

Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект)

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

Название учреждения: ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор - академик РАН Иван Иванович Дедов)

Резюме: в статье представлен проект клинических рекомендаций РАЭ по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности (1-НН), в котором представлен современный алгоритм обследования пациентов с 1-НН, рассмотрены основные принципы лабораторной, инструментальной диагностики и патогенетические подходы к лечению

Ключевые слова: болезнь Аддисона; 1-НН; надпочечниковая недостаточность; заместительная терапия глюкокортикоидами

Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency in adult: a Russian Association of Endocrinology (RAE) Clinical Practice Guideline (project)

Author names: Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Yukina M. YU, Platonova N.M, Beltsevich D.G.

Affiliation: Endocrinology Research Centre, 117036, Russian Federation, Moscow, Dmitriya Ulyanova str, 11.

Abstract: In the project of clinical recommendations RAE 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.

KEYWORDS: Addison's disease; PAI; adrenal insufficiency; glucocorticoid replacement therapy

Введение

Первичная надпочечниковая недостаточность (1-НН) определяется неспособностью коры надпочечников произвести достаточное количество глюко- и минералокортикоидов. 1-НН – это тяжелое жизнеугрожающее состояние вследствие исключительной роли этих гормонов в обеспечении жизнедеятельности организма, участии 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 юктагломерулярными клетками почек. Это имеет важное клиническое значение, так как при вторичной надпочечниковой недостаточности, когда отсутствует секреция АКТГ, минералокортикоидная функция, регулируемая ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, не страдает.

При 1-НН часто наблюдаются: потеря веса, ортостатическая гипотензия вследствие обезвоживания, тяга к соленому, гипонатриемия, гиперкалиемия (чаще после манифестации гипонатриемии), изменения в клиническом анализе крови (анемия, эозинофилия, лимфоцитоз) и гипогликемия (Таблица 1). Повышенная секреция АКТГ и других пептидов проопиомеланокортина часто приводит к гиперпигментации кожи и слизистых. Однако, данный признак может проявляться в различной степени у разных пациентов и иногда быть вовсе незаметным (желательно, сравнить цвет кожных покровов с сибсом пациента). У лиц женского пола исчезает подмышечное и лобковое оволосение вследствие снижения уровня надпочечниковых андрогенов. Все остальные симптомы 1-НН являются неспецифичными: слабость, усталость, костно-мышечные и абдоминальные боли, депрессия и повышенная тревожность. В результате достаточно часто болезнь диагностируется только на этапе острого аддисонического криза, крайне опасного для жизни состояния. У большинства пациентов на фоне адекватного лечения качество жизни, связанное со здоровьем (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, приблизительно 100 - 140 случаев на миллион населения, а заболеваемостью 4:1 000 000 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 инфекционные заболевания (например, туберкулез), различные 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 дополнительных ятрогенных факторов (например, кровоизлияния в надпочечники при лечении противосвертывающими средствами, блокада синтеза кортизола аминоглутетимидом и этомидатом, увеличение метаболизма глюкокортикоидов вследствие приема антиконвульсантов, таких как фенитоин и фенобарбитал, и антибиотиков, таких как рифампицин)(5).

Таблица 1. Клинические проявления НН и аддисонического криза

Жалобы/симптомы	Клинические признаки	Лабораторные изменения
НН		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Усталость, слабость 2. Снижение веса 3. Постуральное головокружение 4. Анорексия, абдоминальный дискомфорт 5. Тяга к соленому 6. Депрессия, чувство тревоги 	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 1. гипонатриемия 2. гиперкалиемия 3. иногда гипогликемия, гиперкальциемия, повышение мочевины
Аддисонический кризис		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Выраженная слабость 2. Синкопальные состояния 3. Боли в животе, тошнота, рвота; «острый живот» 4. Боли в спине 5. Спутанность сознания, сопор 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Выраженная гипотензия 2. Болезненная пальпация живота/напряженность мышц передней брюшной стенки 3. Спутанность сознания, делирий 	<ol style="list-style-type: none"> 1. гипонатриемия 2. гиперкалиемия 3. гипогликемия 4. гиперкальциемия 5. повышение мочевины

Диагностика и ведение вторичной надпочечниковой недостаточности будут подробно описываться 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 низкой концентрацией кортизола при проведении стимуляционной пробы. Плазменный уровень ДГЭА-S также снижен (ДГЭА в меньшей степени) и может дополнительно исследоваться для диагностики 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 нецелесообразно. В большинстве случаев, диагноз наиболее вероятен, если уровень кортизола не превышает 140 нмоль/л (5 мкг/дл) (7) в комбинации с концентрацией АКТГ (измеренный в плазме) повышенной более, чем в 2 раза относительно верхнего предела референсного значения. Максимальная секреция кортизола ожидается при уровне АКТГ более 66 пмоль/л (8). Если данные первичного исследования однозначно не подтверждают диагноз, проводится стимуляционный тест с синтетическим АКТГ (1-24АКТГ).

