

Солнцева А.В.¹, Волкова Н.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Solntsava A.¹, Volkava N.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Лечение аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа у детей. Хроническая надпочечниковая недостаточность

Treatment of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1 in Children. Chronic Adrenal Insufficiency

Резюме

Аутоиммунный полигланулярный синдром (АПС) 1-го типа – это моногенное заболевание, для которого характерно наличие 2 из 3 основных компонентов (гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность и кожно-слизистый кандидоз). Ведение пациентов с АПС 1-го типа требует мультидисциплинарного подхода. В статье представлен обзор литературы по лечению одного из эндокринных компонентов классической триады АПС 1-го типа – хронической надпочечниковой недостаточности. Распространенность гипокортицизма у пациентов с АПС 1-го типа составляет 63–83%. Лечение адреналовой недостаточности основано на пероральном приеме глюкокортикоидов. В детском возрасте предпочтительно применение гидрокортизона. В норме выработка кортизола имеет определенный циркадный ритм и происходит в пульсаторном режиме. Традиционная терапия гидрокортизоном обладает рядом недостатков: создание супрафизиологических уровней гормона после приема препарата с последующей гипокортизолемией, невозможность обеспечить сходный с нормальным профилем концентраций кортизола в ночное время и ранние утренние часы. В настоящее время предложены два способа заместительной терапии, имитирующих физиологическую секрецию кортизола в организме: таблетированные формы с замедленным и двухфазным высвобождением препарата и непрерывное подкожное введение гормона – помповая терапия. При мониторинге лечения хронической надпочечниковой недостаточности у детей международные руководства рекомендуют опираться на клинические данные. Нецелесообразно использование показателей адренокортикотропного гормона и кортизола. Разработка и внедрение новых технологий введения препаратов позволит приблизить заместительную терапию при АПС 1-го типа к физиологическому характеру секреции гормонов, повысить качество жизни пациентов. **Ключевые слова:** аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа, дети, хроническая надпочечниковая недостаточность, гидрокортизон.

Abstract

Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS1) is a monogenic disease, defined by the presence of two of the three major components: hypoparathyroidism, primary adrenocortical

insufficiency and chronic mucocutaneous candidiasis. Management of patients with APS type 1 requires a multidisciplinary approach. The article presents a review of literature on treatment of one of the APS type 1 classic triad endocrine components – chronic adrenal insufficiency. The prevalence of hypocorticism in patients with type 1 APS is 63–83%. Pharmacological treatment of adrenal insufficiency relies on oral replacement therapy, in children mainly with hydrocortisone. Normally, cortisol production has a certain circadian rhythm and occurs in the pulsatile mode. Traditional therapy with hydrocortisone has a number of disadvantages: the creation of several spikes in cortisol concentrations over the day, often to supraphysiological concentrations, followed by prolonged periods of hypocortisolaemia between doses, the inability to provide similar to the normal profile of the concentrations of cortisol during the night and early morning hours. Currently, two methods of replacement therapy simulating the physiological secretion of cortisol are proposed: tablet forms with delayed and dual-phase release of the drug and continuous subcutaneous administration of the hormone – pump therapy. International guidelines suggest monitoring glucocorticoid replacement in children by clinical assessment. It is not recommended to use levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol. The development of drug administration new technologies will make replacement therapy in type 1 APS closer to the physiological hormone secretion, improve the quality of life of patients.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome type 1, children, chronic adrenal insufficiency, hydrocortisone.

Аутоиммунный полигланулярный синдром (АПС) 1-го типа – это моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, клинически характеризуемое наличием 2 из 3 основных компонентов: гипопаратиреоза, первичной надпочечниковой недостаточности и кожно-слизистого кандидоза [1]. В европейской популяции заболевание, как правило, манифестирует с одного из компонентов классической триады: кандидоза (60–90% случаев), гипопаратиреоза (32%) или надпочечниковой недостаточности (5%). В 23% случаев первыми проявлениями являются другие неэндокринные поражения [2]. Пациент с АПС 1-го типа может иметь до 20 аутоиммунных заболеваний, всего описано более 30 проявлений синдрома [3]. Согласно результатам исследований в разных странах, частота хронической надпочечниковой недостаточности при АПС 1-го типа колеблется в пределах 63–83% [3]. Чаще всего гипокортицизм развивается в возрасте 10–15 лет после выявления кандидоза и/или гипопаратиреоза [4].

