

УДК 616.453  
Оригинальная статья  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-3-48-54>

## Глюкокортикоид-индуцированная недостаточность коры надпочечников

Н.В. Ворохобина<sup>1</sup>, С.Н. Фогт<sup>1</sup>, В.И. Мазуров<sup>1</sup>, И.Б. Беляева<sup>2</sup>, Р.К. Галахова<sup>1</sup>, К.А. Баландина<sup>1</sup>,  
А.В. Кузнецова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Равиля Камильевна Галахова, [rgalakhova@gmail.com](mailto:rgalakhova@gmail.com)

**Аннотация.** Системные глюкокортикоиды активно используются не только при эндокринных заболеваниях, но и в терапевтической практике. По данным различных авторов 1–3% человек в общей популяции применяет системные глюкокортикоиды, до 1,8% — длительно. При этом 50% пациентов, принимающих эти препараты перорально, имеет после их отмены глюкокортикоид-индуцированную недостаточность коры надпочечников (ГИНКН). Несмотря на подобный масштаб проблемы и длительность изучения вопроса, стандартных алгоритмов снижения дозы или отмены глюкокортикоидов в настоящее время нет. Доказательная база по этому вопросу сформирована на относительно немногочисленных клинических исследованиях, крайне гетерогенных в отношении исследуемых популяций, дизайнов, режимов использования глюкокортикоидов, диагностических подходов к недостаточности коры надпочечников. Таким образом, весомость доказательств по этому вопросу остаётся низкой, что приводит к тому, что каждое лечебное учреждение имеет свои подходы к снижению дозы и отмене глюкокортикоидов или не имеет их вовсе. В настоящей статье обобщены современные сведения о ГИНКН, позволяющие стандартизировать подходы к снижению дозы или отмене глюкокортикоидов. Совершенствование тактики ведения пациентов, длительно получавших препараты глюкокортикоидов, приведёт к уменьшению риска осложнений ГИНКН, в том числе жизнеугрожающих, а также к существенному улучшению качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** недостаточность коры надпочечников, глюкокортикоиды, симптомы при отмене препарата.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Ворохобина Н.В., Фогт С.Н., Мазуров В.И., Беляева И.Б., Галахова Р.К., Баландина К.А., Кузнецова А.В. Глюкокортикоид-индуцированная недостаточность коры надпочечников. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(3):48-54. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-3-48-54.

## Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency

N.V. Vorokhobina<sup>1</sup>, S.N. Fogt<sup>1</sup>, V.I. Mazurov<sup>1</sup>, I.B. Beliaeva<sup>1</sup>, R.K. Galakhova<sup>1</sup>, K.A. Balandina<sup>1</sup>,  
A.V. Kuznetsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University n. a. I.I. Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Ravilya K. Galakhova, [rgalakhova@gmail.com](mailto:rgalakhova@gmail.com)

**Abstract.** Currently, systemic glucocorticoids are taken by about 1–3% of the general population, up to 1.8% long-term. Moreover, about 50% of patients taking these drugs orally develop glucocorticoid-induced adrenal insufficiency (GIAI) after their withdrawal. Despite this scale of the problem and the length of time the issue has been studied, there are currently no standard algorithms for reducing the dose or discontinuing glucocorticoids. The evidence base on this issue has been performed on relatively few clinical studies, which are extremely heterogeneous with respect to the populations studied, designs, regimens of glucocorticoid use, and diagnostic approaches to adrenal insufficiency. Thus, the weight of evidence on this issue remains inadequate, resulting in each institution having its own approach to dose reduction and discontinuation of glucocorticoids, or no approach at all. This article summarizes current information about GIAI, allowing for improved approaches to dose reduction or discontinuation of glucocorticoids. Improving the management tactics of patients who have been receiving glucocorticoids for a long time will lead to a reduction in the risk of complications of GIAI, including life-threatening ones, as well as to a significant improvement in the quality of life of patients.

