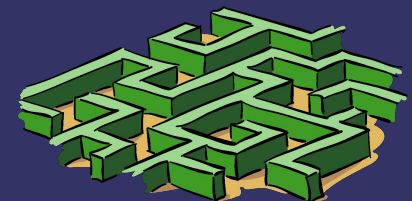


Заболевания надпочечников

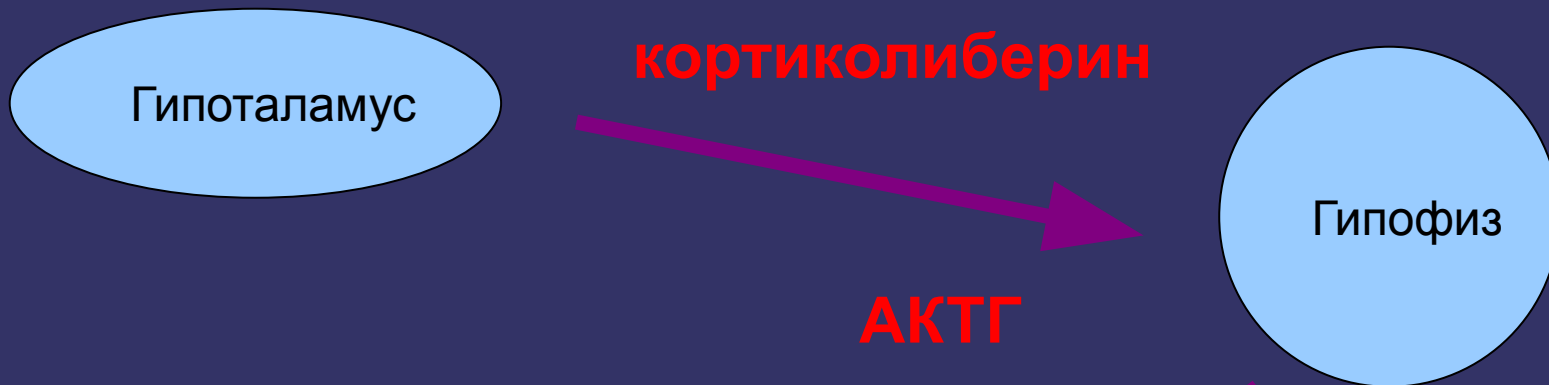
лекция

Феохромоцитома, первичный гиперальдостеронизм, болезнь и синдром Иценко Кушинга, ХНН, ВГКН

Кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии
доцент к мн Смирнов ВВ
2018 г



Анатомия и физиология надпочечников



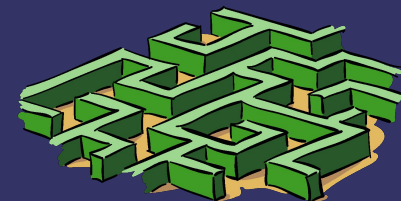
Клубочковая зона (минералкортикоиды)
Альдостерон, дезоксикортикостерон,
18-оксикортикостерон,
18-оксидезоксикортикостерон

Пучковая зона (глюкокортикоиды)
Кортизол, кортизон, кортикостерон,
11-дезоксикортикостерон, 11-дезоксикортизол,
11-дегидрокортикостерон

Сетчатая зона (андрогены.эстрогены)
Тестостерон, андростендион, ДГТ, ДГЭАС,
17-ОН прогестерон, прогестерон, Эстрадиол.
Эстрон, Эстриол

Мозговое вещество
(нейроэктодермальное происхождение)
Дофамин, норадреналин, адреналин

Корковое вещество
эпителиальное
происхождение
формируется из мезодермы



Биосинтез кортикостероидов



Феохромоцитома

Феохромоцитома (хромаффинома, (феохромобластома – злокачественная опухоль), параганглиома вненадпочечниковая локализация)) - опухоль хромаффинной ткани секретирующая избыточное количество катехоламинов.

NB ! Иногда называют Опухоль 10 % злокачественные.10% двусторонние.10% вне надпочечников.*

10% у детей.* 10% не связан с АГ.*10% с кальцинатами

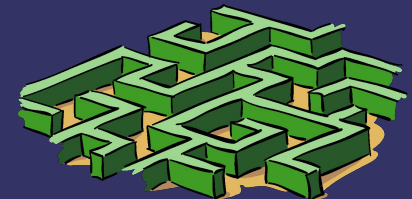
90% феохромоцитом – локализация мозговое вещество надпочечников.(хромаффинная ткань)

- продуцирует адреналин и норадреналин

(адреналин, норадреналин, реже дофамин серотонин, АКТГ, ВИП, соматостатин, опиоидные пептиды, альфа-МСГ, кальцитонин, ПТГ-подобные пептиды и нейропептид Y (сильный вазоконстриктор))

ФХР – обычно инкапсулированная хорошо васкуляризированная опухоль, 1- 15 см в диаметре, массой от 1 до 60 грамм. Иногда аутосомно – доминантный тип наследования.

