

Хроническая надпочечниковая недостаточность в практике клинициста

Е.В.Бирюкова^{1,2}, Е.С.Ганенкова¹, М.Д.Лованова¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉lena@obsudim.ru

Аннотация

Цель. Осветить причины, патогенез, клиническую картину, диагностику и лечение хронической надпочечниковой недостаточности (НН).

Материалы и методы. Рассмотрены данные 23 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1985–2017 гг.

Результаты. Несмотря на то, что НН относится к числу редких заболеваний эндокринной системы, в клинической практике очень важны своевременные диагностика и лечение НН, поскольку без своевременной терапии это угрожающее жизни пациента состояние. В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы выделяют первичную (ПНН), вторичную (ВНН) и третичную НН. Основной причиной ПНН (80–90%) является аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный аденалит): изолированное поражение или компонент аутоиммунного полигланулярного синдрома. Поражение надпочечников также может развиваться в результате воздействия различных факторов: инфекционное (туберкулез, грибковые и цитомегаловирусные инфекции), опухолевое (опухоли, метастазы рака), аденалэктомия, аденолейкодистрофия. Наиболее частые причины ВНН – терапия глюкокортикоидами в фармакологических дозах, опухолевые и деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области с уменьшением или подавлением секреции адренокортикотропного гормона. Клинические проявления не являются строго специфическим критерием диагностики хронической НН и требуют лабораторного подтверждения. Проявления НН обычно усиливаются на фоне стрессовых ситуаций, интеркуррентных заболеваний, высокой температуры, оперативных вмешательств. Пациент, страдающий хронической ПНН, нуждается в постоянной заместительной терапии глюкокортикоидами и, в большинстве случаев, минералокортикоидами.

Заключение. Знание клинических признаков НН, методов современной диагностики позволит своевременно диагностировать заболевание и назначить заместительную терапию.

Ключевые слова: хроническая надпочечниковая недостаточность, аутоиммунная деструкция коры надпочечников, гипонатриемия, заместительная терапия, гидрокортизон.

Для цитирования: Бирюкова Е.В., Ганенкова Е.С., Лованова М.Д. Хроническая надпочечниковая недостаточность в практике клинициста. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 103–108. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190311

Lecture

Chronic adrenal insufficiency in clinical practice

Elena V. Biryukova^{1,2}, Ekaterina S. Ganenkova¹, Marina D. Lovanova¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russia

✉lena@obsudim.ru

Abstract

Aim. To present causes, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of chronic adrenal insufficiency.

Materials and methods. Data from 23 scientific sources published in Russia and abroad in years 1985–2017 are presented.

Results. Although adrenal insufficiency is a rare endocrine system disorder, early diagnostics and treatment of adrenal insufficiency (AI) is of great importance in clinical practice because this is a life-threatening disorder when not treated. Depending on the level of hypothalamic–pituitary–adrenal system damage, primary (PAI), secondary (SAI) and tertiary adrenal insufficiency are distinguished. The main cause of PAI (80–90%) is an autoimmune destruction of adrenal cortex (autoimmune adrenalitis): isolated damage or a part of autoimmune polyglandular syndrome. Adrenal glands damage can also develop as a result of various factors: infections (tuberculosis, fungous and cytomegalovirus infections), tumors (malignant tumors or metastases), adrenalectomy, and adrenoleukodystrophy. The most frequent cause of SAI is glucocorticoids therapy in pharmacological doses, tumorous and destructive processes in pituitary-hypothalamic area that result in ACTH production decrease and suppression. Clinical presentation is not a highly specific criterion of CAI diagnostics and requires confirmation with laboratory results. AI clinical manifestations aggravate in association with stressful situations, intercurrent diseases, high fever, and surgical interventions. A patient with chronic primary adrenal insufficiency needs constant replacement therapy with glucocorticoids and, in most cases with mineralocorticoids.

Conclusion. Awareness of AI clinical presentation and modern diagnostic methods will allow diagnosing the disease on time and prescribing replacement therapy.

Key words: chronic adrenal insufficiency, autoimmune destruction of adrenal cortex, hyponatremia, replacement therapy, hydrocortisone.