**Keywords:** adrenal insufficiency, glucocorticoids, drug withdrawal symptoms.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Vorokhobina N.V., Fogt S.N., Mazurov V.I., Beliaeva I.B., Galakhova R.K., Balandina K.A., Kuznetsova A.V. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(3):48-54. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-3-48-54.

### Введение

Первое сообщение об использовании препаратов глюкокортикоидных гормонов для лечения человека датируется 1948 г., когда Филип С. Хэнч применил «вещество Е» (кортизон) для лечения 29-летней женщины с ревматоидным артритом. Поскольку эффект терапии был хорошо заметен, вскоре после этого препарат стали применять и у других пациентов с ревматоидным артритом, а также при таких заболеваниях, как анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и системная красная волчанка [1]. Уже к 1960 г. были открыты и использованы в клинической практике еще 7 глюкокортикоидов, описаны их основные побочные эффекты, наиболее обсуждаемым из которых являлась недостаточность коры надпочечников (НКН) после отмены препарата. В 70-х гг. было предложено несколько схем постепенной отмены глюкокортикоидов, которые сводились либо к редкому приёму препаратов (реже чем раз в день) и к применению их в раннее утреннее время [2], либо к снижению дозы (например, на 5% ежемесячно) [1].

В настоящее время системные глюкокортикоиды принимают от 1 до 3% человек в общей популяции, в том числе до 1,8% — длительно [3]. При этом около 50% пациентов, принимающих эти препараты перорально, имеют после их отмены глюкокортикоид-индуцированную недостаточность коры надпочечников (ГИНКН) [4]. Несмотря на подобный масштаб проблемы и длительность изучения вопроса, стандартных алгоритмов снижения дозы или отмены глюкокортикоидов в настоящее время нет. Доказательная база по этому вопросу сформирована на относительно немногочисленных клинических исследованиях, крайне гетерогенных в отношении исследуемых популяций, дизайнов, режимов использования глюкокортикоидов, диагностических подходов к НКН. Таким образом, весомость доказательств по этому вопросу остается низкой, что приводит к тому, что каждое лечебное учреждение имеет свои подходы к снижению дозы и отмене глюкокортикоидов или не имеет их вовсе. В настоящей статье обобщены современные сведения о ГИНКН, позволяющие совершенствовать подходы к снижению дозы или отмене глюкокортикоидов.

### Распространённость глюкокортикоид-индуцированной недостаточности коры надпочечников

Метаанализ Voerseen и соавт., включивший 3753 пациента, показывает высокую распространённость ГИНКН, которая диагностируется на основании лабораторного обследования, в том числе с проведением функциональных тестов. Наиболее часто ГИНКН выявлялась у лиц, получавших глюкокортикоиды перорально (48,7%), интраартикулярно (52,2%) или смешанным способом (42,7%), повышенный риск её развития отмечен при ингаляционном (7,8%), при интраназальном (4,2%) путях введения и при местном применении (4,7%) [4]. Максимальный риск НКН отмечен у пациентов с гематоонкологическими заболеваниями (60,0%), после трансплантации почки (56,2%), при назальных полипах (46,2%), муковисцидозе (49,0%), болезни Крона (52,2%) и ревматоидном артрите/остеоартрите (39,4%) [4, 5]. С низким риском НКН ассоциировались приём

препаратов в низкой дозе, небольшая длительность использования [4].

Стоит отметить, что распространённость ГИНКН снижается с течением времени после отмены глюкокортикоидов, однако у ряда пациентов может сохраняться длительно. Так, через 6 месяцев после отмены препаратов глюкокортикоидов НКН могут иметь 40% людей, через 2 года — 20%, через 3 года — 5% [6]. Согласно исследованию Draoui и соавт. медиана времени до восстановления функции надпочечников составляет 12 месяцев [7].

### Патофизиология глюкокортикоид-индуцированной недостаточности коры надпочечников

Секреция кортизола зависит от функционального состояния системы гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Кортикотропин-рилизинг гормон, или кортиколиберин, образующийся в гипоталамусе, стимулирует синтез и секрецию адренкортикотропного гормона (АКТГ) в кортикотрофах передней доли гипофиза, что приводит к высвобождению кортизола из клеток пучковой зоны и андрогенов из клеток сетчатой зоны коры надпочечников. Кортизол является мощным фактором, подавляющим работу гипоталамо-гипофизарной системы, что составляет основу отрицательной обратной связи. Избыток кортизола оказывает угнетающее действие на высвобождение КРТГ в гипоталамусе и АКТГ в гипофизе.

