, что новые ожидаемые протоколы лечения необходимы для поиска методов лечения новообразований [113].

ФЕОХРОМОЦИТОМА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Феохромоцитома во время беременности может вызвать смерть как плода, так и матери. Биохимическая диагностика не отличается от таковой для небеременных пациенток. Предпочтительный метод исследования — МРТ, назначение ^{123}I -МИБГ противопоказано. Лечение гипертонических кризов такое же, как и у небеременных, за исключением того, что применения нитропруссид натрия следует избегать. Хотя по поводу соответствующего лечения ведутся споры [114], феохромоцитома надпочечника должна быть удалена быстро, если диагноз установлен во время первых двух триместров беременности. Предоперационная подготовка такая же, как и у небеременных пациенток. Если наступил III триместр беременности, рекомендуется за одну операцию выполнить кесарево сечение и удаление феохромоцитомы надпочечника. Самопроизвольных родов и родоразрешения стоит избегать. Лечение катехоламин-секретирующих параганглиом во время беременности может быть модифицировано в зависимости от расположения опухоли.

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА

Компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы показаны на рис. 45 [115]. Альдостерон секретируется клубочковой зоной под контролем трех главных факторов: ангиотензина II, калия и АКГГ. Секреция альдостерона ограничена клубочковой зоной благодаря зонно-специфической экспрессии альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) (см. предыдущую главу). Допамин, предсердный натрийуретический пептид и гепарин угнетают секрецию альдостерона.

РЕНИН И АНГИОТЕНЗИН

Ренин — фермент, вырабатываемый преимущественно в юкстагломерулярном аппарате почек, запасаемый в гранулах и высвобождающийся в ответ на специфические секретогенные стимулы. Белок состоит из 340 аминокислот: первые 43 — просегмент,



Рис. 45. Компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. [Воспроизведено с изменениями из: Williams G.H., Chao J., Chao L. *Kidney hormones* // Conn P.M., Melmed S. (eds). *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. — Totowa, NJ: Humana Press, 1997. — P. 393–404.]

отщепляемый для образования активного фермента. Высвобождение ренина в кровотоке служит скоростью-лимитирующим этапом в системе «ренин–ангиотензин–альдостерон». Высвобождение ренина почками контролируется четырьмя факторами:

- *macula densa* (плотное пятно) — специализированная группа спиралевидных канальцевых клеток, функционирующих как хеморецепторы, контролирующая нагрузку натрием и калием дистальных канальцев;
- юкстагломерулярные клетки, действующие как датчики давления, воспринимают растяжение стенки приносящей артериолы и, таким образом, перфузионное давление;
- симпатическая нервная система, преобразующая высвобождение ренина;
- гуморальные факторы, включая калий, ангиотензин II и предсердный натрийуретический фактор.

Таким образом, высвобождение ренина активизируется при снижении почечного перфузионного давления или низким содержанием натрия в почечных канальцах (например, при стенозе почечной артерии, кровотечении, дегидратации). Высвобождение ренина угнетается повышением перфузионного давления в почках (гипертензией), диетой с высоким содержанием натрия и гиперкалиемией. Высвобождение ренина напрямую стимулирует гипокалиемию.

Ангиотензиноген, α_2 -глобулин, синтезируемый в печени, — единственный известный субстрат ренина, разделяемый на ангиотензиновые пептиды. Белок состоит из 485 аминокислот, 33 из которых образуют пресегмент, который отщепляется после секреции. Действие ренина на ангиотензиноген приводит к образованию ангиотензина I. Ангиотензин I состоит из последовательности первых 10 аминокислот после пресегмента и не проявляет биологической активности. Ангиотензин II — основная форма биологически активного ангиотензина, образуемая отщеплением двух карбоксильных терминальных пептидов ангиотензина I ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) (см. рис. 45). АПФ располагается на клеточных мембранах в легких и внутриклеточных гранулах определенных тканей, в которых вырабатывается ангиотензин II. Аминопептидаза А может удалять аминотерминальную аспарагиновую кислоту, приводя к образованию гептапептида ангиотензина III. Ангиотензин II и ангиотензин III имеют одинаковую эффективность в стимуляции секреции альдостерона и изменении почечного кровотока, однако период полувыведения ангиотензина II из крови более короткий (<60 с). Элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы представлены в надпочечниках, почках, сердце и головном мозге. Например, клетки клубочковой зоны надпочечников содержат белок, необходимый для выработки и секреции ангиотензина II. Другие ткани содержат один или более компонентов системы «ренин–ангиотензин» и для них требуются другие клетки или компоненты крови или оба условия для продукции ангиотензина II.

Функции ангиотензина II заключаются в поддержании нормального объема внеклеточной жидкости и артериального давления посредством ангиотензиновых рецепторов с помощью:

- увеличения секреции альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников путем увеличения транскрипции CYP11B2;
- сокращения гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к увеличению артериального давления и снижению почечного кровотока;
- высвобождения норэпинефрина и эпинефрина мозговым веществом надпочечников;
- увеличения активности симпатической нервной системы путем увеличения центральной импульсации симпатического отдела вегетативной нервной системы, таким образом, увеличивается высвобождение норэпинефрина из окончаний симпатических нервов;
- стимуляции высвобождения вазопрессина.

АЛЬДОСТЕРОН

Примерно 50–70% альдостерона циркулирует в крови в связанном виде либо с альбумином, либо в слабо связанном виде с кортикостероидсвязывающим глобулином; 30–50% общего альдостерона плазмы находится в свободном виде. Таким образом, альдостерон имеет сравнительно короткий период полувыведения, составляющий 15–20 мин. В печени альдостерон быстро инактивируется до тетрагидроальдостерона. Классические функции альдостерона заключаются в регуляции внеклеточного объема жидкости и гомеостаза калия. Эти эффекты опосредуются связыванием свободного альдостерона с минералокортикоидным рецептором в цитозоле эпителиальных клеток, главным образом, почек. Минералокортикоидные рецепторы обладают тканеспецифической экспрессией. Например, ткани с высокой концентрацией этих рецепторов находятся в дистальном отделе нефрона, толстой кишке и гиппокампе. Низкую концентрацию минералокортикоидных рецепторов отмечают в оставшейся части пищеварительной системы и в сердце. Транспорт в ядро и связывание со специфическими участками генов-мишеней приводят к увеличению их экспрессии. Альдостерон-регулируемые киназы служат ключевыми посредниками; увеличение их экспрессии приводит к модификации апикальных натриевых каналов, вызывая усиление транспорта ионов натрия через клеточную мембрану. Сокращается секреция калия в просвет канальцевыми клетками и ионов водорода интерстициальными клетками. Глюкокортикоиды и минералокортикоиды в одинаковой степени связываются с минералокортикоидным рецептором. Специфичность действия обеспечивается наличием во многих тканях фермента, вызывающего деградацию глюкокортикоидов — 11β -гидроксистероиддегидрогеназы, которая предотвращает взаимодействие с рецептором (см. предыдущую главу). «Ускользание» минералокортикоидов относят к контррегуляторным механизмам, которое возникает через 3–5 дней избыточного назначения минералокортикоидов. В этот процесс вовлечены различные факторы, включая почечные гемодинамические факторы и увеличение концентрации предсердного натрийуретического пептида.

В дополнение к классическому геномному действию, опосредованному связыванием альдостерона с рецепторами в цитозоле, минералокортикоиды обладают острыми негеномными эффектами посредством активации неидентифицированных рецепторов на клеточной поверхности (взаимодействие с сигнальным G-белком и, вероятно, изменение активности обмена натрия и ионов водорода; этот эффект демонстрируют при действии как на эпителиальные, так и неэпителиальные клетки) [116].

Альдостерон оказывает дополнительные неклассические эффекты, в основном на неэпителиальные клетки [117]. Эти эффекты хотя и являются, вероятно, геномными и поэтому опосредованными активацией минералокортикоидных рецепторов в цитозоле, но не включают изменения натриево-калиевого баланса. К альдостерон-опосредованным эффектам относят экспрессию:

- нескольких генов коллагена;
- генов, контролирующих тканевые факторы роста, например трансформирующий фактор- β и ингибитор активатора плазминогена типа I;
- генов, опосредующих воспаление [118].

Результирующее действие — микроангиопатия, некроз (остро) и фиброз в различных тканях, например, в сердце, сосудах и почках [117]. Повышенная концентрация альдостерона необходима для того, чтобы вызвать повреждение; дисбаланс между объемом или состоянием баланса натрия и концентрацией альдостерона выступает критическим фактором [117].

Действие ангиотензина II на альдостерон включает петлю отрицательной обратной связи, которая также вовлекает объем внеклеточной жидкости (рис. 46) [119]. Основная функция петли обратной связи заключается в модификации гомеостаза натрия и (вторично) регуляции артериального давления. Таким образом, задержка

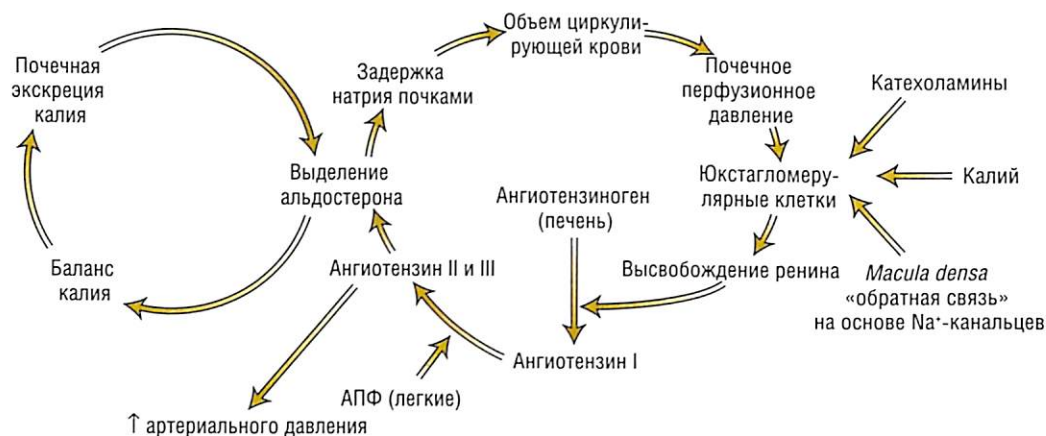


Рис. 46. Петли отрицательной обратной связи «ренин–ангиотензин–альдостерон» и «калий–альдостерон». Продукция альдостерона определяется входящим сигналом из каждой петли. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; Na^+ — натрий. [Воспроизведено с изменениями из: Williams G.H., Dluhy R.G. Diseases of the adrenal cortex // Braunwald E., Fauci A.D., Kasper D. et al. (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. — 15th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — 2087 p.]

натрия активирует систему «ренин–ангиотензин–альдостерон». Эффекты ангиотензина II на кору надпочечников и сосуды почек обеспечивают сохранение натрия почками. Напротив, при угнетении высвобождения ренина и уменьшения концентрации ангиотензина в крови секреция альдостерона снижается, а кровоток в почках увеличивается, таким образом обеспечивая потерю натрия. Петля «ренин–ангиотензин–альдостерон» крайне чувствительна к изменению концентрации натрия. Избыток натрия увеличивает сопротивление почечных и периферических сосудов и снижает восприимчивость надпочечниками ангиотензина II. Таким образом, потребление натрия изменяет реактивность тканей-мишеней к ангиотензину II, точно их настраивая, что является важным для поддержания нормального гомеостаза натрия без хронического изменения артериального давления.

Избыток секреции альдостерона вызывает гипертензию посредством двух основных механизмов:

- вызванное минералокортикоидами увеличение объема плазмы и внеклеточной жидкости;
- увеличение общего периферического сосудистого сопротивления.

ПЕРВИЧНЫЙ АЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Гипертензия, угнетение активности ренина плазмы (АРП) и увеличение экскреции альдостерона характеризуют синдром первичного альдостеронизма, впервые описанный в 1955 г. [120].

Альдостеронпродуцирующая аденома (АПА) и двусторонний идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) — наиболее распространенные подтипы первичного альдостеронизма (табл. 35).

Менее частая форма — односторонняя гиперплазия, или первичная гиперплазия надпочечников (ПГН), развивается в результате микронодулярной или макронодулярной гиперплазии клубочковой зоны преимущественно одного надпочечника.

Семейный гиперальдостеронизм (СГ) — также редкое заболевание, описано два типа (СГ I типа и СГ II типа).

- СГ I типа, или альдостеронизм, излечимый глюкокортикоидами (АИГ), — аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся гиперальдостеронизмом различной степени, высокой концентрацией гибридных стероидов (например, 18-гидрокортизола и 18-оксокортизола) и угнетением симптомов при назначении экзогенных глюкокортикоидов [121].
- СГ II типа относят к семейным случаям АПА или ИГА или обоим [122].

Таблица 35. Адренкортикальные причины гипертензии

Низкий ренин и высокий альдостерон
Первичный альдостеронизм
Альдостеронпродуцирующая аденома (АПА) — 35% случаев
Двусторонняя идиопатическая гиперплазия (ИГА) — 60% случаев
Первичная (односторонняя) гиперплазия надпочечников — 2% случаев
Альдостеронпродуцирующая карцинома коры надпочечников — <1% случаев
Семейный гиперальдостеронизм (СГ):
<ul style="list-style-type: none"> • альдостеронизм, излечимый глюкокортикоидами (СГ I типа) — <1% случаев; • СГ II типа (АПА или ИГА) — <2% случаев
Эктопическая альдостеронпродуцирующая аденома или карцинома — <1% случаев
Низкий ренин и низкий альдостерон
Гипердезоксикортикостеронизм
Врожденная гиперплазия надпочечников:
<ul style="list-style-type: none"> • дефицит 11β-гидроксилазы; • дефицит 17α-гидроксилазы
Дезоксикортикостеронпродуцирующая опухоль
Первичная резистентность к кортизолу
Явный избыток минералокортикоидов (ЯИМ)/11 β -гидроксистероидов
Дефицит дегидрогеназы:
<ul style="list-style-type: none"> • генетический: <ul style="list-style-type: none"> – ЯИМ тип I. – ЯИМ тип II. • приобретенный: <ul style="list-style-type: none"> – потребление лакрицы или карбеноксолона (ЯИМ тип I); – синдром Кушинга (ЯИМ тип II)
Синдром Кушинга
Назначение экзогенных глюкокортикоидов — наиболее частая причина
Эндогенный:
<ul style="list-style-type: none"> • АКТГ-зависимый — 85% случаев (гипофиз, эктопический); • АКТГ-независимый — 15% случаев [одностороннее поражение надпочечников, двустороннее поражение надпочечников: массивная макронодулярная гиперплазия (редко); первичная пигментная нодулярная болезнь надпочечников (редко)]

ИСТОРИЯ

В своем президентском обращении на ежегодной встрече Главного общества клинических исследований (Чикаго, Иллинойс, 29 октября 1954 г.) доктор Джером В. Конн сказал: «Я не подготовил всестороннего обзора моих личных основных принципов клинического обследования. Вместо этого я планирую сделать научное сообщение для вас о клиническом синдроме, исследование которого наиболее сильно волнует меня с того момента, как я начал его в апреле этого года» [120]. Конн, профессор медицины университета Мичигана, провел активное, финансируемое правительством исследование механизмов приспособления человека к условиям жаркого климата с высокой влажностью. Он установил, что акклиматизация тела заключалась в быстром уменьшении потери солей и воды почками и внезапным сокращением содержания солей в поту и слюне. Он показал, что это происходит из-за усиления функции коры надпочечников с увеличением выработки задерживающих соли стероидов. Им было доказано, что внутримышечное введение дезоксикортикостерона ацетата (ДОКА) вызывает подобные изменения в составе электролитов мочи, пота и слюны.

