

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

**НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ:
КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2013

УДК 616.45-008.64-036.1-07-08(075.9)

ББК 54.15я73

Н 17

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 4 от 25.04.2013 г.

Авторы:

доцент, к.м.н. Мурашко Н.В., профессор, д.м.н. Данилова Л.И.,
доцент, к.м.н. Романовский А.А., ассистент, к.м.н. Радюк Д.В.

Рецензенты:

зав. кафедрой основ медицинских знаний БГПУ им. М. Танка д.м.н.,
профессор Сытый В.П.

1-я кафедра внутренних болезней БГМУ

Мурашко Н.В.

Н 17

Надпочечниковая недостаточность: клинические варианты,
диагностика, лечение: учеб.-метод. пособие / Н.В. Мурашко, Л.И.
Данилова, А.А. Романовский, Д.В. Радюк - Минск: БелМАПО,
2013.-34с.

ISBN 978-985-499-740-7

В учебно-методическом пособии обобщены современные представления
о причинах формирования надпочечниковой недостаточности,
диагностических подходах, лечебной тактике.

Пособие предназначено для врачей-эндокринологов, врачей общей
практики, врачей-хирургов.

УДК 616.45-008.64-036.1-07-08(075.9)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-499-740-7

© Мурашко Н.В., Данилова Л.И.,
Романовский А.А., Радюк Д.В. 2013
© Оформление БелМАПО, 2013

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренкортикотропный гормон

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников

СФ-1 – стероидогенный фактор 1

СДГК – семейный дефицит глюкокортикоидов

ГК – глюкокортикоиды

Система РАА - система ренин-ангиотензин-альдостерон

ГН ось – ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники

ИЗСД – инсулинзависимый сахарный диабет

ИФР-1 - инсулиноподобный фактор роста -1

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ТТГ - тиротропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

НП – надпочечники

ПОМС – система проопиомеланокортина

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточность функции надпочечников (гипокортицизм) может быть первичной – дефицит глюкокортикоидов вследствие поражения надпочечников и вторичной – результат дефицита АКТГ. Главное различие между этими двумя состояниями заключается в недостаточности минералокортикоидной функции надпочечников, которая неизменно сопутствует первичному гипокортицизму и не наблюдается при вторичном, когда имеет место только дефицит АКТГ, а ось ренин-ангиотензин-альдостерон остается интактной.

У пациентов с гипокортицизмом отмечается достоверное снижение качества жизни, более тяжелое течение сопутствующих заболеваний, формирование остеопороза даже на фоне регулярного приема заместительной терапии.

ЭТИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА (БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА)

Первичная надпочечниковая недостаточность была описана Томасом Аддисоном в классической монографии, опубликованной в 1855 году. Относится к редким эндокринным заболеваниям, встречается в популяции с частотой 4-11 случаев на 100000 населения, при ранней диагностике достаточно успешно компенсируется с помощью заместительной терапии. Причины болезни Аддисона представлены в таблице 1.

Таблица 1. Причины первичной надпочечниковой недостаточности

Аутоиммунная

Спорадическая

Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа I (первичный гипокортицизм, хронический кандидоз, гипопаратироз, гипоплазия зубной эмали, алопеция, первичный гипогонадизм)

Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа II или синдром Шмидта

(первичный гипокортицизм, первичный гипотироз, первичный гипогонадизм, инсулинзависимый сахарный диабет, злокачественная анемия, витилиго)

Инфекции: туберкулез, грибковые инфекции, цитомегаловирус, ВИЧ

Метастатические опухоли

Инфильтрация: амилоид, гемохроматоз

Внутри-надпочечниковые геморрагии вследствие менингококковой септицемии (синдром Уотерхауза-Фридрихсена)

Адренолейкодистрофия

Врожденная гипоплазия надпочечников:

мутации DAX1 (NR0B1)

мутации SF-1

Синдром резистентности к АКТГ:

мутации гена MC2R

мутации гена MRAP

мутации гена AAAS (ALADIN) (три-А синдром)

Двусторонняя адреналэктомия

Аутоиммунный адреналит. Составляет более 70% всех случаев первичного гипокортицизма. Вследствие адреналита развивается атрофия коры надпочечников с потерей большинства кортикальных клеток, при этом мозговой слой остается интактным. В 75% случаев в крови определяются адреналовые аутоантитела. У половины пациентов с аутоиммунной формой первичного гипокортицизма отмечается наличие других аутоиммунных заболеваний (таблица 2), чаще – поражение щитовидной железы.

Таблица 2. Частота других эндокринных и аутоиммунных заболеваний у пациентов с аутоиммунным гипокортицизмом

заболевания	частота (%)
Тиреоидные заболевания	
гипотироз	8
нетоксический зоб	7
тиротоксикоз	7
Нарушения гонад	
яичниковые	20
тестикулярные	2
ИЗСД	11
Гипопаратирозидизм	10
Злокачественная анемия	5
Отсутствие	53

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) представлен в двух отдельных вариантах. АПС типа I – редкое аутосомно-рецессивное состояние, включающее болезнь Аддисона, хронический кандидоз и гипопаратироз. Чаще встречается АПС типа II, который представлен болезнью Аддисона, аутоиммунным поражением щитовидной железы, сахарным диабетом, гипогонадизмом.

При этом обычно определяется наличие антител к 21-гидроксилазе, что является маркером поражения надпочечников.

Наследственный первичный гипокортицизм. Врожденная гипоплазия надпочечников – генетическое нарушение, связанное с X-хромосомой, включает врожденный первичный гипокортицизм и первичный или центральный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Причиной развития заболевания является мутация гена *DAX1 (NROB1)*, члена семейства ядерных рецепторов, который экспрессируется в коре НП, гонадах и гипоталамусе.

Клинические проявления варьируют в зависимости от молекулярного дефекта. Тяжелые случаи проявляются вначале дефицитом

минералокортикоидной функции с последующим присоединением глюкокортикоидной недостаточности. Гипогонадизм является результатом сочетания первичного нарушения гонад и низкого уровня гонадотропинов. Были описаны пациенты с поздним развитием нарушения функции надпочечников.