Стимуляционный тест с 1-24АКТГ, 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 продолжаются споры по определению референсного диапазона кортизола на фоне теста (см. ниже) и не определен единый протокол этого исследования: имеются различия по продолжительности процедуры, путем введения (в/м или в/в) и по дозе 1-24АКТГ. Большинство экспертов рекомендуют короткий стимуляционный тест с 1-24АКТГ проводить с исследованием уровня кортизола исходно, через 30 или 60 минут после в/в (или в/м) введения 250 мкг 1-24АКТГ (10). Доза 250 мкг при коротком тесте с 1-24АКТГ 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 несущественно зависит от времени суток, соответственно может проводиться без временных ограничений. С осторожностью необходимо интерпретировать результаты теста при дефиците кортизол-связывающего глобулина (КСГ), резистентности к глюкокортикоидам и аллергии.

1.0 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 веса, гипотензия, гипонатриемия, гиперкалиемия, лихорадка, боли в животе, гиперпигментация, гипогликемия. (A2)

1.2 Пациентам с клиническими симптомами, подозрительными на 1-НН, показано проведение теста со стимуляцией 1-24АКТГ, если позволяет состояние пациента и имеются возможности для его проведения. (A1)

1.3 Пациентам в тяжелом состоянии с симптомами надпочечниковой недостаточности или аддисонического криза, необходимо незамедлительно начинать в/в введение гидрокортизона (или преднизолона) в адекватной дозе, не дожидаясь результатов диагностических анализов. (A2)

Симптомы надпочечниковой недостаточности и аддисонического криза представлены в Таблице 1. Несвоевременное лечение значительно увеличивает летальность, поэтому 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 надпочечниковой недостаточности предварительно необходимо провести забор крови в диагностических целях и, не дожидаясь результатов, начинать лечение глюкокортикоидами. Перед назначением глюкокортикоида в первую очередь исследуют уровень АКТГ и кортизола и, если позволяет состояние пациента, проводится тест с 1-24АКТГ. Подтверждающее тестирование может быть

выполнено после лечения, на фоне временной отмены терапии, когда состояние пациента стабилизировано.

Несмотря на то, что проведение теста с 1-24АКТГ 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, у которых подозревается 1-НН (10).

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

80 % плазменного кортизола связано с КСГ и 10 - 15 % с альбумином, таким образом, 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 симптомов с беременностью (тошнота и гипотензия) и физиологического повышения секреции кортизола (см. Рекомендацию 3.14). 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 1-24АКТГ (10,13). Интерпретация диагностических результатов проводится с учетом связанных с беременностью физиологических изменений адренокортикальной функции.

Практический диагностический алгоритм обследования пациентов с 1-НН отражен на Рисунке 1 (10).

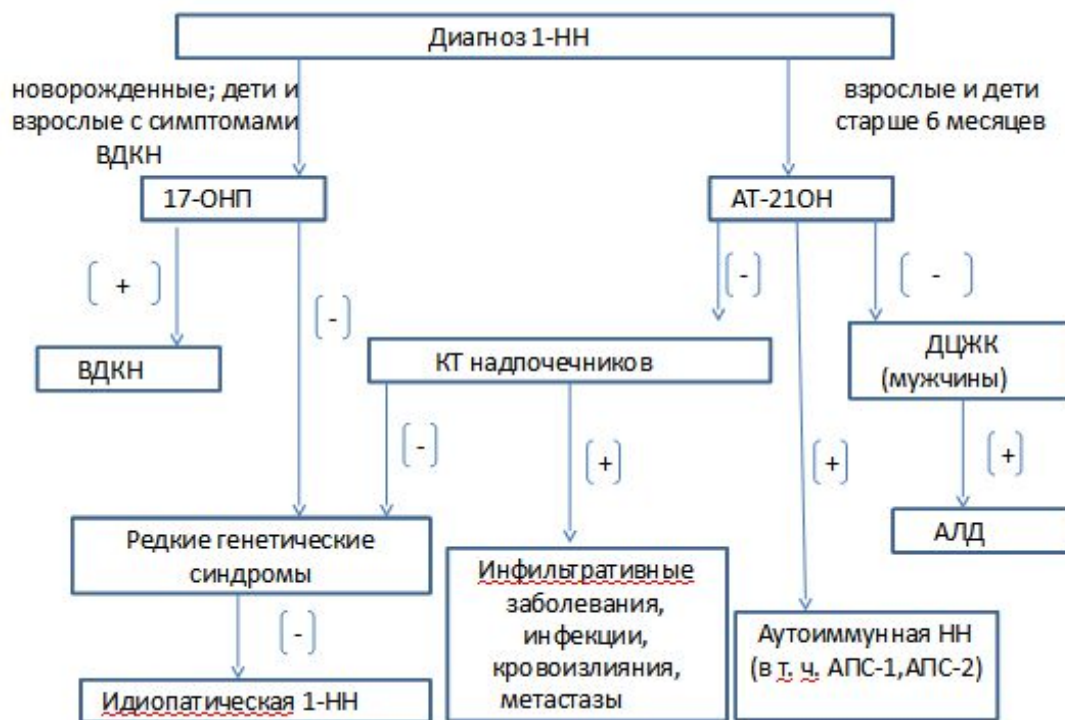


Рисунок 1. Алгоритм диагностики 1-НН. [Husebye E.S. et al: Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014;275:104–115. Адаптировано авторами.]

