

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЯТРОГЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Р.С. Тишенина, Т.В. Стоцкая, Е.Г. Бородина*

*МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского*

Исследована функция коры надпочечников в исходном состоянии и после стимуляции синтетическим АКТГ-синактен-депо (тетракозактид гексаацетат) у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды длительно или в дозах сверх физиологических норм. На основании исследования в исходном состоянии содержания в сыворотке крови кортизола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-с), альдостерона, свободной и конъюгированной фракций кортизола в суточной моче у 41 пациента подтверждено наличие у них ятрогенной хронической надпочечниковой недостаточности. Под воздействием инъекции синактен-депо у всех пациентов установлено повышение этих показателей через сутки и снижение на третьи-пятые сутки. Однако реакция на синактен-депо зависела от степени подавления функциональной активности коры надпочечников в исходном состоянии. Полученные результаты исключают полную атрофию коры надпочечников у пациентов, длительно находящихся на терапии системными глюкокортикостероидами, и обосновывают возможность снижения их доз или отмену по индивидуальным схемам без клинических проявлений «синдрома отмены».

**Ключевые слова:** Ятрогенная хроническая надпочечниковая недостаточность; синактен-депо (тетракозактид гексаацетат); кортизол крови и мочи; ДГЭА-с, «синдром отмены».

### DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS OF CHRONIC IATROGENIC ADRENAL FAILURE

*R.S. Tishenina, T.V. Stotskaya, E.G. Borodina*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)*

Initial adrenal cortex function and that after synthetic ACTH-synacten-depot (tetracosactid-hexa-acetate) stimulation were studied in patients treated with systemic glucocorticosteroids for a long time or with supraphysiological doses. Presence of chronic iatrogenic adrenal failure in 41 patients studied was confirmed by the initial levels of serum cortisol, dehydro-epi-androsterone-sulphate, and aldosterone as well as the daily urinary levels of free and conjugated cortisol fractions. Intramuscular injection of synacten-depot (1mg) increased these parameters a day later and then decreased them again in 3-5 days in all patients. However, reaction to synacten depended on the level of the initially inhibited functional activity of adrenal cortex. The results obtained exclude complete atrophy of adrenal cortex in patients long treated with systemic glucocorticosteroids and substantiate the possibility of both dose decreasing or withdrawal by individual regimen, without clinical manifestations of "withdrawal syndrome."

**Key words:** medicamental iatrogenic chronic adrenal failure, synacten-depot (tetracosactid-hexa-acetate), serum and urinary cortisol levels, DHEA-s, "withdrawal syndrome."

Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) развивается в результате нарушения функции одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В зависимости от локализации патологического процесса ХНН подразделяется на первичную (I-ХНН), характеризующуюся врожденным или приобретенным поражением коры надпочечников и снижением синтеза гормонов

коры надпочечников; вторичную (II-ХНН) – гипопизарную, обусловленную уменьшением синтеза и секреции АКТГ, в результате чего снижается синтез гормонов коры надпочечников; третичную (III-ХНН) – гипоталамическую, характеризующуюся подавлением синтеза кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), следствием которого является понижение синтеза и секреции в гипоталамическом АКТГ, приводящее к снижению синтеза и

секреции глюкокортикостероидов (ГКС) в коре надпочечников [1].

Распространенность I-ХНН в европейских странах составляет 1:8000 жителей, распространенность II-ХНН гораздо ниже, а III-ХНН – чрезвычайно велика. Причинами III-ХНН являются органические поражения гипоталамуса (30% наблюдений) и длительный прием глюкокортикостероидов или применение их в лечебных дозах, в несколько раз превышающих физиологические (70%) [1, 6].

ХНН, развивающаяся при лечении ГКС, получила название ятрогенной или медикаментозной. Поскольку у подавляющего числа пациентов, получающих терапию ГКС, органические нарушения в системе «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников» отсутствуют, с этой точки зрения ятрогенную ХНН можно классифицировать как функциональную, что предполагает возможность нормализации функции коры надпочечников при стойкой ремиссии основного заболевания или при переводе больных (например, бронхиальной астмой) на ингаляционные препараты.