В апреле 1954 г. его попросили проконсультировать М.В., 34-летнюю женщину с 7-летним анамнезом заболевания, проявлявшегося спазмами мышц, временным параличом, тетанией и слабостью, также в течение 4 лет она страдала гипертонией. При осмотре было обнаружено: артериальное давление 176/104 мм рт.ст., тяжелая гипокалиемия (1,6–2,5 мЭкв/л), легкая гипернатриемия (146–151 мЭкв/л) и алкалоз (рН сыворотки — 7,62). Поскольку не было обнаружено признаков или симптомов избытка глюкокортикоидов или андрогенов, Конн на основе своих предыдущих исследований предположил, что клиническая картина, имеющаяся у М.В., может быть результатом избыточной секреции кортикоида, задерживающего соли. Конн обследовал пациентку в отделении исследования метаболизма в течение 227 дней. После применения методики биоанализа Стритена для измерения задержки натрия у крыс, подвергшихся адреналэктомии после интраперитонеальной инъекции человеческой мочи, М.В. имела в среднем 1333 мкг/сут ДОКА в сравнении с нормотензивной контрольной группой (61,4 мкг/сут). В своем президентском обращении Конн сказал: «Можно поверить, что это исследование очертило новый клинический синдром, который временно можно назвать как первичный альдостеронизм». (Примечание: слово «временно» было использовано, поскольку альдостерон все еще не был исследован ни в одной из жидкостей человеческого тела [120].) Конн запланировал двустороннюю адреналэктомию на 10 декабря 1954 г. В 1995 г. Джиттлер и Фаджанс пересказали события, происходившие в операционной: «К большому удовольствию Конна и тех, кто присутствовал в операционной, хирург, доктор Уильям Баум, обнаружил 13-граммовую опухоль правого надпочечника, которая была удалена, в то время как противоположный надпочечник был оставлен нетронутым. Послеоперационное обследование пациентки показало почти полное устранение метаболических и клинических изменений, имевшихся до операции. Конн добился неопровержимого доказательства верности своих выводов по исследованию и установил впервые взаимосвязь между альдостеронпродуцирующей опухолью надпочечника, гипертонией и гипокалиемией. Началась новая эра в исследовании гипертонии и минералокортикоидов надпочечников» [123].

До 1964 г. Конн изучил 145 случаев [124] и указал, что до 20% пациентов с эссенциальной гипертонией могут иметь первичный альдостеронизм [125]. Эта цифра была расценена многими как преувеличенная [126, 127]. Позже Конн снизил оценку заболеваемости первичным альдостеронизмом до 10 [128]; что было подтверждено другими исследователями почти 40 лет спустя.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Ранее врачи искали первичный альдостеронизм, в основном, у пациентов со спонтанной гипокалиемией, кроме того, для правильной диагностики было необходимо

прекращение приема антигипертензивных препаратов по крайней мере на 2 нед. Диагностический подход к спонтанной «гипокалиемии без приема антигипертензивных препаратов» приводит к прогнозируемой частоте заболеваемости менее 0,5% числа пациентов с гипертензией [126–133]. Однако в настоящее время признано, что большинство пациентов с первичным альдостеронизмом не имеют гипокалиемии [134, 135], поэтому скрининг может завершаться биохимическим анализом крови [отношение концентрации альдостерона в плазме (КАП) к активности ренина плазмы (АРП)] без отмены антигипертензивных препаратов [136–139]. Использование отношения КАП/АРП как метода выявления заболевания с последующим подтверждающим исследованием угнетения альдостерона приводит к более частому выявлению пациентов с первичным альдостеронизмом (5–13% пациентов с гипертензией) [139–145].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Первичный альдостеронизм обычно диагностируют на шестом-седьмом десятке жизни. Немногие симптомы специфичны для этого синдрома: пациенты с выраженной гипокалиемией могут испытывать мышечную слабость и судороги, головную боль, отмечать учащенное сердцебиение, полидипсию, полиурию, никтурию или сочетание этих симптомов. Периодический паралич — крайне редко отмечаемое проявление у лиц европеоидной расы и часто встречающееся у азиатов [146]. Например, в серии наблюдений 50 пациентов с АПА из Гонконга у 21 из них (42%) болезнь проявилась периодическим параличом [146].

Другим редким проявлением может быть тетания в сочетании с уменьшением ионизированного кальция с существенным гипокалиемическим алкалозом.

Полиурия и никтурия — результат вызванного гипокалиемией дефекта концентрации в почках; часто у мужчин путают с простатитом.

Специфические физикальные признаки отсутствуют. Степень гипертензии варьирует от легкой до тяжелой и может быть резистентной к лечению стандартными препаратами [147]. Среди первых 262 случаев первичного гиперальдостеронизма, диагностированных в клинике Мейо (1957–1986), наибольшее зафиксированное артериальное давление составило 260/155 мм рт.ст.; среднее (\pm стандартное отклонение) — 184/112 \pm 28/16 мм рт.ст. [147]. Больные с АПА проявляют тенденцию к более высокому артериальному давлению, чем больные с ИГА [148]. Гипокалиемия часто отсутствует, таким образом, все пациенты с гипертензией — потенциальные кандидаты на это заболевание. Иногда гипокалиемию диагностируют только при приеме калийтеряющих диуретиков (например, гидрохлоротиазида, фуросемида). У лиц с хронической гипокалиемией глубоко расположенные кисты почек обнаруживаются в 60% случаев [149]. Из-за установления новой точки осмостаза концентрация натрия сыворотки крови имеет тенденцию к высокому нормальному значению или незначительно превосходящему верхний предел нормы. Эти клинические признаки крайне важны при первичном обследовании по поводу возможного первичного альдостеронизма.

Несколько исследований показали, что пациенты с первичным альдостеронизмом могут иметь более высокий риск повреждения органов-мишеней (сердца и почек), чем остальные больные с гипертензией [150, 151]. При одинаковом возрасте, артериальном давлении и продолжительности гипертензии пациенты с первичным альдостеронизмом имеют большие показатели массы левого желудочка, чем пациенты с другими типами гипертензии (например, феохромоцитомой, синдромом Кушинга или эссенциальной гипертензией) [152]. При АПА толщина стенки левого желудочка и масса значительно снижаются через год после адреналэктомии [153]. Исследование 124 пациентов («случай-контроль») с первичным альдостеронизмом и 465 с эссенциальной гипертензией (подобранные по возрасту, полу, систолическому и диастоли-

ческому давлению) обнаружило, что лица с АПА или ИГА имеют существенно более высокую частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (например, инсульт, фибрилляция предсердий и инфаркт миокарда), чем представители группы с эссенциальной гипертензией [151]. Отрицательный эффект альдостерона на сердечную функцию обнаружен у молодых пациентов, не страдающих гипертензией с АИГ (увеличение толщины стенки левого желудочка и снижение диастолической функции в сравнении с подобранной по полу и возрасту контрольной группой) [150].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика первичного гиперальдостеронизма включает три стадии: выявление заболевания, подтверждение, оценку подтипа заболевания.

Исследования, выявляющие заболевание

Хотя спонтанная гипокалиемия довольно редко встречается у пациентов с неосложненной гипертензией, она служит существенным указанием избытки минералокортикоидов. Однако несколько исследований показали, что большинство пациентов с первичным альдостеронизмом имеют базальную сывороточную концентрацию калия в пределах нормы [134, 139, 154, 155, 156]. Именно поэтому гипокалиемия не может быть основным критерием для установления диагноза первичного альдостеронизма. Пациенты с гипертензией и гипокалиемией (вне зависимости от предполагаемой причины), с устойчивой к лечению гипертензией (три антигипертензивных препарата и плохое устранение гипертензии), тяжелой гипертензией (систолическое давление ≥ 160 мм рт.ст. или диастолическое давление ≥ 100 мм рт.ст.), гипертензией и случайно обнаруженным образованием надпочечника и началом гипертензии в молодом возрасте должны быть обследованы на первичный гиперальдостеронизм (рис. 47). Кроме того, обследование на первичный альдостеронизм следует проводить всякий раз, когда подозревается вторичная гипертензия (например, когда у пациента отсутствует семейный анамнез гипертензии или когда проводится обследование по поводу реноваскулярной болезни или феохромоцитомы).

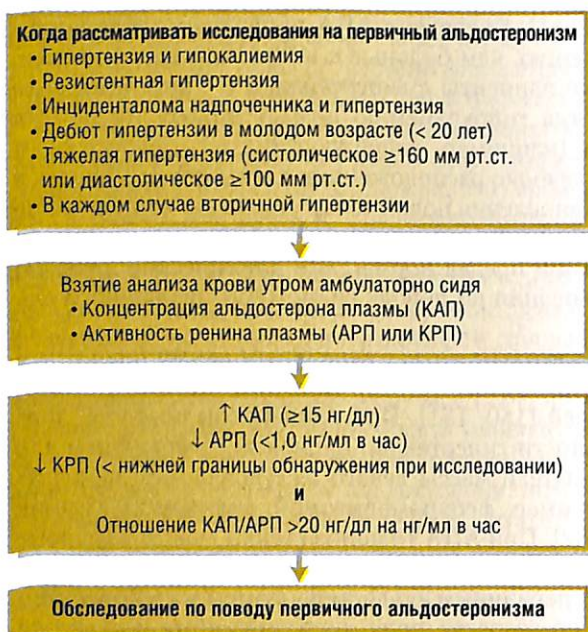


Рис. 47. Показания для назначения обследования на первичный альдостеронизм и использования отношения концентрации альдостерона плазмы к активности ренина плазмы. КАП — концентрация альдостерона плазмы; АРП — активность ренина плазмы; КРП — концентрация ренина плазмы.

У пациентов с подозрением на первичный альдостеронизм достаточно провести утреннее (предпочтительно между 8 и 10 ч утра) амбулаторное парное произвольное исследование КАП и АРП (см. рис. 47) без отмены антигипертензивных препаратов [с некоторыми исключениями (см. ниже)] и при любом положении тела [138, 139, 157, 158]. Гипокалиемия вызывает уменьшение секреции альдостерона; необходимо восстановить концентрацию калия сыворотки до нормального до выполнения диагностических исследований. Антагонисты рецепторов альдостерона (например, спиронолактон, эплерон) — единственные лекарственные препараты, безусловно влияющие на интерпретацию отношения, поэтому они должны быть отменены по крайней мере за 6 нед до проведения исследования. Ингибиторы АПФ потенциально могут вызывать «ложный подъем» АРП. Именно поэтому у пациентов, получающих лечение ингибиторами АПФ, обнаружение выявляемой концентрации АРП или низкого отношения КАП/АРП не исключает первичного альдостеронизма. Очень полезным клиническим фактом служит необнаруживаемая концентрация АРП у пациента, принимающего ингибиторы АПФ, в этом случае первичный альдостеронизм вероятен. Второй важный клинический факт — АРП угнетена ($<1,0$ нг/мл в час) почти у всех пациентов с первичным альдостеронизмом.

Отношение КАП/АРП было первым предложено в качестве исследования для выявления первичного альдостеронизма в 1981 г. [137] на основании концепции одновременного измерения двух гормонов. Например, у пациентов с гипертензией и гипокалиемией:

- вторичный гиперальдостеронизм следует предполагать, когда увеличены АРП и КАП, а отношение КАП/АРП составляет менее 10 (например, реноваскулярное заболевание);
- альтернативный источник веществ, агонистически воздействующих на минералокортикоидный рецептор, следует заподозрить, когда понижена концентрация как АРП, так и КАП (например, гиперкортицизм);
- первичный альдостеронизм следует подозревать, когда АРП уменьшена ($<1,0$ нг/мл в час), а КАП увеличена.

Опубликовано по крайней мере 14 проспективных исследований об использовании коэффициента КАП/АРП в скрининге первичного альдостеронизма [159]. Несмотря на то что существует некоторая неуверенность в отношении характеристик метода и отсутствия стандартизации (см. далее), коэффициент КАП/АРП общепринят как наиболее предпочтительный скрининговый метод для первичного альдостеронизма. Важно понимать, что нижняя граница чувствительности метода варьирует между различными методами исследования АРП и может оказывать существенный эффект на коэффициент КАП/АРП. Например, если нижняя граница определения АРП составляет $0,6$ нг/мл в час, а КАП — 16 нг/дл, то коэффициент КАП/АРП составит 27; однако, если нижняя граница обнаружения АРП $0,1$ нг/мл в час, а КАП 16 нг/дл, то коэффициент КАП/АРП составит 160. Таким образом, число выявляемых «высоких» значений коэффициента КАП/АРП зависит от лаборатории, а точнее от метода оценки АРП. В ретроспективном исследовании сочетание коэффициента КАП/АРП более 30 и КАП более 20 нг/дл имело чувствительность 90% и специфичность 91% для АПА [160]. В клинике Мейо коэффициент КАП (в нг/дл)/АРП (в нг/мл в час) 20 или более и КАП по крайней мере 15 обнаруживалось более чем у 90% пациентов с хирургически подтвержденным АПА. У пациентов без первичного альдостеронизма наибольшая вариация возникала в нормальных пределах [161]. Высокий коэффициент КАП/АРП служит положительным результатом скринингового исследования, выявление которого предписывает дальнейшее обследование.

Для врача важно понимать, что коэффициент КАП/АРП служит только новым этапом поиска заболевания, а все положительные результаты должны затем подтверждаться методом подавления альдостерона для подтверждения автономной

продукции альдостерона до начала лечения. В систематическом обзоре (16 исследований с общим числом пациентов 3136) значимый уровень коэффициента КАП/АРП варьировал между 7,2 и 100 нг/дл на нг/мл в час [159]. Чувствительность и специфичность для АПА варьировала между 64 и 100% и 87 и 100%, соответственно. Однако описание стандарта сравнения и установление диагноза в конце исследования было неполным, отсутствовали стандартизация относительно критериев включения в когортное исследование, начала антигипертензивной терапии, применения диеты с высоким содержанием солей в сравнении с низким и условия взятия анализа крови. Авторы заключили, что ни одно из исследований не обеспечивает каких-либо правомерных оценок характеристик исследования коэффициента (чувствительность, специфичность и отношение вероятности при разных диагностических уровнях) [159]. В недавнем исследовании 118 пациентов с эссенциальной гипертензией ни антигипертензивные средства, ни неожиданное изменение содержания натрия в пище не влияло отрицательно на точность коэффициента КАП/АРП (чувствительность с и без лечения — 73 и 87%, специфичность — 74 и 75% соответственно) [139]. При обследовании афроамериканцев и представителей европеоидной группы с резистентной гипертензией коэффициент КАП/АРП был повышен (>20) у 45 из 48 пациентов с первичным альдостеронизмом и у 35 из 207 пациентов без первичного альдостеронизма (чувствительность — 78% и специфичность — 83%) [158]. Фуросемид и положение стоя не улучшают посттестовой вероятности для АПА в большей степени, чем применение базального коэффициента КАП/АРП [162].

На измерение АРП затрачивается много времени, межлабораторная вариабельность высока и перед его проведением требуется специальная преаналитическая подготовка. Для преодоления этих недостатков некоторые референс-лаборатории применяют моноклональные антитела к активному ренину для измерения его концентрации в плазме (КРП) вместо АРП. Однако немногочисленные исследования посвящены сравнению этих методов в диагностике первичного альдостеронизма, в этих работах отсутствуют подтверждающие исследования [163, 164]. В одном исследовании у 76 добровольцев с нормальным АД и у 28 пациентов с подтвержденным первичным альдостеронизмом исследовали коэффициент КАП/АРП, а также коэффициент КАП/КРП у пациентов с первичным альдостеронизмом от здоровых добровольцев [165]. Прежде чем заменять при обследовании на первичный альдостеронизм АРП на КРП, необходимо провести новые исследования в группах с большим числом исследуемых. До этого обоснованно считать положительным коэффициент КАП/КРП, когда КАП более 15 нг/дл, а КРП ниже нижней границы обнаружения при исследовании (см. рис. 47).