Наиболее распространенные причины 1-НН - аутоиммунная деструкция коры надпочечников у взрослых и ВДКН у детей. Это подтверждается анализом крови либо на антитела к 21-гидроксилазе (АТ-21ОН), либо на 17-гидроксиprogестерон (17ОНП) соответственно. У мужчин с отсутствием АТ-21ОН исследуют длинноцепочечные жирные кислоты (ДЦЖК) для исключения адренолейкодистрофии (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 (Таблица 2).

^аУровень 17ОНП более 1000 нг/дл является диагностическим для ВДКН (14).

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

Особенности диагностики

1. Симптомы 1-НН могут относиться в большей степени либо к надпочечниковой недостаточности, либо к аддисоническому кризу, как представлено в Таблице 1.

2. Наиболее подозрительно сочетание нескольких симптомов надпочечниковой недостаточности, а также, симптомы 1-НН у пациентов с аутоиммунными нарушениями или принимающих соответствующие препараты (Таблица 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, левотироксин натрия), которые, могут ускорять метаболизм кортизола.

Таблица 2. Причины 1-НН

причина	особенности
Аутоиммунная	
Изолированный тип	без других аутоиммунных нарушений
АПГС тип 1	кандидоз, гипопаратиреоз
АПГС тип 2	аутоиммунное заболевание щитовидной железы, диабет 1 типа
Повреждение ткани надпочечника	
Инфекции	туберкулез, ВИЧ-инфекция, кандидоз, гистоплазмоз, ЦМВ, сифилис, африканский трипаносомоз
Метастазы	рак легких, средостения, толстой кишки, лимфома, меланома
Кровоизлияние в надпочечники	на фоне сепсиса, антикоагулянтного синдрома, приема антикоагулянтов
Двусторонняя адреналэктомия	СИК (контралатеральная атрофия надпочечника), двусторонняя феохромоцитома
Инфильтративные заболевания	гемохроматоз, амилоидоз
ВДКН (большинство – сольтеряющие формы; самая частая причина 1-НН у детей- 80%)	
дефицит 21- гидроксилазы	наиболее распространенный вариант, сопровождается гиперандрогенией
дефицит 11бета- гидроксилазы	сопровождается гиперандрогенией, гипертензией
дефицит 3бета-гидроксистероиддегидрогеназы II	нарушение половой дифференцировки у мальчиков, гиперандрогения у девочек
P450 дефицит (мутация <i>CYP11A1</i>)	пол XY
P450 дефицит оксидредуктазы	нарушение половой дифференцировки, скелетные мальформации
врожденная липоидная гиперплазия надпочечников (мутация <i>StAR</i>)	пол XY
Врожденная гипоплазия надпочечников (ВГН)	
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
Врожденная нечувствительность к АКТГ	
Type 1	рецептор к АКТГ , рецептор к меланокортину 2 (ген <i>MC2R</i>)

Туре 2	<i>MRAP</i>
Семейный дефицит глюкокортикоидов	<i>MCM4, NNT, TXNRD2</i>
Синдром трех А (Allgrove's syndrome)	ахалазия, болезнь Аддисона, алакримия (<i>AAAS</i>)
Медикаментозная	
ферментные ингибиторы	митотан, кетоконазол, метирапон, этомидат, аминоглютетимид
активаторы метаболизма кортизола	левотироксин натрия
ингибиторы CTLA-4	гиперактивация аутоиммунитета
Другие метаболические нарушения	
Адренолейкодистрофия	в основном болеют мужчины
митохондриальные болезни (редко)	множественные аномалии развития
болезнь Волмана	дислипидемия, заболевание печени

Сокращения: АПГС- аутоиммунный полигландулярный синдром; ЦМВ- цитомегаловирус; CTLA-4 - цитотоксический связанный с Т-лимфоцитом белок 4; CYP - цитохром P; IMAGe - intrauterine growth restriction, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenital, genital abnormalities

2.0 Диагностические тесты

2.1 С целью диагностики надпочечниковой недостаточности рекомендуется в/м введение 1-24АКТГ длительного действия в 21–22 часа в количестве 0,25-1 мл (250–1000 мкг) и на 2-й день в 8–9 часов определяется уровень кортизола плазмы.