К надпочечниковой недостаточности за счет нарушения развития коры надпочечников также могут приводить мутации фактора транскрипции - стероидогенного фактора -1 (СФ-1). Первая описанная мутация СФ-1 была фенотипически представлена нарушением полового развития 46XY в виде полной инверсии пола (DSD). К настоящему времени в литературе описаны новейшие клинические фенотипы пациентов с дефицитом СФ-1, которые варьируют от изолированной недостаточности надпочечников до изолированного нарушения тестикулярной или яичниковой функции.

Адренолейкодистрофия - причина формирования надпочечниковой недостаточности в сочетании с демиелинизацией нервной системы. Частота встречаемости 1:20000 населения. Адренолейкодистрофия развивается вследствие мутации гена *ABCD1* на хромосоме Xq28, который кодирует пероксисомальный мембранный протеин ABC, участвующий в импорте длинно-цепочечных жирных кислот [*verylong-chain fatty acids (VLCFA)*] в пероксисомы. Демиелинизация является следствием нарушения окисления жирных кислот в пероксисомах из-за снижения активности ацил-Ко-А-синтетазы. Длинно-цепочечные жирные кислоты накапливаются во многих тканях, в диагностических целях их концентрация доступна определению в сыворотке крови. Полное клиническое проявление заболевания наблюдается только у мужчин, женщины выступают в роли носителя.

Идентифицированы несколько форм: детская церебральная форма (30% - 40% случаев), адреномиелоневропатия взрослых (40%) и болезнь Аддисона (7%). Детская церебральная форма проявляется в возрасте от 5 до 10 лет надпочечниковой недостаточностью и прогрессирующим поражением

нервной системы с развитием в конечном итоге слепоты, немоты и тяжелой спастической тетраплегии. Это наиболее частая форма надпочечниковой недостаточности у детей моложе 7 лет. В более поздние сроки адреномиелоневропатия проявляется постепенным развитием спастического пареза и периферической невропатии.

Возможности лечения адренолейкодистрофии в настоящее время ограничены. Используются мононенасыщенные жирные кислоты с целью блокирования синтеза насыщенных длинно-цепочечных жирных кислот; комбинация эруциновой и олеиновой кислот (масло Лоренцо) с целью нормализации уровня длинно-цепочечных жирных кислот. Лечение не изменяет степень имеющихся неврологических повреждений, но может предотвратить развитие новых.

Семейный дефицит глюкокортикоидов или наследственная нечувствительность к АКТГ - редкая причина гипокортицизма, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, всегда проявляется в детском возрасте. В большинстве случаев первым признаком СДГК становится неонатальная гипогликемия или развившаяся в более поздние сроки гиперпигментация. Часто у детей с СДГК наблюдается нарушение скорости роста. Семейному дефициту ГК свойственна первичная надпочечниковая недостаточность с нормальной активностью системы РАА. Диагноз может быть подтвержден наличием низких уровней кортизола, повышенных значений АКТГ и нормальных – активности ренина плазмы и альдостерона.

Вариант СДГК 1 типа включает примерно 25% всех случаев и объясняется инактивирующей мутацией рецептора, связывающего АКТГ (*MC2R*). Вариант СДГК типа 2 – результат мутации гена *MRAP*, который инициирует внутриклеточный транспорт *MC2R*, описан в некоторых семьях. Тем не менее, у 50% пациентов с СДГК не обнаружены мутации *MC2R* или *MRAP*.

Вариант СДГК, названный тройным А синдромом или синдромом Аллгрова, включает триаду: надпочечниковую недостаточность вследствие

резистентности к АКТГ, ахалазию, алакрию. Причиной является мутация гена AAAS, который кодирует ALADIN, протеин комплекса ядерных пор.

Многие ассоциированные с надпочечниковой недостаточностью синдромные нарушения, в основе которых лежат молекулярно-генетические дефекты, остаются нераспознанными.

Инфекции. Инфекционные заболевания являются частой причиной первичного гипокортицизма и включают туберкулез, грибковые инфекции (гистоплазмоз, криптококкоз) и цитомегаловирусную инфекцию. Повреждение надпочечников происходит также при синдроме приобретенного иммунодефицита.

Болезнь Аддисона туберкулезной этиологии развивается за счет заноса инфекции из других очагов, которые обычно удается диагностировать. Надпочечники в начале процесса увеличены с обширными эпителиоидными гранулемами и казеоидными некрозом, повреждаются и корковый и мозговой слои. Затем в результате фиброза надпочечники уменьшаются в размере, примерно в 50% случаев наблюдается выраженная кальцификация.

После перенесенной цитомегаловирусной инфекции и атипичной микобактерии может развиваться адреналит.

Примерно у 10% пациентов с ВИЧ при обследовании выявляется субнормальный ответ кортизола на стимуляцию короткой формой АКТГ. Надпочечниковая недостаточность может сформироваться вследствие применения препаратов кетоконазола (который ингибирует синтез кортизола) или рифампицина (ускоряет метаболизм кортизола).

За исключением туберкулеза и аутоиммунного повреждения надпочечников, другие причины болезни Аддисона встречаются редко.

Метастазы НП (преимущественно из первичной опухоли легких или молочной железы) – частая находка на аутопсии, однако они редко приводят к развитию гипокортицизма, поскольку для клинической манифестации заболевания должно быть повреждено около 90% коры надпочечников.

Некроз НП вследствие внутринадпочечниковых геморрагий может развиваться у тяжело больных пациентов на фоне инфекции, травмы или коагулопатий. Высок риск внутринадпочечниковых геморрагий у пациентов с тяжелой септициемией, особенно у детей, когда причина сепсиса - *Pseudomonas aeruginosa*. Когда причина некроза НП – менингококцемия, ассоциация с надпочечниковой недостаточностью известна как синдром Уотерхауза-Фридерихсена.

Гипокортицизм может являться следствием гемохроматоза или саркоидоза.

ЭТИОЛОГИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА

Причины вторичного гипокортицизма представлены в таблице 3.