Подтверждающие методы исследования

Увеличенный коэффициент не имеет сам по себе диагностического значения, и первичный альдостеронизм должен быть подтвержден с помощью выявления несоответствующей секреции альдостерона. Список препаратов и гормонов, способных воздействовать на ось «ренин–ангиотензин–альдостерон», большой, и часто у пациентов с тяжелой гипертензией неизбежно приходится оценивать воздействие лекарств. Блокаторы медленных кальциевых каналов и α_1 -адреноблокаторы не влияют на диагностическую точность в большинстве случаев. Невозможно интерпретировать результаты у пациентов, получающих антагонисты рецепторов альдостерона (например, спиронолактон, эплеренон), когда понижена АРП. Именно поэтому не следует начинать лечение антагонистами альдостерона до завершения обследования и принятия окончательного решения. При подозрении на первичный альдостеронизм у лиц, получающих спиронолактон или эплеренон, лечение следует прервать по крайней мере на 6 нед перед проведением дальнейшего обследования. Исследование с угнетением альдостерона можно проводить, назначая внутрь натрия хлорид и измеряя аль-

достерон мочи или с помощью внутривенной нагрузки натрием хлоридом, измеряя при этом КАП.

Нагрузочная проба с натрием, назначаемым внутрь

После устранения гипокалиемии и гипертензии следует назначить диету с высоким содержанием натрия (при необходимости усиленную натрием хлорида в таблетках) в течение 3 дней с целевым потреблением натрия 5000 мг (эквивалентно 218 мЭкв натрия или 12,8 г натрия хлорида) [147]. Риск, связанный с увеличением потребления натрия при тяжелой гипертензии, следует оценивать в каждом случае [166]. Поскольку диета с высоким содержанием соли увеличивает калийурез и вызывает гипокалиемию, может потребоваться значительная заместительная терапия калия хлоридом; концентрацию калия в сыворотке следует контролировать ежедневно. На третий день диеты с высоким содержанием натрия собирают образец суточной мочи для исследования альдостерона, натрия и креатинина. Подтверждает адекватное насыщение натрием суточная экскреция натрия с мочой более 200 мЭкв. Экскреция альдостерона с мочой более 12 мг/сут в этих условиях соответствует автономной секреции альдостерона [167]. Чувствительность и специфичность нагрузочной пробы с натрием, назначаемым внутрь, составляет 96 и 93, соответственно [168].

Проба с внутривенным введением солевого раствора

Проба с внутривенным введением солевого раствора широко применяется для диагностики первичного альдостеронизма [169–171]. У здоровых людей угнетается КАП после увеличения объема с помощью изотонического солевого раствора, этот эффект отсутствует у пациентов с первичным альдостеронизмом. Накануне вечером до пробы пищу не принимают. Раствор натрия хлорида (2 л, 0,9%) вводится внутривенно с помощью инфузионного насоса в течение 4 ч в положении лежа, артериальное давление и ЧСС контролируют в течение инфузии.

После завершения инфузии берут анализ крови для исследования КАП:

- у здоровых показатель снижается до концентрации менее 5 нг/дл;
- у большинства лиц с первичным альдостеронизмом не происходит угнетения до концентрации менее 10 нг/дл;
- значение КАП после инфузии солевого раствора от 5 до 10 нг/дл является промежуточным и может наблюдаться у больных с ИГА [131, 169, 170, 172].

Проба с угнетением флудрокортизоном

При проведении пробы флудрокортизона ацетат назначают в течение 4 дней (по 0,1 мг каждые 6 ч) в сочетании с натрия хлоридом в таблетках (по 2 г 3 раз в сутки с пищей). Ежедневно следует контролировать артериальное давление и концентрацию калия сыворотки. В условиях низкой АРП отсутствие угнетения КАП в положении стоя в 10 ч утра до концентрации менее 6 нг/дл диагностически значимо для первичного альдостеронизма [173]. В некоторых работах отмечено увеличение продолжительности интервала Q-T и ухудшение функции левого желудочка во время проведения пробы с угнетением флудрокортизоном [166]. В большинстве центров этот метод исследования более не применяется.

Исследование подтипа

После проведения выявляющих и подтверждающих исследований третий вопрос, от которого зависит терапевтический подход, — выявление подтипа (АПА и ПГН, ИГА и АИГ). Односторонняя адреналэктомия у пациентов с АПА и ПГН приводит к нормализации гипокалиемии во всех случаях, артериальное давление нормализуется у всех пациентов, гипертензия излечивается примерно у 30–60% из них [174–176]. При ИГА и АИГ односторонняя или двусторонняя адреналэктомия редко влияет на гипертензию [147]. ИГА и АИГ следует лечить медикаментозно. АПА обнаруживают примерно в 35% случаев, а двустороннюю ИГА — в 60% случаев (см. табл. 35).

При проведении КТ при АПА выявляют узелки пониженной плотности (<2 см в диаметре), желто-золотого цвета на разрезе при резекции.



Рис. 48. Определение подтипа первичного альдостеронизма. Более детальное описание приведено в тексте. АПА — альдостеронпродуцирующая аденома; ВОВКН — взятие образца венозной крови надпочечника; ИГА — идиопатический гиперальдостеронизм; ПГН — первичная гиперплазия надпочечников. [Воспроизведено с изменениями из: Young W.F. Jr., Hogan M.J. Renin-independent hypermineralocorticoidism // Trends Endocrinol. Metab. — 1994. — N 5. — P. 97–106.]

При проведении КТ при ИГА надпочечники могут выглядеть нормально или иметь нодулярные изменения.

Альдостеронпродуцирующие карциномы надпочечников почти всегда более 4 см в диаметре и имеют неомогенный фенотип при КТ.

Компьютерная томография надпочечников

Оценка подтипа первичного альдостеронизма может потребовать одного или более методов исследования, первым из которых будет визуализация надпочечников с помощью КТ. Когда при КТ у молодых пациентов (младше 40 лет) с первичным альдостеронизмом обнаруживают одиночную одностороннюю макроаденому (>1 см) с пониженной плотностью ($EX < 10$) и неизмененный надпочечник противоположной стороны, то односторонняя адреналэктомия будет обоснованным методом лечения (рис. 48).

Однако во многих случаях на КТ могут обнаруживаться нормальные надпочечники, минимальное одностороннее утолщение части надпочечника, односторонние микроаденомы (≤ 1 см) или двусторонние макроаденомы (рис. 49). В этих случаях требуются дополнительные методы исследования для определения источника избыточной секреции альдостерона.

Мелкие АПА могут ошибочно распознаваться как «ИГА» на основании КТ-признаков: двустороннее узлообразование или нормальное состояние надпочечников.

Явные микроаденомы могут на самом деле быть представлены областями гиперплазии, следовательно, односторонняя адреналэктомия будет несоответствующим вмешательством. Кроме того, нефункционирующие односторонние макроаденомы нередки, особенно у пациентов старше 40 лет [177].

Односторонние ПГН могут быть видны на КТ, надпочечник с первичной гиперплазией может выглядеть неизмененным. В целом у пациентов с АПА отмечают более тяжелую гипертензию, более часто гипокалиемию, более высокую концентрацию альдостерона в плазме (> 25 нг/дл) и моче (> 30 мг/сут); эти пациенты младше 50 лет (моложе, чем пациенты с ИГА) [147, 148]. Подобные пациенты рассматриваются как имеющие «высокую вероятность АПА» независимо от КТ-признаков (см. рис. 48).



Результаты исследования анализа венозной крови с обеих сторон

Вена	Альдостерон (А), нг/дл	Кортизол (К), мкг/дл	Отношение А/К	Отношение альдостерона*
Правая вена надпочечника	29,338	668	43,9	62,7
Левая вена надпочечника	363	540	0,7	
Нижняя полая вена	259	31	8,4	

Б

* Отношение А/К в правой надпочечниковой вене деленное на отношение А/К в левой надпочечниковой вене.

Рис. 49. 43-летняя женщина, в течение 2 лет страдавшая гипертонией и гипокалиемией. Скрининговые методы исследования на первичный альдостеронизм выявили повышение концентрации альдостерона плазмы (КАП) до 37 нг/дл и низкую активность ренина плазмы (АРП) менее 0,6 нг/мл в час (коэффициент КАП/АРП >61). Подтверждающие первичный альдостеронизм методы исследования также были положительны: суточная экскреция альдостерона с мочой 53 мг на фоне диеты с высоким содержанием натрия (натрий мочи 196 мЭкв/сут). А — КТ надпочечников с 12-миллиметровым образованием низкой плотности (стрелка, справа) в медиальной ножке левого надпочечника и двумя 10-миллиметровыми узелками низкой плотности (стрелки, слева) в правом надпочечнике; Б — взятие образца венозной крови показало увеличение секреции альдостерона справа; две кортикальные аденомы (1,8×1,2×0,8 см и 2,5×1,5×1,2 см) были обнаружены при лапароскопической адреналэктомии справа. Концентрация альдостерона плазмы после операции составила менее 1,0 нг/дл. Гипокалиемия была устранена, артериальное давление нормализовалось без назначения антигипертензивных препаратов.

У 41% таких пациентов с нормальными данными КТ надпочечников подтверждается наличие односторонней гиперсекреции альдостерона [178].

КТ надпочечников не позволяет провести точную дифференциальную диагностику АПА и ИГА. В одном исследовании КТ внесло вклад в определение стороны поражения только у 59 из 111 пациентов с хирургически подтвержденной АПА; с помощью КТ распознается примерно 25% случаев АПА диаметром менее 1 см [179]. В другом исследовании 203 пациента с первичным альдостеронизмом, у которых диагностические мероприятия включали как оценку КТ, так и исследование образцов венозной крови, КТ была точна только у 53% пациентов [178]; на основании данных КТ 42 пациента (22%) могли быть ошибочно исключены из списка кандидатов на адреналэктомию и 48 (25%) могли подвергнуться несоответствующему или излишнему хирургическому вмешательству [178]. Именно поэтому взятие образца венозной крови обязательно для выбора соответствующей терапии у лиц с первичным альдо-

стеронизмом, имеющих высокую вероятность АПА и у которых возможно излечение хирургическим способом.

Исследование образца венозной крови

Исследование крови из вен надпочечника служит стандартным методом исследования для дифференциальной диагностики одностороннего поражения от двустороннего при первичном альдостеронизме [178, 179]. Забор проб крови из вен надпочечника — сложная манипуляция, поскольку правая вена надпочечника мелкая; частота успешного выполнения манипуляции зависит от опыта ангиографиста. Согласно обзору 47 публикаций, частота успешного выполнения катетеризации правой надпочечниковой вены составила у 384 пациентов 74% [147]. С опытом частота успешного выполнения увеличивается до 90–96% [178, 180, 181]. Некоторые центры выполняют взятие анализа венозной крови из надпочечниковых вен у всех пациентов с диагнозом первичного альдостеронизма [179]. Более удобный подход заключается в избирательном использовании взятия анализа крови из вен надпочечника, как описано на рис. 48.

Для минимизации стрессиндуцированных колебаний в секреции альдостерона инфузию козинтропина (1–24 АКТГ) 50 мкг/ч начинают за 30 мин до катетеризации вен надпочечников и продолжают в течение всей манипуляции [171, 178, 181]. Вены надпочечников катетеризируются чрескожным доступом через бедренную вену, положение кончика катетера проверяют с помощью инъекции незначительного количества неионного контрастного вещества и фиксируют рентгенологически. Кровь получают из обеих надпочечниковых вен и нижней полой вены (НПВ) ниже почечных вен и исследуют концентрации альдостерона и кортизола. Для того чтобы быть уверенными в отсутствии перекрестного загрязнения образцов, образец «НПВ» получают из подвздошной вены. Образец с левой стороны обычно получают из нижней диафрагмальной вены непосредственно рядом с местом впадения надпочечниковой вены. Катетеризация правой надпочечниковой вены может быть особенно трудна, поскольку она коротка и входит в НПВ под острым углом [181]. Концентрацию кортизола в надпочечниковых венах и НПВ используют для подтверждения успешной катетеризации, отношение концентрации кортизола надпочечниковая вена/НПВ обычно превышает 10:1.

Разделив КАП в правой и левой надпочечниковых венах на концентрацию в них кортизола, корректируют эффект разведения тока крови нижней диафрагмальной вены в левую надпочечниковую вену — это называют кортизол-корректирующим отношением (рис. 50). У пациентов с АПА среднее кортизол-корректирующее отношение альдостерона (сторона АПА КАП/кортизол/нормальный надпочечник КАП/кортизол) составляет 18:1 [178]. Значение скорректированного по кортизолу отношения альдостерона стороны с высоким показателем к стороне с низким значением более 4:1 используется для выявления одностороннего избытка альдостерона [178]. У пациентов с ИГА среднее скорректированное по кортизолу отношение альдостерона составляет 1,8:1 (сторона с высоким значением/сторона с низким значением); отношение менее 3,0 к 1,0 указывает на двустороннюю гиперсекрецию альдостерона (рис. 50) [178].

Именно поэтому большинство пациентов с односторонним источником альдостерона будут иметь скорректированное по кортизолу отношение альдостерона, указывающее на сторону поражения более 4,0; отношение более 3,0, но менее 4,0 представляет зону частичного перекрытия. Отношение не более 3,0 соответствует двусторонней секреции альдостерона. Метод исследования, характеризующий образцы венозной крови надпочечниковых вен для обнаружения односторонней секреции альдостерона (АПА или ПГН), имеет чувствительность 95 и специфичность 100% [178]. В центрах, имеющих опыт взятия проб венозной крови из надпочечниковых вен, частота осложнений составляет 2,5% и менее [178, 180]. Осложнения могут

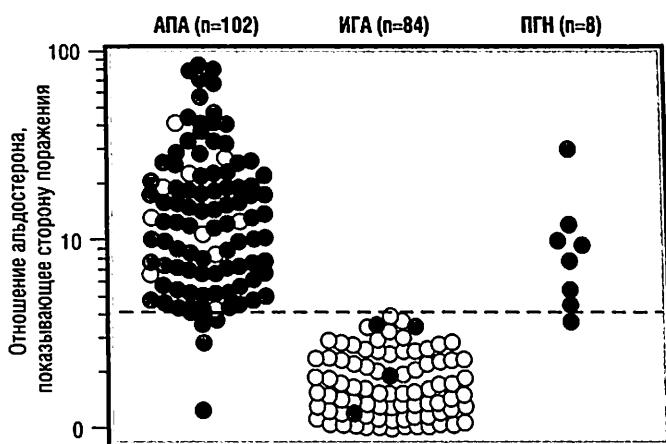


Рис. 50. Отношение альдостерона в надпочечниковых венах для пациентов с односторонними альдостеронпродуцирующими аденомами (АПА), двусторонней идиопатической гиперплазией и односторонней первичной гиперплазией надпочечников (ПГН). Чувствительность и специфичность скорректированного кортизолом отношения КАП, показывающего сторону поражения более 4,0 для одностороннего поражения составили 95,2 и 100 соответственно. Затененными символами обозначены случаи, когда диагноз был подтвержден хирургически. [Young W.F. Jr., Stanson A.W., Thompson G.B. et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism // *Surgery*. — 2004. — N 136. — P. 1227–1235.]

включать симптоматическую паховую гематому, кровоизлияние в надпочечники и рассечение надпочечниковой вены. Взятие анализа венозной крови из надпочечниковых вен обязательно для прямой соответствующей терапии у пациентов с первичным альдостеронизмом, которые имеют клинически высокую вероятность АПА и желают, будучи твердо уверенными, хирургического лечения.

