

Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект)

Г.А.Мельниченко, Е.А.Трошина, М.Ю.Юкина, Н.М.Платонова✉, Д.Г.Бельцевич

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

✉ doc-platonova@inbox.ru

В статье представлен проект клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности, в котором приведен современный алгоритм обследования пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью, рассмотрены основные принципы лабораторной, инструментальной диагностики и патогенетические подходы к лечению.

Ключевые слова: болезнь Аддисона, первичная надпочечниковая недостаточность, надпочечниковая недостаточность, заместительная терапия глюкокортикоидами.

Для цитирования: Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект). Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 8–19.

Clinical guidelines

Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency in adult: a Russian Association of Endocrinology Clinical Practice Guideline (project)

G.A.Melnichenko, E.A.Troshina, M.Yu.Yukina, N.M.Platonova✉, D.G.Beltsevicha

Endocrinology research center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitria Ulianov, d. 11

✉ doc-platonova@inbox.ru

Abstract

In the project of clinical recommendations Russian Association of Endocrinology focused on diagnosis and differential diagnosis of primary adrenal insufficiency with special reference to diagnostic steps, major pharmacological tests, instrumental studies. Strategies of management of patients with this pathology are described.

Key words: Addison's disease, primary adrenal insufficiency, adrenal insufficiency, glucocorticoid replacement therapy.

For citation: Melnichenko G.A., Troshina E.A., Yukina M.Yu. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency in adult: a Russian Association of Endocrinology Clinical Practice Guideline (project). Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 8–19.

Введение

Первичная надпочечниковая недостаточность (1-НН) определяется неспособностью коры надпочечников произвести достаточное количество глюко- и минералокортикоидов. 1-НН является тяжелым жизнеугрожающим состоянием вследствие исключительной роли этих гормонов в обеспечении жизнедеятельности организма, участия в энергетическом и водно-солевом гомеостазе. 1-НН впервые описана Томасом Аддисоном и поэтому называется болезнью Аддисона. Дефицит кортизола посредством обратной связи воздействует на гипоталамо-гипофизарную ось и приводит к повышению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ). При дефиците минералокортикоидов возрастает уровень ренина, синтезирующегося юкстагломерулярными клетками почек. Это имеет важное клиническое значение, так как при вторичной надпочечниковой недостаточности (2-НН), когда отсутствует секреция АКТГ, минералокортикоидная функция, регулируемая ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, не страдает.

При 1-НН часто наблюдаются: потеря массы тела, ортостатическая гипотензия вследствие обезвоживания, тяга к соленому, гипонатриемия, гиперкалиемия (чаще после манифестации гипонатриемии), изменения в клиническом анализе крови (анемия, эозинофилия, лимфоцитоз) и гипогликемия (табл. 1). Повышенная секреция АКТГ и других пептидов проопиомеланокортина часто приводит к гиперпигментации кожи и слизистых. Однако данный признак проявляется в различной степени у разных паци-

ентов и иногда незаметен (желательно сравнить цвет кожных покровов с сибсом пациента). У женщин исчезает подмышечное и лобковое оволосение вследствие снижения уровня надпочечниковых андрогенов. Все остальные симптомы 1-НН являются неспецифическими: слабость, усталость, костно-мышечные и абдоминальные боли, депрессия и повышенная тревожность. В результате достаточно часто болезнь диагностируется только на этапе острого аддисонического криза (АК) – крайне опасного для жизни состояния. У большинства пациентов на фоне адекватного лечения качество жизни, связанное со здоровьем (Health-Related Quality of Life – HRQoL), снижено [1]. Кроме того, HRQoL обратно пропорционально количеству времени задержки установления диагноза (иногда в течение ряда лет) [2]. Данная проблема связана еще и с тем, что 1-НН – это относительно редкое заболевание с распространенностью ≈100–140 случаев на 1 млн человек, а заболеваемость – 4:1 млн случаев в год [3]. Однако в последние годы появились новые данные об увеличении распространенности, особенно среди женщин [4]. Наиболее распространенная причина 1-НН – аутоиммунная (более 90%), далее следуют инфекции (например, туберкулез), разные наследственные заболевания, которые в большинстве случаев диагностируют в детском возрасте, адреналэктомия и опухоли надпочечников. Кроме того, вследствие увеличения числа хронических тяжелых больных, требующих многократных и многокомпонентных медикаментозных методов лечения, возрастает влияние дополни-

Таблица 1. Клинические проявления НН и АК		
Жалобы/симптомы	Клинические признаки	Лабораторные изменения
НН		
1. Усталость, слабость 2. Снижение массы тела 3. Постуральное головокружение 4. Анорексия, абдоминальный дискомфорт 5. Тяга к соленому 6. Депрессия, чувство тревоги	1. Гиперпигментация складок кожи, слизистых, рубцовых изменений, сосков, особенно кожных покровов, подвергшихся инсоляции (только при 1-НН) 2. Гипотония с постуральным выраженным снижением 3. Иногда отсутствие лобкового и подмышечного оволосения у женщин	1. Гипонатриемия 2. Гиперкалиемия 3. Иногда гипогликемия, гиперкальциемия, повышение мочевины
АК		
1. Выраженная слабость 2. Синкопальные состояния 3. Боли в животе, тошнота, рвота; «острый живот» 4. Боли в спине 5. Спутанность сознания, сопор	1. Выраженная гипотензия 2. Болезненная пальпация живота/напряженность мышц передней брюшной стенки 3. Спутанность сознания, делирий	1. Гипонатриемия 2. Гиперкалиемия 3. Гипогликемия 4. Гиперкальциемия 5. Повышение мочевины

тельных ятрогенных факторов (например, кровоизлияния в надпочечники при лечении противосвертывающими средствами, блокада синтеза кортизола аминоглютетимидом и этомидатом, увеличение метаболизма глюкокортикоидов – ГК вследствие приема антиконвульсантов, таких как фенитоин и фенobarбитал, и антибиотиков, таких как рифампицин) [5].

Диагностика и ведение 2-НН будут подробно описаны в отдельной работе. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) имеются в свободном доступе [6]. Поэтому текущие рекомендации сосредоточатся исключительно на диагностике и лечении 1-НН.

1-НН диагностируется на основании низкой утренней концентрации кортизола (измеренной в сыворотке или плазме крови) и подтверждается его низкой концентрацией при проведении стимуляционной пробы. Плазменный уровень дегидроэпандростерон-сульфата (ДГЭА-С) также снижен (ДГЭА в меньшей степени) и может дополнительно исследоваться для первичной диагностики 1-НН. Однако в связи с тем, что низкий уровень данного метаболита может быть снижен и у здоровых, особенно у лиц старшего возраста, контроль и изолированное исследование этого показателя нецелесообразны. В большинстве случаев диагноз наиболее вероятен, если уровень кортизола не превышает 140 нмоль/л (5 мкг/дл) [7] в комбинации с концентрацией АКТГ (измеренной в плазме), повышенной более чем в 2 раза относительно верхнего предела референсного значения. Максимальная секреция кортизола ожидается при уровне АКТГ >66 пмоль/л [8]. Если данные первичного исследования однозначно не подтверждают диагноз, проводится стимуляционный тест с синтетическим АКТГ (1-24-АКТГ).

Тест с 1-24-АКТГ в настоящее время расценивается как «золотой стандарт» в диагностике 1-НН (но не 2-НН!) [9, 10]. Применяемый для этого теста АКТГ (тетракозактид) – синтетический пептид, состоящий из первых 24 из 39 аминокислот эндогенного гормона. Однако все еще продолжают споры по определению референсного диапазона кортизола на фоне теста (см. ниже) и не определен единый протокол этого исследования: имеются расхождения по продолжительности процедуры, путям введения (внутримышечно или внутривенно) и дозе 1-24-АКТГ. Большинство экспертов рекомендуют короткий стимуляционный тест с 1-24-АКТГ проводить с исследованием уровня кортизола исходно, через 30 или 60 мин после внутривенного (или внутримышечного) введения 250 мкг 1-24-АКТГ [10]. Доза 250 мкг при коротком тесте с 1-24-АКТГ является общепринятой в клинической практике для диагностики 1-НН, но некоторые исследователи используют 1 мкг. Однако в настоящее время не получены

доказательства лучшей диагностической точности низкодозового теста [11].

Тест интерпретируется на основании пика стимулированной серологической концентрации кортизола. Результат теста существенно не зависит от времени суток, соответственно, может проводиться без временных ограничений. С осторожностью необходимо интерпретировать результаты теста при дефиците кортизолсвязывающего глобулина (КСГ), резистентности к ГК и аллергии.