Таблица 3. Причины вторичной надпочечниковой недостаточности

Вторичный гипокортицизм
Экзогенная терапия глюкокортикоидами
Гипопитуитаризм
Селективное удаление АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза
Опухоль гипофиза или оперативное вмешательство, краниофарингеома
Апоплексия гипофиза
Гранулематозы (туберкулез, саркоид, эозинофильная гранулема)
Вторичная опухоль (легкие, бронхи)
Послеродовой инфаркт гипофиза (синдром Шихана)
Облучение гипофиза (эффект отсрочен на несколько лет)
Изолированный идиопатический дефицит АКТГ
Лимфоцитарный гипофизит
Мутации гена TR1T (TBX19)
Мутации гена PCSK1 (дефект продукции ПОМС)
Мутации гена POMC
Множественный дефицит гормонов гипофиза:

мутации гена HESX1
мутации гена LHX4
мутации гена SOX3
мутации гена PROP1

Приобретенный вторичный гипокортицизм – междисциплинарная клиническая проблема, наиболее частая причина которой - внезапное прекращение терапии глюкокортикоидами. Применение экзогенных ГК супрессирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и способствует формированию атрофии надпочечников, которая может сохраняться в течение нескольких месяцев после прекращения терапии. Необходимо предвидеть развитие атрофии надпочечников у пациентов, которые получали дозу гидрокортизона эквивалентную 30 мг/сутки (>7.5 мг/сут преднизолона или >0.75 мг/сут дексаметазона) длительнее, чем 3 месяца. Кроме величины суточной дозы глюкокортикоидов, на степень адrenaловой супрессии влияет время приема препарата. Более выраженная супрессия наблюдается, если, например, преднизолон применяется по схеме 2,5 мг утром и 5 мг вечером, чем по схеме 5 мг утром и 2.5 мг вечером, поскольку более высокая вечерняя доза блокирует выброс АКТГ в ранние утренние часы.

Вторичный гипокортицизм может развиваться и у пациентов, принимающих длительную заместительную терапию, при отсутствии адекватной дозы глюкокортикоидов на фоне интеркуррентного заболевания или стресса.

Другие причины вторичного гипокортицизма (таблица 3) отражают неадекватную продукцию АКТГ передней долей гипофиза. В большинстве перечисленных состояний наблюдается дефицит продукции и других тропных гормонов гипофиза, поэтому пациенты имеют частичный или полный гипопитуитаризм. Клинические проявления гипопитуитаризма дают возможность сравнительно легко установить диагноз.

Изолированный дефицит АКТГ встречается редко и его сложно диагностировать. Одной из причин является лимфоцитарный гипопизит.

В нескольких случаях изолированного дефицита АКТГ неонатального периода были выявлены мутации гена *TBX19*, продукция которого регулирует ПОМС.

Дефект нормального пост-трансляционного превращения ПОМС в АКТГ за счет нарушения прогормонального фермента конвертазы (PC1 и PC2) – еще одна редкая причина гипокортицизма. У пациентов может иметь место генерализованный дефект превращения пептидов, в том числе проинсулина в инсулин с манифестацией сахарного диабета.

Другие редкие врожденные причины вторичного гипокортицизма включают мутации генов, контролирующих развитие гипофиза: *HESX1*, *LHX4*, *SOX3*, и *PROP1*. Эти дефекты проявляются врожденным гипопитуитаризмом с множественным дефицитом тропных гормонов: дефицит АКТГ может не проявляться к моменту диагноза, но прогрессивно развивается с течением времени.

Вторичный гипокортицизм выявляется у пациентов с болезнью Кушинга после успешного селективного удаления АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза. Функция прилежащих «нормальных» кортикотрофов супрессирована в течение болезни и ее восстановление возможно спустя многие месяцы после операции.

Гипокортицизм на фоне критических состояний. Гипокортицизм может осложнять критические состояния, в том числе и у пациентов с интактной ранее осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Такое состояние названо функциональной надпочечниковой недостаточностью, что подчеркивает его транзиторность и отсутствие структурных повреждений. Этиология функциональной надпочечниковой недостаточности точно неизвестна. Затруднено и лабораторное подтверждение данного состояния. Неспособность к адекватному (количественно и качественно) ответу

кортизола на чрезвычайный стресс или сепсис лимитирует эффективность интенсивной терапии и значительно повышает риск смерти пациента на фоне острого состояния. Несмотря на то, что диагностика остается спорной, если у пациента есть подозрение на субоптимальный ответ кортизола, текущие рекомендации ведения, наряду с лечением основного заболевания, включают назначение глюкокортикоидов:

1. гидрокортизон 200 мг/сут в 4 приема или, предпочтительнее, 10 мг\час в качестве длительной инфузии, для пациентов с септическим шоком
2. метилпреднизолон 1мг/кг в сутки для пациентов с тяжелым ранним острым респираторным дистресс-синдромом.

Применение глюкокортикоидов предпочтительнее заканчивать постепенным уменьшением дозы, чем отменять одномоментно.

Не рекомендуется назначение дексаметазона в качестве лечения надпочечниковой недостаточности, ассоциированной с критическими состояниями.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

У пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью обычно наблюдается дефицит и глюкокортикоидов и минералокортикоидов, в отличие от вторичного гипокортицизма, когда система РАА не страдает. В этом заключается основное различие в состоянии солевого и водного баланса пациентов, что в свою очередь определяет различия в клинической картине.

Частота встречаемости клинических признаков и симптомов первичного гипокортицизма отражена в таблице 4.

Таблица 4. Клинические проявления первичного гипокортицизма и их частота.

проявления	частота (%)
симптомы	

Слабость, утомляемость, усталость	100
анорексия	100
Гастроинтестинальные симптомы	92
тошнота	86
рвота	75
запор	33
Абдоминальные боли	31
диарея	16
Желание подсаливать	16
Ортостатическое головокружение	12
Мышечные или связочные боли	13
<i>Клинические признаки</i>	
Потеря веса	100
Гиперпигментация	94
Гипотензия (систолическое АД <110 мм рт. ст.)	88-94
Витилиго	10-20
Ушные кальцификаты	5

Самое яркое проявление первичной надпочечниковой недостаточности (исключение - короткий срок заболевания) – это пигментация кожи, которая отсутствует при вторичном гипокортицизме. Пигментация более заметна при инсоляции, в местах старых царапин, подмышечных впадинах, на сосках, ладонных складках, местах давления и слизистых оболочках (щечных, вагинальных, анальных). Причиной пигментации считают повышенную стимуляцию кортикотропином рецептора MC1R. При аутоиммунной этиологии гипокортицизма может наблюдаться витилиго.