For citation: Biryukova E.V., Ganenkova E.S., Lovanova M.D. Chronic adrenal insufficiency in clinical practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 103–108. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190311

В клинической практике очень важны своевременные диагностика и лечение надпочечниковой недостаточности (НН), однако эта задача не всегда легко выполнима, поскольку первые проявления этого состояния часто неспецифичны и маскируются патологией внутренних органов, сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма [1]. Это клинический синдром, обусловленный недостаточным биосинтезом и секрецией гормонов коры надпочечника в результате нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В отсутствие заместительной терапии НН представляет собой смертельно опасное состояние. В связи с этим необходимо знать причины, клинические признаки, методы диагностики, по которым можно распознать гипокортицизм, назначить заместительную терапию и контролировать ее эффективность [2–4].

В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы выделяют первичную НН (ПНН), возникающую в результате поражения коркового вещества надпочечников, которая сопровождается дефицитом глюко- и минералокортикоидов [5]. Недостаток адренокортикотропного гормона (АКТГ), обусловленный заболеванием гипофиза или подавлением АКТГ-функции при длительной терапии глюкокортикоидами, сопровождается вторичной НН (ВНН); дефицит АКТГ может быть как изолированным, так и одним из проявлений гипофизарной недостаточности (гипопитуитаризм). Третичная НН (ТНН) связана с патологией гипоталамуса и дефицитом кортиколиберина. ВНН и ТНН часто объединяют в центральные формы в связи со сложностью их дифференциальной диагностики в клинической практике [6, 7]. В клинической практике наиболее часто встречается

Таблица 1. Причины НН Table 1. Causes of adrenal insufficiency	
ПНН	ВНН
Аутоиммунная деструкция коры надпочечников (спорадическая, при АПГС)	Лечение глюкокортикоидами
Туберкулез надпочечников	Гипопитуитаризм, изолированная недостаточность АКТГ
Грибковые и цитомегаловирусные инфекции, гемохроматоз, СПИД, амилоидоз	Кровоизлияние в гипофиз
Метастатическое и опухолевое поражение надпочечников	Облучение гипофиза, хирургические вмешательства на гипофизе
Двусторонняя адреналэктомия, радикальная нефрэктомия	Селективное удаление АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза
Кровоизлияние в надпочечники (ДВС-синдром, синдром Уотерхауса–Фридериксена)	Опухоли гипофиза
Врожденная гипоплазия коры надпочечников	Послеродовый инфаркт гипофиза (септико-эмболический или ишемический)
Адренолейкодистрофия	Метастазы опухолей в гипофиз

Примечание. ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Таблица 2. Аутоиммунные нарушения, встречающиеся при ПНН [1] Table 2. Autoimmune disorders in PAI [1]		
Заболевание	Распространенность, %	Диагностические тесты
Аутоиммунная патология щитовидной железы (болезнь Грейвса, зоб Хашимото)	22	ТТГ, антитела к тиреопероксидазе, стимулирующие антитела к рецепторам ТТГ
Целиакия	12	Антитела иммуноглобулина А к тканевой трансглутаминазе
Сахарный диабет 1-го типа	11	HbA _{1c} , гликемия натощак, островковые антитела
Гипопаратиреоз	10	Кальций, паратгормон
Первичная недостаточность яичников	10	ФСГ
Пернициозная анемия	5	Развернутый клинический анализ крови, уровень витамина В ₁₂ , антитела к париетальным клеткам
Первичная недостаточность гонад (яички)	2	Тестостерон, ФСГ, ЛГ

Примечание. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон.

хроническая ПНН. При подозрении на НН пациенту с этим потенциально опасным для жизни состоянием до получения результатов обследования необходимо начинать заместительную терапию [2, 4].

Эпидемиология

НН относится к числу редких заболеваний. Распространенность ПНН составляет около 10–15 случаев на 100 тыс. человек в популяции, заболеваемость – 0,8 случая на 100 тыс. населения в год. Заболевание встречается в любом возрасте, обычно клиническая манифестация приходится на возраст 30–50 лет; чаще выявляется у женщин (75%) [6–8]. Распространенность вторичного гипокортицизма значительно больше и составляет 150–280 случаев на 1 млн человек [6, 9].