10 хромосома **RET** – проонкоген. (возможно сочетание с папиллярным раком щитовидной железы)



Феохромоцитома

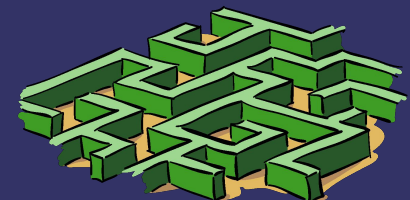
Входит в состав синдромов множественной эндокринной неоплазии

Синдром **Сиппла** -МЭН II а - ФХР ? - часто двусторонняя + медулярный рак щитовидной железы, аденоматоз паращитовидных желез.

Синдром **Горлина** – МЭН II б – ФХР + медулярный рак щитовидной железы, аденоматоз паращитовидных желез, марфаноподобный синдром, мегаколон, множественные нейриномы слизистых оболочек, прогирия

Синдром **Гиппеля- Линдау** гемангиобластома мозжечка, ФХР кисты поджелудочной железы, карцинома почки

Синдром **Штругге – Краббе – Вебера** ангиоматоз мозговых оболочек икожи в зоне иннервации VII ЧМН, судорожный синдром, ФХР

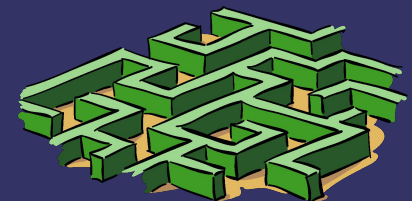


Феохромоцитома

Параганглиома – опухоль хромаффинной ткани вненадпочечниковой локализации (продуцирует - норадреналин)

Параганглии – небольшие органы происходящие из нервного гребня и расположены паравертебрально, в стенке мочевого пузыря, вблизи симпатических стволов, стенках крупных сосудов (каротидные тельца, подключичные тельца, яремные клубочки итд)

У плода и детей первых 3 – 4 х месяцев хромаффинная ткань особенно развита и образует крупные парааортальные ганглии, локализованные в бурой жировой ткани близ ответвления нижней брыжжеечной артерии (**Органы Цукеркандля**). (В дальнейшем редуцируются)