В норме секреция кортизола подвержена высокой вариабельности в зависимости от времени суток и потребностей организма (уровень гормона повышается в ранние утренние часы, при стрессе, голоде и ряде других состояний).

При приёме глюкокортикоидов происходит угнетение синтеза и секреции АКТГ, кортиколиберина. Длительный приём препаратов приводит к атрофии пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, а также кортикотрофов гипофиза. Вследствие этого после отмены глюкокортикоидов система гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников может оказаться неспособной обеспечить достаточный для организма уровень глюкокортикоидных гормонов, развивается НКН [8]. Интересны данные Gomez M.T. и соавт. по обследованию в динамике пациентов с эндогенным гиперкортизолизмом после оперативного лечения. Участникам исследования проводили пробы с введением овечьего кортиколиберина. Было обнаружено, что кортикотрофы сохраняют чувствительность к вводимому гормону, что позволяет сделать вывод о том, что НКН носит третичный характер (развивается вследствие поражения нейронов гипоталамуса или на более высоком уровне). Реакция в отношении секреции кортизола была хуже, чем в группе контроля, указывая на атрофию коры надпочечников [9]. Тем не менее, учитывая, что в литературе нет единого взгляда на механизм развития НКН после отмены глюкокортикоидов, а также недостаточную изученность патогенеза этого состояния, наиболее корректным термином в настоящее время представляется «ГИНКН».

Нельзя считать хорошо изученным и процесс восстановления нормальной активности системы ГН после отмены глюкокортикоидов. По всей видимости, восстановление уровней кортиколиберина, АКТГ и кортизола происходят последовательно друг за другом [3,9].

Длительность приёма глюкокортикоидов до развития ГИНКН индивидуальна. Считается, что риск невелик в случае приёма препаратов менее 3 недель, однако описаны случаи, когда гипокортизолизм выявлялся лабораторно уже через неделю применения глюкокортикоидов [10].

Необходимо отметить, что после приёма глюкокортикоидов в супрафизиологических дозах на протяжении нескольких месяцев, а также после операции по поводу АКТГ-независимого синдрома Кушинга степень угнетения системы ГН часто не соответствует клинической симптоматике: симптомы НКН могут быть выраженными на фоне слегка заниженных или даже нормальных значений кортизола крови. Описано состояние, получившее название «синдром отмены глюкокортикоидов» (СОГ), патогенез которого связывают не с подавленной функцией надпочечников, а с низкой чувствительностью периферических тканей к глюкокортикоидам, развивающейся вследствие длительно протекающего гиперкортизолизма. СОГ диагностируется при наличии симптомов недостаточности коры надпочечников в отсутствие лабораторных признаков НКН. При этом СОГ может иметь особенности клинической картины: так, расстройства настроения и когнитивных функций, гиперсомния, мышечная слабость, миалгии, утомляемость могут встречаться чаще, чем при НКН, а такие симптомы как артериальная гипотензия, рвота, гипогликемия не характерны [11]. Нужно отметить, что это состояние имеет широкое распространение. Так, по данным Hurtado и соавт., СОГ выявляется у 67% пациентов после адреналэктомии по поводу синдрома Кушинга [12].

#### Диагностика глюкокортикоид-индуцированной недостаточности коры надпочечников

Клинические симптомы хронической ГИНКН носят неспецифический характер и включают недомогание, слабость, утомляемость, головокружение, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, запоры, потеря аппетита), снижение массы тела, гипотензию, головную боль, артралгию, миалгию, бледность кожи, гипогликемию, частые респираторные инфекции и другие. У ряда пациентов после отмены глюкокортикоидов развивается острая НКН, которая является угрожающим жизни состоянием: характерны гипотензия или гиповолемический шок, выраженная слабость, лихорадка, нарушения сознания (вплоть до комы), лабораторно могут быть обнаружены гипогликемия, гипонатриемия, лимфоцитоз, эозинофилия [3].