Клинические проявления определяются скоростью начала и тяжестью гормонального дефицита. Во многих случаях заболевание развивается

скрыто и диагноз устанавливается, когда у пациента на фоне интеркуррентного заболевания развивается острый криз.

Острая надпочечниковая недостаточность (Аддисонический криз) – критическое состояние, которое проявляется гипотензией и острыми циркуляторными нарушениями (таблица 5). Анорексия может быть самым ранним проявлением, затем присоединяются тошнота, рвота, диарея и, иногда, боли в животе. Также могут наблюдаться фебрилитет, гипогликемические состояния.

Таблица 5. Клинические и лабораторные проявления адреналового криза

Дегидратация, гипотензия или шок, несоразмерные тяжести сопутствующего заболевания
Тошнота или рвота с анамнезом потери веса или анорексии
Боль в животе, так называемый «острый живот»
Необъяснимая гипогликемия
Необъяснимый фебрилитет
Гипонатриемия, гиперкалиемия, азотемия, гиперкальциемия, эозинофилия
Гиперпигментация или витилиго
Другие аутоиммунные эндокринные нарушения, такие как гипотироз или гипогонадизм

У пациентов с остро развившейся надпочечниковой недостаточностью на фоне геморрагий наблюдается гипотензия, боли в животе, боковых поверхностях или нижних отделах грудной клетки, анорексия, рвота. Состояние трудно диагностировать, но проявления скрытого кровотечения (быстро падающий уровень гемоглобина), прогрессирующая гиперкалиемия и шок позволяют клиницистам заподозрить диагноз.

В качестве альтернативы у пациента могут наблюдаться нечеткие признаки хронической недостаточности надпочечников – слабость,

утомляемость, потеря веса, тошнота, периодически рвота, боли в животе, диарея или запоры, общее недомогание, мышечные спазмы/судороги, артралгии и проявления ортостатической гипотензии. Также могут наблюдаться субфебрилитет и желание подсолить пищу.

Артериальное давление в положении лежа обычно нормальное, но в положении стоя давление неизменно снижается. Утомляемость часто выражена настолько, что пациенты теряют трудоспособность.

Снижается продукция адреналовых андрогенов, что клинически более ярко проявляется у женщин потерей подмышечных и лобковых волос, а также сухостью и зудом кожи.

Психо-эмоциональный статус нарушается при долговременном течении заболевания, что проявляется нарушением памяти, депрессией, в тяжелых случаях - психозом. Формальное исследование качества жизни с помощью опросников показывает достоверные нарушения у пациентов и с первичным и вторичным гипокортицизмом.

При вторичном гипокортицизме вследствие гипопитуитаризма, клинические проявления могут быть связаны с дефицитом других гипофизарных гормонов: ЛГ/ФСГ (нарушение фертильности, олиго- и аменорея, снижение либидо) или ТТГ (нарастание веса, непереносимость холода, отеки).

Тошачковая гипогликемия развивается как следствие потери действия кортизола на глюконеогенез. Гипогликемия редко встречается у взрослых, за исключением ситуаций со злоупотреблением алкоголя или дефицитом гормона роста. В то же время гипогликемия – частое проявление АКТГ/адреналового дефицита в детском возрасте. Кроме того, у пациентов с дефицитом АКТГ наблюдаются недомогание, потеря веса и другие проявления хронической недостаточности надпочечников. Редко клиническая картина проявляется более ярко у пациентов с апоплексией гипофиза.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГИПОКОРТИЦИЗМА

Стандартное биохимическое обследование.

Среди пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью *гипонатриемия* наблюдается примерно в 90% случаев. Гипонатриемия может быть критической при Аддисоническом кризе, но объем свободной жидкости сохраняется за счет повышения уровня вазопрессина. Уровень *мочевины* крови обычно повышен. При вторичном гипокортицизме может наблюдаться снижение концентрации натрия при нормальном или низком уровне мочевины крови.

Гиперкалиемия диагностируется примерно у 65% пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью. Гиперкалиемия развивается вследствие дефицита альдостерона и отсутствует у пациентов с вторичным гипокортицизмом.

Часто отмечаются преходящие отклонения в значении печеночных трансаминаз.

Гипогликемия наблюдается в 6% всех случаев и особенно характерна для пациентов с сопутствующим тиротоксикозом.

Частота выявления нарушений лабораторных показателей при первичном гипокортицизме представлена в таблице 5.

Таблица 5. Изменения рутинных лабораторных показателей, характерные для первичного гипокортицизма

Лабораторные параметры	Частота, %
Электролитные нарушения	92
гипонатриемия	88
гиперкалиемия	64
гиперкальциемия	6
азотемия	55
анемия	40
эозинофилия	17

Значения свободного тироксина обычно низкие или нормальные, но уровни TSH часто умеренно повышены. Это прямой эффект дефицита глюкокортикоидов, уровень тироидных гормонов нормализуется на фоне заместительной терапии. Устойчивое повышение TSH в сочетании с диагностическим уровнем аутоантител указывают на сочетание с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫЙ СТАТУС

При первичном гипокортицизме обычно отмечается дефицит минералокортикоидов, который проявляется повышением активности ренина плазмы и низким или низко-нормальным уровнем плазменного альдостерона.

ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ ФУНКЦИИ ОСИ ГИПОТАЛАМУС-ГИПОФИЗ-НАДПОЧЕЧНИКИ

Клиническое предположение диагноза требует подтверждения диагностическими тестами. Базальный уровень *плазменного кортизола и свободного кортизола в моче* часто имеют низко-нормальные значения, поэтому не могут использоваться для исключения диагноза. Тем не менее, базальный уровень кортизола плазмы выше 400 нмоль/л (14.5 мг/дл) указывает на отсутствие нарушений оси ГГН.