Патогенез ятрогенной ХНН состоит в следующем. Согласно механизму обратной связи, прием экзогенных ГКС подавляет секрецию КРГ и АКТГ. Снижение уровня АКТГ в крови сопровождается постепенным понижением синтеза и секреции стероидных гормонов корой надпочечников. Прием 30 мг гидрокортизона, 7,5 мг преднизолона, 0,75 мг дексаметазона, 5 мг метилпреднизолона в сутки более трех недель может привести к развитию медикаментозной надпочечниковой недостаточности, особенно стойкой после нескольких инъекций дипроспана – синтетического ГКС длительного действия.

Клинические проявления длительной глюкокортикостероидной терапии, особенно при назначении сверх физиологических доз, характеризуются развитием у большинства пациентов медикаментозного (ятрогенного) синдрома Кушинга: ожирение, перераспределение подкожного жирового слоя, сахарный диабет, артериальная гипертензия, атрофические изменения кожных покровов, нарушение процессов свертывания крови, дисбаланс электролитов, стероидный остеопороз, тяжелые катаболические нарушения вплоть до снижения уровня белков крови. При этом содержание кортизола в крови и показатели его экскреции с мочой резко снижены. Длительный прием сверх физиологических доз ГКС может привести не

только к уменьшению функциональной активности, но и к атрофии коры надпочечников.

При резкой отмене ГКС возникает «синдром отмены», который проявляется адинамией, головными болями, снижением артериального давления, реж – гипогликемией и гиперкалиемией, тяжестью в ногах, рецидивом или обострением основного заболевания.

Схемы, курсы, дозы, продолжительность приема ГКС-препаратов при различных заболеваниях резко отличаются. Кроме того, у подавляющего числа пациентов до лечения ГКС функция коры надпочечников не оценивается. При необходимости отмены ГКС-терапии чаще применяется постепенное снижение дозы препарата или назначаются альтернирующие схемы снижения. Однако при этом не учитывается степень подавления функциональной активности коры надпочечников, что нередко сопровождается развитием тяжелого симптомокомплекса – синдрома отмены ГКС-терапии, для ликвидации последствий которого требуются более высокие дозы ГКС.

Анализ данных литературы более чем за 30 лет, и особенно за последнее десятилетие, показал, что исследования, посвященные диагностике ятрогенной ХНН, фрагментарны так же, как и работы, посвященные нормализации функционального состояния коры надпочечников при отмене ГКС-терапии.

«Золотым стандартом» для диагностики I-ХНН принято считать короткий стимуляционный тест с синтетическим  $_{1-24}$ АКТГ – синактеном [1, 3, 5]. Синтетический АКТГ – тетракозактид гексаацетат, взаимодействуя с мембранным рецептором кортикотропина в коре надпочечников, повышает активность аденилатциклазы, которая активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы, фосфорилирующие ключевые ферменты стероидгенеза. В результате каскада реакций в коре надпочечников увеличивается синтез кортизола, кортизона, ДГЭА и ДГЭА-с, в меньшей степени – минералокортикостероидов. Исследуется уровень кортизола в крови до и через 30 и 60 минут после внутривенного введения 250 мкг синактена в 5 мл физиологического раствора. Повышение уровня кортизола в один из этих периодов выше 550 нмоль/л исключает ХНН. Этот тест можно проводить в амбулаторных условиях, он отражает наличные резервы коры надпочечников, т.е. реакцию на острый стресс.

