

DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-316-351

УДК 616.453

ПРЕОДОЛЕНИЕ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ДЕПРЕССИИ НА ФОНЕ БОЛЕЗНИ АДДИСОНА У ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Ю. Быкова, Ю.В. Быков, Р.А. Беккер

Цель исследования. Представить читателю систематический обзор литературы о взаимосвязи депрессивных состояний и, шире, психических расстройств с недостаточностью коры надпочечников, о роли надпочечниковой патологии в развитии резистентности к психотропным средствам или их непереносимости, о принципах адекватной заместительной терапии при первичной недостаточности коры надпочечников (болезни Аддисона), о роли максимально физиологической заместительной терапии в нормализации не только соматического, но и психического состояния пациентов с этим расстройством, о важности учёта возможного полиэндокринного характера расстройства, а затем описать клинический случай из нашей практики, ярко иллюстрирующий эти тезисы.

Методология проведения работы. Нами был проведён поиск литературы с использованием соответствующих ключевых слов в международных базах данных PubMed, Google Scholar, Elsevier ClinicalKey и Elsevier ScienceDirect, а также в российской базе данных РИНЦ e-library и в библиографических списках основополагающих руководств по эндокринологии и по терапевтически резистентным депрессиям.

Результаты. Представленные нами в настоящем обзоре литературные данные, вкупе с анализом приводимого авторами клинического случая, иллюстрируют важность максимально приближённой к физиологическому паттерну секреции коры надпочечников заместительной терапии при болезни Аддисона, роль коррекции недостаточности минералокортикоидов, надпочечниковых андрогенов и нейростероидов, наряду с глюкокортикоидной недостаточностью, в устранении всех симптомов болезни, включая психические, а также важность психообучения этих пациентов и их родственников, и важность тесного союза психиатра и эндокринолога при лечении таких пациентов.

Область применения результатов. Полученные нами в процессе составления настоящего обзора результаты и выводы, вкупе с представленным нами анализом клинического случая и выводами из него, заслуживают самого широкого применения при лечении пациентов с недостаточностью коры надпочечников и сопутствующей психической патологией.

Ключевые слова: недостаточность надпочечников; болезнь Аддисона; пожилой возраст; гипокортицизм; кортизол; гидрокортизон; преднизолон; флудрокортизон; дегидроэпандростерон; прегненолон; нейростероид

Для цитирования. Быкова А.Ю., Быков Ю.В., Беккер Р.А. Преодоление фармакорезистентности при депрессии на фоне болезни Аддисона у пожилой пациентки: обзор литературы и клинический случай // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13, № 4. С. 316-351. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-316-351

OVERCOMING TREATMENT RESISTANCE OF DEPRESSION IN AN ADVANCED AGE FEMALE PATIENT WITH ADDISON DISEASE: A LITERATURE REVIEW WITH CLINICAL CASE PRESENTATION

A. Yu. Bykova, Yu. V. Bykov, R.A. Bekker

Purpose. To provide the reader with a systematic review of the literature regarding the relationship of major depressive disorder (and mental disorders in general) with adrenal cortex insufficiency, regarding the role of adrenal pathology in the development of treatment resistance or intolerance. To describe the principles of adequate replacement therapy in primary adrenal insufficiency (Addison disease), the role of maximally physiological replacement therapy in the normalization of not only somatic, but also mental status of patients with this disorder. To stress the importance of taking into account the possible polyendocrine nature of the disorder. Then we describe a clinical case from our own practice, which vividly illustrates these points.

Methodology. We have conducted a literature search using relevant keywords in the international databases PubMed, Google Scholar, Elsevier ClinicalKey and Elsevier ScienceDirect, as well as in the Russian E-library database, and also in the bibliographic lists of fundamental textbooks on endocrinology and on treatment-resistant depression.

Results. The literature data we presented in this review, together with our analysis of the presented clinical case, clearly illustrate the importance of an adequate,

maximally approximating normal physiological pattern of hormone secretion by the adrenal cortex, replacement therapy in Addison disease. The presented clinical case, together with literature data, also shows the need to correct not just glucocorticoid deficiency in Addison disease, but also mineralocorticoid, adrenal androgen and neurosteroid deficiency, in order to improve the patient's well-being, quality of life and his/her mental status, especially if the patient is female and of advanced age. This clinical case also illustrates the importance of psychoeducation for such patients and their relatives, and the need for close monitoring and united framework of helping such patients, integrating psychiatric and endocrinology care.

Practical implications. *The results we have obtained in this review, and the conclusions we made in the analysis of the presented clinical case, deserve the widest application in the treatment of patients with adrenal insufficiency and associated mental pathology.*

Keywords: *adrenal insufficiency; Addison disease; advanced age; hypocortisolemia; cortisol; hydrocortisone; prednisone; fludrocortisone; dehydroepiandrosterone; pregnenolone; neurosteroid*

For citation. *Bykova A.Yu., Bykov Yu.V., Bekker R.A. Overcoming Treatment Resistance of Depression in an Advanced Age Female Patient with Addison Disease: A Literature Review with Clinical Case Presentation. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2021, vol. 13, no. 4, pp. 316-351. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-316-351*

Введение

Первичная недостаточность коры надпочечников (первичный гипокортицизм) впервые была описана британским врачом Томасом Аддисоном ещё в 1855 году в книге, озаглавленной «О конституциональных и местных эффектах заболеваний надпочечниковой капсулы» [26]. В его честь это заболевание ныне называют «болезнью Аддисона» (БА) [3]. Эта болезнь является результатом разрушения, повреждения или атрофии коры надпочечников [3].

БА — это достаточно редкое эндокринное заболевание, которое поражает в среднем около 1 из каждых 100 000 человек. Это заболевание встречается с одинаковой частотой у мужчин и у женщин [60].

К развитию БА могут приводить такие патологические процессы, как кровоизлияние в надпочечники, например, на фоне сепсиса, дифтерийной инфекции, менингококцемии (синдром Уотерхауса-Фридериксена), туберкулёзное поражение надпочечников, ишемия коры надпочечников («инсульт надпочечников»), аутоиммунная деструкция коры надпочечников и др. [52, 60].

Кроме того, иногда встречается идиопатическая БА, причины которой выяснить не удаётся. Частота встречаемости идиопатической БА повышается с возрастом. Особенно часто эта форма БА встречается в пожилом и старческом возрасте [35].

Существуют также ятрогенные формы БА, вызванные, например, применением цитостатиков с повреждающим действием на кору надпочечников (митотан) [13], мегестрола [16], медроксипрогестерона [19, 37], ципротерона [39] и др., а также вызванные атрофией коры надпочечников при длительном приёме глюкокортикоидов (ГК) [48].

Обратимые аддисон-подобные симптомы могут также наблюдаться при блокаде биосинтеза эндогенных ГК без сопутствующего повреждения или атрофии коры надпочечников, например, при приёме кетоканазола и некоторых других противогрибковых средств из числа азоловых производных (например, позаконазола) [23, 49], аминоклотиетимида [18, 27], метирапона [18], этомидата [5, 15], пропосола [45], или при блокаде рецепторов к ГК, например, мифепристоном [23].

Первопричиной почти всей наблюдаемой при БА симптоматики является снижение производства корой надпочечников различных стероидных гормонов. При этом чаще всего наблюдается и, как полагают, наибольшее патогенетическое значение в развитии симптомов БА имеет снижение продукции корой надпочечников ГК, прежде всего кортизола, а также сопутствующее этому снижение секреции прямых предшественников (прекурсоров) ГК в биосинтезе. В частности, в этом плане придают большое значение снижению секреции корой надпочечников прегненолона, прогестерона и дегидроэпиандростерона (ДГЭА), которые являются не только прекурсорами ГК, но и важными нейростероидами *per se* [30, 48].

Минералокортикоидная (МК) функция коры надпочечников, то есть секреция ими альдостерона и дезоксикортикостерона, страдает при БА не всегда, но тоже очень часто [30, 48].

Существенно меньшее, по сравнению с нарушением продукции ГК, МК и надпочечниковых нейростероидов, но всё же не равное нулю, патогенетическое значение в развитии симптомов БА имеет также снижение продукции корой надпочечников эстрогенов и андрогенов. Меньшее значение этот фактор имеет в силу того, что у половозрелых людей до наступления возрастного угнетения половой функции в старости (то есть до наступления менопаузы или андропаузы) надпочечники не являются основным местом биосинтеза ни для эстрогенов, ни для андрогенов [48].

Наиболее типичными клиническими проявлениями БА являются повышенная утомляемость или чувство усталости, физическая слабость, боли в животе, тошнота, рвота, поносы, снижение аппетита вплоть до полной анорексии, снижение массы тела или исхудание (вплоть до кахексии), а также характерная гиперпигментация открытых для воздействия солнечного ультрафиолета участков кожи, которая описывалась классиками, включая самого Т. Аддисона, как «бронзовая окраска кожи» [60].

Последний симптом не связан непосредственно с самим по себе гипокортицизмом. Он является результатом вторичного повышения продукции гипофизом α -меланоцит-стимулирующего гормона — α -МСГ, которое сопровождается повышением продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ), как реакцию гипофиза на низкий уровень эндогенных ГК в крови [3].

Стероидогенез в коре надпочечников и физиологическая функция промежуточных или побочных продуктов стероидогенеза

Кора надпочечников является местом биосинтеза не только ГК и МК, но и целого ряда других стероидных гормонов. Среди прочего, кора надпочечников производит ряд веществ стероидной структуры, которые ранее было принято считать всего лишь биологически неактивными предшественниками (прекурсорами) в биосинтезе ГК и МК. Таковы, например, прегненолон и ДГЭА. У многих из этих «промежуточных» веществ ныне обнаружено самостоятельное физиологическое значение [18].

Биосинтез как ГК, так и МК в коре надпочечников начинается с захвата надпочечниковой клеткой холестерина. В дальнейшем окислительное гидрокселирование холестерина в позициях С20 и С22 с отщеплением боковой цепи, катализируемое митохондриальным ферментом цитохромом P450_{ssc}, через две промежуточные стадии — через образование 22R-гидроксистерола и 20 α ,22R-дигидроксистерола — приводит к образованию прегненолона [18].