Лечение АПС 1-го типа

Ведение пациентов с АПС 1-го типа требует мультидисциплинарного подхода с участием специалистов в областях иммунологии, инфекционных болезней, эндокринологии, пульмонологии, гепатологии, гастроэнтерологии, дерматологии, нефрологии, стоматологии [3].

Регуляция работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси

Центральным пейсмекером гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси являются супрахиазматические ядра гипоталамуса. Они задают суточный режим – ультрациркадный ритм активности оси с периодом 15 минут. Пульсаторные импульсы супрахиазматических ядер

стимулируют секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона (КТ-РГ) в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. КТ-РГ вызывает выброс адренкортикотропного гормона (АКТГ), который в свою очередь активизирует пучковую зону коры надпочечников [5]. Выработка кортизола происходит в пульсаторном режиме с периодом 80–110 минут, что создает пики концентрации гормона в крови каждые 3 часа [6].

В суточном ритме кортизола выделяют 4 фазы:

- 1) снижение секреции за 4 часа до отхода ко сну и первые 2 часа после засыпания;
- 2) поддержание минимального уровня с третьего по пятый часы сна;
- 3) нарастание продукции глюкокортикоидов с шестого–восьмого часа сна и в течение первого часа бодрствования. В этот период наблюдается 3–5 пиков выброса кортизола;
- 4) интермиттирующая секреция в течение дня, включающая до 9 подъемов концентрации кортизола [7].

Суточные колебания концентрации кортизола и пульсаторный характер его секреции играют важную роль в отрицательной обратной связи с КТ-РГ и АКТГ, которая нарушается при традиционной заместительной терапии глюкокортикостероидами [6, 7].

Лечение надпочечниковой недостаточности

В настоящее время лечение надпочечниковой недостаточности основано на пероральном приеме глюкокортикоидов. В детском возрасте предпочтительно использование гидрокортизона (синонимы: кортизол, 17-гидрокортикостерон) [5].

По результатам ряда исследований, суточная секреция кортизола варьирует в пределах 5–11 мг/м², причем у детей это значение ниже – 5–6 мг/м² [8–11]. Рекомендуемая доза при пероральном назначении гидрокортизона составляет 7–12 мг/м². Разница между лечебной дозой и показателем физиологической секреции обусловлена малым периодом полувыведения и частичным разрушением препарата желудочной кислотой [5]. Стартовая дозировка составляет 8 мг/м² в сутки, препарат принимается 3 раза в день [12]. Максимальная доза назначается утром, вторая по величине – в обед, третья (может быть меньше или равна второй) – за 4–6 часов до отхода ко сну [5]. Препарат необходимо принимать натощак, т. к. пища ухудшает его всасывание [13]. По мнению В. Ekman et al. (2012), четырехразовый прием гидрокортизона (распределение доз в течение дня в режиме 33–33–17–17%) создает более физиологичный профиль кортизолемии и повышает качество жизни [14].

Гидрокортизон обладает высокой (93–96%) биодоступностью. В крови гормон на 95% находится в связанном с плазменными белками состоянии (67–87% – с кортизол-связывающим протеином (КСБ), 7–19% – с альбумином) [15]. Биологической активностью обладает только свободный кортизол, который связывается с глюко- и минералокортикоидными рецепторами. Фермент 11-β-гидроксистероид-дегидрогеназа 2-го типа (11-β-HSD2) окисляет кортизол до кортизона и таким образом защищает клетки от минералокортикоидной активности кортизола в случае его избытка (рис. 1) [16].

Кортизол и кортизон метаболизируются в организме с участием цитохрома P450 до тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона и выводятся с мочой и желчью [5].