1. Диагностика 1-НН

1.1. Обследование с целью исключения 1-НН целесообразно у пациентов с необъяснимыми другой патологией симптомами, подозрительными относительно наличия 1-НН: снижение массы тела, гипотензия, гипонатриемия, гиперкалиемия, лихорадка, боли в животе, гиперпигментация, гипогликемия (A2).

1.2. При подозрении на 1-НН больным показано проведение теста со стимуляцией 1-24-АКТГ, если позволяет клиническое состояние и имеются возможности для его проведения (A1).

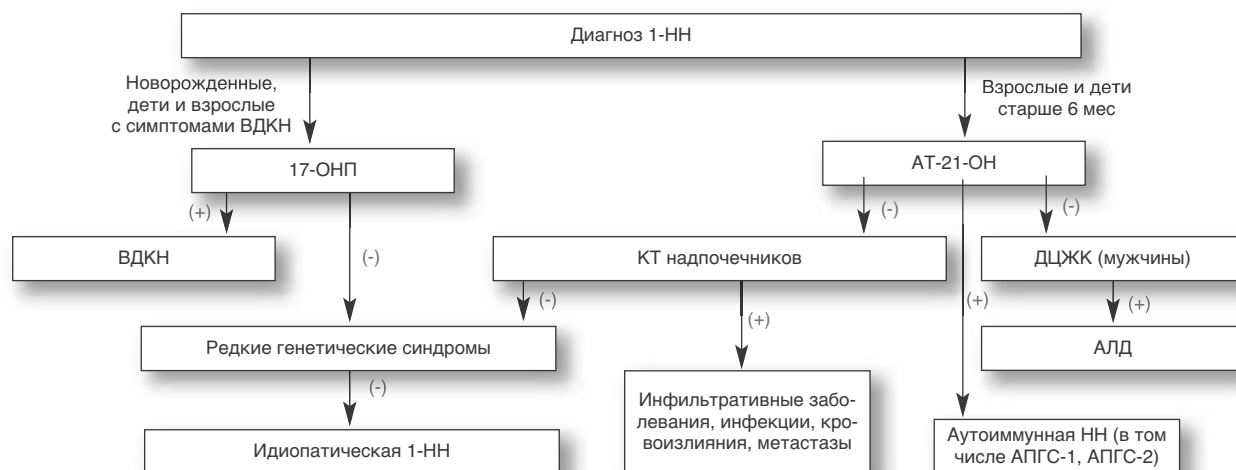
1.3. Пациентам в тяжелом состоянии с симптомами НН или АК необходимо незамедлительно начинать внутривенное введение гидрокортизона (или преднизолона) в адекватной дозе, не дожидаясь результатов диагностических анализов (A2).

Симптомы НН и АК представлены в табл. 1. Несвоевременность лечения значительно увеличивает летальность, поэтому оно не должно быть отсрочено до получения результатов анализов.

1-НН часто вовремя не диагностируется вследствие преобладания неспецифических симптомов в течение нескольких месяцев и даже лет, в связи с чем необходима тщательная многосторонняя оценка состояния и жалоб пациента.

У тяжелых больных с клиническими признаками НН предварительно необходимо провести забор крови в диагностических целях и, не дожидаясь результатов, начинать терапию ГК. Перед назначением ГК в первую очередь исследуют уровень АКТГ и кортизола и, если позволяет клиническое состояние пациента, проводится тест с 1-24-АКТГ. Подтверждающее тестирование может быть выполнено после лечения на фоне временной отмены терапии, когда состояние больного стабилизировано.

Несмотря на то что проведение теста с 1-24-АКТГ усложняет обследование, эта проба обладает более высокой чувствительностью и специфичностью, чем определение плазменной концентрации кортизола и АКТГ в утренние часы, и поэтому предпочтительна для всех пациентов с подозрением на 1-НН [10].

Алгоритм диагностики 1-НН ([49], с изменениями).

^aУровень 17-ОНП более 1000 нг/дл является диагностическим для ВДКН [14].

^сУ всех мальчиков на первичном этапе диагностики должны быть исследованы ДЦЖК.

С 1-НН наиболее часто ассоциируются следующие состояния: аутоиммунные нарушения (например, диабет типа 1, аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, витилиго), инфекционные заболевания (туберкулез, ВИЧ-инфекция, цитомегаловирус, кандидоз, гистоплазмоз) [табл. 2], прием ингибиторов стероидогенеза (митотан, кетоконазол, метирапон, этомидат), активаторов метаболизма кортизола (фенитоин, карбамазепин, митотан, экстракт зверобоя). Такие пациенты входят в группу риска и требуют более тщательного наблюдения.

Поскольку 80% плазменного кортизола связано с КСГ и 10–15% – с альбумином, интерпретировать плазменные уровни кортизола нужно в соответствии с нарушениями, которые уменьшают (воспаление, редкая генетическая патология) или увеличивают уровни КСГ (эстроген, беременность, митотан) [12].

1-НН у беременных встречается крайне редко, является трудно диагностируемой вследствие схожих с беременностью симптомов (тошнота и гипотензия) и физиологического повышения секреции кортизола. Поскольку отсутствие лечения 1-НН у беременных связано с высокой летальностью, а адекватное лечение – с нормальной беременностью и родами, безусловно, такие пациентки входят в группу риска и требуют более тщательного наблюдения. В дополнение к исследованию кортизола и АКТГ надпочечниковый резерв может быть безопасно оценен тестом с 1-24-АКТГ [10, 13]. Интерпретация диагностических результатов проводится с учетом связанных с беременностью физиологических изменений адренкортикальной функции.

Практический диагностический алгоритм обследования пациентов с 1-НН представлен на рисунке [10].

Наиболее распространенные причины 1-НН – аутоиммунная деструкция коры надпочечников у взрослых и ВДКН у детей. Это подтверждается анализом крови либо на антитела (АТ) к 21-гидроксилазе (АТ-21-ОН), либо на 17-гидроксипрогестерон (17-ОНП) соответственно. У мужчин с отсутствием АТ-21-ОН исследуют длинноцепочечные жирные кислоты (ДЦЖК) для исключения аденолейкодистрофии (АЛД). Если все предыдущее исключено, необходимо выполнить компьютерную томографию (КТ) надпочечников для определения инфильтративного или метастатического процесса. Клиническая картина и семейный анамнез помогут предположить определенные генетические синдромы (см. табл. 2).

Особенности диагностики

1. Симптомы 1-НН могут относиться в большей степени либо к НН, либо к АК, как представлено в табл. 1.

2. Наиболее подозрительно сочетание нескольких симптомов НН, а также симптомы 1-НН у пациентов с аутоиммунными нарушениями или принимающих соответствующие препараты (см. табл. 2).
3. В некоторых ситуациях необходимо с осторожностью интерпретировать уровень кортизола, принимая во внимание, что, например, при тяжелом (критическом) состоянии уровень КСГ будет снижен, а при беременности повышен.
4. У пациентов с аутоиммунными и системными заболеваниями часто страдает функция надпочечников, в том числе и при приеме некоторых препаратов (например, левотироксина натрия), которые могут ускорять метаболизм кортизола.

2. Диагностические тесты

2.1. С целью диагностики НН рекомендуется внутримышечное введение больным 1-24-АКТГ длительного действия в 21–22 ч в количестве 0,25–1 мл (250–1000 мкг) с последующим определением уровня кортизола плазмы утром в 8–9 ч.

При отсутствии 1-24-АКТГ возможно применение инсулинотолерантного теста (ИТТ): инсулин короткого действия вводится внутривенно в дозе 0,1–0,15 ЕД/кг, забор крови производится при гликемии менее 2,2 ммоль/л в сочетании с симптомами нейрогликопении.

Пиковый уровень кортизола менее 500 нмоль/л (18 мкг/дл) указывает на НН (В3).

