



## ПЕРВИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

**Халимова Замира Юсуфовна**

Д.м.н., проф

**Алимухамедова Гульрух Айбековна**

Д.М.Н.

**Мехманова Сурайе Убайдуллаевна**

Республиканский Специализированный Научно-Практический  
Медицинский Центр

Эндокринологии имени Академика **Я.Х.Туракулова**

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11608064>

### ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 01-June 2024 yil

Ma'qullandi: 06- June 2024 yil

Nashr qilindi: 12- June 2024 yil

### KEY WORDS

Первичная надпочечниковая  
недостаточность, ПНН,  
глюкокортикоиды,  
минералокортикоиды,  
андрогены, кора надпочечников

### ABSTRACT

*Надпочечниковая недостаточность – тяжелое эндокринное заболевание характеризующиеся недостаточной секрецией глюкокортикоидов и/или минералокортикоидов надпочечниками, вследствие нарушения функции надпочечников (первичная надпочечниковая недостаточность) или недостаточной стимуляции надпочечников гипофизарным АКТГ (вторичная надпочечниковая недостаточность) или вследствие гипоталамической дисфункции (третичная надпочечниковая недостаточность, Наиболее частая причина надпочечниковой недостаточности – экзогенное применение стероидных препаратов. В мире до 2,5% от населения принимают такие стероидные препараты для лечения воспалительных и иммуноопосредованных заболеваний. Дефицит АКТГ в результате опухолей гипофиза, инфильтративных заболеваний, травмы головы, или врожденного гипопитуитаризма являются следующей наиболее частой причиной надпочечниковой недостаточности, и встречается примерно у 1 на 3000 человек. Первичная надпочечниковая недостаточность – редкое заболевание, вызванное разрушением коры надпочечников, что приводит к недостаточной секреции глюкокортикоидов, минералокортикоидов, и андрогенов.*

### Эпидемиология

Первичная надпочечниковая недостаточность – редкое заболевание, распространенность которого составляет от 100 до 140 случаев на миллион населения

и заболеваемость от 4 до 6 на миллион населения в год у взрослых. По данным Lovas K et al., распространенность ПНН составляет 1 на 8000 населения [1,7]. Сообщается, что распространенность ПНН составляет 82-144 случаев на миллион, а заболеваемость составляет от 4,7 до 6,2 на миллион среди населения европеоидной расы [3,9]. Однако, заболеваемость ПНН у детей недостаточно изучено [2,6]. У детей наиболее частой причиной ПНН является врожденная гиперплазия надпочечников (ВГКН), связанное с дефицитом стероидогенных ферментов [4,8]. Наиболее распространенной причиной ВГКН является дефицит 21-гидроксилазы, с частотой 1:14000-1:18000 новорожденных. Тем не менее, ВГКН не единственная причина ПНН у детей [4,8]. Многие редкие генетические заболевания, поражающие либо исключительно надпочечники, либо системные поражения, в настоящее время признаны причиной ПНН. Диагностика их часто затруднена из-за неоднородности клинической картины и их низкой заболеваемости и распространенности среди населения в целом.

### **Этиология и патогенез ПНН**

Надпочечниковая недостаточность может быть классифицирована на три категории: первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН), обусловленная поражением коры надпочечников, вторичная надпочечниковая недостаточность (ВНН) - из-за недостаточной секреции АКТГ, связанная с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями и третичная надпочечниковая недостаточность (ТНН) из-за избыточного воздействия экзогенных глюкокортикоидов, которые подавляют секрецию АКТГ [5,10]. Наиболее распространенной причиной ПНН у взрослых является аутоиммунное поражение надпочечников. Аутоиммунная ПНН обычно возникает в возрасте от 30 до 50 лет, пик заболеваемости приходится на четвертое десятилетие жизни [4,6]. У больных изолированным адреналитом антителопозитивность высокая. Данные норвежского Регистра пациентов с ПНН сообщают, что аутоантитела к 21-гидроксилазе, преобладающие при болезни Аддисона, обнаруживались в плазме 86% пациентов.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1), также известный как аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз и эктодермальная дистрофия (АПЭКЭД), встречается у 10% пациентов с ПНН. Это аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутацией гена аутоиммунного регулятора (АИРЕ) и имеет клинический спектр, который включает хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и аутоиммунный ПНН [9]. Чаше встречается аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС-2) (приблизительно 50-60% пациентов с ПНН) и проявляется во взрослом возрасте с ПНН, с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и целым рядом других аутоиммунных заболеваний, включая витилиго, диабет 1 типа, первичную недостаточность гонад, целиакию и пернициозную анемию [9].