При отсутствии 1-24АКТГ возможно применение инсулинотолерантного теста: инсулин короткого действия вводится в/в 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 надпочечниковую недостаточность. (В3)

С целью диагностики первичной надпочечниковой недостаточности большинство экспертов рекомендуют стимуляционный тест с 1-24АКТГ короткого действия: внутривенно вводится 250 мкг препарата, забор крови на кортизол осуществляется через 30 и 60 минут (10). Проведено пять полномасштабных исследований, где оценивалась точность диагностики 1-НН. По данным метаанализа установлено, что чувствительность теста с 250 мкг 1-24АКТГ короткого действия при уровне кортизола 500 нмоль/л (18 мкг/дл) составляла 0,92 (95%-ый доверительный интервал, 0,81 – 0,97). Тест обычно хорошо переносится пациентами. Референсный диапазон для исключения 1-НН может варьировать в зависимости от используемых наборов. Разные иммунологические наборы используют различные виды антител, поэтому результаты могут значительно отличаться. Например, нижний референсный порог для кортизола спустя 30 минут после введения 1-24АКТГ короткого действия может 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 нормативных данных. Лаборатория должна определить отклонение метода исследования кортизола. Большинство специалистов считают пиковую концентрацию кортизола после введения 1-24АКТГ 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 эстроген-содержащих препаратов приводит к повышению КСГ с соответствующим повышением уровня кортизола. У пациентов с нефротическим синдромом и с заболеваниями печени, а также у пациентов в послеоперационном периоде или в критическом состоянии, уровень КСГ и альбумина могут быть снижены, следовательно, будут определяться более низкие концентрации кортизола.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке доступен только один препарат – 1-24АКТГ пролонгированного действия, предназначенный для внутримышечного введения. В 21–22 часа пациенту внутримышечно вводится 1-24АКТГ пролонгированного действия 0,25-1 мл (250–1000 мкг препарата). На следующее утро в 8–9 часов 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 1-24АКТГ короткого действия, поскольку приведенный протокол теста не является общепринятым.

Тест с инсулиновой гипогликемией (инсулинотолерантный тест (ИТТ)) – один из самых старых, однако до сегодняшнего дня не потерявших своего значения в диагностике НН, который позволяет 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 имеет место инсулинорезистентность, дозу инсулина можно повысить. Исходно и после введения инсулина через 20, 30, 45, 60 и 90 минут 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 об 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 аддисонический криз. Поэтому тест следует сразу прервать при ухудшении самочувствия пациента, предварительно выполнив последний забор крови. Пожилым пациентам, пациентам с эпилепсией, а также при имеющейся сердечно-сосудистой и другой тяжелой патологии ИТТ противопоказан (16).

2.2 При отсутствии возможности проведения теста с 1-24АКТГ и ИТТ, для предварительной диагностики 1-НН необходимо оценить серологические концентрации утреннего кортизола и АКТГ. (B4)

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 с 6:00 до 10:00 часов утра является подозрительной в отношении НН (7). К сожалению, большая часть исследований, определивших этот диагностический уровень выполнена не на пациентах 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, используемую в клинической практике.

Нужно отметить, что использование утренней концентрации кортизола для исключения НН (100%-ая чувствительность) достаточно спорно, разными исследователями предлагаются разные пороговые значения: от <285 нмоль/л (10,3 мкг/дл) до <480 нмоль/л (17мкг/дл) (10). Возможность использования 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 2хкратным превышением верхнего референсного диапазона плазменного АКТГ. (A2)

Уровень АКТГ превышающий 300 нг/л (66 пмоль/л)- это максимальный уровень стимуляции глюкокортикоидного синтеза (10), и 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 2хкратное 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 2хкратный 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 относительно лабораторных методов исследования этих показателей, но в настоящее время, диагностика должна основываться на референсных диапазонах конкретной лаборатории. В некоторых случаях, например, при семейном глюкокортикоидном дефиците или у пациентов 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 (Таблица 2, рисунок 1) (неклассифицировано)

Когда 1-НН подтверждена на лабораторном этапе, далее важно идентифицировать причину заболевания (Рисунок 1 и Таблица 2). 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 течении 5 лет манифестировала 1-НН (18).

Детей с аутоиммунной 1-НН на фоне АПГС-1 нужно обследовать на предмет наличия гипопаратиреоза и кожно-слизистого кандидоза, а также исследовать антитела к интерферону омега и альфа, которые имеют высокую диагностическую чувствительность и специфичность (19). У молодых мужчин и мужчин с отрицательными аутоантителами должны быть исследованы ДЦЖК для исключения АЛД (20). Надпочечниковая недостаточность 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 заболевания, при которых происходит хроническая стимуляция надпочечников АКТГ. 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 гидроксилазы - наиболее распространенная причина надпочечниковой недостаточности в грудном возрасте (14).

3.0 Лечение 1-НН у взрослых

Заместительная терапия глюкокортикоидами

3.1 Всем пациентам с 1-НН показана терапия глюкокортикоидами. (A1)

3.2 Для лечения 1-НН предпочтителен гидрокортизон (15-25 мг в сутки) или кортизона ацетат (20 - 35 мг в сутки) перорально в два или три приема в сутки: самая высокая доза должна назначаться утром после пробуждения, следующая днем (около 14 ч) при 2хкратном режиме, либо в полдень и днем (около 16 ч) при 3хкратном режиме. 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/сутки), 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 клиническим признакам: изменение массы тела и АД, наличие/отсутствие слабости и симптомы гиперкортицизма. (B2)

3.6 Гормональное обследование в динамике не целесообразно. (B2)

Глюкокортикоиды 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/сутки (10), которая эквивалентна 15-25 мг/сутки гидрокортизона или 20 - 35 мг/сутки кортизона ацетата для пероральных форм (с тенденцией к более низкому порогу).