Для диагностики 1-НН большинство экспертов рекомендуют стимуляционный тест с 1-24-АКТГ короткого действия: внутривенно вводится 250 мкг препарата, забор крови на кортизол осуществляется через 30 и 60 мин [10]. Проведено пять полномасштабных исследований, в которых оценивалась точность диагностики 1-НН. По данным метаанализа установлено, что чувствительность теста с 250 мкг 1-24-АКТГ короткого действия при уровне кортизола 500 нмоль/л (18 мкг/дл) составляла 0,92 (95% доверительный интервал 0,81–0,97). Тест обычно хорошо переносятся пациентами. Референсный диапазон для исключения 1-НН может варьировать в зависимости от используемых наборов. Разные иммунологические наборы применяют различные виды антител, поэтому результаты могут значительно отличаться. Например, нижний референсный порог для кортизола через 30 мин после введения 1-24-АКТГ короткого действия колеблется от 418 до 574 нмоль/л (15,2–20,8 мкг/дл) [15]. Референсный диапазон, используемый в клинической практике для постановки диагноза, должен основываться на определенных для пробы

Таблица 2. Причины 1-НН	
Причина	Особенности
<i>Аутоиммунная</i>	
Изолированный тип	Без других аутоиммунных нарушений
АПГС-1	Кандидоз, гипопаратиреоз
АПГС-2	Аутоиммунное заболевание щитовидной железы, диабет типа 1
<i>Повреждение ткани надпочечника</i>	
Инфекции	Туберкулез, ВИЧ-инфекция, кандидоз, гистоплазмоз, цитомегаловирус, сифилис, африканский трипаносомоз
Метастазы	Рак легких, средостения, толстой кишки, лимфома, меланома
Кровоизлияние в надпочечники	На фоне сепсиса, антикоагулянтного синдрома, приема антикоагулянтов
Двусторонняя адреналэктомия	Синдром Иценко–Кушинга (контралатеральная атрофия надпочечника), двусторонняя феохромоцитома
Инфильтративные заболевания	Гемохроматоз, амилоидоз
<i>ВДКН (в большинстве – сольтеряющие формы; самая частая причина 1-НН у детей – 80%)</i>	
Дефицит 21-ОН	Наиболее распространенный вариант, сопровождается гиперандрогенией
Дефицит 11β-ОН	Сопровождается гиперандрогенией, гипертензией
Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа	Нарушение половой дифференцировки у мальчиков, гиперандрогения у девочек
P450-дефицит (мутация <i>CYP11A1</i>)	Пол XY
P450-дефицит оксидоредуктазы	Нарушение половой дифференцировки, скелетные мальформации
Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников (мутация <i>StAR</i>)	Пол XY
<i>Врожденная гипоплазия надпочечников</i>	
Мутация <i>NROB1</i>	X-связанная
Делеция Xp21	Миодистрофия Дюшена
Мутация <i>SF-1</i>	Пол XY
IMAGe-синдром	Задержка внутриутробного развития, метафизальная дисплазия, врожденная гипоплазия надпочечников, гермафродитизм
<i>Врожденная нечувствительность к АКГГ</i>	
Тип 1	Рецептор к АКГГ, меланокортину-2 (ген <i>MC2R</i>)
Тип 2	<i>MRAP</i>
Семейный дефицит ГК	<i>MCM4, NNT, TXNRD2</i>
Синдром трех A (Allgrove's syndrome)	Ахалазия, болезнь Аддисона, алакримия
<i>Медикаментозная</i>	
Ферментные ингибиторы	Митотан, кетоконазол, метирапон, этомидат, аминоклутетимид
Активаторы метаболизма кортизола	Левотироксин натрия
Ингибиторы CTLA-4	Гиперактивация аутоиммунитета
<i>Другие метаболические нарушения</i>	
Адренолейкодистрофия	В основном болеют мужчины
Митохондриальные болезни (редко)	Множественные аномалии развития
Болезнь Вольмана	Дислипидемия, заболевание печени
Примечание. CTLA-4 – цитотоксический связанный с T-лимфоцитом белок 4, CYP – цитохром P, IMAGe – intrauterine growth restriction, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenital, genital abnormalities.	

нормативных данных. Лаборатория должна определить отклонение метода исследования кортизола. Большинство специалистов считают пиковую концентрацию кортизола после введения 1-24-АКТГ короткого действия более 500 нмоль/л (18 мкг/дл) достаточной для исключения 1-НН [10]. Необходимо принимать во внимание и другие факторы, которые могут влиять на результат, например соединение кортизола с КСГ и, в меньшей степени, с альбумином. Использование эстрогенсодержащих препаратов приводит к повышению КСГ с соответствующим повышением уровня кортизола. У пациентов с нефротическим синдромом и заболеваниями печени, а также в послеоперационном периоде или в критическом состоянии уровни КСГ и альбумина могут быть снижены, следовательно, будут определяться более низкие концентрации кортизола.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке доступен только один препарат 1-24-АКТГ пролонгированного действия, предназначенный для внутримышечного введения. В 21–22 ч пациенту внутримышечно вводится 1-24-АКТГ пролонгированного действия в объеме 0,25–1 мл (250–1000 мкг препарата). На следующее утро в 8–9 ч определяется уровень кортизола плазмы, и, если он превышает 500 нмоль/л, хроническая 1-НН может быть исключена. Указанная модификация теста должна рассматриваться лишь как практический выход из положения, при котором отсутствует 1-24-АКТГ короткого действия, поскольку приведенный протокол теста не является общепринятым.

Тест с инсулиновой гипогликемией (ИТТ) – один из самых старых, однако до сегодняшнего дня не потерявший

своего значения в диагностике НН, позволяющий исследовать интегративную целостность сразу всей гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы (ГГНС). Гипогликемический стресс является сильным непрямым стимулятором секреции кортизола, которая опосредуется через активацию гипоталамических центров и кортикотропной функции гипофиза. В ходе ИТТ инсулин короткого действия вводится внутривенно в дозе 0,1–0,15 ЕД/кг. Если у пациента инсулинорезистентность, дозу инсулина можно повысить. Исходно и после введения инсулина через 20, 30, 45, 60 и 90 мин производят забор венозной крови и в каждом образце определяют уровень кортизола и глюкозы. В ИТТ также важным показателем является не прирост уровня кортизола от базального, а его пиковый уровень, более адекватно отражающий резервные функциональные способности ГГНС. Если на фоне пробы уровень кортизола крови превысит 500 нмоль/л, можно говорить о нормальном функционировании ГГНС и отсутствии как 2-НН, так и 1-НН. В ином случае уровень кортизола будет иметь диагностическое значение только при гликемии менее 2,2 ммоль/л. Если за этот период не происходит снижения уровня глюкозы в сыворотке менее 2,2 ммоль/л, пробу следует повторить. Основным недостатком ИТТ является его потенциальная опасность развития при имеющейся НН тяжелой гипогликемии, на фоне которой может наступить сосудистый коллапс и может быть спровоцирован АК. Поэтому тест следует сразу прерывать при ухудшении самочувствия больного, предварительно выполнив последний забор крови. Пожилым пациентам, больным эпилепсией, а также при имеющейся сердечно-сосудистой и другой тяжелой патологии ИТТ противопоказан [16].

2.2. При отсутствии возможности проведения теста с 1-24-АКТГ и ИТТ для предварительной диагностики 1-НН необходимо оценить серологические концентрации утреннего кортизола и АКТГ (В4).

Диагностика 1-НН по уровню кортизола и АКТГ в анализе крови обычно используется в критических ситуациях, когда необходимо срочно назначать лечение. Серологическая концентрация кортизола менее 140 нмоль/л (5 мкг/дл) при заборе крови утром с 6 до 10 ч является подозрительной в отношении НН [7]. К сожалению, большая часть исследований, определивших этот диагностический уровень, выполнена не с участием пациентов с 1-НН. Кроме того, утренний серологический кортизол при НН, как правило, ниже или около нижней границы нормы – 113–131 нмоль/л (4,1–4,7 мкг/дл) [15]. Различия между методами измерения кортизола оказывают существенное влияние на фактическую точку cut-off, применяемую в клинической практике.

Нужно отметить, что использование утренней концентрации кортизола для исключения НН (100% чувствительность) достаточно спорно, разными исследователями предлагаются разные пороговые значения: от менее 285 нмоль/л (10,3 мкг/дл) до менее 480 нмоль/л (17 мкг/дл) [10]. Возможность употребления показателя кортизола в другое время суток (не утром) для исключения НН в настоящее время в достаточной мере не исследована.

2.3. Измерение плазменного АКТГ необходимо всем пациентам при первичном обследовании до проведения любых тестов. 1-НН диагностируется у больных с подтвержденным дефицитом кортизола [менее 140 нмоль/л (5 мкг/дл)] и 2-кратным превышением верхнего референсного диапазона плазменного АКТГ (А2).