Результаты метаанализа Broersen свидетельствуют о том, что из 98 пациентов с НКН клинические симптомы были выявлены лишь у 10 пациентов [4]. С учётом того, что клинические признаки гипокортизолизма неспецифичны, а также того, что зачастую их сложно отличить от симптомов сопутствующих заболеваний, нельзя исключать, что негативные результаты анализа Broersen обусловлены тем, что симптомы НКН в рамках исследований, вошедших в метаанализ, не оценивались должным образом и поэтому не регистрировались исследователями.

Представляют интерес данные метаанализа Mebrahtu, включившего данные 70 638 больных с хроническими воспалительными заболеваниями (воспалительные

заболевания кишечника, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), принимавших глюкокортикоидные гормоны перорально. У 183 пациентов, принимавших глюкокортикоиды, наблюдалось развитие ГИНКН [13]. Среди 74 умерших пациентов с ГИНКН только у 13 была зарегистрирована острая НКН, приведшая к летальному исходу, тогда как наиболее частой причиной смерти были инфекции (44,6%). Можно предположить, что часть пациентов, у которых в качестве причины смерти была зарегистрирована инфекция, реально умерли от острой НКН [13]. Данные причины смерти в рутинной клинической практике могут быть перепутаны с учётом того, что хронический недостаток кортизола часто становится острым при серьёзной инфекции, а также того, что клиническая картина острой НКН не имеет патномоничных признаков.

СОГ отличается от НКН по клинической картине. Так, по мнению He и соавт., расстройства настроения и когнитивные нарушения, анорексия, ухудшение общего физического состояния более характерны для СОГ, а артериальная гипотензия, гипогликемия, рвота — для первичной НКН [11]. Ряд пациентов с СОГ отмечают ухудшение самочувствия при уменьшении дозы препарата несмотря на то, что они остаются супрафизиологичными. Риск острой НКН при этом состоянии отсутствует [14].

Основой лабораторной диагностики ГИНКН являются функциональные тесты: с инсулином, с аналогами АКТГ и кортиколиберина, с метирапоном. Тесты проводятся после достижения суточной дозы глюкокортикоидов 5 мг и менее в пересчете на преднизолон и перехода на короткодействующие препараты. Гидрокортизон отменяется за 24 часа до проведения пробы [15].

Наиболее часто в мире используется проба с аналогом АКТГ. До и через 30 и 60 минут после внутривенного введения 250 мкг препарата измеряется уровень кортизола в сыворотке крови. Повышение кортизола более 18–20 мкг/дл (500–550 нмоль/л) в зависимости от лабораторного метода определения гормона позволяет исключить нарушения на уровне коры надпочечников. В случае поражения функций гипофиза или гипоталамуса (например, на ранних стадиях ГИНКН) могут быть ложноотрицательные результаты (низкая чувствительность теста) [16]. Точность пробы с АКТГ при ГИНКН неизвестна. Конкретные пороговые значения для диагностики состояния зависят от используемого метода определения кортизола в крови, а также от целевых показателей чувствительности и специфичности. При использовании современных методов лабораторной диагностики может использоваться порог уровня кортизола 420 нмоль/л. В условиях российской клинической практики тест не выполняется ввиду отсутствия в стране препаратов АКТГ. Несколько исследований свидетельствуют о том, что простое измерение уровня кортизола утром (при использовании порога, например, 270 нмоль/л) может обладать не меньшей диагностической ценностью для определения ГИНКН [12,17]. Недостатком определения кортизола является вариабельность показателя, обусловленная ритмом секреции, множеством сопутствующих факторов, влияющих на кортизолемию, необходимость учитывать метод лабораторного определения кортизола при избрании порогового значения для установления ГИНКН [3].