В мировой клинической практике наряду с малочувствительными базальными тестами пациентам с предполагаемым гипокортицизмом проводится *стимуляционный тест с АКТГ*.

Нагрузочный тест нет необходимости назначать пациентам с первичным гипокортицизмом, если была адекватно проведена оценка базальных уровней АКТГ крови. При этом значения АКТГ будут непропорционально высокими относительно значений кортизола плазмы.

Нагрузочный тест с АКТГ противопоказан в диагностике вторичного гипокортицизма у пациентов с недавним инсультом гипофиза (хирургическим вмешательством, апоплексией).

Стимуляция с АКТГ не показана пациентам с первичным диагнозом болезни Кушинга из-за чрезмерного ответа кортизола.

При Аддисоническом кризе назначение терапии показано немедленно, а стимуляционный тест проводят в более поздние сроки.

Нагрузочный тест с АКТГ основан на принципе, что ответ кортизола на экзогенное введение АКТГ обусловлен трофическим стимулированием коры надпочечников эндогенным АКТГ. Нарушенная АКТГ секреция аденогипофиза приводит к нарушению ответа кортизола на экзогенное введение препаратов АКТГ.

Стимуляция с помощью короткого АКТГ включает внутримышечное или внутривенное введение 250 мг тетракозаина, синтетического АКТГ (1-24), первые 24 аминокислоты которого соответствуют эндогенно секретлируемому АКТГ (1-39). Уровень кортизола плазмы определяется до и через 30 минут после введения АКТГ. Нормальный ответ соответствует значению кортизола плазмы через 30 минут выше 550 нмоль/л (>20 мг/дл). Такой уровень кортизола соответствует 5-й перцентили значений ответа у здоровых лиц, но в значительной степени зависит от применяемых реагентов для определения кортизола.

Тест может быть проведен в любое время дня, а также у пациентов с уже начавшейся заместительной терапией, если лечение проводится короткое время и не включает гидрокортизон, который может иметь перекрестную реакцию с диагностическим набором реагентов.

Стимуляционный тест с пролонгированным АКТГ включает введение препарата АКТГ-депо или внутривенное введение АКТГ (1-24) в течение 24 - 48 часов с целью дифференциального диагноза первичного и вторичного гипокортицизма. Концентрации кортизола плазмы определяют через 4, 24 и 48 часов. У здоровых лиц отмечается повышение уровня кортизола плазмы выше 1000 нмоль/л (36 мг/дл) через 4 часа, далее уровень кортизола не повышается. У пациентов с вторичным гипокортицизмом тест выявляет

замедленный ответ на стимуляцию, при котором уровень кортизола через 24 и 48 часов после стимуляции многократно выше, чем через 4 часа. У пациентов с первичным гипокортицизмом отсутствует повышение концентрации кортизола в ответ на стимуляцию.

Более 40 лет назад в качестве диагностического теста сохранности оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники был предложен **инсулин-индуцированный гипогликемический тест** или тест толерантности к инсулину, который остается «золотым стандартом» и в настоящее время. Тест противопоказан пациентам с ИБС (перед тестом всегда выполняется ЭКГ), эпилепсией и тяжелым гипопитуитаризмом (в 9 утра кортизол плазмы <180 нмоль/л [<6.5 мг/дл]). Тест включает внутривенное введение простого инсулина в дозе 0.1 - 0.15 ЕД на кг веса тела с исследованием кортизола плазмы на 0, 30, 45, 60, 90, и 120 минутах введения.

Основное условие теста – достижение адекватной гипогликемии (гликемия <2.2 mmol/L с клиническими проявлениями нейрогликопении – потливость и тахикардия). У здоровых лиц пик значений кортизола плазмы превышает 500 нмоль/л (18 мг/дл).

Однако ответ кортизола на гипогликемию может быть надежно спрогнозирован тестом с АКТГ – безопаснее, дешевле, быстрее. В клинической практике, если получен нормальный результат теста с АКТГ, нагрузочный тест с инсулином нет необходимости проводить в большинстве случаев, исключая пациентов с нарушениями гипофиза, когда нужна оценка эндогенного резерва гормона роста.

Если у пациентов с подозрением на гипопитуитаризм ответ кортизола на АКТГ субнормальный, проводится тест с инсулином.

Тотальная гипофизэктомия приводит к нарушенному ответу кортизола в ответ на инсулиновый тест непосредственно после операции, но через 2 недели кора надпочечников адаптируется к пониженным уровням АКТГ и может наблюдаться ложно-положительный ответ кортизола.

У некоторых пациентов с неадекватным ответом кортизола на введение АКТГ выявляется нормальная реакция на гипогликемию. При этом проведение заместительная терапия не показано. Несмотря на редкость этих случаев (<2%), такая возможность существует, особенно у пациентов с наличием клинических симптомов гипокортицизма.

Для скрининга адекватности функции оси ГН предложен низко-дозовый тест с 1 мг АКТГ (1-24) с предположительно более высокой чувствительностью, чем стандартный тест с 250 мг АКТГ. Однако это предположение требует дальнейшего подтверждения в клинических исследованиях.

Существует еще 2 теста для исследования функции оси ГН, но их использование в современной клинической практике ограничено сложными диагностическими случаями.

Метирапоновый тест: 30 мг/кг метирапона (максимально 3 г) назначается на ночь, а в 8.00 следующего утра проводится забор крови для исследования уровня кортизола и 11-деоксикортизола плазмы. У пациентов без нарушения функции ГН оси уровень АКТГ повышается вследствие блокады метирапоном синтеза кортизола и вызывает резкое повышение уровня 11-деоксикортизола – более 7 мг/дл.

Тест с кортиколиберином в отличие от метирапонового теста используется для дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипокортицизма. При первичном гипокортицизме высокий уровень АКТГ еще более нарастает после стимуляции кортиколиберином. При вторичном гипокортицизме исходный низкий уровень АКТГ не реагирует на стимуляцию. У пациентов с гипоталамическими нарушениями отмечается стойкое повышение уровня АКТГ после введения кортикотропина.