АКТГ, превышающий 300 нг/л (66 пмоль/л), – это максимальный уровень стимуляции синтеза ГК [10], соответственно, низкий уровень кортизола [140 нмоль/л

(5 мкг/дл)] в комбинации с повышенной концентрацией АКТГ указывает на неспособность коры надпочечников ответить на АКТГ-стимуляцию и диагностируется 1-НН [8, 10]. Повышенная концентрация АКТГ при нормальных показателях кортизола может являться начальным признаком 1-НН [17]. В связи со значительной зависимостью уровня АКТГ от наборов, применяемых в лабораториях, вывести определенный порог диагностического показателя АКТГ невозможно. Только два исследования определили диагностический порог для АКТГ при 1-НН в сравнении с группой контроля, и в этих исследованиях АКТГ, как правило, был значительно повышен. Таким образом, для диагностики 1-НН предлагается именно 2-кратное превышение АКТГ верхнего уровня референсного интервала. Необходимо иметь в виду, что в редких случаях, при доказанной 1-НН, показатели АКТГ могут быть не намного выше верхнего порога референсного диапазона и не превышать 2-кратный уровень [8, 10].

2.4. Для исключения минералокортикоидной недостаточности показано единовременное исследование уровня альдостерона и ренина в анализе крови (А2).

Определение ренина и альдостерона имеет важное значение в начале заболевания, когда минералокортикоидный дефицит может либо преобладать в клинической картине, либо быть пока еще единственным признаком заболевания. Таким образом, повышенный уровень ренина (или активности ренина) в комбинации с неадекватно нормальным или низким серологическим уровнем альдостерона является подозрительным относительно 1-НН [10]. Остается много вопросов касательно лабораторных методов исследования этих показателей, но в настоящее время диагностика должна основываться на референсных диапазонах конкретной лаборатории. В некоторых случаях, например при семейном ГК-дефиците или у больных с более «мягкими» мутациями при ВДКН, на фоне 1-НН минералокортикоидный дефицит не наблюдается.

2.5. У всех пациентов с 1-НН необходимо определить этиологию заболевания; см. рисунок и табл. 2 (не классифицировано).

После подтверждения 1-НН на лабораторном этапе важно идентифицировать причину заболевания. Аутоиммунный адреналит является наиболее распространенной причиной у взрослой категории пациентов, и скрининг на антитела к СYP21A2 и другие аутоиммунные заболевания очень важен, принимая во внимание, что лабораторные анализы на антитела не являются стандартизированными и значительно различаются в зависимости от метода исследования. Аутоантитела к СYP21A2 могут циркулировать за несколько лет до манифестации 1-НН. Определено, что приблизительно у 30% здоровых пациентов, позитивных на наличие антител к СYP21A2, в течение 5 лет манифестировала 1-НН [18].

Детей с аутоиммунной 1-НН на фоне аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПГС) 1-го типа необходимо обследовать на предмет наличия гипопаратиреоза и кожно-слизистого кандидоза, а также исследовать антитела к интерферону ω и α , которые имеют высокую диагностическую чувствительность и специфичность [19]. У молодых мужчин и мужчин с отрицательными аутоантителами должны быть исследованы ДЦЖК для исключения АЛД [20]. НН может быть единственным признаком АЛД, которая наиболее часто встречается у мальчиков от 2 до 10 лет. При отрицательных анализах на аутоантитела к СYP21A2 необходимо проведение КТ надпочечников для идентификации инфекционных заболеваний (например, туберкулеза) или опухолей. Однако КТ в случае инфильтративного процесса в надпочечниках, в том числе и при туберкулезе, может быть бесполезна. При двустороннем

поражении надпочечников в некоторых случаях может быть рассмотрена генетическая причина заболеваний, при которых происходит хроническая стимуляция надпочечников АКГГ. При некоторых состояниях могут потребоваться дополнительные диагностические мероприятия – серологический или микробиологический анализ. Неаутоиммунные случаи 1-НН наиболее часто выявляются у детей и пожилых пациентов. ВДКН вследствие дефицита 21-ОН – наиболее распространенная причина НН в грудном возрасте [14].

3. Лечение 1-НН у взрослых

Заместительная терапия ГК

- 3.1. Всем пациентам с 1-НН показана терапия ГК (A1).
- 3.2. Для лечения 1-НН предпочтителен гидрокортизон (15–25 мг/сут) или кортизона ацетат (20–35 мг/сут) перорально в 2 или 3 приема в сутки: самая высокая доза должна назначаться утром после пробуждения, следующая днем (около 14 ч) при 2-кратном режиме либо в полдень и днем (около 16 ч) при 3-кратном. В отдельных случаях возможно увеличение частоты приема и дозы препарата (B3).
- 3.3. Как альтернатива гидрокортизону, особенно для некомплаентных пациентов, возможно назначение преднизолона (3–5 мг/сут), перорально однократно или дважды в день (B4).
- 3.4. Использование дексаметазона для лечения 1-НН нежелательно в связи с высоким риском передозировки (B3).
- 3.5. Контроль адекватности заместительной терапии проводится по следующим клиническим признакам: изменение массы тела и артериального давления (АД), наличие/отсутствие слабости и симптомы гиперкортицизма (B2).
- 3.6. Гормональное обследование в динамике нецелесообразно (B2).

ГК секретируются в пульсирующем и циркадном ритме, с самым высоким пиком утром и самым низким около полуночи. У взрослых секреция кортизола зависит от возраста и состава тела и в среднем составляет 5–8 мг/м² в сутки [10], что эквивалентно 15–25 мг/сут гидрокортизона или 20–35 мг/сут кортизона ацетата для пероральных форм (с тенденцией к более низкому порогу).

Гидрокортизон и преднизолон – активные ГК, тогда как для активации кортизона ацетата и преднизона требуется 11-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (фермент печени). Поэтому заместительная терапия неактивными ГК может приводить к значительной фармакокинетической вариативности у пациентов, но это подробно еще не изучалось.

Из-за короткого плазменного периода полураспада гидрокортизона (приблизительно 90 мин) для необходимых физиологических условий рекомендуется многократный прием препарата. Первую и самую большую дозу необходимо принимать после пробуждения, следующую – в обед и, в случае 3-кратного режима, третью, последнюю и наименьшую, – не позднее чем за 4–6 ч до сна. Такой режим более приближен к циркадному ритму, а более низкая последняя доза поможет избежать нарушений сна и чувствительности к инсулину [10].

Все исследования по сравнению режимов дозирования достаточно небольшие, поэтому трудно определить наиболее адекватный. Принимая во внимание нормальный колеблющийся диапазон кортизола в течение суток, Peasey и соавт. и Howlett и соавт., независимо друг от друга, рекомендовали гидрокортизон 10 мг после пробуждения, 5 мг – около полудня и 5 мг – ранним вечером [10]. Некоторым пациентам требуется большая доза ГК, к чему нужно подходить с осторожностью. В исследовании, где однократная

утренняя доза гидрокортизона у пациентов с НН рассчитывалась на площадь поверхности тела (5,5 мг/м²) или его массу (0,12 мг/кг), уровни кортизола более чем 6 ч находились в пределах нормы, практически как у здоровой группы контроля, в отличие от фиксированной утренней дозы 10 мг. Следовательно, титрование дозы на массу или площадь поверхности тела более физиологично, чем фиксированный режим. Laureti и соавт. и Barbetta и соавт. определили, что 3-кратное назначение кортизона ацетата больше снижало уровни АКГГ, а суточные колебания кортизола больше соответствовали эндогенному ритму по сравнению с 2-кратным режимом [10]. В одном двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании оценивали 2- и 4-кратный режимы приема гидрокортизона [21] и пришли к заключению, что фармакокинетика кортизола была более физиологична при 4-кратном режиме, который, как оказалось, лучше воспринимали пациенты. Alonso и соавт., напротив, определили, что показатели HRQoL были либо сходны, либо по некоторым параметрам хуже при 3-кратном по сравнению с 2-кратным режимом приема гидрокортизона. Таким образом, основываясь на преобладающих результатах исследований и клиническом опыте, мы можем утверждать, что 3- и 4-кратные режимы дозирования более физиологичны и предпочтительны для заместительной терапии 1-НН. Доза, рассчитанная на массу тела, с высокой долей вероятности будет удерживать уровень кортизола в пределах референсного диапазона. Однако исследований, подтверждающих эту рекомендацию, недостаточно, а менее частое дозирование может ассоциироваться с лучшей комплаентностью пациентов [22].

Серьезные фармакокинетические сравнительные исследования при НН проводились только для гидрокортизона и кортизона ацетата. Фармакокинетическая кривая кортизона ацетата менее крутая и с более поздним началом, чем у гидрокортизона [10], что может быть более предпочтительным, учитывая короткий период полураспада гидрокортизона.