Золотым стандартом диагностики центральной (вторичной) НКН считается тест с инсулином. У пациента посредством внутривенного введения инсулина индуцируется развитие гипогликемии, которая стимулирует секрецию кортиколиберина в гипоталамусе и АКТГ в гипофизе. Это исследование редко используется в клинической практике ввиду трудоёмкости, опасности для пациентов, ряде противопоказаний, а также зависимости результатов от степени достигаемой гипогликемии. В связи с этим более предпочтительной является проба с АКТГ, обладающая удовлетворительной диагностической ценностью, большей безопасностью и простотой в проведении [18].

При невозможности проведения гипогликемической пробы некоторыми авторами рекомендована ночная проба с метирапоном. Метирапон подавляет гидроксилирование 11-дезоксикортизола, блокируя образование кортизола. При нормальной функции гипофиза снижение концентрации кортизола компенсаторно способствует выработке АКТГ, который, стимулируя стероидогенез, приводит к накоплению 11-дезоксикортизола. При сохранении низкого уровня 11-дезоксикортизол в результате проведения пробы диагностируется дефицит АКТГ. По мнению Baker, тест с метирапоном не уступает по точности пробе с инсулином и имеет определенные преимущества перед пробой с АКТГ [19]. Проведение пробы ограничено доступностью метирапона и анализа крови на 11-дезоксикортизол.

Проба с кортиколиберином используется очень редко ввиду недоступности препарата и низкой чувствительности теста.

Определение АКТГ в плазме обладает малой диагностической ценностью для диагностики ГИНКН, поскольку показатель может оказаться как низким, так и нормальным. Однако значительно повышенный уровень АКТГ (>100 пг/мл) является лабораторным подтверждением первичной НКН [19].

#### **Профилактика и лечение глюкокортикоид-индуцированной недостаточности коры надпочечников**

Основными мерами профилактики НКН при использовании системных глюкокортикоидов являются следующие:

1. Использование как можно более низкой дозы препаратов.
2. Предпочтение применения препаратов с коротким периодом полувыведения, таких как гидрокортизон, либо препаратов со средней или большой продолжительностью действия не чаще одного раза в день, избегая приёма препаратов перед сном<sup>1</sup> [20].
3. Уменьшение длительности курса терапии.
4. Одномоментная отмена глюкокортикоидов в случае их непродолжительного приёма (менее 2 недель [3]).

Тем не менее, соблюдение этих правил далеко не всегда возможно в клинической практике. Множество пациентов должны получать глюкокортикоиды длительно и в

достаточно высоких дозах. В таких случаях основной мерой профилактики ГИНКН становится постепенная отмена препаратов. До снижения дозы пациенты либо их родственники должны быть проинформированы о симптомах гипокортизолизма, и — в случае возникновения клинических проявлений НКН — о необходимости немедленного обращения к врачу и увеличения дозы глюкокортикоидов до предыдущей или выше.

Единой схемы снижения приёма дозы глюкокортикоидов не существует. Необходимо учитывать индивидуальный риск НКН, риск обострения заболевания, для лечения которого применялись препараты, предшествующий опыт их отмены, перевод пациента на короткодействующие препараты (гидрокортизон, преднизолон), сокращение кратности применения препарата.

При приёме глюкокортикоидов более 60 мг/сутки в пересчёте на преднизолон возможно снижение дозы на 10–20 мг 1 раз в 1–2 недели [10]. У пациентов, получающих 20–40 мг/сутки, можно уменьшать дозу на 5–10 мг ежедневно до достижения 20 мг/сутки. После этого рекомендуется снижение на 1,0–2,5 мг раз в 1–4 недели вплоть до полной отмены [3]. Также предлагаются схемы перевода пациентов на альтернирующие схемы приёма после достижения низкой суточной дозы препаратов (например, двукратное увеличение дозы в один день и отсутствие приёма на следующий) [10].