Исследование оси ГН на фоне критических состояний. На фоне критических состояний исследование состояния оси ГН осложняется многими факторами. Уровень кортизола широко варьирует в зависимости от

тяжести состояния, что делает затруднительным оценку адекватности ответа на стимуляцию. Значения кортизол-связывающего глобулина главным образом снижены, что приводит к увеличению количества свободных фракций кортизола по отношению к связанным. Учитывая это, тест с инсулином, который оценивает все связи гипофиза, не обоснован. Исследования, таким образом, ограничиваются определением базальных уровней кортизола и после нагрузки АКТГ. Рекомендации указывают, что уровень кортизола менее 400 нмоль/л (<15 мг/дл) в случайных определениях свидетельствует о дефиците кортикостероидов, тогда как уровень выше, чем 900 нмоль/л (>33 мг/дл) маловероятен у пациентов с нарушенной функцией оси ГН. У пациентов с промежуточными значениями кортизола плазмы оправдано проведение теста с АКТГ, при этом прирост уровня кортизола менее, чем на 250 нмоль/л (<9 мг/дл) является независимым прогностическим маркером смерти у пациентов в критическом состоянии, обусловленном основным заболеванием.

В первом мультицентровом рандомизированном исследовании пациентов с септическим шоком и увеличением значений кортизола в ходе теста менее чем на 250 нмоль/л, было показано достоверное снижение показателей смертности на фоне терапии глюкокортикоидами. В более свежих исследованиях терапия гидрокортизоном ускоряет выход из шока, но не улучшает общую выживаемость пациентов с септическим шоком. Возможно, что различия в результатах этих двух исследований определяются разными критериями формирования групп пациентов (тяжесть сепсиса), и скоростью назначения глюкокортикоидов.

Учитывая противоречивые результаты, последние рекомендации поддерживают назначение гидрокортизона при септическом шоке и метилпреднизолона при тяжелом раннем остром респираторном дистресс синдроме, особенно при плохом ответе на прессорные агенты и инфузию.

Роль глюкокортикоидов в ведении пациентов в критическом состоянии на фоне других заболеваний требует дальнейших исследований.

Тест с АКТГ не используется в практике для прогнозирования эффекта от назначения глюкокортикоидов.

Дополнительные исследования.

Аутоантитела к антигену 21-гидроксилазы доступны определению радиоиммунным методом у пациентов с первичным гипокортицизмом. При аутоиммунном генезе гипокортицизма это важно для поиска доказательства других аутоиммунных органоспецифических заболеваний.

С помощью *компьютерной томографии* можно выявить увеличение или кальцификацию надпочечников, свидетельствующих об инфекции, геморрагиях или метастазировании.

При подозрении на туберкулезное поражение выполняется рентгенография грудной клетки, пробы с туберкулином и посевы на *Mycobacterium tuberculosis* проб мочи, полученной рано утром.

Биопсия надпочечников, взятая под контролем КТ, может подтвердить основной диагноз при подозрении на метастаз в надпочечниках.

Адренолейкодистрофия подтверждается определением циркулирующих уровней VLCFA.

У пациентов с подозрением на вторичный гипокортицизм, которые не получали терапию кортикостероидами, необходимо проведение МРТ гипофиза и исследование его функции.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Острая надпочечниковая недостаточность – критическая для жизни пациента ситуация, поэтому лечение назначается немедленно, без ожидания уточнения диагноза. Тем не менее, в дополнение к определению

электролитов и глюкозы плазмы, необходимо произвести забор проб крови на АКТГ и кортизол до назначения глюкокортикоидов.

Если пациент находится не в критическом для жизни состоянии – может быть проведен нагрузочный тест с АКТГ.

При острой надпочечниковой недостаточности для взрослых показано внутривенное введение гидрокортизона в дозе 100 мг каждые 6-8 часов. Если нет такой возможности – препарат вводят внутримышечно. Пациенту с шоком в течение первого часа вводят внутривенно струйно 1 л физиологического раствора. Для предотвращения возможной гипогликемии в физиологический раствор добавляют 5% декстрозу. Последующая инфузионная терапия физиологическим раствором и декстрозой зависит от состояния пациента и динамики биохимических показателей. Клиническое улучшение, особенно стабилизация АД, должно проявиться в течение 4-6 часов, если диагноз был установлен правильно. Спустя первые 24 часа доза гидрокортизона может быть снижена, обычно до 50 мг внутримышечно каждые 6 часов, а затем перорально 40 мг рано утром и 20 мг в 18 часов вечера. Эта доза должна быть быстро снижена до стандартной заместительной терапии 20 мг после просыпания и 10 мг в 18.00 (Приложение).

Очень важно идентифицировать и лечить любое сопутствующее состояние (инфекцию), которое могло способствовать развитию адреналового криза.

ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ.

Цель заместительной терапии – подбор дозы гидрокортизона, имитирующей нормальную секрецию кортизола. Традиционно эта доза составляла примерно 25 – 30 мг/сут, но исследования устойчиво показывают более низкие уровни нормальной продукции кортизола, соответствующие 8-15 мг/сут. Большинство пациентов достигают компенсации на дозе менее 30

мг/сут - обычно 15-25 мг/сут в 2 приема. Первый прием обычно назначают сразу после пробуждения, с небольшой добавкой к 18.00, однако некоторые пациенты чувствуют себя лучше на 3-х разовом приеме глюкокортикоидов.

В случае первичного гипокортицизма, суточная кривая кортизола с одновременным исследованием уровня АКТГ помогает оценить адекватность заместительной терапии. При вторичном гипокортицизме данный тест не применим.

Решение о дозах заместительной терапии в большей степени основано на оценке важных клинических критериев – динамика веса, самочувствие и артериальное давление.

У пациентов, получающих дозу заместительной терапии гидрокортизона более 25 мг/сут, наблюдается дозозависимое снижение минеральной плотности костной ткани, что диктует необходимость стремиться к применению минимальных эффективных и безопасных доз.

У пациентов с гипопитуитаризмом и дефицитом ГР необходимая доза глюкокортикоидов ниже, чем у пациентов с первичным гипокортицизмом, возможно благодаря отсутствию известного эффекта ИФР – 1 повышать клиренс кортизола.