Для диагностики II-ХНН и III-ХНН, по данным литературы, «золотым стандартом» считается инсулинотолерантный тест (тест с инсулиновой гипогликемией), который позволяет оценить состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в целом. Инсулин короткого действия вводится в дозе 0,1-0,15 ЕД/кг массы тела. В пробах крови, взятой до и через 15, 30 и 60 минут после инъекции инсулина, исследуется уровень глюкозы и кортизола. Если в одном из образцов крови после инъекции инсулина уровень кортизола повысится более, чем на 500 нмоль/л, ХНН исключается; и подтверждается ХНН, если уровень кортизола после инъекции не превышает 500 нмоль/л, а уровень глюкозы в крови снижается до 2,2 ммоль/л [1, 3, 6].

Эти выводы сделаны, в основном, при обследовании пациентов II-ХНН и III-ХНН с органическими поражениями гипофиза и гипоталамуса. Аналогичных данных у пациентов с ятрогенной ХНН нам не встретилось. Кроме того, проведение этого теста противопоказано пожилым пациентам, лицам с сердечно-сосудистой патологией, детям – из-за опасности для жизни (развитие тяжелой гипогликемии и аддисонического криза). Введение инсулина как чужеродного белка не рекомендуется пациентам с любыми аллергическими реакциями, т.е. больным с бронхиальной астмой, дерматологическим больным [1]. Schmidt и соавт. [6] показали одностороннюю динамику повышения уровня кортизола в крови здоровых лиц как при проведении теста с гипогликемией, так и при введении синактена.

Оба вышеуказанных теста оценивают функцию коры надпочечников на острый стресс. Для определения потенциальных резервов применяется тест с синактен-депо, однако протоколы проведения теста различны и не являются общепризнанными.

Целью настоящего исследования была оценка функциональной активности коры надпочечников у пациентов, длительно получающих системные ГКС, обоснование необходимости в изменениях схем приема и доз ГКС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследован 41 больной в возрасте от 15 до 73 лет, среди которых 34 пациента с бронхиальной астмой, шесть – после удаления одного из надпочечников по поводу синдрома Кушинга; одна – после приема дипроспана. Большинство боль-

ных получали преднизолон и метилпреднизолон. Некоторым больным бронхиальной астмой в период обострения назначали ГКС в инъекциях от 60 до 750 мг в сутки. Длительность лечения ГКС составляла от 5 месяцев до 25 лет.

Обследование проводилось натощак, кровь для исследования получали из кубитальной вены до 10 часов утра. В течение этих же суток осуществляли сбор мочи.

Через 24 часа (реже через 12 часов) после последнего приема ГКС оценивали функциональное состояние коркового слоя надпочечников, определяя концентрацию АКТГ, кортизола, ДГЭА-с, альдостерона в крови и показатели экскреции фракций кортизола в суточной моче. После получения результатов решался вопрос о проведении стимуляционного функционального теста с внутримышечным введением 1 мг синактен-депо, который вводили до 10 часов утра. На следующие сутки, на третьи и пятые сутки осуществляли повторное взятие проб крови и сбор суточной мочи для исследования вышеуказанных показателей. По результатам теста обосновывали индивидуальные схемы снижения, замены препаратов или отмену ГКС-терапии.

В плазме крови определяли концентрацию АКТГ, при снижении артериального давления активность, содержание кортизола, альдостерона, ДГЭА-с, свободную, конъюгированную фракции и общий кортизол в суточной моче. Гормоны в крови и в моче исследовали РИА-методами на тест-системах «Immunotech» (Чехия) и «Sea Sia Sorin» (Франция). Для оценки метаболических нарушений исследовали содержание глюкозы в плазме и электролитов в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Хитахи-17» с помощью реактивов фирмы «Roche». Конъюгированную фракцию кортизола в суточной моче исследовали разработанным в лаборатории РИА-методом с помощью наборов фирмы «Immunotech»<sup>1</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностику ятрогенной ХНН осуществляли поэтапно. Вначале подтверждали или исключали гипокортицизм. Оценка глюкокортикоидной функции коры надпочечников основана на количественном исследовании уровня кортизола, который определяется в сыворотке крови, в моче, в слюне. В связи с меньшей травматичностью ис-

<sup>1</sup> Патент РФ № 2121686, 1998.