Прогнозированию риска развития ГИНКН могут способствовать лабораторное обследование пациента. Так, например, Prete и соавт. предлагают после достижения дозы 5 мг/сутки в пересчёте на преднизолон выполнить анализ крови на кортизол. При уровне гормона <100 нмоль/л диагностируется наличие ГИНКН, при 100–270 нмоль/л констатируется возможность развития этого состояния, при уровне 270–350 нмоль/л риск в базовых условиях (без стрессовых факторов) считается небольшим, при >350 нмоль/л — маловероятным. Исходя из оценки риска ГИНКН возможны модификации схемы снижения глюкокортикоидов [3]. У пациентов со значимым риском гипокортизолизма рекомендована оценка уровня кортизола раз в несколько месяцев.

На сегодняшний день не существует надежных маркеров риска ГИНКН. Перспективным методом определения риска ГИНКН является оценка показателей стероидогенеза коры надпочечников в крови или в суточной моче [13]. Существуют работы, указывающие на целесообразность изучения CD16 (кластер дифференциации 16, экспрессируемый клетками лимфоидного происхождения) и ADAM17 (металлопротеиназа, ответственная за шеддинг CD16 на поверхности натуральных киллеров) в крови, которые оказываются повышены у пациентов с НКН [14]. Draoui и соавт. в своем исследовании обнаружили положительную корреляцию уровня кортизола в сыворотке крови утром и индексом массы тела у пациентов после отмены глюкокортикоидов [7].

При отсутствии нормализации функции системы ГГН тактика ведения пациентов должна быть направлена на постоянную заместительную терапию глюкокортикоидами, как при хронической НКН. В базовых условиях может быть рекомендована физиологическая доза глюкокортикоидов. В сутки в организме синтезируется порядка 6–11 мг/м<sup>2</sup> кортизола (гидрокортизона), это

<sup>1</sup> Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Под общ. ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М.: Литтерра, 2006.

соответствует примерно 15–20 мг препарата. Препарат назначается в 2–3 приёма, 2/3 дозы должно приходиться на утренние часы для имитации циркадного ритма секреции кортизола. Заместительная терапия минералокортикоидами не требуется. В настоящее время разрабатываются препараты с модифицированным высвобождением гидрокортизона, которые будут способствовать поддержанию постоянного физиологического уровня препарата в крови [15]. В перспективе могут появиться препараты глюкокортикоидов с тканеспецифичными эффектами, которые, например, не будут вызывать остеопению или синдром Кушинга [16–18]. Людей с НКН необходимо информировать о правилах повышения дозы глюкокортикоидов в условиях повышенной в них потребности, например, при возникновении стресса, инфекций, травмах, тяжёлых сопутствующих заболеваниях, перед хирургической операцией.

В случае развития острой НКН требуется незамедлительное начало терапии, которое включает в себя коррекцию гипотензии и водно-электролитных нарушений и парентеральное введение гидрокортизона (100 мг в виде начального болюса, затем 50–100 мг/6 ч).

Основой лечения СОК является выбор наиболее низкой дозы препарата, контролирующей симптомы заболевания, после чего она медленно уменьшается на протяжении месяцев. Необходимости увеличивать дозу препаратов при возникновении стрессовых событий и сопутствующих заболеваний не требуется [19].

### Обсуждение

ГИНКН хорошо известен клиницистам всего мира уже на протяжении многих десятилетий, но при этом следует констатировать недостаточную изученность этого состояния. На сегодняшний день не в полной мере изучены ее распространенность и факторы риска. Данные по патогенезу получены из отдельных небольших научных исследований. Для диагностики НКН применяются

стандартные методы, однако вопрос различия ГИНКН и СОГ, в том числе на раннем этапе, основываясь на симптомах, времени и условиях их развития, требует дальнейшего исследования и имеет большое клиническое значение. Наконец отсутствует общепринятый чёткий алгоритм профилактики ГИНКН посредством постепенного снижения доз глюкокортикоидов, основанный на принципах доказательной медицины. Несмотря на то, что данным вопросам традиционно уделяется мало внимания, его важность не вызывает сомнения.