При первичном гипокортицизме необходимо возмещение нарушенной минералокортикоидной функции, обычно в форме флудрокортизона 0,05 – 0,2 мг/сут. Минералокортикоидная активность флудрокортизона в 125 раз выше, чем гидрокортизона. Адекватность заместительной терапии оценивается по уровню электролитов, значениям артериального давления в положении лежа и стоя, уровню активности ренина плазмы.

Недостаточная доза флудрокортизона приводит к ортостатической гипотензии с повышением активности ренина плазмы, в то время как слишком высокие дозы – к обратному эффекту. Заместительная терапия минералокортикоидами зачастую проводится неадекватно у пациентов с гипокортицизмом.

Пациент на заместительной терапии должен удвоить свою суточную дозу в случае развития интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся субфебрилитетом, травмах, психо-эмоциональном стрессе (даже таком, как важный экзамен).

Если у пациента рвота и он не может принимать препараты перорально, необходимо срочное назначение парентерального гидрокортизона.

При проведении минимальных операций пациенту с гипокортицизмом вводят 50-100 мг гидрокортизона гемисукцината вместе с премедикацией. Для больших вмешательств такая премедикация сопровождается в дальнейшем режимом введения гидрокортизона, рекомендованным при острой надпочечниковой недостаточности.

Беременность обычно протекает нормально у пациенток, принимающих адекватную заместительную терапию. Однако в последнем триместре беременности суточная доза гидрокортизона умеренно повышается (на 5-10 мг/сут). Прогестерон – антагонист минералокортикоидов и нарастание его уровня в течение беременности может потребовать повышения дозы флудрокортизона. В течение родов, пациентка должна получать инфузию физиологического раствора и 50 мг гидрокортизона внутримышечно каждые 6 часов вплоть до родоразрешения. Затем доза должна быть быстро снижена к значениям до беременности.

Каждому пациенту, принимающему заместительную терапию глюкокортикоидами, рекомендуется иметь сигнальный браслет или медальон и носить с собой «стероидную карту», где указан диагноз и доза заместительной терапии.

С пациентом и, что очень важно, членами его семьи необходимо регулярно проводить образовательные беседы о режиме заместительной терапии на фоне стресса и других негативных событий.

Необходимо также наличие у пациента парентеральных форм глюкокортикоидов для самостоятельного введения и он должен быть обучен применению препаратов, особенно если он живет далеко от медицинского учреждения или собирается в поездку.

У пациентов и с первичным и с вторичным гипокортицизмом, особенно у женщин, благоприятный эффект, который включает улучшение самочувствия и сексуальной функции, оказывает заместительная терапия препаратами дегидроэпиандростерона сульфата в дозе 25-50 мг/сутки. В настоящее время заместительная терапия препаратами дегидроэпиандростерона сульфата не включена в стандарты лечения пациентов с гипокортицизмом.

Активный опрос 1245 пациентов с гипокортицизмом (из них первичный – 84%, вторичный – 11%, неуточненный – 5%), принимающих заместительную терапию различными препаратами (гидрокортизон – 75%, преднизолон/преднизон – 11%, кортизона ацетат – 6%, дексаметазон – 4%) в различном режиме (один раз в день – 10%, дважды – 42%, трижды – 32%, другой режим – 17%) выявил одинаково негативное влияние заболевания на качество жизни. Снижение физической активности, снижение качества социальной, семейной и профессиональной сторон жизни отметили 64% пациентов, отсутствие на работе/школе в течение последних 3 месяцев – 40% пациентов, побочные эффекты заместительной терапии – 76% пациентов (остеопороз – 78%, ожирение – 64%, ССЗ – 46%). Были госпитализированы в течение последнего года – 38% пациентов. На основании представленных результатов можно сделать заключение о том, что качество жизни пациента с гипокортицизмом снижено, независимо от выбора препарата и режима заместительной терапии, идеального варианта не существует. Длительная заместительная терапия не является абсолютно безопасной в плане долговременных негативных эффектов, что диктует необходимость стремиться к компенсации на минимальных дозах глюкокортикоидов,

контролировать достаточность дозы минералокортикоидов, обучать пациентов коррекции дозы заместительной терапии на фоне интеркуррентных заболеваний и стрессе.

Приложение 1

Лечение острой надпочечниковой недостаточности (адреналового криза) у взрослых

Неотложные мероприятия

1. Установить внутривенный катетер с иглой крупного сечения
2. Произвести забор крови для рутинных исследований: электролиты, глюкоза, кортизол и АКТГ. Не ожидать лабораторных результатов.

3. Вводить струйно 2-3 литра физиологического раствора NaCl (0.9%); при наличии гипогликемии 50 г/л 5% раствора декстрозы в 0,9% растворе NaCl настолько быстро, насколько это возможно. Контроль признаков превышения объема жидкости – уровень центрального или периферического венозного давления, отсутствие хрипов в легких. Снижение скорости инфузии при восстановлении объема жидкости.
4. Введение гидрокортизона внутривенно 100 мг немедленно, затем каждые 6 часов.

После стабилизации пациента в подостром периоде

1. Продолжить внутривенную инфузию физиологического раствора NaCl последующие 24-48 часов в медленном режиме
2. Диагностический поиск возможных инфекционных причин адреналового криза и их лечение.
3. Провести стимуляционный тест с коротким АКТГ с целью подтверждения диагноза гипокортицизма (если у пациента не было установленного ранее диагноза)
4. Определить тип гипокортицизма и его причины, если не было ранее установлено
5. Постепенно снизить и привести суточную дозу глюкокортикоидов к поддерживающей дозе в течение 1-3 дней, если позволяют сопутствующие заболевания
6. Старт заместительной терапии минералокортикоидами (флудрокортизон) 0.1 мг перорально в день при необходимости, когда внутривенная инфузия прекращена

Приложение 2

Лечение хронической первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых в поддерживающем режиме

Глюкокортикоиды

- Гидрокортизон 15-20 мг при пробуждении и 5-10 мг ранним вечером (до 18.00) при режиме 2 раза в сутки
- Контроль клинических проявлений и уровень АКТГ плазмы утром