В тех случаях, когда у пациента нет улучшения с точки зрения качества жизни и работоспособности или ему тяжело придерживаться многократного режима дозирования, можно предложить 1–2-кратный прием преднизолона в дозе 3–5 мг в день. Ретроспективные исследования больных, принимавших более высокие дозы ГК, включая преднизолон или дексаметазон, имели неблагоприятный прогноз относительно метаболических нарушений, таких как увеличение массы тела, дислипидемия и сахарный диабет. Наиболее часто проявляются побочные кушингоидные эффекты на фоне приема дексаметазона, назначение которого следует избегать [10]. К сожалению, проспективные исследования, сравнивающие безопасность и эффективность преднизолона и гидрокортизона в течение длительного времени, еще не проводились. Как альтернатива недавно появился препарат с двойным высвобождением гидрокортизона, который может назначаться однократно. Несмотря на то что имеются доказательства небольшого снижения АД и гликированного гемоглобина при приеме гидрокортизона двойного высвобождения [23], такие результаты, возможно, не всегда будут воспроизводимы у больных с 1-НН. В настоящее время на этапе клинических исследований имеются и другие препараты медленного высвобождения. Для того чтобы полностью оценить их возможные преимущества, потребуются дополнительные, предпочтительно двойные слепые исследования в сравнении с гидрокортизоном и кортизоном ацетатом.

Контроль адекватности заместительной ГК-терапии основывается прежде всего на клинических симптомах и признаках. Симптомами передозировки препаратов являются увеличение массы тела, бессонница и отеки. Недостаточность характеризуется тошнотой, снижением аппе-

тита и массы тела, сонливостью и гиперпигментацией. Для того чтобы определить время, дозу и частоту приема препаратов, необходимо подробно расспросить пациента о его обычном рационе труда и отдыха, наличии слабости, снижении концентрации внимания, дневной сонливости и прочих изменениях состояния в течение дня. Исследование кортизола в анализах крови на фоне лечения может применяться только в случаях, когда подозревается синдром мальабсорбции, чтобы адекватно подобрать дозу.

Измерение АКТГ плазмы для контроля за терапией не рекомендуется, так как уровень АКТГ может повышаться и при адекватном лечении.

Заместительная терапия минералокортикоидами

3.7. Всем пациентам с подтвержденным дефицитом альдостерона показана минералокортикоидная терапия – флудрокортизон (стартовая доза 50–100 мкг), потребление соли не ограничивается (A1).

3.8. Адекватность заместительной минералокортикоидной терапии оценивается по клиническим признакам (тяга к соленому, ортостатическая гипотензия, отеки, артериальная гипертензия – АГ) и электролитам крови (A2).

3.9. АГ на фоне терапии может свидетельствовать о передозировке, в этом случае необходимо уменьшить дозу флудрокортизона. Если АД остается повышенным, необходимо назначить гипотензивную терапию, а лечение флудрокортизоном продолжить (B4).

Минералокортикоиды жизненно необходимы для того, чтобы поддерживать водно-электролитный баланс и, соответственно, контролировать АД. Синтетический минералокортикоид флудрокортизон используют в заместительной терапии, но его применение при 1-НН не было изучено в достаточной мере. Флудрокортизон обычно назначается однократно утром, так как уровень эндогенного альдостерона в норме является самым высоким в это время, по аналогии с циркадным ритмом кортизола. Доза флудрокортизона зависит от потребления/потери жидкости и электролитов. Суточная доза для взрослых и подростков с 1-НН обычно составляет 0,05–0,2 мг. У детей чувствительность к минералокортикоидам ниже, поэтому требуются более высокие дозы флудрокортизона по сравнению с дозами для взрослых [24]. Пациентам нужно рекомендовать не ограничивать потребление соли. При чрезмерном потоотделении, например в условиях жаркого климата, может потребоваться временное увеличение на 50–100% дозы препарата или количества соленых продуктов. На фоне терапии преднизолоном может потребоваться доза флудрокортизона больше, чем при лечении гидрокортизоном и тем более дексаметазоном, который не обладает минералокортикоидной активностью.

Компенсация минералокортикоидной недостаточности оценивается клинически. Пациентов необходимо расспрашивать о наличии тяги к соленому и предобморочных состояний, измерять АД в положении сидя и стоя, осматривать на наличие периферических отеков (имеет низкую чувствительность). Общее хорошее самочувствие, нормальный уровень электролитов и АД, отсутствие ортостатической гипотензии – признаки адекватной компенсации минералокортикоидной недостаточности. Кроме того, плазменная активность ренина в верхнем референсном диапазоне также является полезным маркером компенсации [10]. Необходимо учитывать, что лакрица и грейфрутовый сок усиливают минералокортикоидный эффект гидрокортизона и должны исключаться из употребления [25]. Фенитоин усиливает метаболизм флудрокортизона, в связи с чем дозу препарата приходится увеличивать [10].

1-НН может сочетаться с эссенциальной АГ [26]. У пациента с 1-НН и АГ необходимо оценивать адекватность и

минералокортикоидной, и ГК-терапии, так как передозировка любого из препаратов может повышать АД. Если после коррекции заместительной терапии и при отсутствии отеков АД не нормализуется, необходимо назначать гипотензивные препараты, преимущественно купирующие вазоконстрикторный эффект ангиотензина II: блокаторы рецептора ангиотензина II или блокаторы ангиотензинпревращающего фермента [27]. Препаратами 2-го ряда являются дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Мочегонные препараты назначаются в исключительных случаях, а блокаторы минералокортикоидных рецепторов противопоказаны пациентам с 1-НН.

Лечение во время беременности

3.10. Беременные с 1-НН должны наблюдаться у эндокринолога не реже чем 1 раз в триместр для исключения клинических симптомов неадекватной терапии; например, изменения массы тела, наличия усталости, ортостатической гипотензии и гипергликемии (не классифицировано).

3.11. Беременным с 1-НН необходимо повышение дозы гидрокортизона, особенно в III триместре (не классифицировано).

3.12. В случае беременности предпочтительно назначение гидрокортизона (B3), дексаметазон противопоказан (A3).

3.13. При родах показано назначение стрессовой дозы гидрокортизона, как при хирургических вмешательствах (A3).

Во время нормальной беременности уровень кортизола постепенно увеличивается (в 2–3 раза) начиная с I триместра вследствие повышения уровня КСГ [10, 13]. С 22-й недели беременности также начинает значительно увеличиваться уровень свободного кортизола [10]. Уровень кортизола возвращается к исходному сразу после родов [13]. Вследствие некорректной заместительной терапии во время беременности возможно развитие АК [27]. В настоящее время мало доказательной базы оптимизирования заместительной терапии 1-НН у беременных, однако большинство специалистов рекомендуют увеличение дозы гидрокортизона на 20–40% с 24-й недели в соответствии с физиологическими изменениями. При беременности могут использоваться гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизолон и преднизон. Дексаметазон при этом противопоказан, так как не инактивируется плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой 2-го типа и может поступать через плаценту к плоду.

НН, впервые выявленная во время беременности, является трудно диагностируемой, так как неспецифические симптомы, такие как усталость, тошнота и рвота, часто не отличаются от сопутствующих обычной беременности. Тест с 1-24-АКТГ для диагностики 1-НН при беременности является предпочтительным. При исследовании небольшой когорты здоровых беременных пиковая концентрация кортизола во II и III триместрах после введения 1-24-АКТГ была значительно выше, чем у небеременных (37 мкг/дл; в среднем 1000 нмоль/л), а в послеродовом периоде возвращалась на уровень здоровых небеременных (26 мкг/дл; медиана 700 нмоль/л) [10]. Таким образом, для беременных было предложено использовать более высокий диагностический уровень кортизола при проведении пробы: 700 нмоль/л (25 мкг/дл), 800 нмоль/л (29 мкг/дл) и 900 нмоль/л (32 мкг/дл) в I, II и III триместрах соответственно [13].

Еще труднее оценить во время беременности потребность в минералокортикоидах, также из-за симптомов, схожих с физиологической беременностью, таких как отеки или постуральная гипотензия. Можно исследовать натрий и калий в крови или моче, но плазменный ренин, который физиологически увеличивается во время бере-

Таблица 3. Коррекция заместительной терапии при 1-НН ([29], с изменениями)	
Условие	Действие
Лихорадка	Увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза при 38°C, в 3 раза – при 39°C до нормализации (обычно 2–3 дня); повышенное употребление электролитсодержащих жидкостей
Гастроэнтерит или травма (прием оральных форм невозможен)	Гидрокортизон внутримышечно 100 мг/сут (например, 50 мг утром, 25 мг днем и 25 мг вечером)
Хирургическое лечение (несложное; малоинвазивные процедуры)	Гидрокортизон внутримышечно 50–75 мг/сут обычно 1–2 дня (например, 25 мг до вмешательства и 25 мг после)
Большое хирургическое вмешательство под общим наркозом, травма, роды или болезнь, которая требует интенсивной терапии	Гидрокортизон 100 мг внутривенно болюсно, далее непрерывное введение 200 мг/сут (или 50 мг каждые 6 ч внутривенно или внутримышечно); непрерывное введение жидкостей (5% декстроза и 0,2 или 0,45% NaCl)
АК	Гидрокортизон 100 мг внутривенно болюсно, далее непрерывное введение 200 мг/сут; на следующий день 100 мг/сут Введение изотонического солевого раствора 1000 мл в течение 1-го часа или 5% глюкозы в изотоническом солевом растворе, далее непрерывное внутривенное введение изотонического солевого раствора при необходимости Контроль гемодинамики
Примечание. Публикуется с разрешения © Endocrine Society.	