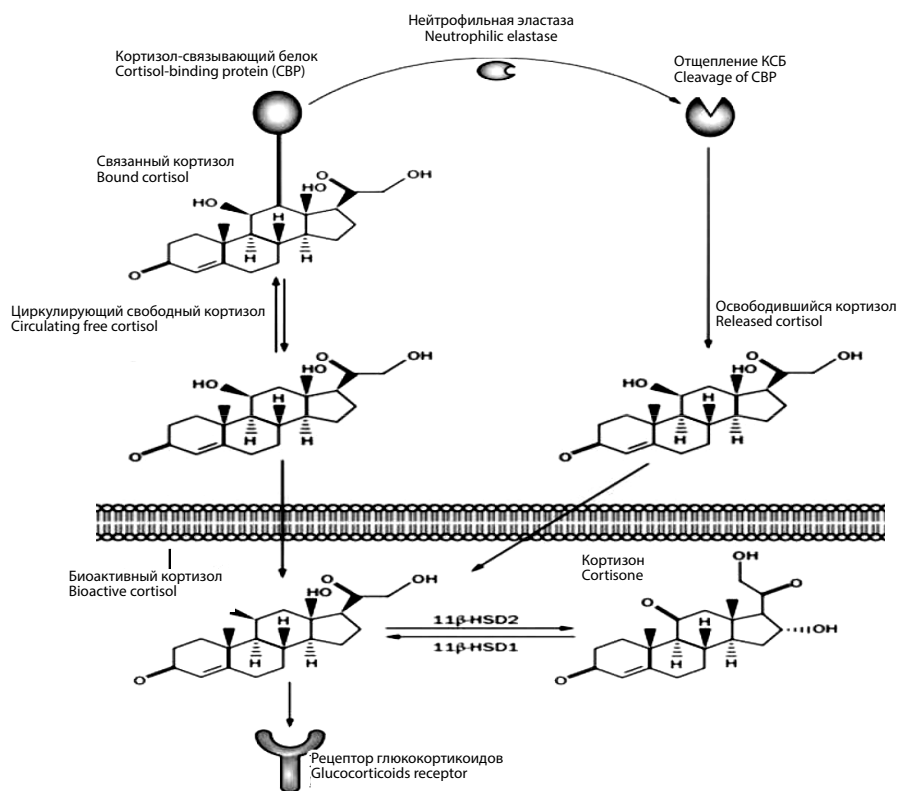


Рис. 1. Схема взаимоконверсии кортизола и кортизона [17]

Fig. 1. Cortisol and cortisone interconversion scheme [17]

Скорость достижения пикового уровня и длительность нахождения кортизола в крови широко варьируют. Максимальная концентрация определяется через 1 час (20–118 минут) после приема препарата внутрь, период полувыведения составляет в среднем 75 минут (40–225 минут). Эти показатели зависят от многих факторов: скорости абсорбции в кишечнике и клиренса (скорости клубочковой фильтрации, конверсии в кортизон, метаболизма в печени, содержания КСП). Продолжительность поддержания уровня кортизола выше 100 нмоль/л (соответствует 5 перцентили среднесуточного показателя) варьирует от 250 минут (у детей с быстрым всасыванием препарата и высокой скоростью выведения) до 380 минут (у пациентов с медленной абсорбцией и низким клиренсом кортизола) [18].

Традиционная терапии гидрокортизоном имеет ряд недостатков:

- 1) супрафизиологические концентрации гормона после приема препарата с последующей гипокортизолемией;
- 2) отсутствие постепенного роста содержания кортизола в крови во второй половине ночи. В связи с этим пациенты имеют очень низкий уровень глюкокортикоидов при пробуждении, что отражается на качестве жизни [19].

Сравнительная характеристика таблетированных препаратов гидрокортизона с модифицированным высвобождением гормона [5]

Характеристики	Таблетки с отсроченным высвобождением гормона	Таблетки с двухфазным высвобождением гормона
Кратность приема в сутки	Два	Один
Время приема	Утро (1/3 дозы) и поздний вечер (2/3 суточной дозы)	Утро
Характер высвобождения препарата	Медленное отсроченное высвобождение с пиком через 8 часов после приема и длительностью действия 12 часов	Первая фаза – кратковременное быстрое высвобождение кортизола, затем продленное медленное
Сходства с физиологической секрецией	Рост содержания кортизола в крови на протяжении ночи. Создание пиковой концентрации гормона рано утром и в послеобеденное время	Высокая концентрация кортизола утром и низкая – вечером и ночью
Отличия от физиологической секреции	При приеме ранее 23.00 пик уровня глюкокортикоидов утром приходится на более раннее время (6.30 вместо 8.00)	Отсутствие роста уровня кортизола во вторую половину ночи и рано утром до пробуждения
	Не создают пульсаторного характера секреции кортизола	