Минералокортикоиды

- Флудрокортизон 0.1 (0.05-0.2) мг перорально
- Соль без ограничений
- Контроль уровня АД и частоты пульса лежа и стоя, отеков, уровня калия в сыворотке крови и активности ренина плазмы
- Обучение пациента: суть заболевания, поведение при минимальных инфекциях, стрессе, внутримышечное введение глюкокортикоидов
- Приобретение предупреждающего медицинского браслета/кулона, информационной карты о диагнозе, дозы заместительной терапии для своевременного оказания адекватной неотложной помощи

Приложение 3

Лечение при наличии заболеваний с фебрильной температурой или стресса

- Повышение дозы глюкокортикоидов в 2-3 раза в течение нескольких дней заболевания, доза минералокортикоидов не меняется
- Обратиться к врачу, если заболевание прогрессирует или продолжается более 3 дней или появляется рвота

Не требуется увеличивать дозу при несложных амбулаторных стоматологических манипуляциях с местной анестезией.

Общая анестезия или внутривенный наркоз должны проводиться только в условиях стационара.

Неотложная терапия тяжелого стресса или травмы (для пациента)

- Внутримышечное введение дексаметазона 4 мг
- Обратиться к специалисту

Поддержка глюкокортикоидами хирургического вмешательства или интеркуррентного заболевания в стационаре

- При заболевании средней степени тяжести 50 мг гидрокортизона 2 раза в сутки перорально или внутривенно. С учетом состояния пациента насколько возможно быстрее вернуться к поддерживающей дозе.
- При тяжелом заболевании 100 мг гидрокортизона внутривенно каждые 8 часов. Снижение дозы наполовину ежедневно к поддерживающей. Регулировать дозу с учетом состояния сопутствующего заболевания пациента.
- Для проведения минимальных манипуляций под местной анестезией и радиологических исследований увеличение дозы глюкокортикоидов не требуется
- Для проведения стрессовых для пациента манипуляций (эндоскопия, бариевая клизма, ангиография) непосредственно перед ней вводят однократно 100 мг гидрокортизона внутривенно
- При больших операциях вводят 100 мг гидрокортизона внутривенно непосредственно перед анестезией и далее каждые 8 часов первые сутки. Доза снижается быстро, наполовину ежедневно до поддерживающих значений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. /Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.//JAMA. – 2002. – 288. –P.862-871.
2. Annane D, Sebille V, Troche G, et al. /A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin.//JAMA. – 2000. – 283. –P.1038-1045.
3. Arlt W, Allolio B. /Adrenal insufficiency// Lancet. – 2003. – 361. - P.1881-1893.
4. Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, et al. /Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements.//Clin Endocrinol (Oxf). – 2006. – 64. – P.384-389.
5. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al./ Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction// Endocr Rev. – 2002. – 23. – P.327-364
6. Carey RM./The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency//Ann Intern Med. – 1997. – 127. – P.1103-1105
7. Cooper MS, Stewart PM./ Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients//N Engl J Med. – 2000. – 348. – P.727-734
8. 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 Endocrine Disorders. - 2012. - 12:8/http://www.biomedcentral.com/1472-6823/12/8
9. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, et al./Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis//J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – 92. – P.3912-3922
- 10.Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, et al./Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene//Hum Mol Genet. – 2001. – 10. – P.283-290
- 11.Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al./Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis//J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – 93. – P.4245-4253
- 12.Kemp S, Pujol A, Waterham HR, et al./ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations//Hum Mutat. – 200. – 18. – P.499-515
- 13.Lin L, Philibert P, Ferraz-de-Souza B, et al./Heterozygous missense mutations in steroidogenic factor 1 (SF1/Ad4BP, NR5A1) are associated with 46 XY disorders of sex development with normal adrenal function//J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – 92. – P.991-999.
- 14.Lourenco D, Brauner R, Lin L, et al./Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency//N Engl J Med. – 2009. – 360. – P.1200-1210

15. Lovas K, Gjesdal CG, Christensen M, et al./Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone//Eur J Endocrinol. – 2009. – 160. – P.993-1002
16. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al./Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine//Crit Care Med. – 2008. – 36. – P.1937-1949
17. Moser HW, Raymond GV, Lu SE, et al./Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil//Arch. Neurol. – 2005. – 62. – P.1073-1080
18. Ozisik G, Mantovani G, Achermann JC, et al./An alternate translation initiation site circumvents an amino-terminal DAX1 nonsense mutation leading to a mild form of X-linked adrenal hypoplasia congenital//J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – 88. – P.417-423
19. Piedrola G, Casado JL, Lopez E, et al./Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome//Clin Endocrinol (Oxf). – 1996. – 45. – P.97-101
20. Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg// WILLIAMS Textbook of Endocrinology. - 12th EDITION. - 1816 p.
21. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al./Hydrocortisone therapy for patients with septic shock//N Engl J Med. – 2008. – 358. – P.111-124
22. Stewart PM, Clark PM./The low-dose corticotropin-stimulation test revisited: the less, the better?//Nat Clin Pract Endocrinol Metab. – 2009. – 5. – P.68-69.
23. Suliman AM, Smith TP, Labib M, et al./The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency// Clin Endocrinol (Oxf). – 2002. – 56. – P.533-539
24. Tabarin A, Achermann JC, Recan D, et al./A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism// J Clin Invest. – 2000. – 105. – P.321-328
25. Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, et al./Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome//Nat Genet. – 2000. – 26. – P.332-335

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ЭТИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА (БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА)	4
ЭТИОЛОГИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА	10
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	13
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГИПОКОРТИЦИЗМА	16
ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ ФУНКЦИИ ОСИ ГИПОТАЛАМУС-ГИПОФИЗ- НАДПОЧЕЧНИКИ	18
ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	23
ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	24
ПРИЛОЖЕНИЯ	28
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	31

Учебное издание

Мурашко Наталья Валентиновна
Данилова Лариса Ивановна
Романовский Алексей Антонович
Радюк Дмитрий Владимирович

**НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ:
КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н.В. Мурашко

Подписано в печать 25. 04. 2013. Формат 60x84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,13. Уч.- изд. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ 135.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