Внелегочный туберкулез (ТБ), вызывающий инфильтрацию и деструкцию надпочечников, является редкой причиной ПНН в развитых странах мира. Надпочечники – одна из наиболее частых внелегочных локализаций туберкулеза; ретроспективный обзор результатов вскрытия в Гонконге сообщил о поражении надпочечников у 6% пациентов с активным туберкулезом, у 70% из которых наблюдалось двустороннее поражение надпочечников.

Адренолейкодистрофия – редкое X-сцепленное заболевание, вызванное мутацией в гене ALD, кодирующем пероксисомальный транспортер ABCD1, ведущий к накоплению жирных кислот с очень длинной цепью, при этом они накапливаются и поражают надпочечники и нервную систему. Измерение VLCFA должно быть особенно рекомендовано у молодых пациентов мужского пола с отрицательными антителами к надпочечникам, поскольку, надпочечниковая недостаточность может предшествовать появлению неврологических симптомов [12].

Лекарства, ингибирующие митохондриальные стероидогенные ферменты, такие как кетоконазол, флуконазол, итраконазол, этомидат и метирапон оказывают ингибирующее действие на выработку эндогенного кортизола. Такие лекарства, как митотан, фенитоин и фенобарбитал, вызывают активацию фермента CYP3A4, который метаболизирует кортизол до 6 $\beta$ -гидрокортизола. Митотан оказывает дополнительный адренолитический эффект, который используется в лечении адренокортикальной карциномы [13].

За исключением ПНН при АИПС-1, этиология данного расстройства до сих пор остается загадкой, но считается, что оно включает в себе генетические факторы в сочетании с неизвестными триггерами окружающей среды, что приводит к нарушению иммунологической толерантности. На момент постановки диагноза >90% пациентов с ПНН имеют аутоантитела против ключевого фермента, ответственного за выработку глюкокортикоидов и минералокортикоидов, а именно антитела против 21-гидроксилазы, которая используется в диагностическом наборе ПНН [14]. Аутоиммунное поражение коры надпочечников представляет собой деструктивный процесс, поражающий все три зоны коры надпочечников, с инфильтрацией лимфоцитами паренхимы надпочечников, что приводит к фиброзу и атрофии надпочечников, процесс протекает достаточно медленно и может не иметь клинического значения до тех пор, пока не будет разрушено большинство клеток коры надпочечников. Антитела против 21-гидроксилазы, специфичны для аутоиммунного процесса и редко встречаются в общей популяции; следовательно, их присутствие наряду с положительными антителами к коре надпочечников позволяет точно диагностировать аутоиммунное поражение коры надпочечников в 99% случаев [16].

Развитие молекулярно-генетических методов исследования и внедрения методик определения генетических маркеров 1-НН в клиническую практику существенно расширяет возможности своевременной диагностики у данной группы пациентов. Молекулярно-генетическое исследование, проведенное в Турции с участием 95 детей с 1-НН показало, что у 90% обследуемых были подтверждены мутации в 10 генах: MC2R, NR0B1 (DAX1), STAR, CYP11A1, MRAP, NNT, ABDC1, NR5A1, AAAS, SGPL1 [15].

### **Клиника первичной НН**

Признаки ПНН в основном основаны на дефиците глюко- и минералокортикоидов, в результате чего развивается потеря веса, ортостатическая гипотензия вследствие обезвоживания, гипонатриемия, гиперкалиемия, изменения показателей крови (анемия, эозинофилия, лимфоцитоз) и гипогликемия. Усиление секреции АКТГ и других проопиомеланокортиновых пептидов часто приводят к характерной гиперпигментации кожи и слизистых оболочек. У женщин дефицит андрогенов надпочечников приводит к потере подмышечных и лобковых волос. За исключением

тяги к соли, симптомы ПНН неспецифичны и включают слабость, утомляемость, скелетно-мышечные боли, потерю веса, боли в животе, депрессию и тревогу. Слабость усиливается к концу дня; отдых, как правило, не приводит к полному восстановлению сил, больные не могут справиться даже с обычной, повседневной работой. К тому же, приступы слабости усугубляют гипогликемические состояния (чувства голода, внезапная потливость, тремор и др.). Симптомы хронической НН возникают при поражении 90% ткани коры надпочечников, что приводит к дефициту кортизола и альдостерона. Проявления НН обычно усиливаются на фоне стрессовых ситуаций, интеркуррентных заболеваний, высокой температуры и оперативных вмешательств. Похудение в основном за счет мышечной массы – постоянный симптом НН, и связано с понижением аппетита, нарушением всасывания в кишечнике, дегидратацией.