Пациенты, получавшие лечение глюкокортикоидами по поводу неэндокринных заболеваний, находятся в группе риска по развитию такого жизнеугрожающего состояния, как острая НКН. В результате длительного применения глюкокортикоидных препаратов у них снижается функция системы ГГН, несостоятельность которой чаще всего выявляется при оперативных вмешательствах, травмах, инфекционных заболеваниях или при быстром снижении дозы глюкокортикоидов. С другой стороны, излишняя осторожность при снижении дозы глюкокортикоидов может приводить к прогрессированию ГИНКН, а также к развитию ятрогенного синдрома Кушинга. Приведённые факты обосновывают актуальность дальнейшего изучения ГИНКН и СОГ.

### Заключение

Несмотря на широкое применение препаратов глюкокортикоидов в клинической практике, высокую распространённость ГИНКН, надёжных предикторов этого состояния, стандартных подходов к его диагностике в настоящее время не существует. Доказательно обоснованных алгоритмов снижения дозы глюкокортикоидов также не разработано. Совершенствование тактики ведения пациентов, длительно получавших препараты глюкокортикоидов, приведет к уменьшению риска осложнений ГИНКН, в том числе жизнеугрожающих, а также к существенному улучшению качества жизни пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(5 Suppl 68):S-5-12. PMID: 22018177.
2. Myles AB, Schiller LF, Glass D, Daly JR. Single daily dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(1):73-76. <https://doi.org/10.1136/ard.35.1.73>
3. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ*. 2021;374:n1380. Erratum in: *BMJ*. 2021;374:n1936. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1380>.
4. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2171-2180. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1218>
5. Федулова Э.Н. Терапия воспалительных заболеваний толстой кишки у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(2):38-45. Fedulova E.N. Therapy of inflammatory colonopathy in children. *Pediatric pharmacology*. 2008;5(2):38-45. (In Russ.) eLIBRARY ID: 11967623 EDN: KBXBVX
6. Laugesen K, Broersen LHA, Hansen SB, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JOL. Management of endocrine disease: Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency: replace while we wait for evidence? *Eur J Endocrinol*. 2021;184(4):R111-R122. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1199>
7. Draoui N, Alla A, Derkaoui N, Bouichrat N, Loukili A, et al. Assessing recovery of adrenal function in glucocorticoid-treated patients: Our strategy for screening and management. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;78:103710. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103710>
8. Ландышев Ю.С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов. *Амурский медицинский журнал*. 2014;(1):10-29. Landyshev Y.S. Mechanisms of action and therapeutic effects of basic glucocorticoids. *Amur Medical Journal*. 2014;(1):10-29. (In Russ.) eLIBRARY ID: 24355165 EDN: UMZBND
9. Gomez MT, Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP. The pituitary corticotroph is not the rate limiting step in the postoperative recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(1):173-177. <https://doi.org/10.1210/jcem.77.1.8392083>

10. Nicholas MN, Li SK, Dytoc M. An Approach to Minimising Risk of Adrenal Insufficiency When Discontinuing Oral Glucocorticoids. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(2):175-181. <https://doi.org/10.1177/1203475417736278>
11. He X, Findling JW, Auchus RJ. Glucocorticoid Withdrawal Syndrome following treatment of endogenous Cushing Syndrome. *Pituitary*. 2022;25(3):393-403. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01218-y>
12. Hurtado MD, Cortes T, Natt N, Young WF Jr, Bancos I. Extensive clinical experience: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after adrenalectomy for corticotropin-independent cortisol excess. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(6):721-733. <https://doi.org/10.1111/cen.13803>
13. Storbeck KH, Schiffer L, Baranowski ES, Chortis V, Prete A, et al. Steroid Metabolome Analysis in Disorders of Adrenal Steroid Biosynthesis and Metabolism. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1605-1625. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00262>
14. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, Simeoli C, Fiore D, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):173-185. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30398-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30398-4)
15. Whitaker M, Debono M, Huatan H, Merke D, Arlt W, Ross RJ. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(4):554-561. <https://doi.org/10.1111/cen.12316>
16. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. 2019;10:1545. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01545>
17. Lühder F, Reichardt HM. Novel Drug Delivery Systems Tailored for Improved Administration of Glucocorticoids. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1836. <https://doi.org/10.3390/ijms18091836>
18. Gross KL, Cidlowski JA. Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(9):331-339. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.07.009>
19. Baker EH. Is there a safe and effective way to wean patients off long-term glucocorticoids? *Br J Clin Pharmacol*. 2020. Epub ahead of print. PMID: 33289121. <https://doi.org/10.1111/bcp.14679>