Альдостеронизм, излечиваемый глюкокортикоидами (семейный гиперальдостеронизм I типа)

Альдостеронизм, излечиваемый глюкокортикоидами (АИГ), наследуется по аутосомно-доминантному типу, составляет менее чем 1% случаев первичного альдостеронизма (см. табл. 35) [121]. Для АИГ характерны тяжелая и рефрактерная к традиционно применяемым препаратам гипертензия с ранним началом, избыток альдостерона, угнетение АРП и избыточная продукция 18-гидрокортизола и 18-оксокортизола. АИГ развивается в результате химерной дупликации гена, приводящей к неодинаковому перекрытию между промотерной последовательностью гена *CYP11B1* (кодирующего 11 β -гидроксилазу) и кодирующей альдостеронсинтазу последовательностью *CYP11B2* [121]. Этот химерный ген содержит 3'-часть промотера гена 11 β -гидроксилазы отвечающую на кортикотропин, соединенную с 5'-кодирующей последовательностью гена альдостеронсинтазы. В результате происходит эктопическая экспрессия активности альдостеронсинтазы в кортизолпродуцирующей пучковой зоне. Таким образом, продукция минералокортикоидов регулируется кортикотропином вместо нормального регулятора — ангиотензина II, а секреция альдостерона может угнетаться глюкокортикоидами. При отсутствии лечения глюкокортикоидами эта мутация приводит к избыточной продукции альдостерона и гибридных стероидов 18-гидрокортизола и 18-оксокортизола, концентрацию которых можно определить в моче для постановки диагноза.

Генетическое исследование — чувствительный высокоспецифичный способ диагностики АИГ, позволяющий отказаться от измерения в моче концентрации 18-гидрокортизола и 18-оксокортизола или выполнения пробы угнетения с дексаметазоном. Генетическое исследование на АИГ назначают:

- пациентам с первичным альдостеронизмом, семейным анамнезом первичного альдостеронизма;
- пациентам, у которых диагностирован первичный альдостеронизм в молодом возрасте (например, моложе 20 лет);
- пациентам с первичным альдостеронизмом, имеющим в семейном анамнезе упоминание об инсульте в молодом возрасте [182].

Семейный гиперальдостеронизм II типа

СГ II типа наследуется по аутосомно-доминантному типу; может быть моногенным [122]. Гиперальдостеронизм при СГ II типа не угнетается дексаметазоном, а исследование на мутацию АИГ отрицательно. СГ II типа более распространен, чем СГ I типа (отмечают менее чем у 2% пациентов с первичным альдостеронизмом). Молекулярная основа СГ II типа неизвестна, хотя недавние исследования с использованием анализа сцепления показали связь с областью хромосомы 7p22 [122].

История изучения

Одним из первых методов, использовавшихся для дифференциальной диагностики односторонних и двусторонних поражений надпочечников у пациентов с первичным альдостеронизмом, был анализ крови из вен надпочечников [183]. Однако предпринимались попытки найти и другие диагностические методы ввиду плохого качества катетеров в 1960–70-х гг. и сложностей при получении образца крови из обеих надпочечниковых вен. Сцинтиграфия с ^{131}I -19-йодхолестеролом [184] была впервые применена в начале 70-х гг., улучшенный препарат $^{6-131}\text{I}$ -йодометил-19-норхолестерол (NP-59) был введен в практику в 1977 г. [185]. Чувствительность этого метода существенно зависела от размера аденомы [186, 187]. Кроме того, NP-59 редко применяют в США еще и по следующим причинам:

- NP-59 не одобрен FDA и его применение требует одобрения комиссией учреждения;
- дексаметазон назначают по 1 мг каждые 6 ч, начиная за 7 дней до инъекции NP-59, и продолжают в течение всего времени выполнения процедуры;
- снимки начинают выполнять на 4-й день после инъекции NP-59 и затем ежедневно до 10-го дня;
- на снимке, определяющем сторону поражения, может быть видна аденома коркового вещества надпочечника, которая не секретирует альдостерон;
- только 3 из 4 центров в США в настоящее время предлагают сцинтиграфию с NP-59.

Позиционная стимуляционная проба, также разработанная в 70-х гг., основывалась на том факте, что КАП у пациентов с АПА демонстрирует дневные изменения и сравнительно не подвержена влиянию изменений концентрации ангиотензина II, тогда как для пациентов с ИГА характерно повышение чувствительности к незначительным изменениям ангиотензина II, которые возникают в положении стоя [188]. В обзоре 16 опубликованных сообщений точность позиционной стимуляционной пробы составила 85% у 246 пациентов с хирургически верифицированной АПА [147]. Однако становится ясно, что некоторые пациенты с АПА чувствительны к ангиотензину II, а у части пациентов с ИГА отмечают дневные вариации секреции альдостерона.

Несмотря на то что позиционная стимуляционная проба может предсказывать, какие пациенты имеют АПА, она не указывает на сторону поражения.

18-Гидроксикортикостерон рассматривается либо как непосредственный предшественник альдостерона или отдельный конечный продукт, образуемый после 18-гидроксилирования кортикостерона. У пациентов с АПА его концентрация в плазме в положении лежа составляет более 100 нг/дл в 8 ч утра, тогда как у пациентов с ИГА — менее 100 нг/дл [189]. В настоящее время 18-гидроксикортикостерон достоверно считается заменителем КАП, который также выше у пациентов с АПА, чем с ИГА. Однако точность утреннего определения 18-гидроксикортикостерона и КАП в положении лежа для проведения дифференциальной диагностики АПА и ИГА составляет менее 80% [147].

Принципы лечения

Цель лечения — предотвращение осложнений и смертельного исхода, связанных с гипертензией, гипокалиемией и повреждением сердечно-сосудистой системы [190]. Знание причины первичного альдостеронизма помогает определить соответствующее лечение. Нормализация артериального давления — основная цель лечения пациентов с первичным альдостеронизмом.

Поскольку минералокортикоидные рецепторы (помимо почек и толстого кишечника) находятся в сердце, головном мозге и кровеносных сосудах, то чрезмерная секреция альдостерона приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Следовательно, нормализация содержания альдостерона в крови или блокада альдостероновых рецепторов должна быть частью плана лечения у всех пациентов с первичным альдостеронизмом [154].

Хирургическое лечение альдостеронпродуцирующей аденомы и односторонней гиперплазии

Односторонняя лапароскопическая адреналэктомия — превосходный метод лечения пациентов с АПА или односторонней гиперплазией [106]. Несмотря на то что артериальное давление улучшается в послеоперационном периоде практически у всех пациентов, средняя частота долгосрочного излечения гипертензии после односторонней адреналэктомии по поводу АПА находится в пределах 30–60% [174, 176]. Персистирующая гипертензия после адреналэктомии наиболее вероятно возникает из-за сопутствующей первичной гипертензии, а также напрямую коррелирует с такими факторами, как:

- наличие более чем одного родственника первой степени родства, страдающего гипертензией;
- применение более чем двух антигипертензивных препаратов перед операцией;
- пожилой возраст;
- увеличенная концентрация креатинина в сыворотке;
- продолжительность гипертензии [174, 176, 191].

Лапароскопическая адреналэктомия — предпочтительный хирургический подход, сопровождающийся более коротким временем пребывания в больнице и меньшим периодом нетрудоспособности, чем при традиционном открытом подходе [192, 193]. Поскольку АПА могут быть мелкими и множественными, надпочечник должен быть удален полностью [194]. Для уменьшения хирургического риска гипокалиемия должна быть скорректирована с помощью поддерживающего назначения препаратов калия и/или антагонистов минералокортикоидных рецепторов в предоперационном периоде с отменой сразу после операции. КАП следует исследовать через 1–2 дня после операции для подтверждения биохимического излечения. Концентрацию калия сыворотки следует контролировать еженедельно в течение 4 нед после операции, а диету с обильным содержанием натрия следует продолжать во избежание гиперкалиемии из-за гипоальдостеронизма (ввиду хронического угнетения оси «ренин-ангиотензин-альдостерон»). Примерно у 5% пациентов с АПА клинически значимая гиперкалиемия может развиваться после операции; это состояние требует краткосрочного назначения поддерживающей терапии флуорокортизоном. Обычно гипертензия разрешается в течение 1–3 мес послеоперационного периода. Обнаружено, что адреналэктомия по поводу АПА существенно менее затратна, чем долгосрочная лекарственная терапия [195].

Лекарственная терапия

Пациентов с ИГА и АИГ следует лечить терапевтически. Кроме того, пациентам с АПА может быть назначено медикаментозное лечение с обязательной блокадой минералокортикоидных рецепторов [196]. Диета с ограничением натрия (<100 мЭкв

натрия в день), поддержание идеальной массы тела, устранение курения и регулярные аэробные нагрузки вносят существенный вклад в успех фармакологического лечения.

Следует отметить, что плацебо-контролируемые рандомизированные исследования по сравнению эффективности препаратов для лечения первичного альдостеронизма не существуют [197].

Наиболее предпочтительный препарат для лечения первичного альдостеронизма в течение уже более чем трех десятилетий – спиронолактон [198], выпускаемый в виде таблеток по 25, 50 и 100 мг. Лечение начинают с дозы 12,5–25 мг/сут и увеличивают до 400 мг/сут, если необходимо достигнуть нормокалиемии без помощи назначения калия хлорида внутрь. Гипокалиемия устраняется быстро, но коррекция гипертензии может потребовать 2–8 нед. Через несколько месяцев эту дозу часто можно снизить до 25–50 мг в день, титрование дозы основано на достижении концентрации калия сыворотки на верхней границе нормы.

Калий сыворотки и креатинин следует тщательно контролировать в течение первых 4–6 нед лечения (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Спинонолактон увеличивает период полувыведения дигоксина, и для пациентов, принимающих этот препарат, может потребоваться коррекция дозы, когда будет начато лечение спиронолактоном. Следует избегать сопутствующего назначения салицилатов, поскольку они влияют на канальцевую секрецию активного метаболита спиронолактона и снижают его эффективность.

Однако спиронолактон не действует избирательно в отношении рецепторов альдостерона. Например, антагонизм с тестостероновым рецептором может приводить к гинекомастии, сопровождаемой болью, эректильной дисфункцией и снижению либидо у мужчин; агонистическая активность в отношении рецепторов прогестерона приводит к нерегулярности менструального цикла у женщин [199].

Эплеренон – антимиералокортикоидный препарат на стероидной основе, который действует как конкурентный и селективный антагонист рецепторов альдостерона. Он был одобрен FDA для лечения неосложненной эссенциальной гипертензии во второй половине 2003 г. [198]. 9,11-Эпоксидная группа эплеренона приводит к существенному снижению молекулярной прогестагенности и антиандрогенного действия в сравнении со спиронолактоном; эплеренон обладает 0,1% аффинностью к андрогеновым рецепторам и менее чем 1% аффинностью к рецепторам прогестерона в сравнении со спиронолактоном. Исследования по сравнению эффективности эплеренона и спиронолактона для лечения первичного альдостеронизма не опубликованы. Предположительно эплеренон будет превосходным препаратом, если покажет себя настолько же эффективным, как и спиронолактон, для лечения минералокортикоидзависимой гипертензии и, если не будет иметь ограничивающих антиандрогенных побочных эффектов спиронолактона. Эплеренон выпускается в таблетках по 25 и 50 мг. Он примерно в пять раз дороже спиронолактона. Начальная доза для лечения первичного альдостеронизма – 25 мг 2 раза в сутки (эплеренон имеет более короткий период полувыведения в сравнении со спиронолактоном); дозу повышают до достижения нормокалиемии и нормализации артериального давления. Максимальная доза, одобренная FDA, при гипертензии составляет 100 мг/сут. Исследования показали, что активность 1 мг спиронолактона равна активности 25–50% 1 мг эплеренона. Однако как и при лечении спиронолактоном, во время терапии важно тщательно контролировать артериальное давление, концентрацию калия и креатинина сыворотки. Эплеренон противопоказан в условиях гиперкалиемии (калий сыворотки >5,5 мЭкв/л), клинически значимой почечной недостаточности (креатинин сыворотки >2,0 мг/дл у мужчин и >1,8 мг/дл у женщин), сахарном диабете с микроальбуминурией, сопутствующем назначении мощных ингибиторов СYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола) или одновременном лечении с помощью калийсберегающих диуретиков. Побочные

эффекты включают головокружение, головную боль, утомляемость, диарею, гипертриглицеридемию и повышение активности ферментов печени.

Пациентам с ИГА часто требуется второй антигипертензивный препарат для достижения хорошего контроля артериального давления. Гиперволемиа — главная причина развития устойчивости к лекарственной терапии, а низкие дозы тиазидов (например, 12,5–50 мг гидрохлоротиазида ежедневно) или сульфонамидные диуретики эффективны в сочетании с антагонистами рецепторов альдостерона. Поскольку эти препараты часто дополнительно приводят к гипокалиемии, следует контролировать концентрацию калия сыворотки.

До начала лечения по поводу АИГ диагноз необходимо подтвердить с помощью генетического исследования. У пациентов с АИГ хроническое лечение физиологическими дозами глюкокортикоидов нормализует артериальное давление и корректирует гипокалиемию. Лечащие врачи должны быть внимательны в отношении ятрогенного синдрома Кушинга при назначении избыточных доз глюкокортикоидов, особенно при применении дексаметазона у детей. Следует назначать наименьшую эффективную дозу короткодействующих препаратов, например преднизона или гидрокортизона в отношении к площади поверхности тела (например, гидрокортизон 10–12 мг/м² в день). Целевое артериальное давление у детей следует подбирать с помощью специальных центильных таблиц артериального давления [200].

Детей должны наблюдать педиатры с опытом в области глюкокортикоидной терапии, уделяя особое внимание предотвращению задержке линейного роста при избыточном лечении. Лечение с помощью антагонистов рецепторов минералокортикоидов у этих пациентов может быть настолько же эффективно, кроме того, оно поможет избежать потенциального разрыва оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» и риска ятрогенных побочных эффектов.

Лечение блокаторами глюкокортикоидных или минералокортикоидных рецепторов эффективно даже у пациентов с нормотензией, страдающих АИГ [150].

ДРУГИЕ ФОРМЫ ИЗБЫТКА МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ ИЛИ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Заболевания, связанные с действием избытка минералокортикоидов из-за 11-дезоксикортикостерона (ДОК) и кортизола, перечислены в табл. 35. Эти заболевания следует рассматривать при низких значениях КАП и АРП у пациентов с гипертензией и гипокалиемией.

ГИПЕРДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОНИЗМ

Врожденная гиперплазия надпочечников

Врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН) связана с ферментными дефектами в стероидогенезе надпочечников, которые приводят к недостаточной секреции кортизола [201]. Отсутствие угнетающей по механизму обратной связи кортизола на гипоталамус и гипофиз вызывает опосредованное АКТГ увеличение концентрации предшественников кортизола проксимальнее этапа ферментной недостаточности. Дефицит и 11 β -гидроксилазы (CYP11B), и 17 α -гидроксилазы (CYP17) вызывает гипертензию и гипокалиемию ввиду гиперсекреции минералокортикоида ДОК. Минералокортикоидный эффект увеличения концентрации в крови ДОК также снижает АРП и секрецию альдостерона. Эти дефекты наследуются по аутосомно-рецессивному типу и обычно диагностируются в детстве. Однако показано, что частичные ферментные дефекты вызывают гипертензию у взрослых.