Этиология, патогенез

В 1885 г. Т.Аддисон описал заболевание надпочечников (на основании результатов вскрытия), вызванное их туберкулезным поражением, поэтому синонимом ПНН стал термин «болезнь Аддисона» [5].

НН полиэтиологична, причины ее развития представлены в табл. 1. В настоящее время основной причиной ПНН (80–90%) является аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный адреналит), причем это может быть как изолированным поражением, так и компонентом (40%) аутоиммунного полигландулярного синдрома – АПГС (первичное поражение сразу нескольких периферических эндокринных желез) [2, 3, 6].

В крови большинства пациентов с ПНН обнаруживаются антитела к ферменту 21-гидроксилазе (P450c21). Примерно 10% родственников 1-й степени больных аутоиммунной ПНН экспрессируют эти антитела и имеют по-

вышенный риск развития НН в будущем [2, 10].

В 1926 г. М.Шмидт описал синдром, при котором имеет место аутоиммунное поражение надпочечников, щитовидной железы и половых желез [5] – наиболее распространенный тип синдрома полигландулярной недостаточности 2-го типа (АПГС-2), позднее в этот синдром был включен сахарный диабет 1-го типа. При АПГС могут встречаться не только аутоиммунные заболевания эндокринных желез, но и неэндокринные аутоиммунные заболевания (например, аутоиммунный гастрит, витилиго, целиакия, алопеция) [3, 11, 12]; табл. 2.

Еще одна причина ПНН – инфекционные заболевания (туберкулез, грибковые и цитомегаловирусная инфекции); см. табл. 2. Редко надпочечники могут поражаться у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита – саркомой Капоши, оппортунистическими инфекциями (8–10%), как правило, это субклиническая форма гипокортицизма. Необходимо принимать во внимание, что нарушение функции надпочечников отягощается при назначении кетоконазола (угнетение синтеза кортизола), или рифампицина (индукция метаболизма кортизола) [14].

Хроническая НН может развиваться в результате адреналэктомии (при опухолях надпочечников, болезни Иценко–Кушинга). Метастатическое поражение надпочечников встречается достаточно часто (рак легких, груди, меланома) и обычно обнаруживается на аутопсии [2, 3]. При этом хроническая ПНН развивается очень редко (для этого необходимо разрушение 90% коры надпочечников).

Еще одна редкая причина ПНН – адренолейкодистрофия (болезнь Зимерлинга–Кройцфельда, меланодермическая лейкодистрофия). Это тяжелое заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования обусловлено нарушением β-окисления длинноцепочечных жирных

Таблица 3. Клинические симптомы хронической НН
Table 3. Clinical symptoms of chronic adrenal insufficiency

Системы органов	Клинические проявления
Покровная (кожа и слизистые оболочки)	Гиперпигментация, очаги витилиго
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипотензия, обмороки, тахикардия, миокардиодистрофия
ЖКТ	Отсутствие аппетита, тяга к соленой пище, тошнота, рвота, боли в животе, понос, запор
Опорно-двигательная система	Быстрая утомляемость, общая и мышечная слабость, боли в мышцах и суставах, уменьшение мышечной массы, астения
Центральная нервная система	Ухудшение памяти, концентрации внимания, депрессия, апатия, раздражительность, нарушения в психоэмоциональной сфере
Эндокринная система	Гипогликемия (слабость, чувство голода, потливость), аменорея, у женщин уменьшение или исчезновение оволосения в области подмышечных впадин, на лобке

кислот (ДЦЖК) в пероксисомах и характеризуется сочетанным поражением периферической, центральной нервной систем и надпочечников [3, 15]. Неврологической симптоматике предшествуют клинические признаки НН.