#### Информация об авторах

**Ворохобина Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>; [natvorokh@mail.ru](mailto:natvorokh@mail.ru).

**Фогт Сергей Николаевич**, к.м.н.; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; [https://orcid.org/0000-0001-8734-2449s\\_fogt@mail.ru](https://orcid.org/0000-0001-8734-2449s_fogt@mail.ru).

**Мазуров Вадим Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>; [maz.nwgm@yandex.ru](mailto:maz.nwgm@yandex.ru).

**Беляева Ирина Борисовна**, д.м.н., профессор; Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7981-6349>; [belib@mail.ru](mailto:belib@mail.ru).

**Галахова Равиля Камильевна**, к.м.н.; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>; [rgalakhova@gmail.com](mailto:rgalakhova@gmail.com).

**Баландина Ксения Александровна**, к.м.н.; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>; [ksenya\\_sautina@mail.ru](mailto:ksenya_sautina@mail.ru).

**Кузнецова Алла Васильевна**, к.м.н.; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>; [all-kuznetsova@yandex.ru](mailto:all-kuznetsova@yandex.ru).

#### Вклад авторов

Ворохобина Н.В. – редактирование рукописи, внесение правок, финальная редакция статьи

Фогт С.Н. – поиск литературы, анализ литературных данных, написание статьи

Мазуров В.И. – редактирование рукописи, внесение правок

#### Information about the authors

**Natalya V. Vorokhobina**, Dr. Sci. (Med.), Prof.; North-Western State Medical University n. a. I.I. Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>; [natvorokh@mail.ru](mailto:natvorokh@mail.ru).

**Sergei N. Fogt**, Cand. Sci. (Med.), North-Western State Medical University n. a. I.I. Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>; [s\\_fogt@mail.ru](mailto:s_fogt@mail.ru).

**Vadim I. Mazurov**, Dr. Sci. (Med.), North-Western State Medical University n. a. I.I. Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>; [maz.nwgm@yandex.ru](mailto:maz.nwgm@yandex.ru).

**Irina B. Beliaeva**, Dr. Sci. (Med.), Prof.; Clinical Rheumatology Hospital No. 25, St. Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7981-6349>; [belib@mail.ru](mailto:belib@mail.ru).

**Ravilya K. Galakhova**, Cand. Sci. (Med.), North-Western State Medical University n. a. I.I. Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>; [rgalakhova@gmail.com](mailto:rgalakhova@gmail.com).

**Kseniya A. Balandina**, Cand. Sci. (Med.), North-Western State Medical University n. a. I.I. Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>; [ksenya\\_sautina@mail.ru](mailto:ksenya_sautina@mail.ru).

**Alla V. Kuznetsova**, Cand. Sci. (Med.), North-Western State Medical University n. a. I.I. Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>; [all-kuznetsova@yandex.ru](mailto:all-kuznetsova@yandex.ru).

#### Authors' contribution

Vorokhobina N.V. – editing the manuscript, making edits, final editing of the article

Fogt S.N. – literature search, analysis of literary data, drafting articles.

Mazurov V.I. – editing manuscripts, making corrections

Беляева И.Б. – редактирование рукописи, внесение правок

Галахова Р.К. – поиск литературы, анализ литературных данных, написание статьи

Баландина К.А. - поиск литературы, анализ литературных данных, написание статьи

Кузнецова А.В. – поиск литературы, анализ литературных данных, написание статьи.

Belyaeva I.B. – editing manuscripts, making corrections  
Galakhova R.K. – literature search, analysis of literary data, drafting articles.

Balandina K.A. - literature search, analysis of literary data, drafting articles.

Kuznetsova A.V. – literature search, analysis of literary data, drafting articles.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate review and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Conflict of interest**

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 28.11.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 03.04.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 13.06.2024