Недостаточность 11 β -гидроксилазы

Примерно 5% всех случаев ВГН возникает из-за дефицита 11 β -гидроксилазы, заболеваемость среди европеоидных пациентов составляет 1 случай на 100 000 человек [201]. Более 40 мутаций описано для *CYP11B1* — гена, кодирующего 11 β -гидроксилазу [202]. Отмечено увеличение заболеваемости среди евреев сефардов из Марокко (эффект общего порядка). Нарушения превращения 11-ДОК в кортикостерон приводит к высокой концентрации ДОК и 11-деоксикортизола; субстратиндуцированная активация ферментов приводит к увеличению концентрации андрогенов надпочечников. У женщин заболевание проявляется в младенческом возрасте гипертензией, гипокалиемией, акне, гирсутизмом и вирилизацией, а у мужчин — ложным преждевременным половым созреванием. Примерно две трети пациентов имеют гипертензию легкой или средней степени. Существенное увеличение ДОК, 11-деоксикортизола и андрогенов надпочечников подтверждает диагноз. Заместительная терапия глюкокортикоидами нормализует нарушения в обмене стероидов и артериальное давление.

Дефицит 17 α -гидроксилазы

Дефицит 17 α -гидроксилазы как форма ВГН возникает редко.

17 α -Гидроксилаза обязательна для синтеза кортизола и половых гормонов, ее дефицит приводит к уменьшению продукции кортизола и половых гормонов. Генетические 46,XY мужчины имеют либо псевдогермафродитизм, либо фенотипически как женский пол, а у женщин с генотипом 46XX диагностируется первичная аменорея. Именно поэтому лица с этой формой ВГН могут не привлекать медицинского внимания до наступления пубертата. При биохимическом исследовании в плазме обнаруживают низкую концентрацию андрогенов надпочечников, 17 α -гидроксипрогестерона, альдостерона и кортизола. Концентрация ДОК, кортикостерона и 18-гидроксикортикостерона в плазме повышена, а АРП снижена. Частота этого редкого заболевания ниже среди датских меннонитов. Как и в случае с дефицитом 11 β -гидроксилазы, заместительная терапия глюкокортикоидами нормализует нарушения в обмене стероидов и артериальное давление.

Опухоли, продуцирующие дезоксикортикостерон

ДОК-продуцирующие опухоли надпочечника обычно крупные и злокачественные [203]. Некоторые из них секретируют дополнительно к ДОК андрогены и эстрогены, которые могут вызывать вирилизацию у женщин и феминизацию у мужчин. Высокая концентрация ДОК плазме или тетрагидроксидезоксикортикостерона в моче и крупная опухоль надпочечника, обнаруживаемая на КТ, подтверждают диагноз. Секреция альдостерона у этих лиц обычно угнетена. Оптимальное лечение заключается в радикальной резекции.

Первичная резистентность к кортизолу

Увеличение секреции кортизола и концентрации кортизола в плазме без признаков синдрома Кушинга обнаруживается у пациентов с первичной резистентностью к кортизолу (или глюкокортикоидной резистентностью), редким семейным синдромом [204]. Синдром характеризуется гипокалиемическим алкалозом, гипертензией, увеличением концентрации ДОК и увеличением секреции андрогенов надпочечников. Гипертензия и гипокалиемия возникают, вероятно, из-за комбинированного эффекта избытка ДОК и увеличенного доступа кортизола к минералокортикоидным рецепторам (высокая скорость продукции кортизола, которая превосходит активность 11 β -ГСД2). Первичная резистентность к кортизолу связана с дефектами глюкокортикоидных рецепторов и стероид-рецепторного комплекса [в литературе описано только восемь мутаций (семейных)]. Лечение минералокортикоидзависимой гипертензии заключается в блокаде минералокортикоидных рецепторов антагонистами минералокортикоидных рецепторов или угнетением секреции АКТГ с помощью дексаметазона (обычно назначаемая доза — 1–3 мг/сут).

СИНДРОМ МНИМОГО ИЗБЫТКА МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ

Мнимый избыток минералокортикоидов — результат снижения активности микросомального фермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы типа II (11β -ГСД2), в норме инактивирующего кортизол в почках путем превращения в кортизон. Кортизол может быть мощным минералокортикоидом, и в результате дефицита фермента большое количество кортизола накапливается в почках [205]. Таким образом, 11β -ГСД2 в норме исключает действие физиологических концентраций глюкокортикоидов на минералокортикоидный рецептор путем превращения его в неактивное 11 -кетопроизводное, кортизон. Характерная патологическая картина нарушения образования метаболита кортизола—кортизона в моче наблюдается при мнимом избытке минералокортикоидов, отражая уменьшение активности 11β -ГСД2 (отношение кортизола к кортизону увеличено в 10 раз по сравнению с нормальным) [205].

Снижение активности 11β -ГСД2 может быть наследственным или вторичным [результат фармакологического угнетения активности ферментов глицирризиновой кислоты — активным веществом корня солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) и некоторых жевательных табаков]. Врожденные формы редкие (во всем мире идентифицировано менее 50 пациентов), наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание проявляется у детей низким весом при рождении, задержкой развития, гипертонией, полиурией, полидипсией и малым ростом [202]. Клинический фенотип пациентов с мнимым избытком минералокортикоидов включает гипертонию, гипокалиемию, метаболический алкалоз, низкую АРП, низкую КАП и нормальную концентрацию кортизола плазмы. Диагноз подтверждается путем выявления патологического отношения кортизола к кортизону в суточной моче. Лечение включает блокаду минералокортикоидных рецепторов с помощью антагонистов минералокортикоидных рецепторов или угнетение эндогенного кортизола с помощью дексаметазона.

Состояние избытка минералокортикоидов, вызываемое эктопической секрецией АКТГ, часто наблюдается у пациентов с синдромом Кушинга, связано с высокой скоростью продукции кортизола, количество которого чрезмерно для активности 11β -ГСД2. Концентрация ДОК может быть также повышена при тяжелом АКТГ-зависимом синдроме Кушинга, что способствует развитию гипертонии и гипокалиемии при этом заболевании.

СИНДРОМ ЛИДДЛА — НАРУШЕНИЕ ТРАНСПОРТА ИОНОВ В КАНАЛЬЦАХ ПОЧЕК

В 1963 г. Лиддл описал аутосомно-доминантное заболевание почек, проявляющееся первичным альдостеронизмом с гипертонией, гипокалиемией и несоответствующим калийурезом [206]. Однако КАП и АРП были крайне низкими, поэтому другое название этого заболевания — «псевдоальдостеронизм».

Синдром Лиддла вызван мутацией в β - или γ -субъединице амилоридчувствительного эпителиального натриевого канала [202], что приводит к повышению активности эпителиального натриевого канала, увеличению реабсорбции натрия, потере калия, гипертонии и гипокалиемии. Доступно генетическое исследование (<http://www.genetests.org>).

Как можно предсказать, амилорид и триамтерен — очень эффективные препараты для лечения гипертонии и гипокалиемии. Спиронолактон неэффективен у этих пациентов.

Синдром Лиддла легко отличить от мнимого избытка минералокортикоидов на основании хорошего клинического ответа на амилорид и триамтерен, отсутствию эффективности спиронолактона и дексаметазона и нормального отношения кортизон/кортизол в суточной моче.

ГИПЕРТЕНЗИЯ, УСИЛИВАЕМАЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Гипертония, усиливаемая беременностью, — редкое аутосомно-доминантное заболевание, обнаруживаемое у женщин с ранним началом гипертонии с уменьшением

концентрации альдостерона и активности ренина. Во время беременности и гипертензия, и гипокалиемия значительно усиливаются. Эти пациентки имеют активирующую мутацию в гене, кодирующем минералокортикоидный рецептор, который позволяет прогестерону и другим антагонистам становиться агонистами [207].

ДРУГИЕ ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

СИНДРОМ КУШИНГА

Гипертензия возникает у 75–80% пациентов с синдромом Кушинга [208, 209]. Механизм гипертензии включает увеличение продукции ДОК, усиление прессорной чувствительности к эндогенным вазоконстрикторам (например, норэпинефрину и ангиотензину II), увеличение сердечного выброса, активацию ренин-ангиотензиновой системы путем увеличения печеночной продукции ангиотензиногена и перегрузку инактивации кортизола со стимулирующей минералокортикоидных рецепторов. Источник избытка глюкокортикоидов может быть экзогенным (ятрогенным) или эндогенным. Продукция минералокортикоидов обычно нормальная при эндогенном синдроме Кушинга, концентрация альдостерона и активность ренина обычно в пределах нормы, а концентрация ДОК нормальна или незначительно повышена. При карциномах надпочечников концентрации ДОК и альдостерона могут быть также повышены.

Скрининговые исследования на избыток эндогенного кортизола включают:

- определение полуночной концентрации кортизола слюны;
- пробу с вечерним угнетением 1 мг дексаметазона;
- исследование свободного кортизола в суточной моче.

Дополнительные исследования для подтверждения синдрома Кушинга и определения причины избытка кортизола описаны в предыдущей главе.

Гипертензию, сопровождаемую синдромом Кушинга, следует лечить до достижения хирургического излечения. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в дозах, применяемых для лечения первичного альдостеронизма, эффективны для устранения гипокалиемии. Препараты, применяемые на втором этапе лечения, могут быть дополнены для оптимального контроля артериального давления. Гипертензия, сопровождающая гиперкортицизм, обычно разрешается через несколько недель после хирургического излечения, а антигипертензивные препараты могут быть постепенно отменены.

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гипертиреозидизм

Показано, что при чрезмерном количестве циркулирующих в крови гормонов щитовидной железы, взаимодействующих с рецепторами гормонов щитовидной железы в периферических тканях, увеличивается как метаболическая активность, так и чувствительность к катехоламинам крови. У пациентов с тиреотоксикозом обычно отмечают тахикардию, высокий сердечный выброс, увеличенный ударный объем, сниженное сопротивление периферических сосудов и увеличенное систолическое артериальное давление [210]. Начальное лечение пациентов с гипертензией, страдающих гипертиреозидизмом, включает β -адреноблокаторы для лечения гипертензии, тахикардии и тремора. Окончательное лечение гипертиреозидизма зависит от его причины.

Гипотиреозидизм

Частота гипертензии, обычно диастолической, увеличена в три раза у пациентов с гипотиреозом и может составлять (как минимум) 1% случаев диастолической гипер-

тензии в популяции [211]. Механизм подъема артериального давления включает увеличение системного сосудистого сопротивления и увеличение объема внеклеточной жидкости. Лечение дефицита гормонов щитовидной железы снижает артериальное давление у большинства пациентов с гипертензией, а у трети пациентов и нормализует его.

Предпочтительным препаратом при гипотиреозе служит синтетический левотироксин натрия.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Гиперкальциемия сопровождается высокой частотой гипертензии. Наиболее частая причина гиперкальциемии — первичный гиперпаратиреоз. Частота гипертензии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом варьирует (10–60%) [212]. Большинство пациентов с первичным гиперпаратиреозом не имеют симптомов, заболевание проявляется побочными эффектами хронической гиперкальциемии: полиурией и полидипсией, запором, остеопорозом, камнями в почках, пептической язвенной болезнью и гипертензией.

Механизм развития гипертензии неясен, поскольку нет прямой корреляции с увеличением паратиреоидных гормонов или концентрацией кальция. Гипертензия, сопровождающая гиперпаратиреоз, может также возникать как результат осложнения — индуцированного гиперкальциемией повреждения почек или в том случае, если заболевание является частью МЭН-2 (феохромоцитома). Лечение гиперпаратиреоза хирургическое, гипертензия может ослабляться после успешной паратиреоидэктомии, в некоторых случаях артериальное давление так и не нормализуется [213].

АКРОМЕГАЛИЯ

Хронический избыток гормона роста из-за его гиперпродукции опухолью гипофиза приводит к клиническому синдрому акромегалии.

Эффекты хронического избытка гормона роста включают:

- избыточный рост периферических отделов тела и мягких тканей;
- прогрессирующую аномалию прикуса;
- дегенеративный артрит, связанный с избыточным ростом хрящевой и ткани синовиальной оболочки суставов;
- низкотоновый звонкий голос;
- избыточное потоотделение;
- «маслянистую» кожу;
- периневральную гипертрофию, приводящую к сдавлению (например, синдром карпального туннеля), дисфункции сердца и гипертензию.

Гипертензия возникает у 20–40% пациентов и сопровождается задержкой натрия и увеличением объема внеклеточной жидкости [214]. Хирургическое вмешательство на гипофизе — наиболее предпочтительный метод лечения; если необходимо, проводят также лекарственную и/или лучевую терапию. Гипертензия при акромегалии наиболее эффективно лечится с помощью устранения избытка гормона роста. Если хирургическое лечение невозможно, гипертензия обычно хорошо устраняется с помощью диуретиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000 // JAMA. — 2003. — N 290. — P. 199–206.
2. Dluhy R.G., Lawrence J.E., Williams G.H. Endocrine hypertension // Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S. et al. (eds). Williams Textbook of Endocrinology. — 10th ed. — Philadelphia: WB Saunders, 2003. — 555 p.

3. Milligan G., Svoboda P., Brown C.M. Why are there so many adrenoceptor subtypes? // *Biochem. Pharmacol.* – 1994. – N 48. – P. 1059–1071.
4. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // *JAMA.* – 2003. – N 289. – P. 2560–2572.
5. Hospenhal M.A., Peters J.I. Long-acting beta(2)-agonists in the management of asthma exacerbations // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2005. – N 11. – P. 69–73.
6. Flatmark T., Almas B., Ziegler M.G. Catecholamine metabolism: an update on key biosynthetic enzymes and vesicular monoamine transporters // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2002. – N 971. – P. 69–75.
7. Safford S.D., Coleman R.E., Gockerman J.P. et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma // *Surgery.* – 2003. – N 134. – P. 956–963.
8. Rose B., Matthay K.K., Price D. et al. High-dose 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma // *Cancer.* – 2003. – N 98. – P. 239–248.
9. Erickson J.D., Eiden L.E., Hoffman B.J. Expression cloning of a reserpine-sensitive vesicular monoamine transporter // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1992. – N 89. – P. 10993–10997.
10. Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – N 56. – P. 331–349.
11. Lloyd R.V., Tischer A.S., Kimura N. et al. Adrenal tumors: introduction // DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al. (eds). *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*, Lyon, France: IARC Press, 2004. – P. 136–138.
12. Stenstrom G., Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden, 1958–1981. An analysis of the National Cancer Registry Data // *Acta Med. Scand.* – 1986. – N 220. – P. 225–232.
13. Sinclair A.M., Isles C.G., Brown I. et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic // *Arch. Intern. Med.* – 1987. – N 147. – P. 1289–1293.
14. Anderson Jr. G.H., Blakeman N., Streeten D.H. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients // *J. Hypertens.* – 1994. – N 12. – P. 609–615.
15. Omura M., Saito J., Yamaguchi K. et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan // *Hypertens. Res.* – 2004. – N 27. – P. 193–202.
16. Fr nkel F. Ein Fall von doppelseitigem, vollig latent verlaufenen nebennierentumor und gleichzeitiger nephritis mit ver nderungen am circulationsapparat und retinitis // *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol.* – 1886. – N 103. – S. 244–263. Reprinted in 1984: *Classics in oncology. A case of bilateral completely latent adrenal tumor and concurrent nephritis with changes in the circulatory system and retinitis: Felix Fr nkel, 1886* // *CA Cancer J. Clin.* – 1984. – N 34. – P. 93–106.
17. Alezais P. Un groupe nouveau de tumeurs epith liales: les paraganglions // *C. R. Seances Soc. Biol. Paris.* – 1908. – N 65. – P. 745–747.
18. Pick L. Das Ganglioma embryonale sympathicum (sympathoma embryonale), eine typische bartige geschwuestform des sympathischen nervensystems // *Berl. Klin. Wochenschr.* – 1912. – N 49. – S. 16–22.
19. Welbourn R.B. Early surgical history of pheochromocytoma // *Br. J. Surg.* – 1987. – N 74. – P. 594–596.
20. Manger W.M., Gifford R.W. Background and importance and diagnosis // Manger W.M., Gifford R.W. (eds). *Clinical and Experimental Pheochromocytoma.* – 2nd ed. – Cambridge // *Blackwell Science.* – 1996. – N 1–7. – P. 205–332.
21. Engel A., von Euler U.S. Diagnostic value of increased urinary output of noradrenaline and adrenaline in pheochromocytoma // *Lancet.* – 1950. – N 2. – P. 387.
22. Young Jr. W.F. Pheochromocytoma: 1926–1993 // *Trends Endocrinol. Metab.* – 1993. – N 4. – P. 122–127.
23. Munakata M., Aihara A., Imai Y. et al. Altered sympathetic and vagal modulations of the cardiovascular system in patients with pheochromocytoma: their relations to orthostatic hypotension // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – N 12. – P. 572–580.
24. Dubois L.A., Gray D.K. Dopamine-secreting pheochromocytomas: in search of a syndrome // *World J. Surg.* – 2005. – N 29. – P. 909–913.