Деструктивный процесс в случае кровоизлияния в надпочечники (синдром Уотерхауса–Фридериксена, коагулопатии, терапия антикоагулянтами) протекает интенсивнее, синдром НН развивается внезапно, без предшествующей стадии хронического дефицита глюкокортикоидов. Среди ятрогенных причин ПНН (обычно транзиторного характера) выделяют прием разных лекарственных средств (ингибиторы стероидогенеза – митотан, кетоконазол, метирапон, этomidат и активаторы метаболизма кортизола – фениитоин, митотан, карбамазепин) [2, 3, 6]. В этом случае снижение синтеза гормонов имеет временный характер и проходит после отмены препарата; длительнее всего сохраняется после лечения митотаном.

Наиболее частой причиной ВНН (центральная форма) является системная терапия глюкокортикоидами в фармакологических дозах (см. табл. 1) [2, 3, 6]. Хорошо известно, что труднопреодолимым нежелательным эффектом терапии глюкокортикоидами является угнетение функции коры надпочечников, которое вызывается подавлением секреции АКТГ гипофизом (кортиколиберина – гипоталамусом) и может сохраняться в течение нескольких месяцев после отмены этих препаратов [16]. Причем выраженность супрессии подвержена большим индивидуальным колебаниям. Считается, что суточные дозы глюкокортикоидов в пересчете на 5–7,5 мг преднизолона и более, применяемые в течение 2–3 нед, уже в состоянии вызвать функциональное угнетение коры надпочечников [3]. При более длительной терапии развитие атрофии коры надпочечников следует ожидать у 40% больных [16]. Роль ингаляционных стероидов все еще спорна [17]. В частности, НН выявляется в 8% случаев среди больных с муковисцидозом, получающих системные и ингаляционные глюкокортикоиды [18].

Причинами вторичного гипокортицизма являются разные опухолевые и деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области (см. табл. 2), с уменьшением или подавлением секреции АКТГ. ВНН может сопровождаться дефицитом других гормонов гипофиза и вторичной недостаточностью периферических эндокринных желез, что отражается на клинической картине [8, 9]. В 1937 г. Н.Л.Шихен описал клинику послеродового гипопитуитаризма в результате массивного кровотечения и коллапса у женщин после родов [5].

В основе патогенеза хронической ПНН лежит выпадение продукции глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов корой надпочечников, что ведет к тяжелому нарушению всех видов обмена веществ и процессов адаптации. В связи с ослаблением тормозящего влияния кортизола увеличивается секреция гипофизом АКТГ, меланоцитстимулирующего гормона [4, 16]. Недостаток кор-

тизола приводит к снижению общей сопротивляемости разным стрессорным воздействиям (психоэмоциональный стресс, травмы, инфекция и др.), при которых в норме концентрация кортизола возрастает в десятки раз, на фоне чего и происходит декомпенсация заболевания. В результате дефицита глюкокортикоидов страдает углеводный обмен, что проявляется снижением процессов глюконеогенеза, уменьшением запасов гликогена в печени и скелетных мышцах, также угнетаются перmissive эффекты кортизола в отношении тиреоидных гормонов и катехоламинов [4, 17].

Наиболее выраженные метаболические сдвиги развиваются вследствие дефицита альдостерона; прежде всего это комплекс патобиохимических расстройств – в крови повышается уровень калия и снижается концентрация натрия. Недостаток альдостерона приводит к потере натрия и воды через почки и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), происходит нарушение соотношения калий/натрий с развитием дегидратации, снижением объема циркулирующей крови, артериальной гипотонии и диареей [16, 17]. Задержка в организме калия проявляется нарушением работы сердца (гиперкалиемической миокардиодистрофией), этому способствует нарушение углеводного обмена с уменьшением запасов гликогена в миокарде. При увеличении концентрации калия нарушается внутрижелудочковая проводимость. Ситуация усугубляется тем, что при развитии выраженной гипонатриемии и гипоосмолярности происходит нарушение трансмембранного гомеостаза с последующим развитием клеточной дегидратации и поражением структур мозга [19, 20].