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

Из-за короткого плазменного периода полураспада гидрокортизона (приблизительно 90 минут), чтобы приблизиться к физиологическим условиям, рекомендуется многократный прием препарата. Первую и самую большую дозу необходимо принимать после пробуждения, вторую после обеда, и, в случае 3хкратного режима, третью, последнюю и самую меньшую дозу, не позже, чем за 4 - 6 часов до сна. Такой режим более приближен к циркадному ритму, а более низкая последняя доза, поможет избежать нарушение 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 др. и Howlett и др., независимо друг от друга, рекомендовали гидрокортизон 10 мг после пробуждения, 5 мг около полудня и 5 мг рано вечером (10). Некоторым пациентам требуются большая доза глюкокортикоидов, к чему нужно подходить с осторожностью. В исследовании, где однократная утренняя доза гидрокортизона у пациентов с НН рассчитывалась на площадь поверхности тела ($5,5 \text{ мг/м}^2$) или на вес ($0,12 \text{ мг/кг}$), уровни кортизола более, чем 6 часов находились в пределах нормы, практически как у здоровой группы контроля, в отличие от фиксированной утренней дозы 10 мг. Следовательно, титрование дозы на вес или площадь поверхности тела более физиологично, чем фиксированный режим. Laureti и др. и Varbetta и др. определили, что 3кратное назначение кортизона ацетата больше снижали уровни АКТГ, а суточные колебания кортизола, больше соответствовали эндогенному ритму кортизола по сравнению с 2кратным режимом (10). Одно двойное слепое, рандомизированное, перекрестное исследование оценивало 2кратный и 4кратный режим приема гидрокортизона (21) и пришло к заключению, что фармакокинетика кортизола была более физиологична при 4кратном режиме, который, неожиданно, лучше воспринимали участвующие пациенты. Alonso и др. напротив, определил, что показатели HRQoL были либо сходны, либо по некоторым параметрам хуже на 3кратном режиме по сравнению с 2кратным режимом приема гидрокортизона. Таким образом, основываясь на преобладающих результатах исследований и клинический опыт, 3х- и 4кратные режимы дозирования более физиологичны и предпочтительны для заместительной терапии 1-НН. Доза рассчитанная на вес 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 пациенту тяжело придерживаться многократного режима дозирования, можно предложить 1-2кратный прием преднизолона в дозе 3-5 мг в день. Ретроспективные исследования пациентов, принимающих более высокие дозы глюкокортикоидов, включая преднизолон или дексаметазон, имели неблагоприятный прогноз относительно метаболических нарушений, включая увеличение веса, дислипидемию 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 испытаний имеются и другие препараты медленного высвобождения. Для того, чтобы полностью оценить возможные преимущества этих препаратов потребуются дополнительные, предпочтительно двойные слепые, исследования в сравнении с гидрокортизоном и кортизоном ацетатом.

Контроль адекватности глюкокортикоидной заместительной терапии основывается прежде всего на клинические симптомы и признаки. Симптомами передозировки препаратов являются: увеличение веса, бессонница и отеки. Недостаточность характеризуется тошнотой, снижением аппетита и веса, 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, снижения концентрации внимания, дневной сонливости и прочих изменений 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, АГ) и электролитам крови. (A2)

3.9 АГ на фоне терапии может свидетельствовать о передозировке, 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 артериальное давление. Синтетический минералокортикоид флудрокортизон используются в заместительной терапии, но его использование 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 со взрослыми (24). Пациентам нужно рекомендовать не ограничивать потребление соли. При чрезмерном потоотделении, например, в условиях жаркого климата, может потребоваться временное увеличение дозы на 50 - 100 % или увеличение потребления соленых продуктов. На фоне терапии преднизолоном может потребоваться доза флудрокортизона больше, чем на фоне лечения гидрокортизоном и, тем более,

на фоне приема дексаметазона, 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 пациента 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 грейпфрутовый 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 глюкокортикоидной 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 ангиотензин-превращающего фермента (27). Препаратами второго 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, изменение веса, наличие усталости, ортостатической гипотензии и гипергликемии). (неклассифицированно)

3.11 Беременным с 1-НН необходимо повысить дозы гидрокортизона, особенно в третьем триместре. (неклассифицировано)

3.12 При беременности предпочтительно назначение гидрокортизона (В3), дексаметазон противопоказан. (А3)

3.13 В родах показано назначение стрессовой дозы гидрокортизона, как при хирургических вмешательствах. (А3)

Во время нормальной беременности уровень кортизола постепенно увеличивается (в 2-3 раза) начиная с первого триместра вследствие повышения уровня КСГ (10,13). С 22 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 аддисонического криза (27). В настоящее время имеется мало доказательной базы оптимизирования заместительной терапии 1-НН у беременных, однако большинство специалистов рекомендуют увеличение дозы гидрокортизона на 20 - 40 % с 24-ой недели в соответствии с физиологическими изменениями. При беременности могут использоваться гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизолон и преднизон. Дексаметазон противопоказан при беременности, так как он не инактивируется плацентарной 11β-гидроксиesteroиддегидрогеназой 2 типа и может поступать через плаценту к плоду.