Надпочечниковая недостаточность может также проявляться острой гемодинамической декомпенсацией: артериальная гипотензия, тахикардия, гиповолемический шок, часто сопровождающийся дезориентацией или нарушением сознания, известный как адреналовый криз. Надпочечниковый криз часто возникает в контексте серьезного стрессора, такого как инфекция или травма. Это также может быть признаком острого дефицита кортизола в случаях двустороннего инфаркта надпочечников или кровотечения, или при апоплексии гипофиза.

Гипонатриемия имеется более чем у 90% больных с первичной надпочечниковой недостаточностью; гиперкалиемия реже (50%). Умеренное повышение тиреотропного гормона в сыворотке крови при нормальном свободном тироксине (Т4) часто встречается при поступлении и отсутствии ингибирования глюкокортикоидами высвобождения ТТГ, а не гипотиреоз.

### **Диагностика ПНН**

Врачи плохо распознают надпочечниковую недостаточность, две трети пациентов обращаются к медицинским работникам три и более раз с симптомами надпочечниковой недостаточности до установления правильного диагноза. Трудность диагностики заключается в том, что секреция кортизола имеет циркадный характер ритма, поэтому, время отбора проб влияет на результат. Обычно случайный уровень кортизола в сыворотке крови, превышающий 400 нмоль/л в любое время суток, делает маловероятной надпочечниковую недостаточность, в то время как утренний уровень кортизола в сыворотке менее 100 нмоль/л убедительно свидетельствует о недостаточности надпочечников [17]. В подозрении на аутоиммунной болезни Аддисона, проверка ренина плазмы и АКТГ полезны, поскольку наблюдается повышение уровня этих гормонов от месяцев до лет, прежде чем уровень кортизола в сыворотке станет аномальным. Когда существует неопределенность относительно того, есть ли у пациента надпочечниковая недостаточность, синактеновая проба (Стимуляция с АКТГ 1-24) должна быть использована. При этом, 250 мкг синтетический АКТГ вводится парентерально и измеряется уровень кортизола в сыворотке 30 и/или 60 минут спустя. Значения кортизола превышающие 500 нмоль/л на фоне пробы, обычно считаются нормальным [18]. Недавнее ретроспективное исследование, проведенное на 370 пациентах в Испании, подтвердило необходимость в специфичных для метода и пола пороговых значений при интерпретации теста на кортикотропин для уменьшения ложных положительных результатов и повышения

специфичности. Тест на стимуляцию кортикотропином можно проводить в любое время суток, потому что при ПНН ответ на АКТГ не зависит от циркадного ритма, но утреннее тестирование может быть более точным во избежание гипердиагностики у здоровых людей [19].

После постановки диагноза ПНН начинается дальнейшее исследование для определения причины надпочечниковой недостаточности. В западных странах, часто встречается аутоиммунный ПНН, поэтому они определяют антитела к 21-гидроксилазе. Положительные аутоантитела подтверждает диагноз аутоиммунного ПНН и требует скрининга на аутоиммунные сопутствующие заболевания, такие как аутоиммунное заболевание щитовидной железы, целиакия и сахарный диабет 1 типа. Моногенный АИПС1 должен быть рассматриваться у пациентов в возрасте до 20 лет. У пациентов с отрицательными антителами к 21-гидроксилазе, следующим шагом является КТ надпочечников, что позволяет диагностировать инфекции, кровотечения или инфильтрации, опухоли надпочечников [21].

### **Заместительная гормональная терапия ПНН**

**ЗГТ глюкокортикоидами.** Суточная физиологическая выработка кортизола составляет около 5-6 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Рекомендуемые дозы гидрокортизона составляют 15-25 мг, обычно вводится в два-три приема, при этом 50-66% назначают утром во время пробуждения. Если принимать 2 раза в день, вторая доза обычно назначают через 6-8 часов после утренней дозы. Если назначать три раза в сутки, интервал между приемами препарата составляет 4-6 часов [20]. Широкомасштабное исследование более 1000 пациентов, с ПНН, показали, что гидрокортизон был наиболее распространенным лечением (75%), за которым следовали преднизолон (11%), кортизон (6%) и дексаметазон (4%).