Между тем, прегненолон влияет на активность эндогенной каннабиноидной системы. Он является негативным аллостерическим модулятором каннабиноидных СВ₁ рецепторов [72, 73]. Увеличение образования прегненолона в центральной нервной системе (ЦНС) и в коре надпочечников под влиянием экзогенных или эндогенных каннабиноидов является важной частью петли отрицательной обратной связи (ООС), предохраняющей каннабиноидные СВ₁ рецепторы от чрезмерной активации как в физиологических условиях, так и при воздействии такого, например, экзогенного агониста СВ₁ рецепторов, как дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТГК, основной активный ингредиент каннабиса) [72, 73].

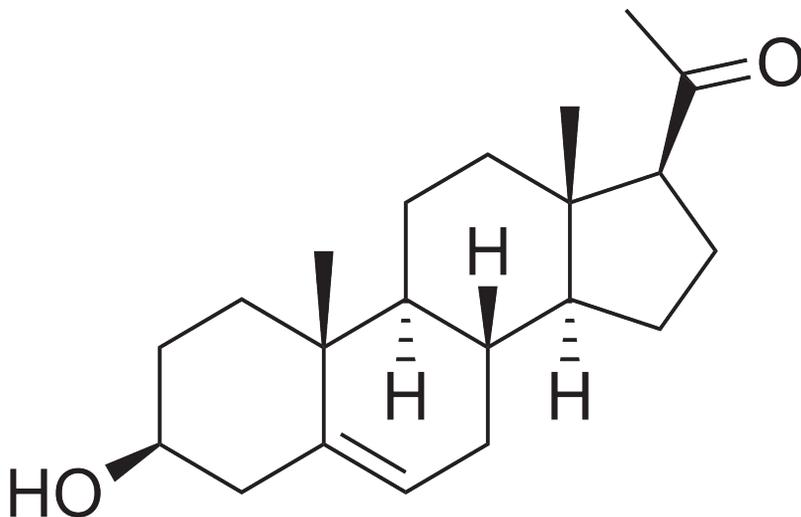


Рис. 1. Молекула прегненолона

Благодаря этим антиканнабиноидным свойствам, прегненолон проявляет антипсихотическое и анксиолитическое действие, а также обладает способностью улучшать память, в противоположность галлюциногенному, психотомиметическому, анксиогенному и амнестическому действию ТГК [72, 73].

Кроме того, прегненолон также с высокой (единицы нМ) аффинностью связывается с одним из основных белков микротрубочек — так называемым белком MAP2 — в мозгу, и увеличивает связывание белка MAP2 с тубулином [47]. В свою очередь, это приводит к полимеризации микротрубочек и к ускорению роста аксонов и дендритов в нейронах, подвергнутых воздействию факторов роста, таких, как BDNF или NGF [47].

Интересно отметить, что один из активных метаболитов прегненолона — прегненолона сульфат — вообще не связывается с белком MAP2 микротрубочек в нейронах. Другой его активный метаболит — прогестерон — связывается, и тоже с высоким аффинитетом (единицы нМ, как и у прегненолона), но в гораздо меньшей степени, чем прегненолон, активирует связывание MAP2 с тубулином и полимеризацию микротрубочек [47].

Предполагается, что прегненолон и прогестерон, благодаря их способности индуцировать формирование и полимеризацию микротрубочек в нейронах и стабилизацию веретена деления в них (более выраженной у

прегненолона), способны активировать нейрогенез, и положительно влиять как на развитие мозга плода и ребёнка, так и на сохранение нейропластичности в процессе старения организма, то есть замедлять наступление возрастного когнитивного снижения [47].

Сам прегненолон не связывается ни с рецепторами для γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), ни с глутаматергическими рецепторами. Однако один из его активных метаболитов — прегненолона сульфат — является негативным аллостерическим модулятором ГАМК-рецепторов типа A [44], а также позитивным аллостерическим модулятором глутаматергических рецепторов N-метил-D-аспаратного подтипа (NMDA) [77].

Кроме того, прегненолона сульфат также активирует ионные каналы TRPM3 в ЦНС, в гепатоцитах и в β -клетках островкового аппарата поджелудочной железы. Это вызывает входящий ток ионов кальция в эти клетки. В β -клетках поджелудочной железы это приводит к усилению секреции инсулина, а в ЦНС — к повышению возбудимости нервной клетки. Таким образом, прегненолона сульфат играет важную роль как в регуляции углеводного обмена, так и в регуляции соотношения процессов возбуждения и торможения в ЦНС [75].

Следующим этапом стероидогенеза в коре надпочечников на пути к образованию ГК и МК является образование из прегненолона либо прогестерона (при участии 3β -гидроксистероид-дегидрогеназы, 3β -HSD), либо 17α -гидроксипрегненолона (при участии 17α -гидроксилазы). В дальнейшем 17α -гидроксипрегненолон при участии всё той же 3β -HSD превращается в 17α -гидроксипрогестерон [76].

Кора надпочечников здорового человека, в отсутствие стресса или других факторов, влияющих на стероидогенез, синтезирует в среднем около 1 мг прогестерона в сутки, как у мужчин, так и у женщин. Это составляет в среднем 1/30 от продукции прогестерона жёлтым телом в лютеиновой фазе у молодых женщин (~30 мг/сут), и в среднем около 1/10 от продукции прогестерона яичками у молодых мужчин (~10 мг/сут), или 1/10 от продукции прогестерона яичниками в фолликулярной фазе у молодых женщин (~10 мг/сут). Это немало, и имеет существенное физиологическое значение [76].

Между тем, прогестерон является не только одним из наиболее важных прогестинов в человеческом организме, но и важным нейростероидом. Он является антагонистом сигма-1 (σ_1) рецепторов [33, 46], негативным аллостерическим модулятором никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (Н-холинорецепторов) [10], а также мощным антагонистом рецепторов к

МК (MR) [57]. Аффинитет прогестерона к MR рецепторам значительно превышает таковой у эндогенных МК (альдостерона и дезоксикортикостерона) и эндогенных ГК (кортизола и кортикостерона) [57].

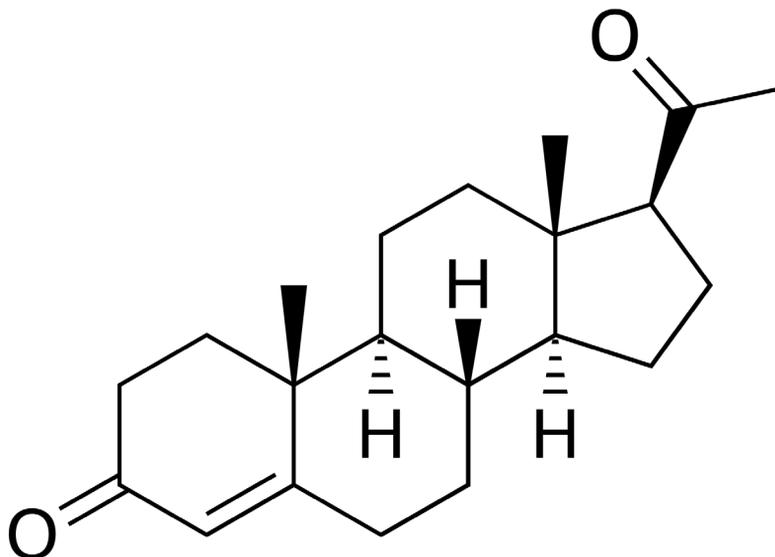


Рис. 2. Молекула прогестерона

Поэтому прогестерон, связываясь с MR рецепторами, предотвращает их активацию, например, альдостероном или кортизолом. В физиологических концентрациях прогестерон оказывает мощное антиминералокортикоидное действие, в частности, вызывает натрийурез и задержку калия [20].

Кроме того, прогестерон также связывается с рецепторами к ГК (GR). Он является их парциальным агонистом, с внутренней агонистической активностью, составляющей всего 1/10 от активности кортизола (то есть, фактически, антиглюкокортикоидным агентом). Хотя аффинность прогестерона к GR рецепторам примерно в 100 раз меньше, чем аффинность кортизола к ним же, тем не менее принято считать, что антиглюкокортикоидная активность прогестерона имеет важное физиологическое значение [9, 41].

В то же время собственная парциальная агонистическая активность прогестерона по отношению к GR рецепторам, хотя и слабая (1/10 от таковой у кортизола), но вполне достаточна для оказания прогестероном

противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, например, для угнетения им биосинтеза простагландинов в эндометрии (чем и объясняется его активность при предменструальных болях), или, например, для обеспечения физиологической иммуносупрессии при беременности и предотвращения отторжения имплантированного плодного яйца [41].

Одновременное повышение на фоне стресса секреции корой надпочечников как ГК (кортизола, кортикостерона), так и их прямых предшественников, обладающих, наоборот, антиглюкокортикоидными свойствами — прегненолона, прогестерона и 17 α -гидроксиprogестерона — как принято считать, имеет важное стресс-ограничивающее значение. Оно способствует своевременной элиминации стресса и предотвращению развития стресс-индуцированных депрессий и тревожных состояний, а также профилактике выкидышей и преждевременных родов на фоне стресса [9, 41].

Прогестерон также обладает нейропротективными и нейротрофическими свойствами, влияет на миелинизацию аксонов, улучшает восстановление нервной ткани после повреждения [10].

Кроме того, прогестерон также положительно влияет на активность серотонинергических структур мозга [10].

Весьма важно также то, что одним из основных метаболитов как эндогенного прегненолона, так и эндогенного прогестерона в ЦНС (и, при пероральном приёме экзогенного прегненолона или экзогенного микронизированного прогестерона (Утрожестана) — также при их первом прохождении через печень) является один из важнейших нейростероидов — аллопрегнанолон [64].

Между тем, аллопрегнанолон является позитивным аллостерическим модулятором ГАМК-А рецепторов. Он оказывает мощное нейропротективное, антистрессовое, анксиолитическое, седативное и антидепрессивное действие, а в больших дозах может даже вызывать физиологический сон или хирургический наркоз. Под международным непатентованным названием (МНН) брексанолон и торговым названием Zulresso аллопрегнанолон недавно, в 2019-м году, был одобрен FDA для лечения послеродовых депрессий. Ведутся исследования его пригодности для лечения и других форм депрессивных и тревожных состояний [62].

Одним из важных промежуточных продуктов стероидогенеза в коре надпочечников является также ДГЭА. Ранее ДГЭА считали «всего лишь ещё одним надпочечниковым андрогеном/эстрогеном», причём значительно более слабым, чем тестостерон, по андрогенной активности, и значительно более слабым по эстрогенной активности, чем эстрадиол. Кроме

того, его считали также прекурсором в биосинтезе других надпочечниковых андрогенов и эстрогенов.