Comparative characterization of hydrocortisone tablets with modified release of hormone [5]

Characteristics	Tablets with delayed release of hormone	Tablets with dual-phase release of hormone
Frequency of administration per day	Two	One
Time of administration	Morning (1/3 of dose) and late evening (2/3 of daily dose)	Morning
Nature of drug release	Slow delayed release with peak 8 hours after administration and duration of action 12 hours	First phase – short-term quick release of cortisol, then prolonged slow
Similarities to physiological secretion	Increase of cortisol in the blood throughout the night. Peak concentration of hormone early in the morning and in the afternoon	High concentration of cortisol in the morning and low – in the evening and at night
Differences from physiological secretion	Upon administration before 23:00 peak of glucocorticoids level occurs earlier (6:30 instead of 8:00)	Absence of increase of cortisol level in the second part of the night and early in the morning until waking up
	Do not create the pulsatory nature of cortisol secretion	

В настоящее время предложены два способа имитации физиологической секреции кортизола в организме: таблетированные формы с замедленным и двухфазным высвобождением препарата и непрерывное подкожное введение гормона [5]. Достоинства и недостатки таблетированных форм приведены в таблице. На рис. 2 представлены профили кортизолемии, получаемые на фоне терапии разными препаратами гидрокортизона.

Наиболее точно воспроизводить физиологический профиль кортизола в организме позволяет помповая терапия: минимальная скорость введения вечером и ночью, пик концентрации утром. Такой режим введения препарата способствует нормализации циркадного ритма АКГГ [23]. С помощью помпы появляется возможность имитировать и пульсаторный ритм секреции кортизола, однако в этой области необходимы дальнейшие исследования [6]. В настоящее время активно изучается значение пульсаторного характера секреции кортизола для становления когнитивной функции, адекватного ответа на стресс, риска