**ЗГТ минералокортикоидами.** Флудрокортизон (9 $\alpha$ -фторокортизол) используется для замещения минералокортикоидов в виде однократной утренней дозы, обычно 50-300 мкг/сутки, типичная стартовая доза 100-150 мкг/сутки. Показателями адекватной ЗГТ минералокортикоидами являются нормальное содержание электролитов крови, нормальное артериальное давление крови; а также активность ренина плазмы и концентрация ренина должен быть в пределах верхней границы нормы. Гидрокортизон также обладает минералокортикоидной активностью, 40 мг гидрокортизон эквивалентен 100 мкг флудрокортизон. Таким образом, изменения дозы гидрокортизона может повлиять на требования к дозе флудрокортизона. Преднизолон обладает некоторой минералокортикоидной активностью, тогда как у дексаметазона этого эффекта нет.

**Лечение ДГЭА** приводит к общему улучшению, благополучию, показателей депрессии и тревоги, и рейтинга сексуального интереса и удовлетворенности. ЗГТ ДГЭА может быть полезна, особенно для женщин с надпочечниковой недостаточностью, у которых на фоне терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами появляются симптомы, такие как плохое настроение, снижение или отсутствие либидо, низкий уровень энергии. Однократное пероральное применение 25-50 мг ДГЭА обычно восстанавливают уровень циркулирующих андрогенов

### **Литература:**

1. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kampe O. Adrenal insufficiency. Lancet.

- 2021;397(10274):613–29. [https:// doi. Ядь org/ 10. 1016/S0140- 6736\(21\) 00136xvg](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136xvg)  
b7.ВЧ
2. vanStaaTP , LeufkensHG , AbenhamLЧСЯ .СЭ.СюэжюЯetal. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom . QJM 2000 ; 93 : 105 – 11 . 2
  3. Tomlinson JW , Holden N , Hills RK et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group . Lancet 2001 ; 357 : 425 – 31.
  4. Arlt W, Allolio B (2003). Adrenal insufficiency. Lancet 361:1881-1893.
  5. Barthel A, Benker G, Berens K, et al.: An update on Addison's disease .ExpClinEndocrinol Diabetes. 2019;127:165-75. 10.1055/a-0804-2715
  6. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine Society clinical practice guideline. J ClinEndocrinolMetab. 2016;101(2):364-389.
  7. LøvåsK ,Husebye ES . High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway . ClinEndocrinol2002 ; 56 : 787 – 91 .
  8. Claahsen-vanderGrinton HL, Speiser PW, Ahmed SF et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. Endocr Rev. 2022;43(1);91-159.
  9. O. Chabre, et al., Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality, Ann. Endocrinol. (Paris) 78 (6) (2017) 490–494.
  10. R.K. Crowley, et al., Central hypoadrenalism, J. Clin. Endocrinol. Metab. 99 (11)(2014) 4027–4036.
  11. MM Erichsen et al., Clinical, Immunological and genetic features of of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry, J. Clin. Endocrinol. Metabol. 94(12)(2009)4882-4890.
  12. E Burtman, MO Regelman, Endocrine Dysfunction in X-linked Adrenoleukodystrophy, Endocrinol. Metab. Clin. North America. 45 (2) (2016) 295-309.
  13. V Chortis et al., Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5alpha-reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement, J Clin. Endocr. Metabol. 98(1)(2013)161-171.
  14. Wolff AB, Breivic L, Hufthammer KO, Grytaas MA, Bratland E, Husebye ES, et al. The natural history of 21-hydroxylase autoantibodies in autoimmune Addison's disease.
  15. Guran T, Buonocore F, Saka N et al. Rare causes of primary adrenal insufficiency: genetic and clinical characterization of a large nationwide cohort. J Clin Endocrin Metabol. 2016. 101(1). 284-292.
  16. Saverino S, Falorni A. Autoimmune Addison's disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020. 34(1). 101379.
  17. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary –adrenal insufficiency. Clin Endocrinol 1987;26:221-6.
  18. Wood JB, Frankland AW, James VH, Landon J. A rapid test of adrenocortical function. Lancet 1965;1:243-5.
  19. Ortiz-Flores AE, Santacruz E et al. Role of sampling times and serum cortisol Cut-off Concentrations on the routine Assessment of adrenal Function Using The Standart

- Cosyntropin Test in an Academic Hospital from Spain: A Retrospective Chart Review (2018).
20. Mah P, Jenkins R, Rostami-Hodjegan A et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. Clin endocrinol 2006; 64:384-89.
21. Husebye ES, Pearse SH, Krone NP, Kampe O. Adrenal insufficiency. Lancet (2021) 397;613-29.