25. Eisenhofer G., Goldstein D.S., Sullivan P. et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — N 90. — P. 2068–2075.
26. Young Jr. W.F., Maddox D.E. Spells: in search of a cause // *Mayo Clin. Proc.* — 1995. — N 70. — P. 757–765.
27. O'Brien T.O., Young Jr. W.F., Davila D.G. et al. Cushing's syndrome associated with ectopic production of corticotrophin-releasing hormone, corticotrophin, and vasopressin by a pheochromocytoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 1992. — N 37. — P. 460–467.
28. Onozawa M., Fukuhara T., Minoguchi M. et al. Hypokalemic rhabdomyolysis due to WDHA syndrome caused by VIP-producing composite pheochromocytoma: a case in neurofibromatosis type 1 // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2005. — N 35. — P. 559–563.
29. Mune T., Katakami H., Kato Y. et al. Production and secretion of parathyroid hormone-related protein in pheochromocytoma: participation of an alpha-adrenergic mechanism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — N 76. — P. 757–762.
30. Schifferdecker B., Kodali D., Hausner E. et al. Adrenergic shock—an overlooked clinical entity? // *Cardiol. Rev.* — 2005. — N 13. — P. 69–72.
31. Liao W.B., Liu C.F., Chiang C.W. et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma // *Am. J. Emerg. Med.* — 2000. — N 18. — P. 622–625.
32. Neumann H.P., Bausch B., McWhinney S.R. et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — N 346. — P. 1459–1466.
33. Motta-Ramirez G.A., Remer E.M., Herts B.R. et al. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas // *Am. J. Roentgenol.* — 2005. — N 185. — P. 684–688.
34. Kinney M.A., Warner M.E., vanHeerden J.A. et al. Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection // *Anesth. Analg.* — 2000. — N 91. — P. 1118–1123.
35. Erickson D., Kudva Y.C., Ebersold M.J. et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — N 86. — P. 5210–5216.
36. Elder E.E., Elder G., Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor // *J. Surg. Oncol.* — 2005. — N 89. — P. 193–201.
37. Gimm O., Koch C.A., Januszewicz A. et al. The genetic basis of pheochromocytoma // *Front. Horm. Res.* — 2004. — N 31. — P. 45–60.
38. Pawlu C., Bausch B., Reisch N. et al. Genetic testing for pheochromocytoma-associated syndromes // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. — 2005. — N 66. — P. 178–185.
39. Peczkowska M., Januszewicz A. Multiple endocrine neoplasia type 2 // *Fam. Cancer.* — 2005. — N 4. — P. 25–36.
40. Marx S.J. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2 // *Nat. Rev. Cancer.* — 2005. — N 5. — P. 367–375.
41. Carling T. Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management // *Curr. Opin. Oncol.* — 2005. — N 17. — P. 7–12.
42. Schussheim D.H., Skarulis M.C., Agarwal S.K. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings // *Trends. Endocrinol. Metab.* — 2001. — N 12. — P. 173–178.
43. Skogseid B., Rastad J., Gobl A. et al. Adrenal lesion in multiple endocrine neoplasia type 1 // *Surgery.* — 1995. — N 118. — P. 1077–1082.
44. Hes F.J., Hoppener J.W., Lips C.J. Clinical review 155: pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — N 88. — P. 969–974.
45. Friedrich C.A. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau syndrome // *Hum. Mol. Genet.* — 2001. — N 10. — P. 763–767.
46. Bender B.U., Gutsche M., Glasker S. et al. Differential genetic alterations in von Hippel-Lindau syndrome-associated and sporadic pheochromocytomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — N 85. — P. 4568–4574.
47. Eisenhofer G., Walther M.M., Huynh T.T. et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — N 86. — P. 1999–2008.
48. Walther M.M., Herring J., Enquist E. et al. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas // *J. Urol.* — 1999. — N 162. — P. 1582–1586.
49. Young A.L., Young Jr. W.F. Benign paragangliomas // Linos D., van Heerden J.A. (eds). *Adrenal Glands: Diagnostic Aspects and Surgical Therapy.* — New York: Springer-Verlag, 2005. — P. 201–209.

50. Baysal B.E., Ferrell R.E., Willett-Brozick J.E. et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma // *Science*. – 2000. – N 287. – P. 848–851.
51. Bayley J.P., Devilee P., Taschner P.E. The SDH mutation database: an online resource for succinate dehydrogenase sequence variants involved in pheochromocytoma, paraganglioma and mitochondrial complex II deficiency // *BMC Med. Genet.* – 2005. – N 6. – P. 39.
52. Astuti D., Douglas F., Lennard T.W. et al. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma // *Lancet*. – 2001. – N 357. – P. 1181–1182.
53. Eng C., Kiuru M., Fernandez M.J. et al. A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond // *Nat. Rev. Cancer*. – 2003. – N 3. – P. 193–202.
54. Neumann H.P., Pawlu C., Peczowska M. et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations // *JAMA*. – 2004. – N 292. – P. 943–951.
55. Schiavi F., Boedeker C.C., Bausch B. et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene // *JAMA*. – 2005. – N 294. – P. 2057–2063.
56. Mariman E.C., van Beersum S.E., Cremers C.W. et al. Fine mapping of a putatively imprinted gene for familial non-chromaffin paragangliomas to chromosome 11q13.1: evidence for genetic heterogeneity // *Hum. Genet.* – 1995. – N 95. – P. 56–62.
57. Young A.L., Baysal B.E., Deb A. et al. Familial malignant catecholamine-secreting paraganglioma with prolonged survival associated with mutation in the succinate dehydrogenase B gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – N 87. – P. 4101–4105.
58. Gimenez-Roqueplo A.P., Favier J., Rustin P. Mutations in SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas // *Cancer Res.* – 2003. – N 63. – P. 5615–5621.
59. Benn D.E., Gimenez-Roqueplo A.P., Reilly J.R. et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – N 91. – P. 827–836.
60. McWhinney S.R., Pilarski R.T., Forrester S.R. et al. Large germline deletions of mitochondrial complex II subunits SDHB and SDHD in hereditary paraganglioma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – N 89. – P. 5694–5699.
61. Carney J.A. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence // *Mayo Clin. Proc.* – 1999. – N 74. – P. 543–552.
62. Taylor R.L., Singh R.J. Validation of liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for analysis of urinary conjugated metanephrine and normetanephrine for screening of pheochromocytoma // *Clin. Chem.* – 2002. – N 48. – P. 533–539.
63. Kudva Y.C., Sawka A.M., Young Jr. W.F. Clinical review 164: the laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – N 88. – P. 4533–4539.
64. Sawka A.M., Jaeschke R., Singh R.J. et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – N 88. – P. 553–558.
65. Lenders J.W., Pacak K., Walther M.M. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? // *JAMA*. – 2002. – N 287. – P. 1427–1434.
66. Raber W., Rafflesberg W., Bischof M. et al. Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – N 160. – P. 2957–2963.
67. Sawka A.M., Prebtani A.P., Thabane L. et al. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma // *BMC Endocr. Disord.* – 2004. – N 4. – P. 2.
68. Sawka A.M., Gafni A., Thabane L. et al. The economic implications of three biochemical screening algorithms for pheochromocytoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – N 89. – P. 2859–2866.
69. Lenders J.W., Keiser H.R., Goldstein D.S. et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – N 123. – P. 101–109.
70. Perry C.G., Sawka A.M., Singh R. et al. The diagnostic efficacy of fractionated urinary metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. The Endocrine Society's 87th Annual Meeting, OR42-1, Page 136, June 4–7. – 2005, San Diego, CA.

71. Cotesta D., Caliumi C., Alo P. et al. High plasma levels of human chromogranin A and adrenomedullin in patients with pheochromocytoma // *Tumori*. — 2005. — N 91. — P. 53–58.
72. Mouri T., Sone M., Takahashi K. et al. Neuropeptide Y as a plasma marker for pheochromocytoma, ganglioneuroblastoma and neuroblastoma // *Clin. Sci. (Lond)*. — 1992. — N 83. — P. 205–211.
73. Sjöberg R.J., Simic K.J., Kidd G.S. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls // *Arch. Intern. Med.* — 1992. — N 152. — P. 1193–1197.
74. Eisenhofer G., Goldstein D.S., Walther M.M. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive results // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — N 88. — P. 2656–2666.
75. Young Jr. W.F. Pheochromocytoma: how to catch a moonbeam in your hand // *Eur. J. Endocrinol.* — 1997. — N 136. — P. 28–29.
76. Godfrey J.A., Rickman O.B., Williams A.W. et al. Pheochromocytoma in a patient with end-stage renal disease // *Mayo Clin. Proc.* — 2001. — N 76. — P. 953–957.
77. Canale M.P., Bravo E.L. Diagnostic specificity of serum chromogranin-A for pheochromocytoma in patients with renal dysfunction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — N 78. — P. 1139–1144.
78. Chauveau D., Martinez F., Houhou S. et al. Malignant hypertension secondary to pheochromocytoma in a hemodialyzed patient // *Am. J. Kidney Dis.* — 1993. — N 21. — P. 52–53.
79. Stumvoll M., Radjaipour M., Seif F. Diagnostic considerations in pheochromocytoma and chronic hemodialysis: case report and review of the literature // *Am. J. Nephrol.* — 1995. — N 15. — P. 147–151.
80. Morioka M., Yuihama S., Nakajima T. et al. Incidentally discovered pheochromocytoma in long-term hemodialysis patients // *Int. J. Urol.* — 2002. — N 9. — P. 700–703.
81. Eisenhofer G., Huysmans F., Pacak K. et al. Plasma metanephrines in renal failure // *Kidney Int.* — 2005. — N 67. — P. 668–677.
82. Marini M., Fathi M., Vallotton M. [Determination of serum metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma] // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. — 1994. — N 54. — P. 337–342.
83. Stern T.A., Cremens C.M. Factitious pheochromocytoma. One patient history and literature review // *Psychosomatics*. — 1998. — N 39. — P. 283–287.
84. Sawka A.M., Singh R.J., Young Jr. W.F. False-positive biochemical testing for pheochromocytoma caused by surreptitious catecholamine addition to urine // *The Endocrinologist*. — 2001. — N 11. — P. 421–423.
85. van Gils A.P.G., Falke T.H.M., van Erkel A.R. et al. MR imaging and MIBG scintigraphy of pheochromocytomas and extraadrenal functioning paragangliomas // *Radiographics*. — 1991. — N 11. — P. 37–57.
86. Ilias I., Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — N 89. — P. 479–491.
87. Jalil N.D., Pattou F.N., Combemale F. et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE) // *Eur. J. Surg.* — 1998. — N 164. — P. 23–28.
88. Brink I., Hoegerle S., Klisch J. et al. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma // *Fam. Cancer*. — 2005. — N 4. — P. 61–68.
89. Boland G.W.L., Lee M.J., Gazelle G.S. et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature // *Am. J. Roentgenol.* — 1998. — N 171. — P. 201–204.
90. Teeger S., Papanicolaou N., Vaughan Jr. E.D. Current concepts in imaging adrenal masses // *World J. Urol.* — 1999. — N 17. — P. 3–8.
91. Korobkin M., Brodeur F.J., Francis I.R. et al. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas // *Am. J. Roentgenol.* — 1998. — N 170. — P. 747–752.
92. Renken N.S., Krestin G.P. Magnetic resonance imaging of the adrenal glands // *Semin. Ultrasound. CT MR*. — 2005. — N 26. — P. 162–171.
93. Szolar D.H., Korobkin M., Reittner P. et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT // *Radiology*. — 2005. — N 234. — P. 479–485.
94. Miskulin J., Shulkin B.L., Doherty G.M. et al. Is preoperative iodine 123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy routinely necessary before initial adrenalectomy for pheochromocytoma? // *Surgery*. — 2003. — N 134. — P. 918–922.

95. Taieb D., Sebag F., Hubbard J.G. et al. Does iodine-131 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy have an impact on the management of sporadic and familial pheochromocytoma? // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2004. – N 61. – P. 102–108.
96. Solanki K.K., Bomanji J., Moyes J. et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG) // *Nucl. Med. Commun.* – 1992. – N 13. – P. 513–521.
97. Mundschenk J., Unger N., Schulz S. et al. Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – N 88. – P. 5150–5157.
98. Plouin P.F., Duclos J.M., Soppelsa F. et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – N 86. – P. 1480–1486.
99. Russell W.J., Metcalfe I.R., Tonkin A.L. et al. The preoperative management of pheochromocytoma // *Anaesth. Intensive Care.* – 1998. – N 26. – P. 196–200.
100. Steinsapir J., Carr A.A., Prisant L.M. et al. Metyrosine and pheochromocytoma // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – N 157. – P. 901–906.
101. Combemale F., Carnaille B., Tavernier B. et al. Exclusive use of calcium channel blockers and cardioselective beta-blockers in the pre- and per-operative management of pheochromocytomas. 70 cases // *Ann. Chir.* – 1998. – N 52. – P. 341–345.
102. Lebuffe G., Dosseh E.D., Tek G. et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas // *Anaesthesia.* – 2005. – N 60. – P. 439–444.
103. Memtsoudis S.G., Swamidoss C., Psoma M. Anesthesia for adrenal surgery // Linos D., van Heerden J.A. (eds). *Adrenal Glands: Diagnostic Aspects and Surgical Therapy.* – New York: Springer-Verlag, 2005. – P. 287–297.
104. Hack H.A. The perioperative management of children with pheochromocytoma // *Paediatr. Anaesth.* – 2000. – N 10. – P. 463–476.
105. Reddy V.S., O'Neill Jr. J.A., Holcomb 3rd G.W. et al. Twenty-five-year surgical experience with pheochromocytoma in children // *Am. Surg.* – 2000. – N 66. – P. 1085–1091.
106. Assalia A., Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy // *Br. J. Surg.* – 2004. – N 91. – P. 1259–1274.
107. Cheah W.K., Clark O.H., Horn J.K. et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma // *World J. Surg.* – 2002. – N 26. – P. 1048–1051.
108. Shen W.T., Sturgeon C., Clark O.H. et al. Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas // *Surgery.* – 2004. – N 136. – P. 1129–1137.
109. Amar L., Servais A., Gimenez-Roqueplo A.P. et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – N 90. – P. 2110–2116.
110. Loh K.C., Fitzgerald P.A., Matthay K.K. et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients // *J. Endocrinol. Invest.* – 1997. – N 20. – P. 648–658.
111. Lehnert H., Mundschenk J., Hahn K. Malignant pheochromocytoma // *Front. Horm. Res.* – 2004. – N 31. – P. 155–162.
112. Averbuch S.D., Steakley C.S., Young R.C. et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine // *Ann. Intern. Med.* – 1988. – N 109. – P. 267–273.
113. Eisenhofer G., Bornstein S.R., Brouwers F.M. et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2004. – N 11. – P. 423–436.
114. Kamari Y., Sharabi Y., Leiba A. et al. Peripartum hypertension from pheochromocytoma: a rare and challenging entity // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – N 18. – P. 1306–1312.
115. Williams G.H., Chao J., Chao L. *Kidney hormones: the kallikrein kinin and renin-angiotensin systems* // Conn P.M., Melmed S. (eds). *Endocrinology: Basic and Clinical Principles.* – Totowa, NJ: Humana Press, 1997. – P. 393–404.
116. Mihailidou A.S., Funder J.W. Nongenomic effects of mineralocorticoid receptor activation in the cardiovascular system // *Steroids.* – 2005. – N 70. – P. 347–351.