менности, нельзя использовать для контроля. Известно, что альдостерон во время нормальной беременности увеличивается, так как увеличивается и уровень прогестерона, который имеет некоторый антиминералокортикоидный эффект. Следовательно, во время беременности пациентам с 1-НН может потребоваться увеличение дозы минералокортикоидов [10]. Однако на практике необходимость в этом бывает редко, так как увеличение дозы гидрокортизона перекрывает дополнительную потребность в минералокортикоидах.

Введение стрессовой дозы гидрокортизона должно быть выполнено в начале активных родов (расширение шейки матки на 4 см и/или схватки каждые 5 мин в течение 1 ч): внутривенно болюсно вводят 100 мг гидрокортизона и далее непрерывно 200 мг в течение 24 ч [13, 28]. После родов доза гидрокортизона постепенно снижается до получаемой вне беременности.

4. Лечение и профилактика АК

4.1. При подозрении на АК незамедлительно парентерально вводится 100 мг гидрокортизона, проводится гидратация, далее в 1-е сутки должно быть введено еще 200 мг препарата (непрерывно через систему или разделенные на инъекцию каждые 6 ч); табл. 3 (A2).

4.2. Терапию АК предпочтительно проводить гидрокортизоном. В качестве альтернативы возможно назначение преднизолона и, в исключительных случаях, дексаметазона (B3).

Пациенты с 1-НН подвержены риску опасного для жизни состояния – острого гипокортицизма (надпочечниковый криз, или АК), когда уровень кортизола не соответствует увеличенной потребности в нем. Главные клинические проявления АК – это гипотензия и обезвоживание. Дефицит глюко- и минералокортикоидов ведет к выведению мочой натрия и, соответственно, к гипонатриемии и гиперкалиемии, повышается мочевины и снижается уровень сахара (гипогликемия является наиболее распространенным симптомом у детей, у взрослых встречается редко).

Недостаточное увеличение дозы ГК при кризе потенциально опасно для жизни. Однако в настоящее время не проведены систематические исследования, определяющие адекватную дозу при АК, поэтому рекомендуемое лечение в значительной степени подбирается эмпирически.

Профилактика надпочечникового криза у больных с ранее установленным диагнозом 1-НН основана на обучении пациента увеличению дозы ГК в стрессовых ситуациях при повышенной потребности в кортизоле [29].

В ретроспективном анализе 444 больных с НН частота надпочечниковых кризов составляла в среднем 6,6 случая на 100 пациенто-лет. Наиболее частыми причинами кризов являются инфекции желудочно-кишечного тракта – 32,6% и другие – 24,3%. В исследовании более 1 тыс. пациентов с 1-НН определено, что у 8% из них ежегодно диагностировали криз, при этом желудочно-кишечные и острые респираторные вирусные инфекции были самыми распространенными пусковыми факторами [10]. В первом проспективном исследовании, включающем 768 пациенто-лет, получены данные о 8,3 криза на 100 пациенто-лет [30]. Основываясь на этих данных, можно предположить, что приблизительно каждый 12-й пациент перенесет опасный для жизни криз в наступающем году. Также определено, что частота смертельного криза может составлять приблизительно 0,5 случая на 100 пациенто-лет [10].

В перекрестном исследовании, основанном на анкетном опросе 122 пациентов с 1-НН и классической ВДКН (включая детей), зафиксировали 5,8 надпочечникового криза на 100 пациенто-лет [31]. Установили, что у детей наиболее частой причиной кризов были респираторные инфекции, а у взрослых – желудочно-кишечные. Среднее время от проявления первых симптомов до явного надпочечникового криза – 1 день [10].

Сопутствующая терапия, которая влияет на концентрацию кортизола, также может вызвать криз. Поэтому в таких случаях должен рассматриваться вопрос о коррекции дозы ГК. Иницирование заместительной терапии левотироксином может вызвать АК вследствие ускорения метаболизма кортизола [10]. Увеличивают клиренс кортизола медикаменты, активирующие фермент CYP3A4: карбамазепин, митотан, экстракт зверобоя [32].

Назначение дексаметазона как ГК-компонента заместительной терапии без минералокортикоида также может вызвать АК, так как дексаметазон не имеет минералокортикоидной активности. Известно, что 40 мг гидрокортизона эквивалентно 100 мкг флудрокортизона [10], поэтому считается, что доза гидрокортизона более 40 мг полностью перекрывает потребность в минералокортикоидах.

Показано, что у пациентов с 1-НН (ВДКН) при физической нагрузке высокой интенсивности до 20 мин не требуется дополнительного приема гидрокортизона [10], но при более длительной нагрузке дополнительно к терапии рекомендовано 5–10 мг препарата [33]. Однако в настоящее время нет существенных доказательств для введения такой рекомендации.

Предложенный объем ГК-терапии в лечении АК имеет безусловно более высокую ценность, чем потенциальные побочные эффекты кратковременной передозировки.

4.3. Для профилактики АК необходима адекватная коррекция дозы ГК в зависимости от тяжести интеркуррентного заболевания и степени стресса (ВЗ).

Многочисленными исследованиями доказано увеличение (в разной степени) уровня эндогенного кортизола во время анестезии, хирургических вмешательств, травм и критических состояний. В настоящее время еще не проведены рандомизированные исследования, которые могли бы определить дозу ГК в условиях повышенной потребности в них. Доза обычно рассчитывается в зависимости от тяжести и продолжительности стрессорного фактора. Считается, что в физиологических условиях надпочечники секретируют 75–100 мг кортизола в сутки в ответ на сложное хирургическое вмешательство и 50 мг/сут – в случае незначительных инвазивных процедур. Таким образом, доза ГК при хирургических вмешательствах должна быть не меньше, чем секреция здоровых надпочечников во время операции, а также должна быть такой, чтобы перекрыть внезапные дополнительные потребности при осложнениях. Кроме того, нет доказательств, что такие дозы ведут к негативным последствиям (осложнениям), и в то же время нет исследований, указывающих на то, что низкие дозы более безопасны. В одной обзорной работе было показано, что секреция кортизола в первые 24 ч после операции редко превышала 200 мг, а уровень секреции коррелировал с продолжительностью и сложностью вмешательства. Больным с 2-НН при хирургических вмешательствах рекомендуются более низкие суточные дозы гидрокортизона (25–75 мг). При улучшении состояния пациента дозу препарата постепенно снижают до исходной, но не более чем на 30% ежедневно [10].

Доказано, что метаболизм кортизола замедляется во время критических состояний [34]. В исследовании 158 больных отделения интенсивной терапии и 64 – из группы контроля определено, что уровни общего и свободного кортизола были выше у пациентов отделения интенсивной терапии, чем у субъектов из группы контроля, вследствие сокращения клиренса кортизола более чем на 50% и снижения инактивации кортизола до кортизона. Причины замедления метаболизма кортизола во время критического состояния у больных с 1-НН в настоящее время еще не изучались.

При лихорадке суточную дозу перорального ГК увеличивают в 2 или 3 раза до нормализации состояния, обычно в течение 2 или 3 дней (см. табл. 3). Если пациент не способен принимать пероральный препарат из-за рвоты или травмы, показано парентеральное введение (внутривенно, внутримышечно или подкожно) гидрокортизона 100 мг/сут. Минералокортикоидная терапия не требуется, если суточная доза гидрокортизона превышает 40–50 мг.

В одноцентровом открытом рандомизированном перекрестном исследовании с участием 12 пациентов с 1-НН показано, что и при подкожном, и при внутримышечном введении гидрокортизона были схожие результаты фармакокинетики. Однако при подкожном введении требуется две инъекции, а не одна, как при внутримышечном, а для достижения уровня кортизола 1000 нмоль/л (36 мкг/дл) потребовалось больше времени (22 и 11 мин соответственно) [35, 36].