следование кортизола в слюне чаще выполняется у детей. В табл. 1 представлены данные (по публикациям в литературе), на основании которых диагностируется гипокортицизм.

Результаты нашего обследования больных ятрогенной ХНН согласуются с данными литературы о том, что уровень кортизола ниже 80 нмоль/л в крови, полученной для исследования на пике активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (между 7 и 10 часами утра) подтверждает наличие гипокортицизма. У больных, получающих экзогенные ГКС (гидрокортизол-кортеф, преднизолон, метилпреднизолон), отменяли их прием за 24 часа до исследования, т.к. они, с одной стороны, могут вступать в реакцию «антиген – антитело» и влиять на результат определения кортизола, а с другой – подавлять секрецию КРГ и АКТГ, что не позволяет объективно оценить функциональное состояние коркового слоя надпочечников. В этой связи особые трудности представляли больные бронхиальной астмой, т.к. снижение дозы преднизолона на 2,5 мг нередко сопровождалось ухудшением состояния.

Результаты определения свободной фракции кортизола в суточной моче у здоровых лиц приведены в табл. 2. Они не отличались от данных литературы и производителей тест-систем для определения кортизола в моче. Нами проведено количественное исследование конъюгированного и суммарного кортизола в суточной моче (табл. 2, 3).

Содержание гормонов в крови и в моче у больных бронхиальной астмой, длительно получающих ГКС, представлены в табл. 3. По уровню кортизола в крови в исходном состоянии больные составили три подгруппы: в одной из них показатели были в пределах нормы; в другой – сомнительные (от 81 нмоль/л до 150 нмоль/л); в третьей – подтверждающие гипокортицизм (ниже 80 нмоль/л). У всех больных инъекция синактен-депо сопровождалась повышением уровня кортизола через сутки и снижением его на 3-и сутки. На 5-е сутки у подавляющего большинства больных уровень кортизола в крови снижался до показателей в исходном состоянии.

Исследования концентрации ДГЭА в крови выявило его снижение у 67,9% больных, как и при определении кортизола в крови. При этом стимулирующее действие синактен-депо отмечалось в первые сутки и снижалось к 5-м суткам.

Уровень альдостерона в крови выполнено меньшему числу обследованных, его содержание по среднестатистическому показателю не отличалось от нормы. Реакция на синактен-депо была наиболее выраженной в первые сутки, а на 5-е сутки она снижалась до исходных показателей.

В исходном состоянии свободная фракция кортизола в моче была снижена у 59% пациентов, тогда как исследование конъюгированной фракции выявило снижение у 81,8% больных. По нашим данным, количественное определение экскреции конъюгированной фракции кор-

Таблица 1

### Оценка результатов исследования концентрации кортизола крови в 6-8 часов утра

| Кортизол крови | Подтверждение гипокортицизма | Подозрение на гипокортицизм | Исключение гипокортицизма | Норма   |
|----------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------|
| нмоль/л        | < 80                         | 81-150                      | > 500                     | 190-650 |
| мкг/л          | < 29                         | 29-55                       | > 180                     | 70-238  |

Таблица 2

### Экскреция кортизола в суточной моче у здоровых

| Обследованные  | Диурез, л | Кортизол мочи |                 |           |           |                 |           |
|----------------|-----------|---------------|-----------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|
|                |           | свободный     | конъюгированный | суммарный | свободный | конъюгированный | суммарный |
|                |           | нмоль/сут.    |                 |           | мкг/сут.  |                 |           |
| Дети до 15 лет | 0,5-1,2   | 70-150        | 170-310         | 250-460   | 25-54     | 62-112          | 90-166    |
| Взрослые       | 1,2-2,0   | 80-250        | 210-640         | 300-750   | 29-90     | 76-231          | 109-271   |