Надпочечниковая недостаточность, впервые выявленная во время беременности, является труднодиагностируемой, так как неспецифические симптомы, такие как усталость, тошнота и рвота, часто не отличаются от сопутствующих обычной беременности. Тест с 1-24АКТГ является предпочтительным для диагностики 1-НН при беременности. При исследовании небольшой когорты здоровых беременных пиковая концентрация кортизола во втором и третьем триместрах после введения 1-24АКТГ была значительно выше по сравнению с небеременными (в среднем 1000 нмоль/л [37 мкг/дл]), а в послеродовом периоде возвращалась на уровень здоровых небеременных (медиана, 700 нмоль/л [26 мкг/дл]) (10). Таким образом, для беременных было предложено использовать более высокий диагностический уровень кортизола на пробе: 700 нмоль/л (25 мкг/дл), 800 нмоль/л (29 мкг/дл) и 900 нмоль/л (32 мкг/дл) в первом, втором и третьем 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 в моче, но плазменный ренин, который физиологически увеличивается во время беременности, 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 пациенткам 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 минут в течение часа): внутривенно болюсно вводят 100 мг гидрокортизона и далее непрерывно вводится 200 мг гидрокортизона в течение 24 часов (13, 28). После родов доза гидрокортизона постепенно снижается до дозы, получаемой вне беременности.

4.0 Лечение и профилактика аддисонического криза

4.1 При подозрении на аддисонический криз незамедлительно парентерально вводится 100 мг гидрокортизона, проводится гидратация, далее в первые сутки должно быть введено еще 200 мг гидрокортизона (непрерывно через систему или разделенные на инъекции каждые 6 часов) (Таблица 3). (A2)

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

Таблица 3. Коррекция заместительной терапии при 1-НН

Условие	Действие
Лихорадка	Увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза при t 38грС, в 3 раза при t 39грС до нормализации (обычно 2-3 дня); повышенное употребление электролит-содержащих жидкостей
Гастроэнтерит или травма (прием оральных форм невозможен)	Гидрокортизон в/м 100 мг в сутки (например, утром 50 мг, днем 25 мг и вечером 25 мг)
Хирургическое лечение (несложное; малоинвазивные процедуры)	Гидрокортизон в/м 50-75 мг в сутки обычно 1 - 2 дня (например, 25 мг до вмешательства и 25 мг после вмешательства)
Большое хирургическое вмешательство под общим наркозом, травма, роды или болезнь, которая требует интенсивной терапии	Гидрокортизон 100 мг в/в болюсно, далее непрерывное введение 200 мг в сутки (или по 50 мг каждые 6 ч в/в или в/м); непрерывное введение жидкостей (5% декстроза и 0,2 или 0,45% NaCl)
Аддисонический криз	Гидрокортизон 100 мг в/в болюсно, далее непрерывное введение 200 мг в сутки; на следующий день 100 мг в сутки. Введение изотонического солевого раствора 1000 мл в течение первого часа или 5%-ой глюкозы в изотоническом солевом растворе, далее непрерывное в/в введение изотонического солевого раствора при необходимости; Контроль гемодинамики.

[B. Allolio: Extensive expertise in endocrinology: adrenal crisis. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R115–R124 (29), with permission. © Endocrine Society. Адаптировано авторами]

Пациенты с 1-НН подвержены риску опасного для жизни состояния - острому гипокортицизму (надпочечниковый или аддисонический криз), когда уровень кортизола не соответствует увеличенной потребности в нем. Главные клинические проявления надпочечникового криза - 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 глюкокортикоидов при кризе потенциально опасно для жизни. Однако, в настоящее время, не проведены систематические исследования определяющие адекватную дозу при аддисонических кризах, поэтому рекомендуемая терапия в значительной степени подбирается эмпирически.

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

В ретроспективном анализе 444 больных надпочечниковой недостаточностью частота надпочечниковых кризов составляла в среднем 6,6 случаев на 100 пациенто-лет. Наиболее частые причины кризов являются инфекции: ЖКТ - 32,6 % и 24,3 % - другие. В другом исследовании более 1000 пациентов с 1-НН определено, что у 8 % пациентов ежегодно диагностировали криз, при этом желудочно-кишечная инфекция и ОРВИ были самыми распространенными пусковыми факторами (10). В первом проспективном исследовании, включающем 768 пациенто-лет, сообщили о 8,3 кризах на 100 лет пациента (30). Основываясь на эти данные, приблизительно каждый 12-ый пациент перенесет опасный для жизни криз в наступающем году. Также, определено, что частота смертельного криза может составлять приблизительно 0,5 случаев 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 надпочечниковых кризов на 100 пациенто-лет (31). Также, определили, 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 глюкокортикоида. Иницирование заместительной терапии левоти록сином может вызвать надпочечниковый криз вследствие ускорения метаболизма кортизола (10). Увеличивают клиренс кортизола медикаменты, активирующие фермент СУР3А4: карбамазепин, митотан, экстракт зверобоя (32).