117. Funder J.W. The nongenomic actions of aldosterone // *Endocr. Rev.* — 2005. — N 26. — P. 313–321.
118. Brown N.J. Aldosterone and end-organ damage // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2005. — N 14. — P. 235–241.
119. Williams G.H., Dluhy R.G. Diseases of the adrenal cortex // Braunwald E., Fauci A.D., Kasper D. et al. (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* — 15th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — 2087 p.
120. Conn J.W. Presidential address. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome // *J. Lab. Clin. Med.* — 1955. — N 45. — P. 3–17.
121. McMahan G.T., Dluhy R.G. Glucocorticoid-remediable aldosteronism // *Cardiol. Rev.* — 2004. — N 12. — P. 44–48.
122. So A., Duffy D.L., Gordon R.D. et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity // *J. Hypertens.* — 2005. — N 23. — P. 1477–1484.
123. Gittler R.D., Fajans S.S. Primary aldosteronism (Conn's syndrome) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — N 80. — P. 3438–3441.
124. Conn J.W., Knopf R.F., Nesbit R.M. Clinical characteristics of primary aldosteronism from analysis of 145 cases // *Am. J. Surg.* — 1964. — N 107. — P. 159–172.
125. Conn J.W. Plasma renin activity in primary aldosteronism. Importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension // *JAMA.* — 1964. — N 190. — P. 222–225.
126. Fishman L.M., Kuchel O., Liddle G.W. et al. Incidence of primary aldosteronism uncomplicated «essential» hypertension. A prospective study with elevated aldosterone secretion and suppressed plasma renin activity used as diagnostic criteria // *JAMA.* — 1968. — N 205. — P. 497–502.
127. Kaplan N.M. Hypokalemia in the hypertensive patient, with observations on the incidence of primary aldosteronism // *Ann. Intern. Med.* — 1967. — N 66. — P. 1079–1090.
128. Conn J.W. The evolution of primary aldosteronism: 1954–1967 // *Harvey. Lect.* — 1966. — N 62. — P. 257–291.
129. Andersen G.S., Toftdahl D.B., Lund J.O. et al. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977–1981 // *J. Hum. Hypertens.* — 1988. — N 2. — P. 187–189.
130. Berglund G., Andersson O., Wilhelmsen L. Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a random population sample // *Br. Med. J.* — 1976. — N 2. — P. 554–556.
131. Streeten D.H., Tomycz N., Anderson G.H. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism // *Am. J. Med.* — 1979. — N 67. — P. 403–413.
132. Tucker R.M., Labarthe D.R. Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975 // *Mayo Clin. Proc.* — 1977. — N 52. — P. 549–545
133. Sinclair A.M., Isles C.G., Brown I. et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic // *Arch. Intern. Med.* — 1987. — N 147. — P. 1289–1293.
134. Mulatero P., Stowasser M., Loh K.C. et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — N 89. — P. 1045–1050.
135. Gordon R.D., Laragh J.H., Funder J.W. Low renin hypertensive states: perspectives, unsolved problems, future research // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2005. — N 16. — P. 108–113.
136. Dunn P.J., Espiner E.A. Outpatient screening tests for primary aldosteronism // *Aust. NZJ Med.* — 1976. — N 6. — P. 131–135.
137. Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y. et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients // *Arch. Intern. Med.* — 1981. — N 141. — P. 1589–1593.
138. Gallay B.J., Ahmad S., Xu L. et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio // *Am. J. Kidney. Dis.* — 2001. — N 37. — P. 699–705.
139. Schwartz G.L., Turner S.T. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity // *Clin. Chem.* — 2005. — N 51. — P. 386–394.
140. Gordon R.D., Stowasser M., Tunny T.J. et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1994. — N 21. — P. 315–318.

141. Loh K.C., Koay E.S., Khaw M.C. et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – N 85. – P. 2854–2859.
142. Fardella C.E., Mosso L., Gomez-Sanchez C. et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – N 85. – P. 1863–1867.
143. Lim P.O., Dow E., Brennan G. et al. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population // *J. Hum. Hypertens.* – 2000. – N 14. – P. 311–315.
144. Mosso L., Carvajal C., Gonzalez A. et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease // *Hypertension.* – 2003. – N 42. – P. 161–165.
145. Hamlet S.M., Tunny T.J., Woodland E. et al. Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1985. – N 12. – P. 249–252.
146. Ma J.T., Wang C., Lam K.S. et al. Fifty cases of primary hyperaldosteronism in Hong Kong Chinese with a high frequency of periodic paralysis. Evaluation of techniques for tumour localisation // *Q. J. Med.* – 1986. – N 61. – P. 1021–1037.
147. Young Jr. W.F., Klee G.G. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1988. – N 17. – P. 367–395.
148. Blumenfeld J.D., Sealey J.E., Schlusell Y. et al. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – N 121. – P. 877–885.
149. Torres V.E., Young Jr. W.F., Offord K.P. et al. Association of hypokalemia, hypoaldosteronism, and renal cysts // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – N 322. – P. 345–351.
150. Stowasser M., Sharman J., Leano R. et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – N 90. – P. 5070–5076.
151. Milliez P., Gierard X., Plouin P.F. et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – N 45. – P. 1243–1248.
152. Tanabe A., Naruse M., Naruse K. et al. Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension // *Hypertens. Res.* – 1997. – N 20. – P. 85–90.
153. Rossi G.P., Sacchetto A., Visentin P. et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism // *Hypertension.* – 1996. – N 27. – P. 1039–1045.
154. Young Jr. W.F. Minireview: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment // *Endocrinology.* – 2003. – N 144. – P. 2208–2213.
155. Williams J.S., Williams G.H., Raji A. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia // *J. Hum. Hypertens.* – 2006. – N 20. – P. 129–136.
156. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A. et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension // *Hypertension.* – 2002. – N 40. – P. 892–896.
157. Mulatero P., Rabbia F., Milan A. et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism // *Hypertension.* – 2002. – N 40. – P. 897–902.
158. Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M., Zaman M.A. et al. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – N 18. – P. 805–812.
159. Montori V.M., Young Jr. W.F. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2002. – N 31. – P. 619–632.
160. Weinberger M.H., Fineberg N.S. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – N 153. – P. 2125–2129.
161. Young Jr. W.F. Primary aldosteronism: diagnosis // Mansoor G.A. (ed.). *Secondary Hypertension: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment.* – Totowa, NJ: Humana Press, 2004. – P. 119–137.
162. Hirohara D., Nomura K., Okamoto T. et al. Performance of the basal aldosterone to renin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – N 86. – P. 4292–4298.
163. Ferrari P., Shaw S.G., Nicod J. et al. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism // *J. Hypertens.* – 2004. – N 22. – P. 377–381.

164. Olivieri O., Ciacciarelli A., Signorelli D. et al. Aldosterone to renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – N 89. – P. 4221–4226.
165. Perschel F.H., Schemer R., Seiler L. et al. Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays // *Clin. Chem.* – 2004. – N 50. – P. 1650–1655.
166. Lim P.O., Farquharson C.A., Shiels P. et al. Adverse cardiac effects of salt with fludrocortisone in hypertension // *Hypertension.* – 2001. – N 37. – P. 856–861.
167. Young Jr. W.F., Hogan M.J., Klee G.G. et al. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment // *Mayo Clinic. Proc.* – 1990. – N 65. – P. 96–110.
168. Bravo E.L., Tarazi R.C., Dustan H.P. et al. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism // *Am. J. Med.* – 1983. – N 74. – P. 641–651.
169. Kem D.C., Weinberger M.H., Mayes D.M., Nugent C.A. Saline suppression of plasma aldosterone in hypertension // *Arch. Intern. Med.* – 1971. – N 128. – P. 380–386.
170. Holland O.B., Brown H., Kuhnert L. et al. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism // *Hypertension.* – 1984. – N 6. – P. 717–723.
171. Weinberger M.H., Grim C.E., Hollifield J.W. et al. Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment // *Ann. Intern. Med.* – 1979. – N 90. – P. 386–395.
172. Arteaga E., Klein R., Biglieri E.G. Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism // *Am. J. Med.* – 1985. – N 79. – P. 722–728.
173. Stowasser M., Gordon R.D. Primary aldosteronism—careful investigation is essential and rewarding // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2004. – N 217. – P. 33–39.
174. Sawka A.M., Young W.F., Thompson G.B. et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – N 135. – P. 258–261.
175. Meyer A., Brabant G., Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism // *World J. Surg.* – 2005. – N 29. – P. 155–159.
176. Celen O., O'Brien M.J., Melby J.C., Beazley R.M. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism // *Arch. Surg.* – 1996. – N 131. – P. 646–650.
177. Kloos R.T., Gross M.D., Francis I.R. et al. Incidentally discovered adrenal masses // *Endocr. Rev.* – 1995. – N 6. – P. 460–484.
178. Young W.F., Stanson A.W., Thompson G.B. et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism // *Surgery.* – 2004. – N 136. – P. 1227–1235.
179. Gordon R.D., Stowasser M., Rutherford J.C. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? // *World J. Surg.* – 2001. – N 25. – P. 941–947.
180. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful // *Radiographics.* – 2005. – N 25 (suppl 1). – P. 143–158.
181. Doppman J.L., Gill Jr. J.R. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins // *Radiology.* – 1996. – N 198. – P. 309–312.
182. Litchfield W.R., Anderson B.F., Weiss R.J. et al. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism // *Hypertension.* – 1998. – N 31. – P. 445–450.
183. Melby J.C., Spark R.F., Dale S.L. et al. Diagnosis and localization of aldosterone-producing adenomas by adrenal-vein catheterization // *N. Engl. J. Med.* – 1967. – N 277. – P. 1050–1056.
184. Conn J.W., Morita R., Cohen E.L. et al. Primary aldosteronism. Photoscanning of tumors after administration of 131 I-19-iodocholesterol // *Arch. Intern. Med.* – 1972. – N 129. – P. 417–425.
185. Sarkar S.D., Cohen E.L., Beierwaltes W.H. et al. A new and superior adrenal imaging agent, 131I-6beta-iodomethyl-19-nor-cholesterol (NP-59): evaluation in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1977. – N 45. – P. 353–362.
186. Hogan M.J., McRae J., Schambelan M. et al. Location of aldosterone-producing adenomas with 131I-19-iodocholesterol // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – N 294. – P. 410–414.
187. Nomura K., Kusakabe K., Maki M. et al. Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – N 71. – P. 825–830.
188. Ganguly A., Dowdy A.J., Luetscher J.A. et al. Anomalous postural response of plasma aldosterone concentration in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1973. – N 36. – P. 401–404.
189. Biglieri E.G., Schambelan M. The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1979. – N 49. – P. 87–91.