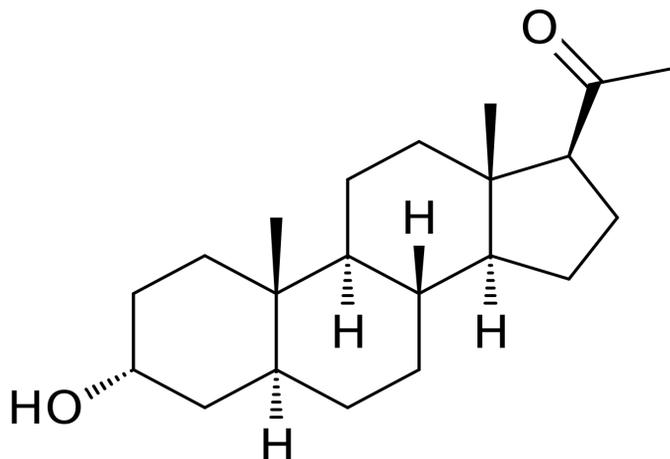


Рис. 3. Молекула аллопрегнанола

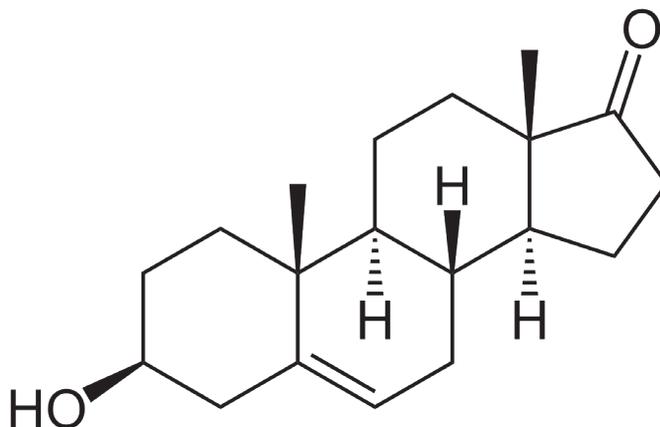


Рис. 4. Молекула дегидроэпиандростерона

Однако уже достаточно давно известно, что, кроме слабой андрогенной и слабой эстрогенной активности, ДГЭА обладает и целым рядом самостоятельных физиологических активностей. Он является важным нейростероидом, оказывает нейротрофическое и нейропротективное действие,

стимулирует продукцию BDNF, NGF и других нейротрофинов, активно взаимодействует (через систему кросс-сигналинга) с системой рецепторов ретиноидов, с PPAR- α рецепторами, прегнановыми (PXR) и андростановыми рецепторами (CXR), оказывает мощное антиглюкокортикоидное действие [54].

ДГЭА также является позитивным аллостерическим модулятором NMDA подтипа глутаматергических рецепторов, негативным аллостерическим модулятором ГАМК-А рецепторов, агонистом сигма-1 (σ_1) рецепторов. В клинической практике назначение экзогенного ДГЭА перорально ассоциируется с антидепрессивным и анксиолитическим эффектами [40].

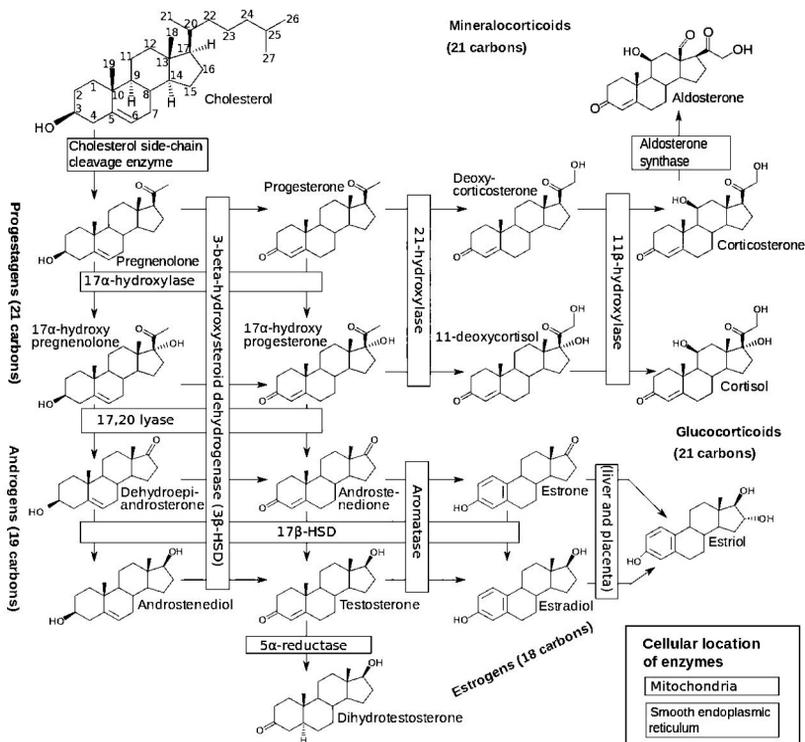


Рис. 5. Общая схема стероидогенеза в коре надпочечников

Корреляция болезни Аддисона с тревожными и депрессивными состояниями и возможные патогенетические механизмы этой связи.

Хотя разнообразные психоневрологические проявления (в том числе тревожные и аффективные расстройства, когнитивные нарушения, нарушения сна и даже психозы) весьма распространены при БА, наше понимание патофизиологии этой связи ещё весьма далеко от полной ясности. Существующие теории на этот счёт выдвигают на первый план такие возможные факторы, как гипонатриемия и вызываемый ею отёк мозга, гиперкалиемия, гиповолемия, ортостатическая гипотензия и связанные с этим нарушения кровоснабжения ЦНС [50], гипогликемия и связанная с нею нейрогликопения («углеводное голодание мозга»), гипохолестеринемия и связанные с нею нарушения в составе липидов мембран нейронов, а также нарушения производства нейростероидов *in situ*, в самом мозгу [21], нередко сопутствующий БА тиреоидит Хашимото [7], а также увеличение производства таких возможно негативно влияющих на депрессию нейропептидов, как кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ) и β -эндорфин [34].

Связь между психической патологией и БА хорошо описана в литературе, в том числе самим первооткрывателем этой болезни, Томасом Аддисоном, ещё в 1855 году. Он описал «приступы головокружения, беспокойства и делирия», как важные характеристики данного заболевания [38].

Распространённость симптомов со стороны психики при БА, по некоторым оценкам, составляет от 64% до 84% [7]. Во многих случаях БА психические симптомы могут быть начальным или даже единственным проявлением данного заболевания [14, 22, 36, 42, 68].

Показано, что пациенты с БА имеют значительно более высокие уровни симптомов депрессии и тревоги по сравнению со здоровыми лицами [28, 53, 65].

Российскими авторами приводятся данные, что характерным симптомом у более чем 34% пациентов с БА является именно психическая депрессия, повышенная нервозность, раздражительность, эмоциональная неустойчивость [1].

Заместительная терапия ГК (и иногда также МК) устраняет значительную часть физиологических проблем, вызванных недостаточностью функции коры надпочечников. Тем не менее, качество жизни у таких пациентов нередко остаётся очень низким на фоне сохранения значительно выраженных симптомов тревоги и депрессии [22, 43].

В ретроспективном исследовании за 1977–1999 годы, в которое вошли 989 пациентов с хронической недостаточностью коры надпочечников, показано, что среди данного контингента пациентов наблюдается повышенный риск развития тяжёлых аффективных и тревожных расстройств [68].

В этом исследовании также было показано, что традиционная, или стандартная заместительная терапия БА, предполагающая замещение только ГК-недостаточности с помощью сублингвального гидрокортизона, без учёта необходимости замещения также МК-недостаточности и недостаточности важных надпочечниковых нейростероидов, таких, как ДГЭА и/или прегненолон — часто оказывается недостаточной для обеспечения психического здоровья и психологического благополучия пациентов с БА [68].

В литературе описаны случаи, в которых депрессия оказывалась первым и единственным манифестным симптомом БА. В частности, описаны случаи, в которых после неуспешного назначения АД, только анализ крови на АКТГ, α -МСГ и β -эндорфин позволил выставить диагноз БА [32]. Несмотря на проводимую базисную терапию БА, у многих таких пациентов резко снижается качество жизни, прежде всего — как раз за счёт коморбидной аффективной патологии, коморбидных тревожных и диссомнических расстройств, развития когнитивных нарушений [30].

С другой стороны, наличие у пациентов коморбидной БА является важной причиной резистентности при лечении тревожных и депрессивных расстройств [2].

Существует множество теорий, объясняющих, как именно гипокортицизм может вызывать или провоцировать нервно-психические расстройства [7, 31, 50, 51, 71].

Надпочечниковая недостаточность вызывает электролитные и метаболические нарушения, включая гипонатриемию, которая может приводить к развитию отёка мозга и энцефалопатии [7, 50].

Кроме того, известно также, что в гиппокампе и в структурах лимбической системы имеется особенно высокая плотность глюкокортикоидных GR- и минералокортикоидных MR-рецепторов, и что связывание кортизола с этими рецепторами в гиппокампе и лимбике играет важную роль в регуляции памяти, когнитивных функций, настроения, а также в работе «большой» петли отрицательной обратной связи — «лимбика — гипоталамус — гипофиз — надпочечники» (ЛПГН) [38].

Таким образом, как избыток, так и недостаток кортизола может приводить к развитию симптомов депрессии и тревоги [63].

Роль кортизола в патогенезе депрессивных состояний также была дополнительно подтверждена обнаружением относительной резистентности GR-рецепторов мозга к эндогенным и экзогенным ГК и нарушений внутриклеточной передачи стероидного сигнала в нейронах пациентов с

депрессией. Таким образом, можно говорить о том, что, несмотря на бушующий на периферии «океан гиперкортизолемии» у пациентов с депрессией, возникающей не на фоне БА, мозг этих пациентов всё равно остаётся в функционально гипокортикоидном состоянии [79].

Есть сообщения о том, что применение адекватных замещающих доз ГК в виде монотерапии способно резко уменьшить проявления депрессии у пациентов с БА [38]. Предыдущие сообщения описывали одновременное использование электросудорожной терапии (ЭСТ) и ГК для лечения депрессии на фоне БА [29, 66].