Также в экстренных случаях при условии отсутствия диареи самостоятельно пациентом могут успешно использоваться ректальные суппозитории или клизмы с преднизолоном (20–30 мг препарата на 100 мл кипяченой воды чуть выше комнатной температуры). К сожалению, в настоящее время эти формы препаратов для лечения 1-НН еще недостаточно изучены, а суппозитории недоступны в Российской Федерации.

4.4. Необходимо обучение пациентов распознаванию признаков неадекватной заместительной терапии, самостоятельной коррекции лечения в стрессовых

ситуациях и при интеркуррентных заболеваниях, самостоятельному парентеральному введению ГК (не классифицировано).

4.5. Все пациенты должны иметь идентификационную карточку (медицинский браслет или кулон) с указанием заболевания и необходимости введения ГК (не классифицировано).

4.6. Все пациенты должны иметь ГК в инъекционной форме для использования в urgentных ситуациях (не классифицировано).

Не все, но большинство исследований подтверждает, что в целом у пациентов с 1-НН летальность выше общей популяционной [10]. Во всех этих исследованиях основной причиной смерти больных был АК. Таким образом, крайне необходимо обучение пациента профилактике криза и экстренному введению ГК [37]. Показано, что значительная часть пациентов (46%) не была достаточно обучена введению стероидов в стрессовой ситуации [10]. Поэтому необходимо неоднократное обучение пациентов в ходе каждого амбулаторного посещения врача.

По результатам большой обзорной работы определено, что приблизительно 1/3 всех urgentных состояний у больных с 1-НН возникала вне дома. Только 12% пациентов с АК самостоятельно вводили себе ГК, а 2/3 больных дожидались лечения медперсоналом. В другом исследовании (в Великобритании) из 26 пациентов с 1-НН только 2 умели самостоятельно внутримышечно ввести раствор гидрокортизона, а 10 утверждали, что никогда не обучались введению инъекций. Еще в одной работе (США) приводились данные о том, что из 60 матерей детей с ВДКН только 70% получили в письменном виде рекомендации относительно лечения в urgentных/стрессовых ситуациях, а 1/2 пришлось заново пройти обучение. При опросе 254 пациентов с 1-НН из Германии только 63% считали себя хорошо информированными о действиях в urgentных/стрессовых ситуациях [10].

Нередко встречаются врачи, которые не знают о необходимости незамедлительного лечения АК. Поэтому пациентам желательно всегда иметь при себе памятку с простыми инструкциями по лечению АК [38]. Также больному всегда необходимо иметь медицинский браслет или кулон (с минимальной информацией о заболевании и лечении) и ГК для парентерального введения [28].

5. Наблюдение

5.1. Всем больным с 1-НН должно проводиться обследование не реже 1 раза в год для оценки адекватности заместительной терапии (не классифицировано).

5.2. Пациенты с аутоиммунным генезом заболевания должны ежегодно обследоваться на предмет наличия другой аутоиммунной патологии: заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, гипопаратиреоз, целиакия, аутоиммунный гастрит и дефицит витамина В₁₂ (ВЗ).

5.3. Для исключения моногенных заболеваний необходимо рассмотрение вопроса о генетическом обследовании (не классифицировано).

Цель лечения и наблюдения состоит в том, чтобы у пациентов было удовлетворительное общее самочувствие, они могли вести свою обычную профессиональную деятельность и максимально приближенный к обычному образ жизни. Регулярные осмотры позволяют провести оценку физического состояния, особенно относительно передозировки или недостаточности заместительной терапии, и качества жизни. Любой эпизод острой НН должен быть тщательно обсужден.

Контроль заместительной терапии, главным образом, проводится по клиническим симптомам. На фоне адекватной терапии у пациента отсутствует гиперпигментация, должны быть нормальные показатели АД и устойчивая

масса тела. Наличие ортостатической гипотензии указывает на недостаточную минералокортикоидную терапию или ограниченное потребление соли.

Рутинное лабораторное обследование должно включать исследование электролитов крови (натрий и калий). Измерение уровня кортизола может быть полезным только в случае подозрения на нарушение его метаболизма, например, при приеме лекарственных средств, которые влияют на период полураспада. Плазменная активность ренина или прямой ренин исследуется для мониторинга минералокортикоидной недостаточности, уровень которых должен стремиться к верхнему референсному диапазону или немного выше.

Повышенный риск других аутоиммунных нарушений диктует необходимость тщательного наблюдения в этом направлении, особенно выявления аутоиммунного заболевания щитовидной железы, которое отмечено у 1/2 женщин и 25% мужчин с 1-НН. Диабет типа 1 выявляется у 10–15% пациентов (наиболее часто у скандинавов). Поэтому ежегодно необходимо сдавать кровь на тиреотропный гормон, свободный тироксин и гликированный гемоглобин [10].

Женщинам нужно сообщить о риске (8%) преждевременной овариальной недостаточности [10]. Betterle и соавт. показали, что преждевременная овариальная недостаточность была диагностирована у 20,2% из 258 женщин с 1-НН, 20 (40,8%) из 49 с АПГС-1, 6 (33,3%) из 18 с АПГС-4, 26 (16%) из 163 с АПГС-2, но ни у одной из 28 с изолированной 1-НН. Несмотря на то что СYP11A1 экспрессируется во всех стероидогенных тканях, доказано, что наличие аутоантител к данному белку коррелирует с наличием гипогонадизма. Однако прогнозирующая ценность СYP11A1 сомнительна. Так, используя менее чувствительный иммуноферментный анализ, G.Reato и соавт. [39] определили, что только у 3 из 13 серопозитивных пациентов за 8 лет наблюдения был диагностирован гипогонадизм. В отличие от пациентов с неаутоиммунным гипогонадизмом у больных с 1-НН фолликулярная функция сохраняется в течение нескольких лет после установления диагноза [40]. Это дает возможность криоконсервации овариальной ткани для экстракорпорального оплодотворения.

Также пациентам с 1-НН ежегодно необходимо выполнять расширенный анализ крови. Вследствие аутоиммунного гастрита часто выявляется дефицит витамина В₁₂, поэтому дополнительно проводится ежегодный мониторинг уровня В₁₂ в анализе крови. При подозрении/выявлении дефицита витамина В₁₂ также желательно исследование холотранскобаламина, гомоцистеина, метилмалоновой кислоты, аутоантител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла [10].

Поскольку распространены целиакии при 1-НН составляет приблизительно 5%, необходимо исследовать антитела к тканевой трансглутаминазе-2 и уровень общего иммуноглобулина А, даже если симптомы отсутствуют [10].

Часто выявляются витилиго и алопеция, которые рассматриваются как маркеры аутоиммунной патологии.

Несколько форм 1-НН являются семейными. Так, определено, что у 10% норвежских пациентов 1-НН генетически детерминирована. Известно, что 1-НН в сочетании с адренолейкодистрофией наследуется Х-сцепленно, тогда как ВДКН и АПГС-1 аутосомно-рецессивно [41].

Перспективы

Диагностика и лечение 1-НН все еще требуют более оптимальных подходов.

У женщин надпочечник является единственным источником секреции андрогенов (ДГЭА и андростендиона). Следовательно, надпочечниковая недостаточность проявляется также и дефицитом андрогенов. ДГЭА-С про-

изводится из ДГЭА добавлением сульфатной группы при участии фермента сульфотрансферазы. Физиологическая концентрация ДГЭА-С в сыворотке достигает максимума в возрасте 20 и 30 лет с постепенным снижением независимо от наступления менопаузы. ДГЭА активируется до полового стероида (ДГЭА-С) в периферических тканях и гонадах. ДГЭА также активируется в головном мозге, где его метаболит уже причисляется к нейростероидам, так как влияет на рецепторы γ -аминомасляной кислоты и оказывает антидепрессивное действие. В настоящее время на территории РФ препарат ДГЭА не зарегистрирован, однако успешно применяется в других странах. Ежедневный однократный пероральный прием ДГЭА при 1-НН восстанавливает уровень андрогена и его предшественника до нормальных значений. Исследования показали, что терапия ДГЭА при 1-НН может улучшать качество жизни и настроение, снижать уровень депрессии и тревожности. Систематический обзор и метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не показали существенной клинической выгоды такой терапии для всех женщин с 1-НН, но имеется достаточно много научных работ, которые зарегистрировали положительные эффекты на либидо и восстановление пубархе у девушек на фоне терапии ДГЭА при 1-НН [10, 42]. Однако долгосрочных исследований результатов постоянного приема ДГЭА у женщин с 1-НН в настоящее время недостаточно.