Назначение дексаметазона как глюкокортикоидного компонента заместительной терапии без минералокортикоида, также может вызвать надпочечниковый криз, 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 перекрывают потребность в минералокортикоидах.

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

Предложенный объем глюкокортикоидной терапии в лечении надпочечникового криза имеет безусловно более высокую ценность, чем потенциальные побочные эффекты кратковременной передозировки.

4.3 Для профилактики АК необходима адекватная коррекция дозы глюкокортикоидов в зависимости от тяжести интеркуррентного заболевания и степени стресса. (В3)

Многочисленными исследованиями доказано увеличение (в различной 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 глюкокортикоидов 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 в сутки при незначительных инвазивных процедурах. Таким образом, доза глюкокортикоидов 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 тоже время, нет исследований, указывающих на то, что низкие дозы более безопасны. В одной обзорной работе было показано, что секреция кортизола в первые 24 часа 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 пациентов отделения интенсивной терапии и 64 из группы контроля, определено, что уровень 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 глюкокортикоида увеличивают в два или три раза, до нормализации состояния, обычно в течение двух или трех дней (Таблица 3). Если пациент неспособен принимать пероральный препарат из-за рвоты или травмы, показано парентеральное введение (в/в, в/м или п/к) гидрокортизона 100 мг в сутки. Минералокортикоидная терапия не требуется, если суточная доза гидрокортизона превышает 40-50 мг.

В одноцентровом, открытом, рандомизированном, перекрестном исследовании на 12 пациентах с 1-НН, показано, что и при п/к, и при в/м введении гидрокортизона были схожие результаты фармакокинетики. Однако, при п/к введении требуется две инъекции, а не одна как при в/м введении, а для достижения уровня кортизола 1000 нмоль/л (36 мкг/дл) потребовалось больше времени (22 и 11 минут соответственно) (35,36).

Также, в экстренных случаях, при условии отсутствия диареи, самостоятельно пациентом могут успешно использоваться ректальные суппозитории с преднизолоном 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 не доступны 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 глюкокортикоидов. (неклассифицировано)

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

4.6 Все пациенты должны иметь глюкокортикоиды в инъекционной форме для использования в urgentных ситуациях. (неклассифицировано)

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

По результатам большой обзорной работы, определено, что приблизительно треть всех urgentных состояний у больных с 1-НН возникало вне дома. Только 12 % пациентов с АК самостоятельно вводили себе глюкокортикоиды, а 2/3 пациентов дожидались лечения медперсоналом. В другом исследовании (в Великобритании) из 26 пациентов с 1-НН, только два пациента умели самостоятельно внутримышечно ввести раствор гидрокортизона, а 10 пациентов 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 половине 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).

Не редко встречаются врачи, которые не знают о необходимости незамедлительного лечения АК. Поэтому пациенту также желательно иметь всегда при себе еще и «памятку» с простыми инструкциями по лечению АК (38). Также, пациенту необходимо всегда иметь при себе медицинский браслет или кулон (с минимальной информацией о заболевании и лечении) и глюкокортикоиды для парентерального введения (28).

5.0 Наблюдение

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

5.2 Пациенты с аутоиммунным генезом заболевания должны ежегодно обследоваться на предмет наличия другой аутоиммунной патологии: заболевание щитовидной железы, сахарный диабет, гипогонадизм, целиакия, аутоиммунный гастрит и дефицит витамина В12. (В3)

5.3 Для исключения моногенных заболеваний, необходимо рассмотрение вопроса о генетическом обследовании. (неклассифицировано)

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 надпочечниковой недостаточности 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 устойчивый вес. 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 половины женщин и у 25 % мужчин с 1-НН. Диабет 1 типа выявляется у 10 - 15 % пациентов (наиболее часто у скандинавов). Поэтому, ежегодно необходимо сдавать кровь на ТТГ, сТ4 и гликированный гемоглобин (10).

Женщинам нужно сообщить о риске (8%) преждевременной овариальной недостаточности (10). Betterle и др. показали, что преждевременная овариальная недостаточность была диагностирована у 20,2 % из 258 женщин с 1-НН, у 20 из 49 (40,8 %) с АПГС-1, у 6 из 18 (33,3 %) с АПГС-4, у 26 из 163 (16 %) 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 (160). Однако, прогнозирующая ценность СYP11A1 сомнительна. Так, используя менее чувствительный ИФА, Reato и др. (39) определили, что только у 3 из 13 серопозитивных пациенток за 8 лет наблюдения был диагностирован гипогонадизм. В отличие от пациенток 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 витамина В12 в анализе крови. При подозрении/выявлении дефицита витамина В12, также, желательна исследование холотранскобаламина, гомоцистеина, метилмалоновой кислоты, аутоантител к париетальным клеткам желудка и к внутреннему фактору Кастла (10).