Особенности функционирования оси ЛГГН при депрессиях

Ось ЛГГН, как следует из её названия, состоит из петли ООС, включающей лимбические структуры мозга (в том числе гиппокамп), гипоталамус, гипофиз и надпочечники. Во время физического или эмоционального стресса ось ЛГГН активируется. Под влиянием поступающих из лимбической системы нервных импульсов кортикотропные ядра гипоталамуса выделяют 2 гормона — КРФ и аргинин-вазопрессин — которые воздействуют на работу кортикотропных клеток передней доли гипофиза, увеличивая биосинтез и секрецию этими клетками АКТГ [74].

АКТГ переносится с током крови к коре надпочечников и взаимодействует с рецепторами на надпочечниковых клетках, которые стимулируют выработку и высвобождение кортизола [74]. Многочисленные исследователи на протяжении последних 40 лет отмечали отклонения в функционировании оси ЛГГН в подгруппе пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) [74].

Первоначально данные о характере тех отклонений в работе оси ЛГГН, которые отмечались у пациентов с аффективными расстройствами, были противоречивы. Одними исследователями отмечалась избыточная секреция кортизола надпочечниками таких пациентов, другие отмечали, наоборот, подавление секреции кортизола [12, 59].

Однако проведённый впоследствии мета-анализ более чем 150 исследований позволил констатировать, что повышенный уровень кортизола в плазме крови наблюдается у 43% от общего числа пациентов с БДР, и у 67% от общего числа пациентов с психотической формой БДР (психотической депрессией) [8].

Повышенная концентрация кортизола в плазме крови утром, отсутствие снижения или недостаточное снижение уровня кортизола в плазме крови к вечеру, или же повышенная общая суточная экскреция кортизола

с мочой являются одними из наиболее часто выявляемых нейроэндокринных нарушений при депрессии [69].

Патологические результаты так называемого «дексаметазонового теста» — теста с подавлением секреции кортизола наутро стандартной дозой дексаметазона (1 мг), принятой на ночь, указывающие на гиперактивность оси ЛГГН, обнаруживаются примерно у 50% от общего числа пациентов с депрессией, и у 75-80% пациентов с психотическими формами депрессии. Нарушения серотонинергической, дофаминергической и норадренергической нейротрансмиссии, обнаруживаемые при депрессивных состояниях, могут также частично быть обусловлены дисфункцией оси ЛГГН [69].

В последние годы была предложена супрессия оси ЛГГН для лечения резистентных депрессий (кетоконазолом, метирапоном или мифепристонном). Было также показано, что эффективные антидепрессанты (АД) или эффективное применение ЭСТ при депрессивных состояниях способствуют нормализации как работы оси ЛГГН, так и биосинтеза нейростероидов, в частности аллопрегнанолон, в ЦНС. Было выдвинуто предположение, что оба этих явления играют важную роль в механизмах антидепрессивного действия как АД, так и ЭСТ [69].

Показано, что в патогенезе депрессивных состояний играет более значительную роль не столько сама по себе гиперактивность оси ЛГГН и вызванная ею гиперкортизолемиа (или, наоборот, гипокортизолемиа как проявление «синдрома истощения коры надпочечников» при длительной тяжёлой депрессии), сколько нарушение нормальных соотношений между кортизолом и эндогенными антиглюкокортикоидными агентами — соотношений «кортизол / ДГЭА», «кортизол / прогестерон», «кортизол / прегненолон» в крови, а также нарушение нормальных суточных биоритмов секреции этих гормонов, согласно которым вечерний уровень кортизола должен быть низким, а уровни его прекурсоров — прегненолона и прогестерона, из которых в ЦНС образуется одно из важных «эндогенных снотворных» — аллопрегнанолон — в это время суток должны, напротив, повышаться [52].

Ассоциация идиопатической болезни Аддисона или угасания функции коры надпочечников с пожилым и старческим возрастом

Как известно, в пожилом и старческом возрасте происходит постепенное снижение или угасание функции практически всех органов и систем: ухудшается и выделительная функция почек, и обезвреживающая функция печени, и работа сердечно-сосудистой системы, и всасывание многих питательных веществ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), и иммунитет.

Не является исключением из общего правила об угасании или ухудшении функции всех органов и систем также и эндокринная система [24, 80].

В частности, в пожилом и старческом возрасте закономерно снижается продукция половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) половыми железами, секреция мелатонина шишковидной железой, секреция гормона роста гипофизом, тиреоидных гормонов — щитовидной железой, образование активной формы витамина D₃ (1,25-дигидроксиколекальциферола) из его проактивной формы (25-гидроксиколекальциферола) в почках [24, 80].

Это приводит к развитию таких характерных признаков старения, как «старческая бессонница», нарушения циркадных ритмов, постепенная потеря мышечной массы, нарушение инсулин-чувствительности тканей, снижение либидо, угасание половой функции, когнитивные нарушения, общее снижение энергии и «жизненных сил», развитие остеопороза [24, 80].

Не является исключением из общего правила об угасании эндокринных функций в пожилом и старческом возрасте и функция коры надпочечников. При этом особенно интересно то, что паттерн возрастного физиологического угасания функции коры надпочечников очень напоминает паттерн, наблюдаемый при идиопатической болезни Аддисона. А именно, в условиях снижения общего «надпочечникового резерва» в старости в наименьшей степени страдают жизненно важные функции биосинтеза ГК и МК, но значительно снижается продукция менее важных для жизни «сопутствующих» и «побочных» продуктов стероидогенеза, таких, как ДГЭА [24].

В пожилом и старческом возрасте снижается также и продукция «прекурсоров» ГК и МК — в частности, прегненолона, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона. Физиологический смысл этого явления заключается в том, что в условиях возрастного снижения общего «надпочечникового резерва», для организма наиболее важным является сохранение глюкокортикоидной и минералокортикоидной функции коры надпочечников, поэтому биосинтез в цепи стероидогенеза «идёт до конца». При этом в коре надпочечников остаётся относительно мало неиспользованных прекурсоров стероидогенеза (прогестерона, 17-оксипрогестерона и прегненолона), выделяемых в кровь в неизменённом виде [24, 80].

Такое изменение соотношений «кортизол/ДГЭА», «кортизол/прогестерон» и «кортизол/прегненолон» в пожилом возрасте имеет многочисленные неблагоприятные последствия для здоровья пожилых людей, поскольку приводит к «выпадению» антиглюкокортикоидной функции указанных соединений. Это предрасполагает пожилых людей к относительному гиперкортицизму при нормальном уровне кортизола в крови.

Это, в свою очередь, предрасполагает их к развитию метаболического синдрома (МС), центрального ожирения, сахарного диабета (СД) 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе, к дислипидемиям, атеросклерозу сосудов, остеопорозу костей, а также к депрессиям позднего возраста и к возрастным когнитивным нарушениям [24, 80].

В этом контексте сегодня активно обсуждается вопрос о том, способна ли грамотная комбинированная поли-эндокринная заместительная терапия, индивидуализированная для каждого конкретного пожилого пациента и включающая в себя, возможно, все или некоторые из таких компонентов, как тиреоидные гормоны, мелатонин, гормон роста, ДГЭА, половые гормоны (эстрогены и/или тестостерон, соответственно полу), «прекурсоры ГК и МК» (прегненолон, прогестерон), витамин D₃ и даже, возможно, небольшие дозы гидрокортизона — замедлить старение, улучшить качество жизни пожилых людей, уменьшить вышеуказанные негативные явления или предотвратить их нарастание [24, 80].

Этот подход по сей день остаётся спорным и неоднозначным, несмотря на то, что он вовсе не подразумевает неизбирательное применение всех этих компонентов заместительной терапии у каждого из пожилых людей, без учёта реальной в том необходимости и без учёта сопутствующих рисков (например, тиреоидные гормоны могут повышать риск сердечных аритмий, эстрогены — риск рака молочной железы и рака тела матки, тестостерон — риск рака простаты). Тем не менее, такой подход к профилактике или замедлению старения имеет право на жизнь, и заслуживает дальнейшего исследования [51, 80].

В пожилом и старческом возрасте также чаще, чем в более молодом, встречается манифестация различных аутоиммунных заболеваний, таких, например, как ревматоидный артрит. Не является исключением и идиопатическая аутоиммунная БА (аутоиммунная деструкция коры надпочечников) [35].

Принципы заместительной терапии при болезни Аддисона

Типичный режим лечения БА состоит из приёма перорального гидрокортизона или его синтетического аналога (обычно — преднизолона) для замещения недостаточности эндогенных ГК, и, нередко, также приёма перорального синтетического МК — флудрокортизона, а также из тщательного контроля текущего баланса натрия и калия в организме (иногда, особенно при недокоррекции МК-недостаточности, требуется увеличение потребления поваренной соли и ограничение потребления калия с пищей,

а иногда, особенно при гиперкоррекции МК-недостаточности, требуется, напротив, ограничение потребления поваренной соли и богатых натрием продуктов, увеличение потребления калия с пищей или даже дополнительное назначение препаратов калия) [67, 70].

Препаратом первой линии для лечения ГК недостаточности при БА является сублингвальный гидрокортизон. Типичная замещающая дозировка сублингвального гидрокортизона для взрослых составляет 25-50 (до 75) мг/сут, в 3-4 приёма. Период полувыведения ($T_{1/2}$) гидрокортизона из плазмы крови составляет 2-3 часа, что и обуславливает необходимость в 3-4-х кратном его приёме в сутки [52].

При этом, чтобы приблизить паттерн суточных колебаний уровня гидрокортизона в крови к нормальному суточному паттерну секреции кортизола здоровыми надпочечниками, рекомендуется бóльшую часть суточной дозы сублингвального гидрокортизона назначать утром, мёньшую — в обед и ещё мёньшую (но не равную нулю!) — в вечернее время [52].

При интеркуррентных заболеваниях, больших нервно-психических или физических нагрузках, сильных стрессах, замещающая доза гидрокортизона может и должна быть увеличена пропорционально тяжести заболевания или интенсивности нагрузок (порой вплоть до 200—300 мг/сут). Однако при таком временном увеличении дозы ГК необходимо тщательно мониторить состояние пациента на предмет возможной передозировки ГК и появления типичных их побочных эффектов (ожирение, кушингоидное «лунообразное лицо», отёки, артериальная гипертензия, гипергликемия, признаки иммуносупрессии и др.). Необходимо также своевременно плавно снижать дозу ГК по миновании острого стресса, периода повышенных физических или нервно-психических нагрузок или по окончании интеркуррентного заболевания [52].