Клиническая картина

Клинические симптомы при хронической НН обычно развиваются медленно, часто пациенты не могут определить, когда началось заболевание. Клинические признаки и их выраженность зависят от скорости начала и выраженности дефицита кортикостероидов (табл. 3). Снижение концентрации кортизола приводит к повышению секреции АКТГ гипофизом (механизм обратной связи), благодаря чему некоторое время усиливается синтез и секреция кортикостероидов в еще неразрушенной части коры надпочечников. Симптомы хронической НН возникают при поражении 90% ткани коры надпочечников, что приводит к дефициту кортизола и альдостерона. Проявления НН обычно усиливаются на фоне стрессовых ситуаций, интеркуррентных заболеваний, высокой температуры, оперативных вмешательств.

Первыми и постоянными клиническими симптомами являются постепенно нарастающая общая и мышечная слабость (вплоть до адинамии при декомпенсации) и быстрая утомляемость (100%). Слабость усиливается к концу дня; отдых, как правило, не приводит к полному восстановлению сил, больные не могут справиться даже с обычной, повседневной работой. Подобные проявления об-

условлены совокупным нарушением белкового, жирового, углеводного и минерального обменов, к тому же приступы слабости усугубляют гипогликемические состояния (чувство голода, внезапная потливость, тремор и др.). В ряде случаев характерно повышение температуры тела. Похудение (98–100%), в основном за счет мышечной массы – постоянный симптом НН, и связано с понижением аппетита, нарушением всасывания в кишечнике, дегидратацией.

Дефицит кортизола при ПНН параллельно избытку АКТГ способствует повышению продукции меланоцит-стимулирующего гормона, что лежит в основе гиперпигментации кожи – меланодермия (90–100%) и слизистых (87–90%) разной степени выраженности (полость рта, десны, места трения зубных протезов) – одного из первых и ярких проявлений заболевания (за исключением случаев с кратковременным течением заболевания). Причем быстрое усиление пигментации (диффузного коричневого или бронзового потемнения) говорит о нарастании тяжести НН и является прогностическим фактором наступления острой НН. В свою очередь после компенсации НН на фоне адекватной заместительной терапии характерно осветление кожных покровов и слизистых. Гиперпигментация является специфическим проявлением ПНН и не обнаруживается при ВНН. Характерной является пигментация послеоперационных рубцов, в местах трения кожи, контура губ, в области ареол сосков, наружных половых органов, а в дальнейшем развивается генерализованная гиперпигментация. Большую диагностическую ценность имеет гиперпигментация ладонных линий. У 4–9% пациентов с ПНН на коже присутствуют очаги гипопигментации (витилиго), что служит маркером аутоиммунного процесса; у некоторых больных появляются темные веснушки. Снижается функция потовых желез.

Наряду с астенией, гиперпигментацией типична артериальная гипотензия (88–94%), проявляющаяся приступами внезапной слабости с головокружением, усиливающейся в положении стоя, вплоть до развития обморочного состояния (10–16%); в редких случаях артериальное давление может быть нормальным или даже повышенным из-за сопутствующей гипертонической болезни. Дефицит кортикостероидов приводит к уменьшению минутного объема крови, снижению общего периферического сосудистого сопротивления и функциональных резервов миокарда. Неспособность поддерживать нормальное артериальное давление при смене положения тела пациента от горизонтального к вертикальному (ортостатическая проба) говорит об уменьшении объема циркулирующей крови. Помимо выраженной гипотонии выявляются одышка, ослабление сердечных тонов, пульс слабого наполнения. Характерна тахикардия – реакция сердечно-сосудистой системы на артериальную гипотензию. На электрокардиограмме – признаки гиперкалиемии, нарушение проводимости.

Клиническая картина включает многочисленные симптомы со стороны ЖКТ, которые в некоторых случаях могут быть преобладающими, что приводит к поздней диагностике НН. Характерны атрофические процессы в слизистой ЖКТ, снижение секреции соляной кислоты и пепсина, панкреатической секреции. Некоторые больные ощущают постоянную потребность в соленой пище (16–22%). Чаще характерны отсутствие аппетита, вплоть до полной анорексии, тошнота (86%), рвота (75%), боли в животе без четкой локализации – спазм гладкой мускулатуры кишечника (31%), расстройство стула (понос – 16%, запор – 33%). Тяжесть состояния больных во многом зависит от потери жидкости и выраженности электролитных нарушений: рвота и диарея усиливают потерю натрия и способствуют развитию острой НН. Желудочно-кишечные симптомы могут быть настолько яркие, что иногда их ошибочно принимают за «острый живот».