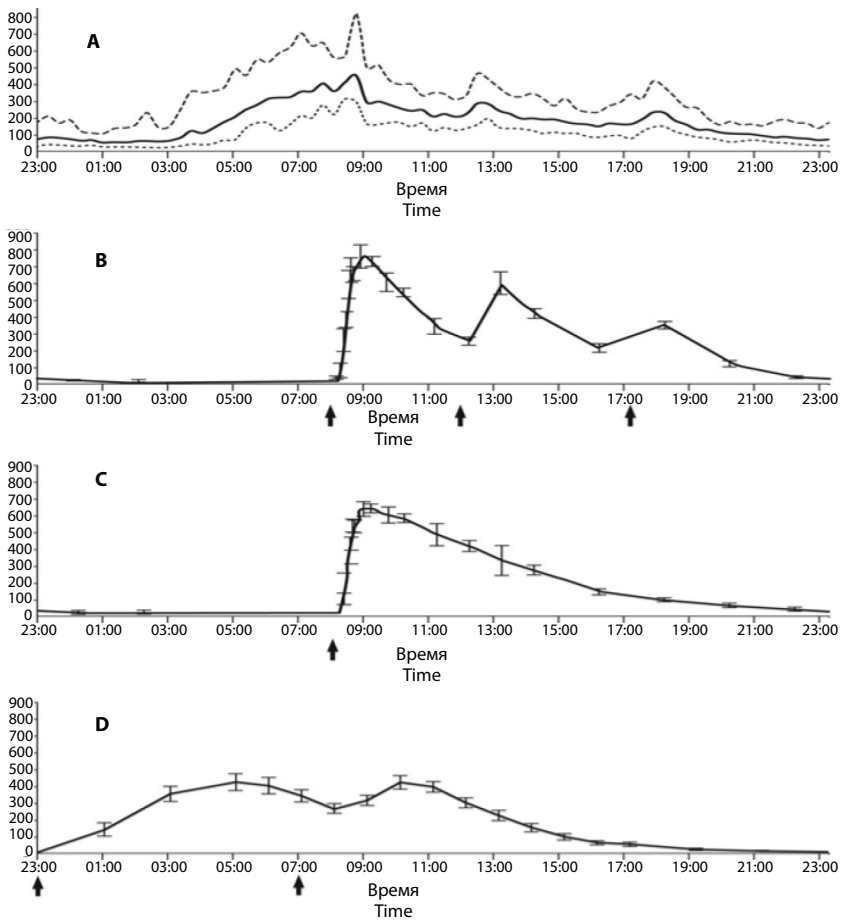


Рис. 2. Профили концентрации кортизола в крови: А – у здорового человека (линиями обозначены 10, 50 и 90 перцентили) [20]; Б – трехразовый прием гидрокортизона [21]; В – таблетки с двухфазным высвобождением гормона [21]; Г – таблетки с отсроченным высвобождением гормона. Стрелками показано время приема препаратов [22]

Fig. 2. Profiles of cortisol concentration in the blood: А – in a healthy person (lines mark 10, 50, and 90 percentiles) [20]; Б – three times administration of hydrocortisone [21]; В – tablets with dual-phase release of hormone [21]; Д – tablets with delayed release of hormone. Arrows indicate the time of drugs administration [22]

развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [6, 24]. К факторам, препятствующим широкому внедрению помповой терапии глюкокортикоидами, относятся высокая стоимость лечения, необходимость обучения родителей и пациентов пользованию помпой, возможность блокировки введения препарата. Предполагается, что дальнейшее развитие помповой терапии в диabetологии, разработка помп малых размеров и трансдермальных механизмов инфузии препаратов будут способствовать большей доступности этого метода введения кортизола [19].

Мониторинг терапии надпочечниковой недостаточности

В качестве критериев контроля адекватности дозы глюкокортикоидов были попытки использовать суточные профили концентрации кортизола в крови, моче и слюне. Однако результаты исследований показали, что эти методы применимы для первичной диагностики надпочечниковой недостаточности, но не для мониторинга терапии [25, 26].

Определение уровня АКТГ тоже нецелесообразно, т. к. при двух- и трехразовом пероральном приеме гидрокортизона уровень кортикопептина значительно варьирует и слабо коррелирует с профилем кортизолемии [27]. У пациентов с болезнью Аддисона концентрация АКТГ снижается после приема глюкокортикоидов с минимальным его значением через 6 часов после введения препарата, но остается значительно выше, по сравнению со здоровыми [12]. Поэтому использование показателя АКТГ при оценке дозы гидрокортизона может привести к передозировке препарата. Определение концентрации кортикопептина целесообразно при помповой терапии гидрокортизоном, поскольку благодаря имитации физиологической секреции кортизола восстанавливается обратная регуляторная связь с гипоталамо-гипофизарной осью [6, 12].