Таблица 3

**Динамика содержания гормонов у больных бронхиальной астмой,  
длительно получающих глюкокортикостероиды**

| Показатели                                        | Норма    | Число больных | Сроки обследования больных |                               |            |            | Чувствитель-<br>ность, % |
|---------------------------------------------------|----------|---------------|----------------------------|-------------------------------|------------|------------|--------------------------|
|                                                   |          |               | исходно                    | после инъекции синактена-депо |            |            |                          |
|                                                   |          |               |                            | 1-е сутки                     | 3-и сутки  | 5-е сутки  |                          |
| АКТГ, пмоль/л                                     | 2,2-13,4 | 31            | 5,64±0,78                  | -                             | -          | -          |                          |
| Кортизол в крови,<br>нмоль/л                      | 190-650  | 11            | 311,4±33,8                 | 1056,5±129,7                  | 300,0±44,1 | 272,3±50,4 | 66,7                     |
|                                                   |          | 8             | 122,7±10,0                 | 880,0±147,7                   | 227,0±70,8 | 106,5±26,2 |                          |
|                                                   |          | 14            | 42,2±5,05                  | 606,0±79,3                    | 138,3±23,2 | 86,0±20,4  |                          |
| ДГЭА-с в крови,<br>мкмоль/л                       | *        | 9             | 1,97±0,25                  | 3,29±0,52                     | 2,05±0,31  | 1,39±0,22  | 66,9                     |
|                                                   |          | 13            | 0,324±0,06                 | 1,23±0,35                     | 0,92±0,22  | 0,49±0,11  |                          |
| Альдостерон в крови,<br>нмоль/л                   | 0,1-0,8  | 9             | 0,18±0,06                  | 0,47±0,13                     | 0,05±0,01  | 0,21±0,03  |                          |
| Свободный кортизол<br>в моче, нмоль/сут.          | 80-250   | 11            | 212,6± 49,3                | 2551±1191                     | 459±153    | 468±207    | 59                       |
|                                                   |          | 22            | 43,8±8,2                   | 1276±298                      | 603±234    | 176±117    |                          |
| Конъюгированный<br>кортизол в моче,<br>нмоль/сут. | 210-640  | 6             | 417±72                     | 2165±511                      | 527±80     | 238±93     | 87,9                     |
|                                                   |          | 29            | 83,2±11,8                  | 947±214                       | 704±221    | 511±228    |                          |

\* Нормы ДГЭА-с зависят от возраста и пола: нами за нижнюю границу нормы взяты для мужчин – 0,95 мкмоль/л, для женщин до 48 лет – 0,27, старше 50 лет – 0,9 мкмоль/л.

тизола – более надежный тест для диагностики надпочечниковой недостаточности, в том числе и ятрогенной ХНН, чем определение свободной фракции [2].

После стимуляции синактен-депо у всех больных отмечено повышение содержания свободной и конъюгированной фракций кортизола и общего кортизола в течение пяти суток. В отличие от уровня кортизола в крови, степень повышения показателей его экскреции после инъекции синактен-депо была выше. Эти данные лишней раз подтверждают более высокую информативность определения показателей кортизола в суточной моче, отражающих интегральную секрецию кортизола в течение суток.

Повышенный уровень АКТГ (57,0 и 90,6 пмоль/л) зарегистрирован только у двух больных. В ходе динамического функционального теста с синактен-депо у этих пациенток был наимень-

ший подъем содержания кортизола в крови и в моче. У одной из них (больная С.В., табл. 4) ГКС-терапия, по-видимому, сопровождалась атрофическими изменениями в коре надпочечников, либо ей до назначения ГКС-терапии не поставлен диагноз I-ХНН, о чем свидетельствует сниженный уровень альдостерона в крови. Наряду с ятрогенной ХНН, у нее развился медикаментозный синдром Кушинга. Нами была изменена схема приема преднизолона, рекомендован прием препарата без изменения дозы согласно суточному ритму. Через месяц признаки синдрома Кушинга у пациентки исчезли.