190. Young Jr. W.F. Primary aldosteronism—treatment options // *Growth. Horm. IGF. Res.* — 2003. — N 13 (suppl. A). — P. 102–108.
191. Proye C.A., Mulliez E.A., Carnaille B.M. et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? // *Surgery.* — 1998. — N 124. — P. 1128–1133.
192. Rossi H., Kim A., Prinz R.A. Primary hyperaldosteronism in the era of laparoscopic adrenalectomy // *Am. Surg.* — 2002. — N 68. — P. 253–256 (discussion — P. 256–257).
193. Gonzalez R., Smith C.D., McClusky 3rd D.A. et al. Laparoscopic approach reduces likelihood of perioperative complications in patients undergoing adrenalectomy // *Am. Surg.* — 2004. — N 70. — P. 668–674.
194. Ishidoya S., Ito A., Sakai K. et al. Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma // *J. Urol.* — 2005. — N 174. — P. 40–43.
195. Sywak M., Pasiaka J.L. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism // *Br. J. Surg.* — 2002. — N 89. — P. 1587–1593.
196. Ghose R.P., Hall P.M., Bravo E.L. Medical management of aldosterone-producing adenomas // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — N 131. — P. 105–108.
197. Lim P.O., Young W.F., MacDonald T.M. A review of the medical treatment of primary aldosteronism // *J. Hypertens.* — 2001. — N 19. — P. 353–361.
198. Sica D.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis // *Heart. Fail. Rev.* — 2005. — N 10. — P. 23–29.
199. Jeunemaitre X., Chatellier G., Kreft-Jais C. et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension // *Am. J. Cardiol.* — 1987. — N 60. — P. 820–825.
200. Morgenstern B.Z. Hypertension in pediatric patients: current issues // *Mayo Clin. Proc.* — 1994. — N 69. — P. 1089–1097.
201. Merke D.P., Bornstein S.R. Congenital adrenal hyperplasia // *Lancet.* — 2005. — N 365. — P. 2125–2136.
202. New M.I., Geller D.S., Fallo F. et al. Monogenic low renin hypertension // *Trends. Endocrinol. Metab.* — 2005. — N 16. — P. 92–97.
203. Mussig K., Wehrmann M., Horger M. et al. Adrenocortical carcinoma producing 11-deoxycorticosterone: a rare cause of mineralocorticoid hypertension // *J. Endocrinol. Invest.* — 2005. — N 28. — P. 61–65.
204. Kino T., Vottero A., Charmandari E. et al. Familial/sporadic glucocorticoid resistance syndrome and hypertension // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — N 970. — P. 101–111.
205. Stewart P.M., Corrie J.E., Shackleton C.H. Syndrome of apparent mineralocorticoid excess. A defect in the cortisol-cortisone shuttle // *J. Clin. Invest.* — 1988. — N 82. — P. 340–349.
206. Liddle G.W., Blesdoe T., Coppage Jr. W.S. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion // *Trans. Assoc. Am. Physicians.* — 1963. — N 76. — P. 199–213.
207. Geller D.S., Farhi A., Pinkerton N. et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy // *Science.* — 2000. — N 289. — P. 119–123.
208. Sacerdote A., Weiss K., Tran T. et al. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2005. — N 7. — P. 212–218.
209. Baid S., Nieman L.K. Glucocorticoid excess and hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2004. — N 6. — P. 493–499.
210. Danzi S., Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2003. — N 5. — P. 513–520.
211. Streeten D.H., Anderson Jr. G.H., Howland T. et al. Effects of thyroid function on blood pressure: recognition of hypothyroid hypertension // *Hypertension.* — 1988. — N 11. — P. 78–83.
212. Richards A.M., Espiner E.A., Nicholls M.G. et al. Hormone, calcium and blood pressure relationships in primary hyperparathyroidism // *J. Hypertens.* — 1988. — N 6. — P. 747–752.
213. Sancho J.J., Rouco J., Riera-Vida R. et al. Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension // *World J. Surg.* — 1992. — N 16. — P. 732–736.
214. Terzolo M., Matrella C., Boccuzzi A. et al. Twenty-four hour profile of blood pressure in patients with acromegaly. Correlation with demographic, clinical and hormonal features // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — N 22. — P. 48–54.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- А**
- Абеталипопротеидемия 25
 - Аденома 33, 176
 - гипофиза 58, 89, 152
 - надпочечников 61, 78, 152
 - Аденоматоз семейный полиэндокринный 150
 - Аденомы 118
 - Адренолейкодистрофия 84, 87, 96
 - Адреномиелонейропатия 88
 - Акне 55, 61, 104
 - Акромегалия 139, 148, 195
 - Алакрия 88
 - Алкалоз
 - гипокалиемический 56, 59, 70, 82, 192
 - метаболический 193
 - Алопеция 84, 104
 - Альдостеромы односторонние 116
 - Альдостеронизм 139, 176
 - Аменорея 51, 63, 93, 104, 192
 - Амилоид 84, 118
 - Амилоидоз 87
 - Анафилаксия 46, 148
 - Ангиома сетчатки 149, 171
 - Ангиосаркома 145
 - Ангиофиброма 152
 - Анемия
 - гемолитическая 46
 - пернициозная 84
 - Анестезия 170
 - Анорексия 49, 90
 - нервная 35, 93
 - Антиген 70
 - Апоплексия 95
 - Аритмия пароксизмальная 147
 - Артралгия 49
 - Артрит
 - дегенеративный 195
 - ревматоидный 21, 46
 - Артропатия 83
 - Астения 167
 - Астма 46, 49, 168
 - Асцит 42
 - Атаксия-телеангиэктазия 154
 - Ателектаз легких 46
 - Атрофия
 - мышц 44
 - надпочечников 33, 89
 - Ахалазия 88
 - Ацидоз метаболический 116
- Б**
- Базофилия гипофиза 21
 - Болезнь
 - Аддисона 21, 42, 59, 85, 96, 115
 - Альцгеймера 45
 - Гиппеля–Линдау 152
 - Грейвса 46, 86
 - ишемическая сердца 94
 - Крона 46
 - Кушинга 31, 51, 58
 - мочекаменная 55
 - Олбрайта–Мак–Кьюна–Штернберга 62
 - реноваскулярная 139, 180
 - хроническая обструктивная легких 46
 - язвенная 45, 195
- В**
- Васкулит 46
 - Вирилизация 61, 192
 - Витилиго 84, 90
 - Волчанка системная красная 46, 118
- Г**
- Галакторея 168
 - Гамартома 119, 153
 - Ганглионейроматоз 150
 - Гемангиобластома мозжечка 152
 - Гематурия 146
 - Гемохроматоз 84
 - Гепатит активный хронический 46
 - Гепатома 62
 - Гидроксилирование 27
 - Гиперальдостеронизм 21, 176, 188
 - Гиперандрогенизм 104
 - Гиперволемиа 191
 - Гипергликемия 146
 - Гипердезоксикортикостеронизм 139, 177, 191
 - Гиперемия лица 148
 - Гиперкалиемиа 91, 104, 174
 - Гиперкальциемиа 148, 195
 - Гиперкальциурия 55, 117
 - Гиперкортицизм 55, 61, 89, 181
 - Гиперлипидемиа 56
 - Гиперпаратиреоз 140, 195
 - Гиперпаратиреозидизм 140, 150, 171
 - Гиперпигментация 90
 - Гиперплазия
 - кортикотрофоцитов 60
 - липоидная 114
 - надпочечников 51
 - врожденная 22, 34, 100, 139, 191
 - макронодулярная 60, 62
 - первичная 176
 - Гипертензия
 - артериальная 56
 - внутречерепная 63
 - почечная 139
 - резистентная 157
 - эндокринная 139
 - эссенциальная 139, 180
 - Гипертиреоз 42
 - Гипертиреозидизм 194
 - Гипертрихоз 55
 - Гипертрофия периневральная 195
 - Гиперхолестеринемия 25
 - Гипоальдостеронизм гипоренинемический 51, 118
 - Гипогликемия 31, 49, 68, 94, 104, 143, 171
 - Гипогонадизм 55, 84, 147, 155
 - Гипокалиемиа 178, 189
 - Гипонатриемия 44, 93, 104
 - Гипопаратиреоз 84
 - Гипопитуитаризм 79, 89, 94, 98
 - Гипоплазия
 - зубной эмали 84
 - надпочечников 84
 - срединная 111
 - Гипотензия
 - идиопатическая ортостатическая 155
 - ортостатическая 146
 - постуральная 167
 - Гипотиреоз 42, 84, 140
 - Гипотиреозидизм 194
 - Гипофизит лимфоцитарный 85, 89
 - Гирсутизм 51, 61, 104, 107
 - Гистоплазмоз 86
 - Глаукома 45
 - Головокружение постуральное 49
 - Горб бычий 55
 - Гранулема эозинофильная 85

Д

Депрессия 31, 45, 65
– ажитированная 55
Дерматит 46
Дефицит
– 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы 113
– 11 β -гидроксилазы 139, 192
– 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 139
– 17 α -гидроксилазы 110, 139, 192
– 11 β -гидроксилазы 108
– 21-гидроксилазы 102
– альдостеронсинтазы 115
– кортизонредуктазы 114
– P450-оксидоредуктазы 111
– стероидогенного острофазного регуляторного белка 114
Диабет
– несахарный постоянный 79
– сахарный 56, 64, 119, 148
Дисменорея 52
Диспепсия 167
Диспноэ 145
Дистресс-синдром респираторный 117

Ж

Живот острый 91

З

Зоб нетоксический 86

И

Импринтинг материнский 153
Инсулинома 147
Инсулинорезистентность 42
Инсульт 148, 159
Инфаркт
– гипофиза послеродовой 85
– миокарда 143, 159, 180
Инциденталомы 75, 118
Исследование генетическое 187

К

Калийурез 193
Кальцитонин 148
Кальцификаты ушных раковин 91
Кандидоз 84
Кардиомиопатия 146, 168
Карциноид бронхов 59, 82
Карцинома
– бронхов 59
– бронхогенная 51
– надпочечника 76, 120

– простаты 60
– щитовидной железы 59, 147, 150
Катаракта 57, 63
Катетеризация селективная венозная 73
Катехоламины 140
Клетки хромоафинные 140
Клиторомегалия 118
Колит неспецифический язвенный 46
Коллагенома 152
Комплекс Карни 61
Краниосиностоз 111
Краниофарингиомы 85
Криз
– аддисонический 91
– адреналовый 42, 91
– гипертонический 169
– надпочечниковый 91, 98
– сольтерьющий 103, 116
Криптококкоз 86
Кристаллурия 168
Кровоподтеки 56

Л

Лейкемия 31, 46
Лейомиомы пищевода 154
Лейомиосаркома желудка 154
Ливедо сетчатое 148
Лимфома 46
Липома 152
Лихорадка 31
Лицо лунообразное 55
Лишай разноцветный 56

М

Масло Лоренцо 88
Мастоцитоз 148, 155
Мегаколон 148
Меланодермия надпочечниковая 21
Менингококкемия 87
Миалгия 46
Миелолипомы 119
Миелома 118
Микоз 56
Микроаденомы гипофиза 76
Микроангиопатия 175
Миксомы предсердия 61
Миоз 167
Миокардит 149
Миопатия 56, 59, 83
Мозоль костная 55

Н

Невринома слухового нерва 62
Невромы слизистых 150
Невус голубой 62
Недостаточность

– АКТГ 88
– глюкокортикоидов семейная 88
– гормона роста 42
– кортикостероидная 96
– коры надпочечников 33
– минералокортикоидная 115
– надпочечников 84
– острая 96
– функциональная 89
– почечная 159
– сердечная застойная 42, 149, 159
– сосудистая 91
– хроническая сердечная 168
– цереброваскулярная 148
Нейрогликопения 94
Нейропатия периферическая 88
Нейрофиброматоз 153
Нейрофибромы 149
Некроз
– аваскулярный 44
– головки бедренной кости 63
– жировой 45
– мышечных волокон 149
Непереносимость холода 93
Нефропатия диабетическая 118
Никтурия 179

О

Ожирение 43, 51, 65, 83, 89, 119
Орган Цуккеркандля 140, 149
Остеонекроз 44, 55, 83
Остеопения 44, 83
Остеопороз 44, 53, 63, 195
Отек
– ангионевротический 46
– головного мозга 46
– легких 147, 168
– лодыжек 53
Офтальмопатия 46

П

Пальцы цинковые 36
Панкреатит 45, 63
Папулы 56
Параганглиома 144
– семейная 153
Паралич периодический 179
Паранойя 55
Парез спастический 88
Переломы 55, 83
Перфорация кишечника 56
Пигментация 53
Плетора 51
Полиартериит 46
Полидипсия 179, 193
Полимиялгия ревматическая 46

Полиурия 117, 179, 193
Полицитемия 56
Поражение двойное 65
Правило 10 149
Презклампися 156
Прием Вальсальвы 147
Признак сигаретной бумаги 55
Приливы 146
Проопиомеланокортин 29
Простатит 179
Псевдоальдостеронизм 193
Псевдогермафродитизм 101, 111, 192
Псевдогипоальдостеронизм 116
Псевдопубертат 103
Псевдосиндром Кушинга 50, 57, 65
Психоз 45
Пузырчатка 46
Пульсация инкретии 33
Пурпура
– идиопатическая тромбоцитопеническая 46
– сенильная 56
Пятно плотное 174

Р

Рак
– легких 51, 82
– щитовидной железы 60
Расстройства
– панические 155
– тревожные хронические 31
Резистентность к глюкокортикоидам 83, 192
Ретинит 145
Ретинопатия 146
Ритм циркадианный инкретии 31, 66

С

Саркоидоз 46, 85
Саркома Капоши 87
Септицемия менингококковая 84
Симптом
– бронзовости 21
– Лиддла 55
– патогномичный 43
Синдром
– аутоиммунный полигландулярный 84
– болевой 44
– врожденной мальформации Антли–Бикслера 111
– Гительмана 117
– Гордона 117

– Карни 57, 61
– карпального туннеля 195
– карциноидный 148
– Кона 118
– Конна 116
– красного человека 148
– Кушинга 31, 42, 50, 51, 57, 63, 119, 139, 148, 177, 194
– Лиддла 117, 193
– Лиддла 193
– Мак–Кьюна–Олбрайта 57
– менопаузы 147
– Нельсона 79
– нефротический 46
– ночного апноэ 159
– параганглиом 153
– полигландулярный 21, 51
– поликистозных яичников 104
– постуральной ортостатической тахикардии 148, 155
– приобретенного иммунодефицита 86
– Сиппля 150
– Стерджа–Вебера–Крабе 154
– тройной А 85, 88
– Уотерхауса–Фридериксена 84
– хронической усталости 93
– Шихена 85
– Шмидта 84
– эктопической инкретии
-- АКТГ 30, 57, 63, 82
-- КРГ 60
– эктопической продукции
– эктопической секреции АКТГ 51, 148
– Эллгроува 88
– явного избытка минералокортикоидов 193
Синостоз 111
Система
– гипоталамус–гипофиз–надпочечники 30
– ренин–ангиотензин–альдостероновая 173
Склероз туберозный 154
Слепота 88
Сомнолентность 167
Стеноз почечной артерии 174
Стенокардия 147
Стероидогенез 25
Стероиды 23
Стрии 52, 64

Т

Телосложение марфаноподобное 150
Тест метирапоновый 71
Тетания 178

Тетраплегия спастическая 88
Тимома 82
Тиреотоксикоз 147, 194
Тошнота 82
Травма ожоговая 31
Тремор мозжечковый 171
Триада Карни 154
Тромбоз нижнего каменистого синуса 73
Тромбоземболия 56
Туберкулез 46, 56, 85, 96

У

Узелки Лиша 153
Уролитиаз 168

Ф

Фактор угнетения лейкемии 31
Феномен Рейно 148
Фенотип рентгенологический 160
Феохромоцитомы 59, 119, 139, 144, 195
– ложная 160
Фертильность 107
Фиброаденомы двусторонние 62
Фиброз миокарда 39

Х

Хемодектома 149
Хемоз 57
Холелитиаз 117
Холестерин 25
Хондрома легких 154

Ц

Цирроз 42
Цистаденома 152

Ш

Шванномы желудка 62
Шелушение кожи 49
Шкала Хаунсфилда 160
Шок септический 96

Э

Экзофтальм 57
Экспрессия рецепторов аберрантная 62
Эндартериит височный 46
Эпилепсия 94, 148
Эритроцитоз 148
Эффект первой дозы 167

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ учебников, учебных пособий, атласов, руководств для врачей, лучших переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел.: (495) 921-39-07.

Научно-практическое издание
Серия «Эндокринология по Вильямсу»

**Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед,
Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен**

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ЭНДОКРИННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Перевод с английского под редакцией
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко

Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Выпускающий редактор *Е.А. Мартынова*
Редактор *И.М. Чепурная*
Корректоры *Л.П. Колокольцева, М.В. Галанцева*
Компьютерная верстка *Р.А. Рябов*

Подписано в печать 7.08.2009. Формат 70×100^{1/16}.
Бумага мелованная. Печать офсетная.
Объем 13 п.л. Тираж 2000 экз. Заказ № 854

Издательство ООО «Рид Элсивер».
125009, Москва, ул. Большая Никитская, д. 24/1, стр. 5;
тел.: (495) 937-68-61, факс: (495) 937-68-62.
www.elsevier.ru

Эксклюзивный дистрибьютер в России и СНГ:
Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 4;
тел.: (495) 921-39-07, факс: (499) 246-39-47;
e-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография №1».
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, 15.

ISBN 978-5-91713-026-2



9 785917 113026 2



Книги издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» и издательства «Литтерра»
Эндокринология

№	Наименование	Цена, руб.*	Цена с учетом доставки, руб. (предоплата)*	Цена с учетом доставки, руб. (наложенный платеж)*
1.	Диабетическая автономная нейропатия (серия «Библиотека врача-специалиста»). Ткачева О.Н., Верткин А.Л. 2009 г., 176 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»	225	278	293
2.	Диета при сахарном диабете. Гурвич М.М. 2006 г., 288 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»	150	199	210
3.	Доказательная эндокринология. 2-е издание. Абу-Лабдех Х.С., Альмсада Ф.К., Бретт Э.М., Камачо П.М. и др. 2008 г., 640 с., переплет. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»	563	664	699
4.	Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. Руководство для врачей. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. 2006 г., 320 с., переплет. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»	400	462	487
5.	Клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2009 г., 304 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»	463	528	556
6.	Наглядная эндокринология. Под редакцией Г.А. Мельниченко. 2008 г., 120 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»	375	436	459
7.	Неотложная эндокринология: учебное пособие. Мкртумян А.М., Неласва А.А. 2009 г., 128 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»	188	239	252
8.	Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению (серия «Библиотека врача-специалиста»). Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Сасенко В.А. 2009 г., 448 с., переплет. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»	600	703	740
9.	Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Compendium. Арапова С.Д., Асеская И.Л., Белоусов Ю.Б., Бельцевич Д.Г. и др., под общей ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2008 г., 584 с., обложка. Издательство «Литтерра»	525	594	625
10.	Схемы лечения. Эндокринология. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. 2009 г., 320 с., обложка. Издательство «Литтерра»	Скоро в продаже		
11.	Элементы эндокринной регуляции. Смирнов А.Н. Под ред. В.А. Ткачука. 2008 г., 352 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»	375	436	459
12.	Эндокринная офтальмопатия. Бровкина А.Ф. 2008 г., 184 с., обложка. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»	219	272	286
13.	Эндокринология. 2-е издание. Учебник для вузов. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. 2009 г., 432 с., переплет. Издательство «ГЭОТАР-Медиа»	938	1059	1114
14.	Эндокринные заболевания: справочник для практикующих врачей. Мельниченко Г.А., Токмакова А.Ю., Колода Д.Е., Лаврищева Н.В. 2009 г., 128 с., обложка. Издательство «Литтерра»	300	357	376

* Цена указана по состоянию на 20.10.2008 г. В дальнейшем возможно изменение цен с учетом инфляции.