Если для пациента соблюдение необходимого при лечении сублингвальным гидрокортизоном режима приёма препарата 3 раза в сутки является проблематичным, можно использовать для замещения ГК недостаточности более высокопотентный синтетический агонист GR рецепторов — пероральный преднизон или преднизолон, имеющий $T_{1/2}$ в крови около 6 часов, в дозе 5-10 мг/сут (до 15 мг/сут), также бóльшей частью утром и днём. Это позволяет принимать преднизолон при БА не 3-4 (как в случае сублингвального гидрокортизона), а 2-3 раза в сутки [52].

Однако преднизолон обладает значительно мёньшей, по сравнению с гидрокортизоном, МК-активностью. Это может вызвать необходимость в повышении замещающей дозы синтетического МК (флудрокортизона) при

переходе ГК терапии с сублингвального гидрокортизона на пероральный преднизолон, или обратной коррекции дозы флудрокортизона при обратном переходе (с перорального преднизолона на сублингвальный гидрокортизон) [52].

В настоящее время имеется специальный пероральный многослойный препарат гидрокортизона — Пленадрен, в котором специальная система поэтапного, послойного высвобождения гидрокортизона из таблетки обеспечивает адекватную имитацию суточного ритма секреции кортизола корой здоровых надпочечников при однократном утреннем приёме такой таблетки. Это исключает необходимость в 3-4-х кратном в сутки приёме «обычного» сублингвального гидрокортизона или в 2-3-кратном в сутки приёме преднизолона пациентами с БА, и резко повышает удобство терапии и адекватность замещения ГК у них [52].

Применение для замещения недостаточности ГК-функции коры надпочечников ещё более сильного синтетического аналога ГК — дексаметазона — в целом не рекомендуется, так как дексаметазон обладает очень большим $T_{1/2}$ (около 24 часов). Это не позволяет имитировать с помощью его приёма естественный ритм секреции кортизола корой здоровых надпочечников (а это, в свою очередь, может приводить к таким неприятным последствиям, как, например, ночная бессонница или перевозбуждение ближе к вечеру) [52].

Кроме того, высокая ГК-потентность дексаметазона затрудняет точный подбор замещающей его дозировки и увеличивает риск появления симптомов передозировки ГК или, напротив, симптомов недостаточного замещения ГК. А более низкая, по сравнению и с гидрокортизоном, и с преднизолоном, МК-активность дексаметазона — ещё больше увеличивает потребность в одновременном приёме флудрокортизона при лечении дексаметазоном, по сравнению не только с лечением сублингвальным гидрокортизоном, но даже и с лечением пероральными преднизолоном [52].

Однако в условиях временной недоступности других ГК, назначение дексаметазона 1 раз в сутки утром в дозе 0,5-1 мг/сут (до 1,5 мг/сут) — хотя и не оптимально, но является гораздо более приемлемым вариантом, чем оставление пациента с БА в опасности, без полагающейся ему постоянной и непрерывной заместительной терапии ГК [52].

Приём пациентом с БА сублингвальных и пероральных форм стероидных гормонов должен продолжаться на протяжении всей его жизни. Обычно назначение этих препаратов инициируется, контролируется и, при необходимости, корректируется в системе вторичной медицинской помощи специалистом-эндокринологом (предпочтительно — эндокри-

нологом-аддисонологом, то есть эндокринологом, специализирующимся именно на лечении БА) [11].

Адекватность замещения ГК и МК недостаточности контролируется как по клиническим признакам, так и с помощью анализов крови (электролиты плазмы, липидный профиль, уровень АКТГ и кортизола и др.). На недостаточную, неадекватную заместительную терапию указывает сохранение тех или иных симптомов БА, включая, возможно, «неклассические», такие, как депрессия, тревожность или «синдром захода солнца» (возбуждение, бессонница и/или спутанность сознания в вечернее время) [11].

На гиперкоррекцию (избыточную, нефизиологичную для данного пациента, замещающую дозировку ГК) — указывает появление таких симптомов передозировки ГК, как артериальная гипертензия, истончение кожи, появление стрий, лёгкость возникновения синяков или кровоподтёков, гипергликемии, гиперхолестеролемии, инсулинорезистентности тканей или нарушения толерантности к глюкозе, ожирение или чрезмерная прибавка массы тела, гипокалиемия [11].

Важность замещения минералокортикоидной недостаточности при болезни Аддисона

У многих пациентов с БА, наряду с выраженным снижением секреции эндогенных ГК (прежде всего кортизола), наблюдается также более или менее выраженное снижение секреции эндогенных МК (прежде всего — альдостерона). Следовательно, для полного купирования симптомов БА им требуется заместительная терапия не только экзогенными ГК, но и экзогенными МК [55].

Клинические признаки дефицита эндогенных МК включают в себя гипотензию, физическую слабость, электролитные нарушения (гиперкалиемию, гипонатриемию), психические нарушения (депрессию, тревожность, нарушения памяти, когнитивные проблемы) [55].

Стандартная заместительная терапия при недостаточности МК-функции коры надпочечников состоит из назначения синтетического агониста минералокортикоидных MR рецепторов — 9α -фторкортизола (флудрокортизона). Его аффинность к MR рецепторам в 100 раз превышает аффинность к GR рецепторам, поэтому в обычно принимаемых дозах он не вызывает свойственных ГК препаратам побочных эффектов, таких, как развитие ожирения или гипергликемия. Он назначается один раз в сутки перорально в индивидуально подобранной дозе (обычно составляющей от 0,05 до 0,2 мг, иногда до 0,5 и даже 1 мг) [55].

Мониторинг адекватности подобранной замещающей дозы МК заключается в клиническом наблюдении (контроль общего самочувствия, уровня физической активности, измерение артериального давления (Ад) и частоты сердечных сокращений (ЧСС)), а также в регулярных анализах на содержание в плазме крови электролитов (прежде всего натрия и калия) и на активность ренина плазмы, которая при МК-недостаточности компенсаторно повышается [55].

Неадекватность, недостаточность замещающей дозы флудрокортизона может проявляться лёгкой гиповолемией, склонностью к ортостатической гипотензии и/или ортостатической тахикардии, умеренной гипонатриемией или умеренной гиперкалиемией, гиперренинемией. Напротив, чрезмерно завышенная доза флудрокортизона может приводить к развитию гиперволемии, отёков нижних конечностей, артериальной гипертензии, гипокалиемии, а также к супрессии секреции ренина почками. В подобных случаях рекомендуется снижение дозы флудрокортизона, но при этом необходимо следить за тем, чтобы «не перегнуть палку» и не вызвать снова гиповолемию, гипонатриемию, ортостатическую гипотензию и/или гиперкалиемию [55].

В одном из РКИ было показано, что дополнительное к стандартной заместительной терапии ГК назначение флудрокортизона положительно влияет на настроение, общее самочувствие и когнитивное функционирование у пациентов с БА [61].

Важность замещения недостаточности дегидроэпиандростерона и прегненолона при болезни Аддисона

В последние десятилетия всё более важное значение при лечении БА придаётся адекватному замещению не только выпадения или снижения ГК- и МК-функции коры надпочечников, но и выпадения или существенного снижения секреции корой надпочечников большого таких важных нейростероидов, как ДГЭА и прегненолон [6, 58, 78].

Так, консенсусное постановление Французского национального общества эндокринологов и Французского национального общества детских эндокринологов от 2018 года, а также опубликованное после общенациональной конференции Национальное руководство по эндокринологии Франции указывают, что сохраняющиеся у пациента с БА, несмотря на адекватное замещение ГК и МК функции коры надпочечников симптомы физической (мышечной) слабости, дефицит массы тела, депрессивные и/или тревожные нарушения — должны служить основанием для того, что-

бы рассмотреть целесообразность добавления заместительной терапии ДГЭА, в индивидуально подобранных дозах (от 25 до 200 мг/сут в один приём утром, иногда вплоть до 500 мг/сут в один приём утром) [56].

При этом указывается, что при назначении ДГЭА женщинам необходимо следить за возможным появлением признаков вирилизации (гирсутизм, прибавка массы тела по мужскому типу с преимущественным отложением жира на животе, повышение сальности кожи, появление угрей, ухудшение состояния волос вплоть до развития алопеции по мужскому типу, нарушения менструального цикла и т. д.), и что заместительная доза ДГЭА для женщин, как правило, не должна превышать 100 мг/сут [56].

Аналогичным образом, в Национальном руководстве по эндокринологии Франции указывается, что сохраняющиеся, несмотря на адекватное замещение ГК и МК функции коры надпочечников, симптомы бессонницы, тревожности, нарушений памяти у пациента с БА — должны служить основанием для того, чтобы рассмотреть целесообразность дополнительного замещения секреции прегненолона, также в индивидуально подобранной дозе от 50 до 200 мг на ночь [56].

Особенности действия психотропных препаратов при болезни Аддисона

Приводятся данные, что БА является фактором риска развития резистентности к АД. Например, описана 55-летняя женщина, у которой до момента заболевания БА эпизод тяжёлой депрессии был успешно пролечен с применением трициклического АД (ТЦА) имипрамина [29]. Однако после возникновения БА у этой пациентки при очередном рецидиве депрессии была выявлена резистентность к АД, в связи с чем она была направлена на курс ЭСТ с последующим становлением ремиссии [29].

С другой же стороны, поскольку недостаточность коры надпочечников, так же как и недостаточность щитовидной железы, проявляется, среди прочих, такими симптомами, как слабость, сонливость, вялость, повышенная утомляемость, склонность к гипотензии (особенно — ортостатической гипотензии), то не вызывает особого удивления тот факт, что пациенты с БА, как и пациенты с гипотиреозом, нередко отличаются плохой переносимостью седативного и гипотензивного действия различных психотропных препаратов, в частности, АД, антипсихотиков (АП) [58].

Плохая переносимость психотропных препаратов пациентами с БА или надпочечниковой недостаточностью иного генеза иногда принимает крайние формы. Так, в литературе описан случай возникновения злокачествен-

ного нейролептического синдрома (ЗНС) после внутривенного введения всего 50 мг атипичного антипсихотика (ААП) сульпирида, использованного как противорвотное у 53-летней пациентки с аддисоническим кризом, развившимся после резкой отмены ГК, назначенных по поводу ревматоидного артрита [17].