Феохромоцитома

Регуляция деятельности мозгового вещества надпочечников

Нейрогенная – опосредована холинэргическим симпатическим сигналом



Солнечное сплетение

Малый чревный нерв



Гуморальные факторы для секреции КА -
Вспомогательное значение



феохромоцитома

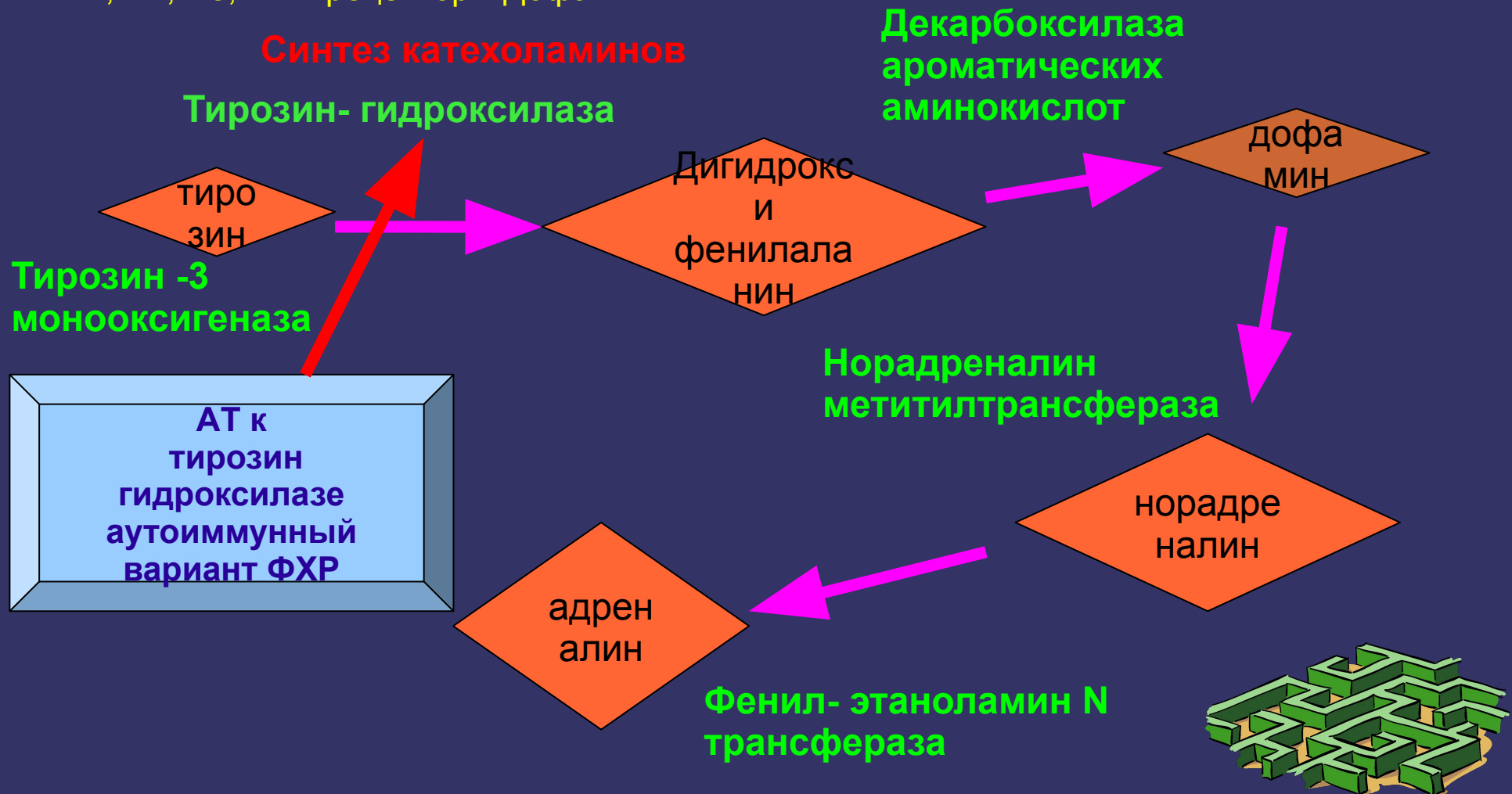
B₂ – адренорецепторы – Адреналин

B₁ – адренорецепторы - Норадреналин и Адреналин

A₁- адренорецепторы – сильнее Норадреналин (Адреналин и Норадреналин)