Клиническую картину дополняет разнообразная неврологическая симптоматика.

Со стороны периферической нервной системы могут наблюдаться парестезии, судороги в икроножных мышцах и нарушения чувствительности. Психические симптомы варьируют от незначительного ухудшения памяти, концентрации внимания, изменений в психоэмоциональной сфере до явно выраженного психоза, поэтому некоторым пациентам ошибочно ставится диагноз нервной анорексии (с учетом дефицита массы тела, потери аппетита, аменореи) или тяжелой депрессии.

При хронической НН снижается продукция надпочечниковых андрогенов, что имеет клиническое значение у женщин (дефицит дегидрэпиандростерона). Наблюдается уменьшение вторичных половых признаков, снижение либидо.

ВНН характеризуется бледностью кожных покровов («алебастровая кожа»), практически всегда имеются клинические признаки недостаточности других тропных гормонов гипофиза – гипогонадизм, гипотиреоз, недостаточность гормона роста. Дефицит АКТГ приводит в данном случае к недостаточности кортизола и не затрагивает практически независимую от АКТГ секрецию минералокортикоидов из клубочковой зоны, которая регулируется ренин-ангиотензиновой системой и уровнем калия. В остальном клинические проявления ВНН схожи с ПНН.

Диагностика и лечение

Тщательный сбор жалоб и анамнеза, оценка клинической картины заболевания и обследование больного с применением современных методов диагностики позволяют правильно поставить диагноз НН и назначить заместительную терапию [6, 11]. В частности, диагноз ПНН следует рассматривать у всех пациентов с необъяснимыми обмороками, гипотонией, рвотой или диареей, особенно при наличии гипонатриемии (ценный диагностический признак НН). В момент постановки диагноза гипонатриемия наблюдается более чем у 90% пациентов с ПНН, причиной которой является дефицит кортизола и минералокортикоидов. Гиперкалиемия, обусловленная недостатком альдостерона, определяется в 50–65% случаев (отсутствует у пациентов с центральной НН), поэтому нормальное содержание калия в крови не исключает первичный гипокортицизм.

У тяжелых больных с клиническими симптомами НН предварительно необходимо провести забор крови в диагностических целях и, не дожидаясь результатов, начинать терапию глюкокортикоидами [2, 21, 23].

Пациентам с подозрением на НН необходимо оценить следующие лабораторные показатели: уровень кортизола в сыворотке крови, концентрацию АКТГ, ренина (активность ренина плазмы – АРП) в плазме крови, электролиты крови.

Первым лабораторным признаком, указывающим на дисфункцию надпочечников, является повышение уровня ренина плазмы [4]. Повышение концентрации АКТГ происходит параллельно с утратой функции надпочечников (забор крови для исследования необходимо осуществлять в 6.00–9.00). Превышение АКТГ в плазме верхнего уровня референсных значений указывает на дефицит кортизола (диагностическая точность выше при двухкратном превышении АКТГ). В большинстве случаев при высоком АКТГ и уровне кортизола менее 140 нмоль/л диагноз ПНН наиболее вероятен [3, 23]. Исследование АКТГ в плазме крови позволяет дифференцировать первичную и вторичную хроническую НН.

«Золотым стандартом» для диагностики ПНН принято считать стимуляционный тест с АКТГ короткого действия (Синактен). Исследуется уровень кортизола в крови до и через 30 и 60 мин после внутривенного введения 250 мкг

Синактена в 5 мл физиологического раствора. При ПНН реакция на стимуляцию АКТГ отсутствует или снижена (в норме подъем кортизола более 500 нмоль/л). При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия (Синактен депо) возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия для внутримышечного введения; в 21–22 ч пациенту вводят Синактен депо в объеме 0,25–1 мл (250–1000 мкг), на следующий день в 8–9 ч утра исследуют уровень кортизола (значения более 500–550 нмоль/л позволяют исключить ПНН) [6, 23].