Авторы описанного клинического случая особо подчёркивают важность адекватной компенсации недостаточности коры надпочечников или, как в данном случае, экстренного купирования аддисонического криза, до попыток симптоматического применения любых психотропных средств, сколь бы благими намерениями ни мотивировались эти попытки [17].

Показано также, что некоторые психотропные препараты, например, бензодиазепиновые транквилизаторы, опиаты и опиоиды, оказывая угнетающее действие на секрецию АКТГ и кортизола, могут способствовать ухудшению течения БА или даже преципитации аддисонического криза. В контексте анестезиологии они способны увеличить вероятность преципитации аддисонического криза при применении этомидата, пропофола [15].

Важно также и то, что применение АД оказывает многообразное — и не всегда однозначно положительное — воздействие на эндокринные функции. Так, например, применение многих распространённых АД, например, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) способно привести к снижению уровня свободного тироксина (T_4) в крови. Это может привести к ухудшению течения гипотиреоза, или к проявлению его явных клинических симптомов у пациента с субклиническими формами гипотиреоза, и к необходимости повышения заместительной дозы T_4 [4].

В контексте планирования психотропной терапии у пациентов с БА важно также учитывать влияние различных психотропных препаратов и других принимаемых пациентом лекарств на метаболизм эндогенных и экзогенных ГК и МК в печени, в жировой ткани и в других тканях-мишенях. Прежде всего нужно учитывать ингибирующее или, наоборот, индуцирующее влияние того или иного препарата на активность CYP450 3A4 [25].

В частности, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, примидон, этосуксимид, пиоглитазон, гормоны щитовидной железы индуцируют CYP450 3A4 и способны существенно снизить эффективность заместительной терапии ГК и МК, ухудшить течение БА или вызвать необходимость повышения доз заместительной терапии [25].

И наоборот, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, флувоксамин, дилтиазем, циметидин являются сильными ингибиторами CYP450 3A4, и тормозят катаболизм ГК и МК в печени. Это может привести к признакам

гиперкоррекции и к необходимости снижения замещающих доз ГК и МК при БА. Кроме того, при лечении других заболеваний (например, аутоиммунных) сочетание ГК с одним из ингибиторов СУР450 3А4 может привести к необычно сильной супрессии оси ГГН и к тому, что после отмены ГК врач столкнётся с ятрогенной БА необычной тяжести и продолжительности. В случае ритонавира описаны даже смертельные исходы в результате неучёта подобного взаимодействия [25].

Представление клинического случая

Пациентка С., 1936 г.р., в прошлом рабочая, к моменту обращения за консультацией в 2004 году, в возрасте 68 лет, уже на протяжении 5 лет страдала первичной недостаточностью коры надпочечников (т. е. БА) неустановленной этиологии. До развития БА к психиатрам за помощью не обращалась, наличие психических проблем до этого момента отрицает. Со слов пациентки, у её покойных родителей и у ныне покойной родной старшей сестры психических расстройств также не наблюдалось.

На момент обращения за помощью пациентка получала по назначению эндокринолога заместительную терапию 25 мг гидрокортизона сублингвально, однократно утром. На фоне этой терапии у пациентки сохранялись жалобы на повышенную утомляемость, физическую слабость, пониженный аппетит, «летучие» преходящие боли в мышцах, суставах, сонливость, вялость, апатию, тоскливое, подавленное настроение, плохую память, заторможенность («трудно соображать»). АД у этой пациентки колебалось между 90/60 и 110/70. Наблюдались выраженные нарушения засыпания, «синдром захода солнца» — вечером у пациентки усиливались тревожность, нарушения памяти, порой случались кратковременные эпизоды дезориентации и спутанности, возбуждения. Также пациентка описывала повышенное влечение к солёной и кислой пище.

Сублингвальный гидрокортизон несколько раз за время существования БА у данной пациентки пропадал из аптек РФ. Чем его заменить в таких ситуациях, ни сама пациентка, ни её родственники не знали, инструкций от эндокринолога не получали. Не получали пациентка и её родственники также каких-либо инструкций по коррекции дозы ГК на фоне интеркуррентных инфекций или на фоне психоэмоционального стресса. Это неоднократно приводило к развитию у пациентки аддисонических кризов, протекавших с сильной тошнотой, рвотой, диареей, болями в животе, коллаптоидными состояниями или спутанностью сознания. В этих состояниях пациентку госпитализировали. Аддисонические кризы купировали

внутривенными вливаниями больших доз ГК и инфузиями физиологического раствора, и выписывали без дальнейших инструкций по ведению.

Пациентка и её родственники обращались с жалобами на проблемы в психике за помощью к психиатрам. Получала диагнозы «большой депрессивный эпизод», «деменция». В разное время получала назначения миансерина (до 60 мг), мirtазапина (до 30 мг), amitриптилина (до 50 мг), мемантина (до 10 мг), различных «ноотропных препаратов» (пирацетам, пикамилон, пантогам), без какого-либо эффекта на депрессивную симптоматику и нарушения памяти. Переносимость АД была очень плохой: пациентка жаловалась на избыточную седацию, сонливость, усиление физической слабости и вялости. При попытке наращивания дозы amitриптилина до 75 мг у пациентки случился эпизод спутанности сознания, после чего препарат был отменен.

Нами состояние пациентки было расценено как недостаточная компенсация БА. Пациентке и её родственникам была разъяснена жизненная важность постоянной, непрерывной заместительной терапии БА, недопустимость перерывов в ней, важность коррекции дозы ГК и МК вверх при интеркуррентных инфекциях, психоэмоциональном напряжении или стрессе, и обратно вниз по миновании стресса или излечении от интеркуррентного инфекционного заболевания.

Пациентке и её родственникам была также разъяснена важность и необходимость замещения при БА не только выпавшей ГК функции коры надпочечников (причём желательнее в режиме, максимально приближенном к режиму их физиологической суточной секреции), но и их МК функции, а в идеале — также функции биосинтеза надпочечниковых андрогенов (ДГЭА) и прекурсоров ГК и МК (прегненолона).

Поскольку из-за забывчивости пациентка не могла обеспечить рекомендованный нами 3-кратный в сутки приём сублингвального гидрокортизона (25 мг утром, 12,5 мг в обед, 6,25 мг в 18:00), то было принято решение перевести пациентку на ГК с более длительным $T_{1/2}$ — преднизолон (5 мг утром, 2,5 мг в обед). С учётом необходимости замещения также МК функции, а также с учётом меньшей МК активности преднизолон по сравнению с гидрокортизоном, пациентке был добавлен 0,1 мг флудрокортизон (Кортинефф).

На этой заместительной терапии физическое и психическое состояние пациентки значительно улучшилось, АД стало колебаться между 120/70 и 130/80. Отдельно стоит отметить, что после коррекции заместительной терапии у пациентки исчезли эпизоды вечернего возбуждения и спутанно-

сти, улучшилось когнитивное функционирование и память, и соблюдение схемы терапии перестало представлять для неё проблему. Тем не менее, у пациентки сохранялись умеренная физическая слабость, субдепрессивное состояние и нарушения засыпания.

С целью дальнейшей коррекции этих явлений пациентке были добавлены 25 мг ДГЭА утром (в виде БАД от Life Extension) и 100 мг прегненолон вечером перед сном (также в виде БАД от Life Extension). С учётом нарушений засыпания, а также в расчёте на стимуляцию мелатонином остаточной собственной ГК функции надпочечников, пациентке был предложен на ночь, вместе с прегненолоном, 3 мг мелатонин (Мелаксен). С учётом возрастного остеопороза и низкого уровня 25-гидроксивитамина D₃ в крови, пациентке был рекомендован прием кальция, магния и 5000 IU витамина D₃ в сутки (в капсулах).

Эта коррекция заместительной терапии привела к становлению у пациентки полной ремиссии по психическому состоянию, без применения каких-либо психотропных препаратов.

С 2013 года родственники пациентки получили возможность приобрести из Бельгии препарат Пленадрен (пролонгированную пероральную, а не сублингвальную, форму гидрокортизона, рассчитанную на однократный в сутки приём, в отличие от обычного гидрокортизона, для которого рекомендован 3-4-кратный приём, и от преднизолона, для которого рекомендован 2-3-кратный приём с уменьшением доз к обеду и вечеру). Пациентка была переведена на приём 37,5 мг Пленадрена однократно утром, с сохранением дозировок остальных компонентов терапии (флудрокортизона, ДГЭА, прегненолона, мелатонина и витамина D). Ремиссия по психическому состоянию сохраняется по сей день.

Выводы

Первичная недостаточность функции коры надпочечников (БА) часто сопровождается развитием психических нарушений, в частности, депрессивных и тревожных расстройств, нарушений памяти и когнитивных функций, а иногда даже психозов, состояний спутанности сознания или делириозных состояний.

Патофизиология столь многообразных психических нарушений при БА до сих пор точно не установлена. Предполагается, что в развитии этих нарушений могут играть роль такие факторы, как гипонатриемия и связанный с ней отек мозга, гиперкалиемия, развивающиеся на фоне анорексии, тошноты, рвоты, диареи и мальабсорбции дефициты различ-

ных витаминов и минералов, гипогликемия, ортостатическая гипотензия и нарушения кровоснабжения ЦНС, гиперсекреция КРФ, β -эндорфина, недостаточность нейростероидов, таких, как ДГЭА и прегненолон, и, возможно, другие, пока неустановленные, факторы.

С другой же стороны, по данным литературы, БА часто сопровождается развитием резистентности депрессий к ранее эффективным АД, в том числе такой степени резистентности, которая вынуждает направлять депрессивных пациентов с БА на ЭСТ. В то же время для пациентов с БА характерна плохая переносимость психотропных препаратов, особенно их седативного и гипотензивного действия. Иногда эта непереносимость принимает крайние формы. Так, в литературе описан случай возникновения ЗНС у пациентки с БА при внутривенном введении всего 50 мг сульпирида как противорвотного. У описываемой же нами пациентки попытка повышения дозы амитриптилина с 50 до 75 мг вызвала холинолитический делирий, спутанность сознания.

Проведённый нами обзор литературных данных показывает, что для адекватной компенсации БА крайне важна максимальная приближённая заместительной терапии ГК к физиологическим паттернам секреции ГК корой надпочечников. Эта проблема ещё далека от своего оптимального разрешения. Для её решения предлагают такие методы, как установка имплантируемой помпы с кортизолом (по аналогии с инсулиновой помпой), приём пролонгированного препарата Пленадрен, высвобождающего большую часть суточной дозы гидрокортизона утром, а меньшую — постепенно в течение суток со снижением к вечеру, 3-4-кратный в сутки приём сублингвального гидрокортизона или 2-3-кратный в сутки приём перорального преднизолона со снижением до малых и очень малых доз к обеду и к вечеру, стимуляция остаточной ГК функции коры надпочечников с помощью АКТГ или мелатонина.