Нами установлено, что если пациенты с самого начала получали препараты системных ГКС согласно суточному ритму или по альтернирующим схемам, то даже при их длительном применении атрофия коры надпочечников не выявля-



Таблица 4

## Пролонгированный стимуляционный тест с синактен-депо у больной С.В.

| Сроки обследования            | АКТГ, пмоль/л      | Кортизол, нмоль/л | Альдостерон, нмоль/л | ДГЭА-с, мкмоль/л   | Кортизол мочи, нмоль/сут. |                  |                   |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|--------------------|---------------------------|------------------|-------------------|
|                               |                    |                   |                      |                    | свободный                 | конъюгированный  | суммарный         |
| Исходно                       | 90,6<br>(2,2-13,4) | 18<br>(190-650)   | 0,04<br>(0,1-0,8)    | 0,23<br>(0,27-9,0) | 6,2<br>(80-250)           | 8,3<br>(210-403) | 14,5<br>(300-750) |
| После инъекции синактен-депо: |                    |                   |                      |                    |                           |                  |                   |
| 1-е сутки                     |                    | 230               | 0,19                 | 0,36               | 277                       | 113              | 390               |
| 3-и сутки                     |                    | 106               | 0,03                 | 0,14               | 56                        | 116              | 172               |
| 5-е сутки                     |                    | 49                | 0,04                 | 0,17               | 7                         | 24               | 31                |

Примечание: в скобках даны пределы нормальных значений.

Пациентам с нормальными исходными показателями функциональной активности коры надпочечников снижение доз системных ГКС начинали с вечернего или дневного приема, и в последнюю очередь снижали утренние дозы, переводя на альтернирующий прием перед их отменой. Дозы снижения, как правило, были меньше, сроки – более длительные, чем описываемые в литературе, – зависели от клинического состояния пациента, подбирались индивидуально, что позволило нам минимизировать «синдром отмены». Если больным предстояло хирургическое вмешательство, непосредственно перед операциями их переводили на инъекции гидрокортизона.

### ВЫВОДЫ

1. Проведение пробы с «синактен-депо» показано всем больным бронхиальной астмой, получающим длительную терапию системными глюкокортикостероидами, для решения вопроса о функциональном состоянии коры надпочечников при переводе их на ингаляционный способ введения.
2. У больных бронхиальной астмой, длительно получающих терапию системными глюкокортикостероидами, атрофия коры надпочечников не выявляется при назначении их согласно суточному ритму или по альтернирующей схеме.
3. Синтетический пролонгированный препарат АКТГ-синактен-депо стимулирует все слои коры надпочечников.<sup>1-24</sup>
4. Прием первой или единственной дозы системных глюкокортикостероидов назначается до 7 часов утра, затем в пониженных дозах в обеденное и/или вечернее время. При

ухудшении состояния в послеобеденное или вечернее время дозы препаратов на период обострения можно увеличить в дневное и вечернее время, а затем медленно вернуться к прежнему режиму.

5. В связи с ростом заболеваемости I-ХНН аутоиммунного генеза рекомендуется до назначения глюкокортикостероидов определять у пациентов уровень кортизола в крови.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Недостаточность надпочечников. – М., 2002. – 332 с.
2. Тишенина Р.С., Бородин Е.Г. Конъюгирование кортизола при хронической надпочечниковой недостаточности // Тез. докл. IV эндокринологического конгресса. – М., 2006. – С. 453.
3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение): Методические рекомендации для врачей. – М., 2001.
4. Agha A., Tomlinson J.W., Clark P.C. et al. The Long-Term predictive accuracy of the short synactethen (corticotropin) stimulation test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // J. Clin. Endocr. Metab. – 2006. – V. 91. – P. 43-47.
5. Dorin R. I., Qualls C. R., Crapo L.M. Diagnosis of adrenal insufficiency // Ann. Intern. Med. – 2003. – V. 139. – P. 194-204.
6. Schmidt I.L., Laner H., Mann K., Petersen S. Diagnosis of adrenal insufficiency: evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basall serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamus-pituitary-adrenal disease // J. Clin. Endocr. Metab. – 2002. – V. 88. – P. 4193-4198.