Лабораторным признаком минералокортикоидной недостаточности являются высокая АРП, неадекватно нормальный или низкий уровень альдостерона и электролитные нарушения [3].

После подтверждения ПНН на лабораторном этапе важно идентифицировать причину развития гипокортицизма. Диагноз хронической НН аутоиммунного генеза основан на высокой частоте выявления специфических иммунологических маркеров поражения надпочечников [4]. Аутоантитела (ААТ) к СYP21A2 могут циркулировать за несколько лет до манифестации ПНН [2, 12, 13]. У молодых мужчин и женщин с отрицательными ААТ должны быть исследованы ДЦЖК для исключения адренолейкодистрофии, выполнены электромиография, магнитно-резонансная томография головного мозга для выявления демиелинизирующего процесса [15, 21].

При отрицательных анализах на ААТ к СYP21A2 необходимо проведение рентгенографии органов грудной клетки (исключение туберкулезной этиологии), компьютерной томографии надпочечников для идентификации инфекционных заболеваний или опухолей и др.

Изменения со стороны клинического и биохимического анализа крови неспецифичны. У части больных можно выявить повышение мочевины, гиперкальциемию, гипогликемию, нормохромную или гипохромную анемию, умеренную лейкопению, относительный лимфоцитоз и эозинофилию [6, 8, 21]. При наличии пернициозной анемии у пациента следует исключать АПГС [3, 12]. Небольшое повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) на фоне нормальной концентрации свободного тироксина у части пациентов в момент диагностики НН обычно отражает отсутствие ингибирующего влияния глюкокортикоидов на секрецию ТТГ и устраняется на фоне заместительной терапии. Однако если на фоне заместительной терапии продолжает сохраняться подъем ТТГ, это свидетельствует о наличии сопутствующей аутоиммунной патологии щитовидной железы [22].

Лечение НН направлено на замещение недостатка гормонов с максимальной имитацией физиологического ритма секреции кортизола: 2/3 суточной дозы назначается в 7.00–9.00 (или после пробуждения) и 1/3 дозы – во второй половине дня, последний прием не позднее 4–6 ч до сна [3, 19, 23]. Препаратами 1-го выбора является гидрокортизон (15–25 мг/сут) или кортизона ацетат (25–37,5 мг/сут), назначаемые перорально в несколько приемов:

- гидрокортизон 10–20 мг утром и 5–10 мг после обеда (2-разовый режим) или 10–15 мг утром, 5–10 мг после обеда (12.00–13.00), 5 мг вечером (16.00–17.00, 3-разовый режим);
- кортизона ацетат 25 мг утром и 12,5 мг после обеда (2-разовый режим).

При 2-разовом приеме глюкокортикоидов у некоторых пациентов может быть слабость в вечерние часы и рано утром до приема препаратов. При стрессах, сопутствующих заболеваниях, травмах, операциях дозы глюкокортикоидов увеличиваются в 2–3 раза: если прием внутрь невозможен, то переходят на парентеральное введение.

К сожалению, в настоящее время надежных лабораторных маркеров адекватности заместительной терапии глюкокортикоидами не существует, необходимо ориентиро-

ваться на клиническое состояние пациента. Исследование кортизола в крови на фоне лечения может применяться только в случаях, когда подозревается синдром мальабсорбции, для этого требуется подобрать эффективную дозу. Измерение АКТГ плазмы для контроля за терапией не рекомендуется, так как уровень АКТГ может быть выше нормы и при адекватном лечении [23]. Критериями эффективности лечения глюкокортикоидами является постепенное исчезновение гиперпигментации, нормализация массы тела, отсутствие или минимально выраженные жалобы на слабость, отсутствие гипогликемии, признаков передозировки (быстрое увеличение массы тела, бессонница, кушингоид, остеопения).