Прием ДГЭА в дозе 25–50 мг однократно перорально утром рассматривается только для женщин репродуктивного возраста с 1-НН и снижением/отсутствием либидо, депрессией, тревожностью, выраженной слабостью, несмотря на оптимизированную ГК- и минералокортикоидную терапию. Если пациентка не сообщает о стойком благоприятном воздействии терапии ДГЭА в течение 6 мес, препарат рекомендуют отменить. В дополнение к контролю за клинической эффективностью и потенциальными побочными эффектами адекватности терапии проверяется исследованием утреннего образца крови на ДГЭА-С до приема препарата. Целью терапии является достижение среднего уровня референсного диапазона для репродуктивного периода.

Существует много нерешенных вопросов относительно определения функции надпочечников. В частности, нет согласия в определении надпочечниковой дисфункции во время критических состояний и в необходимости мониторинга ГК во время присоединения интеркуррентных заболеваний и приеме различных лекарственных средств.

Клиницисты нуждаются в более надежном биохимическом маркере НН. В настоящее время перспективными являются два направления. Первое – это кортизол слюны, но пока имеются некоторые ограничения с точки зрения накопления данных перспективных исследований [10]. Второе направление касается массового внедрения специфического диагностического тестирования: жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS), что должно обеспечить лучшую стандартизацию в измерении кортизола. Такие методы относительно свободны от аналитических вмешательств, связанных с перекрестной реактивностью, свойственной иммунологическим анализам. Другим большим преимуществом LC-MS/MS над иммунологическим анализом является возможность определять в одном анализе множество стероидов (15 или более), таким образом существенно расширяя возможности идентификации различных форм и причин НН [43].

Имеются более сложные вопросы относительно лечения 1-НН. Доказано ухудшение регуляции секреции катехоламинов и нейропептидов, что приводит к сердечно-сосудистым нарушениям, эпизодам гипогликемии и снижению физической активности у больных с 1-НН и ВДКН [10].

Несмотря на оптимальную заместительную терапию, значительное число пациентов продолжают предъявлять

объективные и субъективные жалобы: на симптомы передозировки и декомпенсации, снижение работоспособности и физической активности, особенно у женщин, ухудшение общего состояния здоровья, метаболические и сердечно-сосудистые осложнения, включая АГ. Новые препараты с модифицированным высвобождением гидрокортизона в некоторой степени имитируют циркадный ритм секреции эндогенного кортизола [10, 44]. Препараты с двойным и медленным высвобождением максимально приблизились к этому [23], но не имитируют физиологическую пульсирующую секрецию кортизола.

Непрерывное подкожное введение кортизола посредством инсулиновых помп лучше обеспечивает пульсирующий и циркадный ритм [10, 45]. В открытом перекрестном исследовании такое введение гидрокортизона ассоциировалось с улучшением HRQoL [45]. Однако в другом двойном слепом исследовании никакой реакции на HRQoL отмечено не было [46]. Лечение помпой более трудоемко, чем традиционное, и может быть предложено только пациентам, которые не отвечают на традиционное лечение. Поскольку при таком введении гидрокортизона почти полностью имитируется ритм эндогенного кортизола, в качестве биохимического маркера оптимального дозирования может использоваться исследование уровня АКГТГ [45]. Для увеличения доказательной базы эффективности и безопасности разных схем заместительной терапии 1-НН необходимы большие рандомизированные клинические исследования [47].

В начале заболевания большинство пациентов с 1-НН еще сохраняют в различном объеме эндогенную секрецию кортизола. Продemonстрировано, что для таких пациентов лечение ритуксимабом [10] и тетракозактидом [48] может восстановить на определенное время эндогенное производство кортизола.

Также перспективным является исследование регенеративного потенциала стволовых аденокортикальных клеток в сочетании с иммуномодуляторами. Рассматривается вариант генотерапии при моногенной наследственной форме 1-НН. В литературе описан один случай успешной надпочечниковой трансплантации, и огромный потенциал имеет клеточная терапия с технологией инкапсуляции [10].

Литература/References

- Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 167–79.
- Meyer G, Hackemann A, Penna-Martinez M, Badenhop K. What affects the quality of life in autoimmune Addison's disease? *Horm Metab Res* 2013; 45: 92–5.
- Chakera AJ, Vaidya B. Addison disease in adults: diagnosis and management. *Am J Med* 2010; 123: 409–13.
- Meyer G, Neumann K, Badenhop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008–2012. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 367–73.
- Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2328–39.
- Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (4): 8–19. / Melnichenko G.A. et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (4): 8–19. [in Russian]
- Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4245–53.
- Lee MK, Vasikaran S, Doery JC et al. Cortisol: ACTH ratio to test for primary hypoadrenalism: a pilot study. *Postgrad Med J* 2013; 89: 617–20.
- Cho HY, Kim JH, Kim SW et al. Different cut-off values of the insulin tolerance test, the high-dose short Synacthen test (250 mg) and the low-dose short Synacthen test (1 mg) in assessing central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 77–84.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2): 364–89.
- Gundguthi A, Garg MK, Dutta MK, Pakhetra R. Intramuscular ACTH stimulation test for assessment of adrenal function. *J Assoc Physicians India* 2013; 61: 320–4.
- Gagliardi L, Ho JT, Torpy DJ. Corticosteroid-binding globulin: the clinical significance of altered levels and heritable mutations. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 24–34.
- Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 497–502.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133–60.
- El-Farhan N, Pickett A, Ducrocq D et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 673–80.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2015. / Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.V. *Endokrinologiya*. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Litterra, 2015. [in Russian]
- Baker PR, Baschal EE, Fain PR et al. Haplotype analysis discriminates genetic risk for DR3-associated endocrine autoimmunity and helps define extreme risk for Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E263–E270.
- Coco G, Dal Pra C, Presotto F et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1637–45.
- Meager A, Visvalingam K, Peterson P et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med* 2006; 3: e289.
- Horn MA, Erichsen MM, Wolff AS et al. Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 316–20.
- Ekman B, Bachrach-Lindström M, Lindström T et al. 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)* 2012; 77: 18–25.
- Forss M, Batcheller G, Skrtic S, Johannsson G. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency – a worldwide patient survey. *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 8.
- Johannsson G, Nilsson AG, Berghthorsdottir R et al. 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* 2012; 97: 473–81.
- Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011; 32: 81–151.
- Methlie P, Husebye EE, Hustad S et al. Grapefruit juice and licorice increase cortisol availability in patients with Addison's disease. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 761–9.
- Ross IL, Berghthorsdottir R, Levitt N et al. Cardiovascular risk factors in patients with Addison's disease: a comparative study of South African and Swedish patients. *PLoS One* 2014; 9: e90768.
- Inder WJ, Meyer C, Hunt PJ. Management of hypertension and heart failure in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 789–92.
- Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 216–26.
- Allolio B. Extensive expertise in endocrinology: adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R115–R124.
- Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 407–16.
- Reisch N, Willige M, Kohn D et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 35–42.
- Chortis V, Taylor AE, Schneider P et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 α -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 161–71.
- Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 21–5.
- Boonen E, Vervenne H, Meersseman P et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med* 2013; 368: 1477–88.
- Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 147–54.
- Hahner S, Hemmelmann N, Quinkler M et al. Timelines in the management of adrenal crisis – targets, limits and reality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 497–502.
- Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A et al. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 17–22.
- Quinkler M, Dahlqvist P, Husebye ES, Kämpe O. A European Emergency Card for adrenal insufficiency can save lives. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 75–6.

39. Reato G, Morlin L, Chen S et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1255–E1261.
40. Falorni A, Brozzetti A, Aglietti MC et al. Progressive decline of residual follicle pool after clinical diagnosis of autoimmune ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 453–8.
41. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014; 383: 2152–67.
42. Christiansen JJ, Bruun JM, Christiansen JS et al. Long-term DHEA substitution in female adrenocortical failure, body composition, muscle function, and bone metabolism: a randomized trial. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 293–300.
43. Keevil BG. Novel liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) methods for measuring steroids. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 663–74.
44. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1137–45.
45. Oksnes M, Björnsdóttir S, Isaksson M et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1665–74.
46. Gagliardi L, Nenke MA, Thynne TR et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in Addison's disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4149–57.
47. Russell GM, Durant C, Ataya A et al. Subcutaneous pulsatile glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 289–93.
48. Gan EH, McArthur K, Mitchell AL et al. Residual adrenal function in autoimmune Addison's disease: improvement after tetracosactide (ACTH1-24) treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 111–8.
49. Husebye ES et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275: 104–15.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ЭНЦ

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием терапевтической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии, ФГБУ ЭНЦ

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ. E-mail: doc-platonova@inbox.ru

Бельцевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. хирургии ФГБУ ЭНЦ