Данные обзора литературы также показывают, что для адекватной компенсации БА часто необходима также компенсация выпадения не только ГК, но и МК функции коры надпочечников (с применением флудрокортизона — Кортинеффа), а также надпочечниковых андрогенов (ДГЭА) и важных нейростероидов, являющихся прекурсорами ГК и МК (прегненолона), особенно у женщин.

Кроме того, следует также учитывать, что БА часто является лишь одним из компонентов — или одним из множества проявлений — полиэндокринной (полигландулярной) недостаточности, и может сопровождаться, например, одновременно также гипотиреозом, сахарным диабетом I типа, гипогонадизмом, недостаточностью мозгового слоя надпочечников (одновременно аутоиммун-

ной деструкции могут подвергаться щитовидная железа, поджелудочная железа, кора и мозговой слой надпочечников, половые железы).

У пожилых пациентов БА может быть одним из компонентов общего «возрастного угасания эндокринных функций», и сопровождаться, например, дефицитом витамина D₃, гормона роста, мелатонина, гипотиреозом, мужским или женским климаксом, инсулинорезистентностью тканей или сахарным диабетом II типа («диабетом пожилых»). Всё это требует соответствующего внимания и коррекции.

Представленный нами клинический случай ярко иллюстрирует вышеприведённые тезисы, и демонстрирует принципиальную возможность устранения психических нарушений при БА с помощью адекватной заместительной терапии, включающей не только ГК (причём в режиме, максимально приближённом к физиологическому суточному паттерну их секреции), но и МК, и надпочечниковые андрогены (ДГЭА) и нейростероиды (прегненолон), причём в данном конкретном случае — **вообще без применения каких-либо психотропных препаратов.**

Кроме того, на наш взгляд, этот клинический случай также демонстрирует необходимость психообучения пациента с БА по поводу жизненной важности непрерывной ГК и МК терапии, недопустимости перерывов в ней, необходимости временной коррекции доз ГК и МК при интеркуррентных инфекциях и психоэмоциональных стрессах, доступности мер первой помощи при аддисонических кризах.

Этот случай также иллюстрирует необходимость повышения квалификации психиатров в области взаимосвязи психической патологии и патологии коры надпочечников, роли БА в развитии резистентности к психотропным средствам или их непереносимости, важности адекватной коррекции БА до назначения психотропной терапии, и необходимость повышения квалификации эндокринологов по вопросу о том, что есть такое адекватная заместительная терапия БА на современном этапе, и как важен в ней учёт того, что кора надпочечников — место биосинтеза не только ГК и МК, но и надпочечниковых андрогенов, и «прекурсоров ГК и МК», являющихся важными нейростероидами *per se*, в частности, прегненолона и ДГЭА.

Список литературы / References

1. Yukina M.Yu., Troshina E.A., Platonova N.M., Bel'tsevich D.G. Nadpochechnikovaya nedostatochnost' [Adrenal insufficiency]. *Sbornik metodicheskikh rekomendatsiy (v pomoshch' prakticheskomu vrachu)* [Collection of guidelines (to help a practitioner)] / ed. E.A. Troshina. M., 2017, pp.149-192.

2. Popov M.YU. Komorbidnaya somaticheskaya patologiya kak predispylka terapevticheskoy rezistentnosti pri depressii. Soobshchenie 1: Mekhanizmy formirovaniya rezistentnosti [Comorbid medical illness as a predisposing factor for the treatment-resistant depression. Part 1: Mechanisms of treatment resistance]. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*, 2016, no. 4, pp. 67-72. <https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/48>
3. Abdel-Motleb M. The neuropsychiatric aspect of Addison's disease: a case report. *Innov Clin Neurosci*, 2012, vol. 9, no. 10, pp. 34-36.
4. Abulseoud O., Sane N., Cozzolino A. et al. Free T4 index and clinical outcome in patients with depression. *J Affect Disord*, 2007, vol. 100, no. 1-3, pp. 271-277. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.10.012>
5. Albert S.G., Sitaula S. Etomidate. Adrenal Insufficiency and Mortality Associated With Severity of Illness: A Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*, 2020, pp. 885066620957596. <https://doi.org/10.1177/0885066620957596>
6. Allolio B., Arlt W., Hahner S. DHEA: why, when, and how much--DHEA replacement in adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2007, vol. 68, no. 4, pp. 268-273. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.06.018>
7. Anglin R.E., Rosebush P.I., Mazurek M.F. The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2006, vol.18, no. 4, pp. 450-459. <https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.4.450>
8. Arana G.W., Ross J.B., Ornstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*, 1985, vol. 42, pp. 1193-1204. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790350067012>
9. Attardi B.J., Zeleznik A., Simhan H et al. Comparison of progesterone and glucocorticoid receptor binding and stimulation of gene expression by progesterone, 17-alpha hydroxyprogesterone caproate, and related progestins. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, vol. 197, no. 6, pp. 599. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.024>
10. Baulieu E., Schumacher M. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. *Steroids*, 2000, vol. 65, no. 10-11, pp. 605-612. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(00\)00173-2](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(00)00173-2)
11. Burton C., Cottrell E., Edwards J. Addison's disease: identification and management in primary care. *Br J Gen Pract*, 2015, vol. 65, no. 638, pp. 488-490. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X686713>
12. Carroll B.J. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation, and clinical utility. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981, vol. 51, pp. 433-437. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780260017001>
13. Carrozza C., Lapolla R., Gervasoni J et al. Assessment of salivary free cortisol levels by liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)

- in patients treated with mitotane. *Hormones (Athens)*, 2012, vol. 11, no. 3, pp. 344-349. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1363>
14. Cleghorn R.A. Adrenal cortical insufficiency: psychological and neurological observations. *Can Med Assoc J*, 1951, vol. 65, no. 5, pp. 449-454.
 15. Daniell H. Opioid and benzodiazepine contributions to etomidate-associated adrenal insufficiency. *Intensive Care Med*, 2008, vol. 34, no. 11, pp. 2117-2118. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1264-8>
 16. Delitala A.P., Fanciulli G., Maioli M et al. Primary symptomatic adrenal insufficiency induced by megestrol acetate. *Neth J Med*, 2013, vol. 71, no. 1, pp.17-21.
 17. Desai D., Gupta K., Kumar R., Biswas A. Levosulpiride-induced neuroleptic malignant syndrome in rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*, 2018, vol. 2018, pp. 2018-224679. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224679>
 18. Dubrovsky B. Natural steroids counteracting some actions of putative depressogenic steroids on the central nervous system: potential therapeutic benefits. *Med Hypotheses*, 1997, vol. 49, no. 1, pp. 51-55. [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(97\)90252-8](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(97)90252-8)
 19. Dux S., Bishara J., Marom D et al. Medroxyprogesterone acetate-induced secondary adrenal insufficiency. *Ann Pharmacother*, 1998, vol. 32, no. 1, pp. 134. <https://doi.org/10.1345/aph.17122>
 20. Elger W., Beier S., Pollow K. et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*, 2003, vol. 68, no. 10-13, pp. 891-905. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2003.08.008>
 21. Engel G.I., Margolin S.G. Neuropsychiatric disturbances in internal disease. *Arch Int Med*, 1942, vol. 70, pp. 236-259.
 22. Fava G.A., Sonino N., Morphy M.A. Major depression associated with endocrine disease. *Psychiatr Dev*, 1987, vol. 5, no. 4, pp. 321-348.
 23. Fleseriu M, Petersenn S. Medical therapy for Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors and glucocorticoid receptor blockers. *Pituitary*, 2015, vol. 18, no. 2, pp. 245-252. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0627-0>
 24. Fukai S., Akishita M. Hormone replacement therapy--growth hormone, melatonin, DHEA and sex hormones. *Nihon Rinsho*, 2009, vol. 67, no. 7, pp. 1396-1401.
 25. Grossman A., Johannsson G., Quinkler M., Zelissen P. Therapy of endocrine disease: Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol*, 2013, vol. 169, no. 6, pp. 165-175. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0450>
 26. Grossman A.B. Thomas Addison and his disease. *Grand Rounds*, 2004, vol. 4, pp. 8-9.
 27. Harvey P.W. Adrenocortical endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, vol. 155, no. B, pp.199-206. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.10.009>

28. Heald A.H., Walther A., Davis J.R.E. et al. No Difference in Mood and Quality of Life in DHEA-S Deficient Adults with Addison's Disease vs. Type 2 Diabetes Patients with Normal DHEA-S Levels: Implications for Management of These Conditions. *Front Psychol*, 2017, vol. 8, pp. 764. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00764>
29. Heijnen W.T., Pluijms E.M., Birkenhager T.K. Refractory major depression successfully treated with electroconvulsive therapy in a patient with Addison's disease. *J ECT*, 2013, vol. 29, no. 2, pp. 137–138. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182756695>
30. Henry M., Wolf P.S., Ross I.L., Thomas K.G. Poor quality of life, depressed mood, and memory impairment may be mediated by sleep disruption in patients with Addison's disease. *Physiol Behav*, 2015, vol. 151, pp. 379–85. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.08.011>
31. Hunt P.J., Gurnell E.M., Huppert F.A. et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, vol. 85, no. 12, pp. 4650–4656. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7022>
32. Iwata M., Hazama G.I., Shirayama Y et al. [A case of Addison's disease presented with depression as a first symptom]. [Article in Japanese]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2004, vol. 106, no. 9, pp. 1110–1116.
33. Johannessen M., Fontanilla D., Mavlyutov T et al. Antagonist action of progesterone at σ -receptors in the modulation of voltage-gated sodium channels. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, vol. 300, no. 2, pp. 328–337. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00383.2010>
34. Johnstone P.A., Rundell J.R., Esposito M. Mental status changes of Addison's disease. *Psychosomatics*, 1990, vol. 31, pp. 103–107. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(90\)72226-8](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(90)72226-8)
35. Kasperlik-Załuska A. A., Czarnocka B., Czech W. Autoimmunity as the most frequent cause of idiopathic secondary adrenal insufficiency: report of 111 cases. *Autoimmunity*, 2003, vol. 36, no. 3, pp. 155–159. <https://doi.org/10.1080/0891693031000095871>
36. Kaushik M.L., Sharma R.C. Addison's disease presenting as depression. *Indian J Med Sci*, 2003, vol. 57, no. 6, pp. 249–251.
37. Krueger R.B., Hembree W., Hill M. Prescription of medroxyprogesterone acetate to a patient with pedophilia, resulting in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *Sex Abuse*, 2006, vol. 18, no. 2, pp. 227–228. <https://doi.org/10.1177/107906320601800208>
38. Kundu S., Bryk J., Alam A. Resolution of Suicidal Ideation With Corticosteroids in a Patient With Concurrent Addison's Disease and Depression. *Prim*