На сегодняшний момент при контроле заместительной терапии глюкокортикоидами у детей международные руководства рекомендуют опираться на клинические данные (динамику массы тела, роста, показатели артериального давления, отсутствие явных симптомов надпочечниковой недостаточности) [12].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АПС 1-го типа представляет собой сложное многокомпонентное заболевание с одновременным нарушением функции нескольких систем в организме. При выявлении АПС 1-го типа число и степень тяжести поражений широко варьирует. В последние годы появляется все больше данных о значении физиологического характера секреции гормонов, в том числе кортизола. Разработка и внедрение новых технологий введения препаратов позволит приблизить заместительную терапию к естественному ритму выработки гормонов, повысить качество жизни детей с полигландулярной недостаточностью.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – А.В. Солнцева; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Н.В. Волкова.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bruserud O., Oftedal B.E., Landegren N. et al. (2016) A Longitudinal Follow-up of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, no 8, pp. 2975–83.
2. Perheentupa J. (2006) Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, no 8, pp. 2843–50.
3. Constantine G.M., Lionakis M.S. (2019) Lessons from primary immunodeficiencies: Autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Immunol Rev*, vol. 287, no 1, pp. 103–120.
4. Ten S., New M., MacLaren N. (2001) Clinical review 130: Addison's disease 2001 // *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 86, pp. 2909–2922.
5. Oprea A., Bonnet N.C., Pollé O. (2019) Novel insights into glucocorticoid replacement therapy for pediatric and adult adrenal insufficiency. *Ther Adv Endocrinol Metab*, vol 10, pp. 24–35.
6. Russell G.M., Durant C., Ataya A. (2014) Subcutaneous pulsatile glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 81, no 2, pp. 289–93.
7. Lightman S.L., Wiles C.C., Atkinson H.C., et al. (2008) The significance of glucocorticoid pulsatility. *Euro J Pharmacol*, vol. 583, pp. 255–262.
8. Kerrigan J.R., Veldhuis J.D., Leyo S.A. et al. (1993) Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 76, pp. 1505–1510.
9. Esteban N.V., Loughlin T., Yergey A.L. et al. (1991) Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 72, pp. 39–45.
10. Purnell J.Q., Brundant D.D., Isabelle L.M. et al. (2004) Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, pp. 281–287.
11. Linder B.L., Esteban NV, Yergey A.L. et al. (1990) Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr*, vol. 117, pp. 892–896.
12. Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W. et al. (2016) Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, no 2, pp. 364–89.
13. Barbhuiya R.H., Welling P.G. (1982) Influence of food on the absorption of hydrocortisone from the gastrointestinal tract. *Drug Nutr Interact*, vol. 1, no 2, pp. 103–12.
14. Ekman B., Bachrach-Lindström M., Lindström T. et al. (2012) A randomized, double-blind, crossover study comparing two- and four-dose hydrocortisone regimen with regard to quality of life, cortisol and ACTH profiles in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 77, no 1, pp. 18–25.
15. Toothaker R.D., Craig W.A., Welling P.G. (1982) Effect of dose size on the pharmacokinetics of oral hydrocortisone suspension. *J Pharm Sci*, vol. 71, pp. 1182–1185.
16. Diederich S., Eigendorff E., Burkhardt P. et al. (2002) 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, pp. 5695–5701.
17. Perogamvros I., Ray D.W., Trainer P.J. (2012) Regulation of cortisol bioavailability—effects on hormone measurement and action. *Nat Rev Endocrinol*, vol. 8, no 12, pp. 717–27.
18. Hindmarsh P.C., Charmandari E. (2015) Variation in absorption and half-life of hydrocortisone influence plasma cortisol concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 82, no 4, pp. 557–61.
19. Porter J., Blair J., Ross R.J. (2017) Is physiological glucocorticoid replacement important in children? *Arch Dis Child*, vol. 102, no 2, pp. 199–205.
20. Whitaker M.J., Debono M., Huatan H. et al. (2004) An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 80, pp. 554–61.
21. Johannsson G., Nilsson A.G., Bergthorsdottir R. et al. (2012) Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 97, pp. 473–81.
22. Mallappa A., Sinaii N., Kumar P. et al. (2015) A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, pp. 1137–45.
23. Björnsdóttir S., Øksnes M., Isaksson M. et al. (2015) Circadian hormone profiles and insulin sensitivity in patients with Addison's disease: a comparison of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion with conventional glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 83, pp. 28–35
24. Lightman S.L., Conway-Campbell B.L. (2010) The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. *Nat Rev Neurosci*, vol. 11, no 10, pp. 710–8.
25. Mallappa A., Debono M. (2016) Recent advances in hydrocortisone replacement treatment. *Endocr Dev*, vol. 46, pp. 263–268.
26. Rousseau E., Joubert M., Trzepla G. et al. (2015) Usefulness of Time-Point Serum Cortisol and ACTH Measurements for the Adjustment of Glucocorticoid Replacement in Adrenal Insufficiency. *PLoS One*, vol. 10, no. 8, pp. 123–137.
27. Haas CS, Rahvar AH, Danneberg S. et al. (2016) Low impact of urinary cortisol in the assessment of hydrocortisone replacement therapy. *Horm Metab Res*, vol. 48, pp. 571–574.

Поступила/Received: 09.04.2019

Контакты/Contacts: ang_soltntseva@mail.ru