Заместительная терапия чаще предполагает комбинированное назначение глюко- и минералокортикоидов. В зависимости от особенностей заболевания суточная доза 9 α -фторкортизола (флудрокортизона) с ПНН может составлять 0,05–0,2 мг утром после еды и зависит от потребления/потери жидкости [3, 19, 23]. Текущий контроль за лечением должен включать измерение артериального давления, массы тела и дополняться определением натрия, калия крови и АРП. Критерии адекватности заместительной терапии – нормальное артериальное давление, отсутствие ортостатической гипотензии, отсутствие отеков, задержки жидкости (признаки передозировки лекарственных средств), нормальные уровни электролитов крови, нормальный или умеренно повышенный уровень АРП. Как уже отмечалось, при ВНН дефицит минералокортикоидов отсутствует, и в назначении флудрокортизона, за исключением случаев обнаружения у пациента выраженной артериальной гипотензии, необходимости нет.

Таким образом, клиническую картину НН необходимо знать каждому практическому врачу, так как поздняя диагностика патологии может привести к развитию жизнеугрожающего состояния – острой НН, своевременная заместительная терапия кортикостероидами и контроль ее эффективности обеспечивают благоприятный прогноз и качество жизни пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010; 339: 525–31.
2. Husebye ES, Alolio B, Arlt W et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275: 104–15.
3. Pazderska A, Pearce SHS. Adrenal insufficiency – recognition and management. *Clin Med* 2017; 17 (3): 258–62.
4. Betterle C, Scalici C, Presotto F et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. *J Endocrinol* 1988; 117 (3): 467–75.
5. Клиническая эндокринология: рук. 3-е изд. Под ред. Н.Т. Старковой. СПб: Питер, 2002; с. 305–12. [Klinicheskaja endokrinologija: ruk. 3-e izd. Pod red. N.T. Starkovoi. Saint Petersburg: Piter, 2002; p. 305–12 (in Russian).]
6. Arlt W, Alolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881–93.
7. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (5): 1762.
8. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41 (6): 757–61.
9. Regal M, Páramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 735–40.
10. Husebye ES, Lovås K. Immunology of Addison's disease and premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38: 389.
11. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010; 339 (6): 525–31.
12. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2068–79.

13. Winqvist O, Karlsson FA, Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1992; 339: 1559–62.
14. Eledrisi MS, Verghese AC. Adrenal insufficiency in HIV Infection: A review and recommendations. *Am J Med Sci* 2001; 321 (2): 137–44.
15. Engelen M, Kemp S, de Visser M et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Dis* 2012; 7: 51–8.
16. Борисова Е.О. Побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии. Пульмонология и аллергология. 2004; 3: 14–8.
[Borisova E.O. Pobochnye efekty sistemoi gliukokortikosteroidnoi terapii. Pul'monologiya i allergologiya. 2004; 3: 14–8 (in Russian).]
17. Gilchrist FJ, Cox KJ, Rowe R et al. Itraconazole and inhaled fluti-casone causing hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 399–402.
18. Prévaille-Ratelle S, Coriati A, Ménard A. Adrenal Insufficiency in Cystic Fibrosis: A Rare Phenomenon? *Can Resp J* 2018; Article ID 3629031. <https://doi.org/10.1155/2018/3629031>
19. Lovås K, Husebye ES. Addison's disease. *Lancet* 2005; 365: 2058–61.
20. Husebye E, Lovås K. Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 147–57.
21. Husebye ES, Alolio B, Arlt W et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275: 104–15.
22. Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia, and hyperprolactinemia due to adrenalinsufficiency. *Am J Med* 1985; 79: 271–6.
23. Bornstein SR, Alolio B, Arlt W. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2): 364–89.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», ГБУЗ «МНЦ им. А.С.Логанова». E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>

Ганенкова Екатерина Сергеевна – клинический ординатор каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: E_ganenkova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7324-5963>

Лованова Марина Дмитриевна – клинический ординатор каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: lovanovam@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-691X>

Elena V. Biryukova – D. Sci. (Med.), Prof., A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center. E-mail: lena@obsudim.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>

Ekaterina S. Ganenkova – Clinical Resident, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: E_ganenkova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7324-5963>

Marina D. Lovanova – Clinical Resident, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: lovanovam@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-691X>

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019