- Care Companion CNS Disord*, 2014, vol. 16, no. 6, pp. 432-436. <https://doi.org/10.4088/PCC.13101578>
39. Laron Z., Kauli R. Experience with cyproterone acetate in the treatment of precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000, vol. 13, no. 1, pp. 805-810. <https://doi.org/10.1515/jpem.2000.13.s1.805>
 40. Lazaridis I., Charalampopoulos I., Alexaki V.I. Neurosteroid dehydroepiandrosterone interacts with nerve growth factor (NGF) receptors, preventing neuronal apoptosis. *PLoS Biol*, 2011, vol. 9, no. 4, pp. 1001051. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001051>
 41. Lei K., Chen L., Georgiou E.X. et al. Progesterone acts via the nuclear glucocorticoid receptor to suppress IL-1 β -induced COX-2 expression in human term myometrial cells. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 11, pp. e50167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050167>
 42. Leigh H., Kramer S.I. The psychiatric manifestations of endocrine disease. *Adv Intern Med*, 1984, vol. 29, pp. 413–445.
 43. Lobo A., Pérez-Echeverría M.J., Jiménez-Aznárez A., Sancho M.A. Emotional disturbances in endocrine patients. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28). *Br J Psychiatry*, 1988, vol. 152, pp. 807-812. <https://doi.org/10.1192/bjp.152.6.807>
 44. Majewska M.D., Mienville J.M., Vicini S. Neurosteroid pregnenolone sulfate antagonizes electrophysiological responses to GABA in neurons. *Neurosci Lett*, 1988, vol. 90, no. 3, pp. 279-284. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(88\)90202-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(88)90202-9)
 45. Mastronardi P., De Vivo P., Varano L., Laforgia V. Propofol and adrenal function. *Minerva Anestesiol*, 1990, vol. 56, no. 7-8, pp. 404-407.
 46. Maurice T., Urani A., Phan V.L., Romieu P. The interaction between neuroactive steroids and the sigma1 receptor function: behavioral consequences and therapeutic opportunities. *Brain Res Brain Res Rev*, 2001, vol. 37, no. 1-3, pp. 116-132. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(01\)00112-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(01)00112-6)
 47. Mellon S.H. Neurosteroid regulation of central nervous system development. *Pharmacol Ther*, 2007, vol. 116, no. 1, pp. 107-124. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.04.011
 48. Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M. Williams Textbook of Endocrinology. 13th Ed. Elsevier, 2015. ISBN 978-0323297387. 1936p
 49. Miller A., Brooks L.K., Poola-Kella S., Malek R. Posaconazole-Induced Adrenal Insufficiency in a Case of Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Case Rep Endocrinol*, 2018, vol. 2018, pp. 2170484. <https://doi.org/10.1155/2018/2170484>
 50. Moritz M.L., Ayus C.J. The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, vol. 18, pp. 2486–2491. <https://doi.org/10.1093/ndt/fgf394>

51. Morley J.E. Scientific overview of hormone treatment used for rejuvenation. *Fertil Steril*, 2013, vol. 99, no. 7, pp. 1807-1813. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.009>
52. Munir S., Waseem M. Addison Disease. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2018.
53. Musselman D.L., Nemeroff C.B. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry Suppl*, 1996, vol. 30, pp. 123-128.
54. Prough RA, Clark BJ, Klinge CM. Novel mechanisms for DHEA action. *J Mol Endocrinol*, 2016, vol. 56, no. 3, pp. 139-155. <https://doi.org/10.1530/JME-16-0013>
55. Quinkler M., Oelkers W., Remde H., Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, vol. 29, no. 1, pp. 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.008>
56. Reznik Y., Barat P., Bertherat J., Bouvattier C. et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Practice Guideline Ann Endocrinol (Paris)*, 2018, vol. 79, no. 1, pp. 1-22. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.12.001>
57. Rupprecht R., Reul J.M., van Steensel B. et al. Pharmacological and functional characterization of human mineralocorticoid and glucocorticoid receptor ligands. *Eur J Pharmacol*, 1993, vol. 247, no. 2, pp. 145-154. [https://doi.org/10.1016/0922-4106\(93\)90072-h](https://doi.org/10.1016/0922-4106(93)90072-h)
58. Rutkowski K., Sowa P., Rutkowska-Talipska J. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes. *Drugs*, 2014, vol. 74, no. 11, pp. 1195-1207. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0259-8>
59. Sachar E. Cortisol production in depressive illness: a clinical and biochemical clarification. *Arch Gen Psychiatry*, 1971, vol. 23, pp. 289–298. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1970.01750040001001>
60. Sarkar S.B., Sarkar S., Ghosh S., Bandyopadhyay S. Addison's disease. *Contemp Clin Dent*, 2012, vol. 3, no. 4, pp. 484-486. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.107450>
61. Schultebrucks K., Wingenfeld K., Otte C., Quinkler M. The Role of Fludrocortisone in Cognition and Mood in Patients with Primary Adrenal Insufficiency (Addison's Disease). *Neuroendocrinology*, 2016, vol. 103, no. 3-4, pp. 315-20. <https://doi.org/10.1159/000438791>
62. Scott LJ. Brexanolone: First Global Approval. *Drugs*, 2019, vol. 7, no. 7, pp. 779-783. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01121-0>

63. Squire L.R., Zola-Morgan S. Memory: brain systems and behavior. *Trends Neurosci*, 1988, vol. 11, no. 4, pp. 170–175. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(88\)90144-0](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90144-0)
64. Sripada R.K., Marx C.E., King A.P. et al. Allopregnanolone elevations following pregnenolone administration are associated with enhanced activation of emotion regulation neurocircuits. *Biol Psychiatry*, 2013, vol. 73, no. 11, pp. 1045-1053. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.008>
65. Stewart P.M., Biller B.M., Marelli C. et al. Exploring Inpatient Hospitalizations and Morbidity in Patients With Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, vol. 101, no. 12, pp. 4843-4850. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2221>
66. Suzuki K., Awata S., Oyama Y. et al. Agitated depression successfully treated with electroconvulsive therapy combined with steroid cover in a patient with Addison's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, vol. 31, no. 4, pp. 956–958. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.01.017>
67. Ten S., New M., Maclaren N. Addison's disease 2001. *J. Clin. Endocrinol Metab*, 2001, vol. 86, pp. 2909–2922. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7636>
68. Thomsen A.F., Kvist T.K., Andersen P.K. et al. The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroendocrinology*, 2006, vol. 31, no. 5, pp. 614–622. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.01.003>
69. Twardowska K., Rybakowski J. [Limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression: literature review]. [Article in Polish]. *Psychiatr Pol*, 1996, vol. 30, no. 5, pp. 741-55.
70. Tytherleigh M.Y., Vedhara K., Lightman S.L. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors and their differential effects on memory performance in people with Addison's disease. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, vol. 29, pp. 712–723. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00103-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00103-3)
71. Ur E., Turner T.H., Goodwin T.J. et al. Mania in association with hydrocortisone replacement for Addison's disease. *Postgrad Med J*, 1992, vol. 68, no. 795, pp. 41–43. <https://doi.org/10.1136/pgmj.68.795.41>
72. Vallée M. Neurosteroids and potential therapeutics: Focus on pregnenolone. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, vol. 160, pp. 78-87. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.030>
73. Vallée M., Mayo W., Le Moal M. Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Brain Res Rev*, 2001, vol. 37, no. 1-3, pp. 301-312. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00135-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00135-7)
74. Varghese F.P., Brown E.S. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *Prim Care*

- Companion. J Clin Psychiatry*, 2001, vol. 3, no. 4, pp. 151-155. <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0401>
75. Wagner T.J., Loch S., Lambert S. et al. Transient receptor potential M3 channels are ionotropic steroid receptors in pancreatic beta cells. *Nat Cell Biol*, 2008, vol. 10, no. 12, pp. 1421-1430. <https://doi.org/10.1038/ncb1801>
76. Williams D.A. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. ISBN 978-1609133450. 1520p.
77. Wu F.S., Gibbs T.T., Farb D.H. Pregnenolone sulfate: a positive allosteric modulator at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Mol Pharmacol*, 1991, vol. 40, no. 3, pp. 333-336.
78. Yamamoto T. Latent Adrenal Insufficiency: Concept, Clues to Detection, and Diagnosis. *Endocr Practm 2018*, vol. 24, no. 8, pp. 746-755. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0114>
79. Young E.A., Lopez J.F., Murphy-Weinberg V. et al. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, vol. 60, no. 1, pp. 24-28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.1.24>
80. Zouboulis C.C., Makrantonaki E. Hormonal therapy of intrinsic aging. *Rejuvenation Res*, 2012, vol. 15, no. 3, pp. 302-312. <https://doi.org/10.1089/rej.2011.1249>

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Быкова Анастасия Юрьевна, студент

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России»
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация
anastasiyabykova2@gmail.com

Быков Юрий Витальевич, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, педиатрический факультет

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России»
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация
yubykov@gmail.com

Беккер Роман Александрович, программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук

*Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве
Бен-Гурион, г. Беэр-Шева, 8410501, Израиль
rbekker1@gmail.com*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Anastasia Yu. Bykova, Student

*Stavropol State Medical University
310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation
anastasiyabykova2@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9011-1887*

Yuriy V. Bykov, Anesthesiologist, Psychiatrist, Addiction Medicine Specialist,
Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department
of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department
of Pediatrics

*Stavropol State Medical University
310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation
yubykov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4705-3823*

Roman A. Bekker, Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer
Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security
Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering

*Ben-Gurion University of the Negev
bulv. Ben-Gurion, Beer-Sheva, 8410501, Israel
rbekker1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0773-3405*