Поскольку распространенность целиакии при 1-НН составляет приблизительно 5 %, необходимо исследовать антитела к тканевой трансглутаминазе 2 и уровень общего IgA, 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 производится 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 в гонадах. ДГЭА также активируется в головном мозге, где его метаболит уже причисляется к нейростероидам, так как влияет на ГАМК-рецепторы 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 показал 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 молодых 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, не достаточно.

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 глюкокортикоид- и минералокортикоидную терапию. Если пациентка не сообщает о стойком, благоприятном воздействии терапии ДГЭА в течение 6 месяцев, препарат рекомендуют отменить. В дополнение к контролю за клинической эффективностью и потенциальными побочными эффектами, адекватность 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 глюкокортикоидов во время присоединения интеркуррентных заболеваний и приеме различных лекарственных средств.

Клиницисты нуждаются в более надежном биохимическом маркере надпочечниковой недостаточности. 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. Другое большое преимущество 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 надпочечниковой недостаточности (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 количество пациентов продолжают предъявлять объективные и субъективные жалобы: симптомы передозировки и декомпенсации, снижение работоспособности и физической активности, особенно у женщин, ухудшение общего состояния здоровья, метаболические и сердечно-сосудистые осложнения, включая артериальную гипертензию. 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 АКТГ (45). Для увеличения доказательной базы эффективности и безопасности различных схем заместительной терапии 1-НН необходимы большие, рандомизированные клинические исследования (47).

В начале заболевания большинство пациентов 1-НН еще сохраняют в различном объеме эндогенную секрецию кортизола. Продемонстрировано, 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 адренкортикальных 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).

Список литературы

1. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:167–179.
2. Meyer G, Hackemann A, Penna-Martinez M, Badenhoop K. What affects the quality of life in autoimmune Addison's disease? *Horm Metab Res.* 2013;45:92–95.
3. Chakera AJ, Vaidya B. Addison disease in adults: diagnosis and management. *Am J Med.* 2010;123:409–413.
4. Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008–2012. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:367–373.
5. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360:2328–2339.
6. 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. Consilium Medicum. (Прил.)* 2016; 04: 8-19.
7. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4245–4253.

8. LeeMK, Vasikaran S, Doery JC, Wijeratne N, Prentice D. Cortisol: ACTH ratio to test for primary hypoadrenalism: a pilot study. *Postgrad Med J*. 2013;89:617–620.
9. Cho HY, Kim JH, Kim SW, et al. Different cut-off values of the insulin tolerance test, the high-dose short Synacthen test (250 μ g) and the low-dose short Synacthen test (1 μ g) in assessing central adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:77–84.
10. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):364-89.
11. Gundgurthi A, Garg MK, Dutta MK, Pakhetra R. Intramuscular ACTH stimulation test for assessment of adrenal function. *J Assoc Physicians India*. 2013;61:320–324.
12. 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.
13. 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.
14. 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; 95:4133–4160.
15. El-Farhan N, Pickett A, Ducroq 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;78:673–680.

16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. - Эндокринология- 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Литтерра, 2015. - 412, [1] с.
17. 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.
18. 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;91:1637–1645.
19. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.* 2006;3:e289.
20. Horn MA, Erichsen MM, Wolff AS, et al. Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79:316–320.
21. Ekman B, Bachrach-Lindström M, Lindström T, Wahlberg J, Blomgren J, Arnqvist HJ. 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.
22. 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.
23. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir 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;97:473–481.
24. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011;32:81–151.

25. Methlie P, Husebye EE, Hustad S, Lien EA, Løvås K. Grapefruit juice and licorice increase cortisol availability in patients with Addison's disease. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:761–769.
26. Ross IL, Bergthorsdottir 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.
27. Inder WJ, Meyer C, Hunt PJ. Management of hypertension and heart failure in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82:789–792.
28. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3:216–226.
29. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology: adrenal crisis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:R115–R124.
30. 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;100:407–416.
31. 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.
32. 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;98:161–171.
33. Quinkler M, Hahner S. What is the best long-term management strategy for patients with primary adrenal insufficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:21–25.
34. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med*. 2013;368:1477–1488.

35. Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:147–154.
36. Hahner S, Hemmelmann N, Quinkler M, Beuschlein F, Spinnler C, Allolio B. Timelines in the management of adrenal crisis - targets, limits and reality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82:497–502.
37. Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, Kerstens M, Hermus AR. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:17–22.
38. Quinkler M, Dahlqvist P, Husebye ES, Kämpe O. A European Emergency Card for adrenal insufficiency can save lives. *Eur J Intern Med.* 2015;26:75–76.
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;77:453–458.
41. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014;383:2152–2167.
42. Christiansen JJ, Bruun JM, Christiansen JS, Jørgensen JO, Gravholt CH. 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;27:663–674.

44. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:1137–1145.
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;99:1665–1674.
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;99:4149–4157.
47. Russell GM, Durant C, Ataya A, et al. Subcutaneous pulsatile glucocorticoid replacement therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;81: 289–293.
48. Gan EH, MacArthur K, Mitchell AL, et al. Residual adrenal function in autoimmune Addison's disease: improvement after tetracosactide (ACTH1–24) treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:111–118