A₂ – преимущественно адреналин

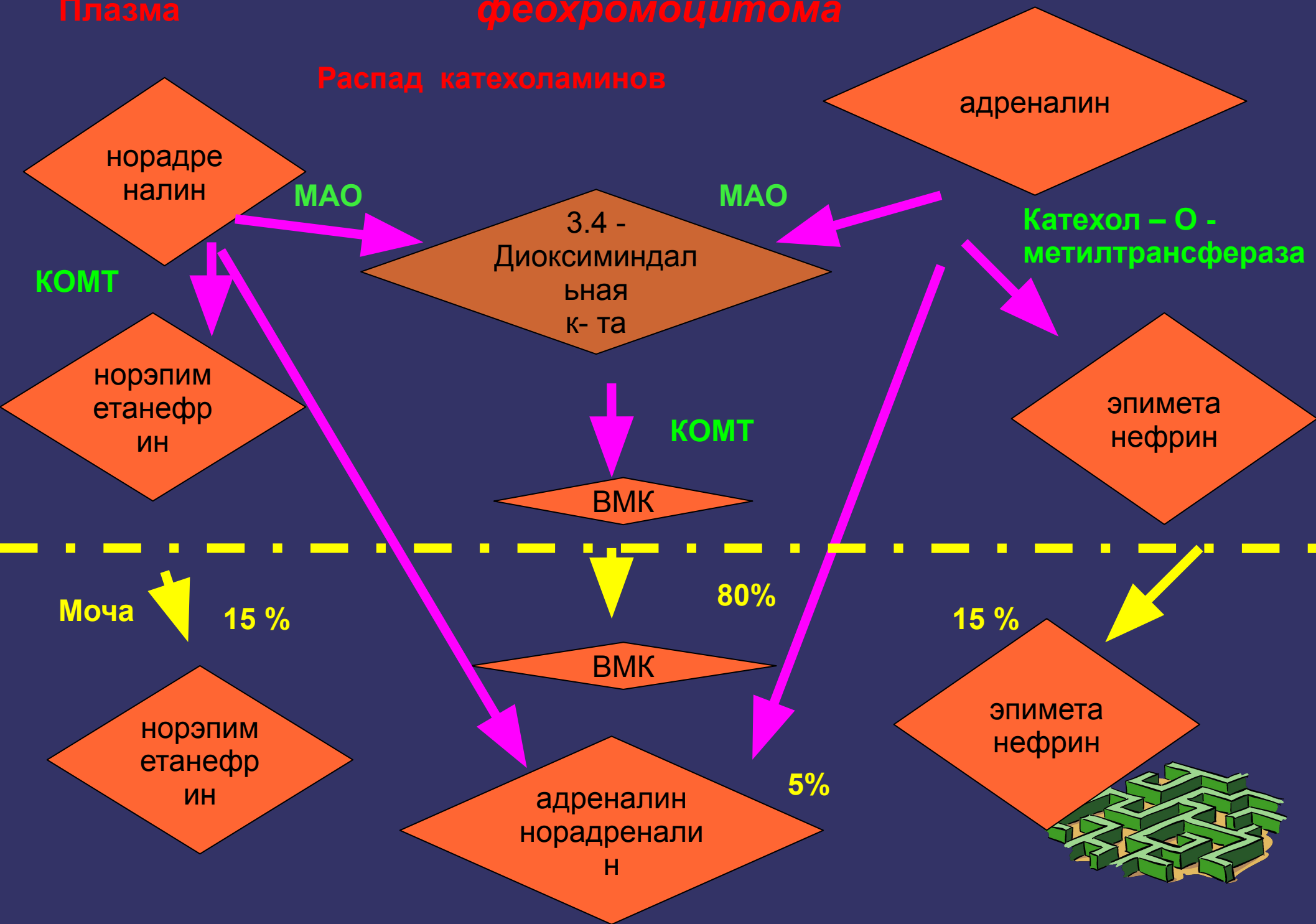
D₁, D₂, D₃, D₄ – рецепторы Дофамин



Плазма

феохромоцитома

Распад катехоламинов



Распределение и результаты стимуляции основных подтипов катехоламиновых рецепторов

подтип	Ткани и органы	Эффекты
A 1	Гладкие мышцы иннервируемых сосудов. Мышцы МПС. Сердце. ЖКТ. Слюнные. Потовые железы	Сокращение. Вазоконстрикция (в коже норадреналин). Эякуляция, сокращение матки и мочевого пузыря. Увеличение тонуса сфинктеров. Торможение перистальтики, Экскреция пота. Секреция амилазы.
A 2	Гладкие мышцы ЖКТ. Постсинаптические в ЦНС. Тромбоциты. Лимфоциты адренергические и холинергические окончания гладкие мышцы некоторых сосудов. Липоциты. Эндокриноциты	Расслабление. Различные в зависимости от отдела. Бодрость, тревога, страх Агрегация. Хоуминг. Подавление освобождения медиаторов Сокращение. Вазоконстрикция Подавление липолиза Торможение секреции инсулина, глюкагона, ренина. Стимуляция соматостатина.
B 1	Сердце Эндокриноциты Липоциты	Положительный инотропный, дромотропный. Хронотропный, аритмгенный Снижение продукции ренина Липолиз
B2	Гладкие мышцы дыхательных путей, матки, мочевого пузыря, сосудов. Скелетные мышцы Печень Эндокриноциты Гладкие мышцы ЖКТ	Расслабление, бронхо- и вазодилатация (в том числе коронарных артерий-адреналин) Усиление захвата К и гликогенолиза. Увеличение продукции лактата. Стимуляция гликогенолиза. глюконеогенеза Активация секреции ренина, инсулина. Глюкагона, соматостатина. Эритропоэтинов Расслабление
D1 D2	Гладкие мышцы Нервные окончания	Расширение сосудов почки и брыжжейки, вазоконстрикция в др бассейнах В ЦНС

Феохромоцитома

Классификация

I по преимущественному синтезу катехоламинов

Адреналиновая Норадреналиновая дофаминовая Смешанная.

II по клиническому течению

Вариант с пароксизмальным течением гипертензии

Вариант с постоянным течением гипертензии

Смешанный

Вариант без артериальной гипертензии.

III Морфологически

Феохромоцитома. Параганглиома. Феохромобластома Микроаденоматоз надпочечников.



Феохромоцитома

Классификация

I по преимущественному синтезу катехоламинов

Адреналиновая Норадреналиновая дофаминовая Смешанная.

II по клиническому течению

Вариант с пароксизмальным течением гипертензии

Вариант с постоянным течением гипертензии

Смешанный

Вариант без артериальной гипертензии.

III Морфологически

Феохромоцитома. Параганглиома. Феохромобластома Микроаденоматоз надпочечников.



Феохромоцитома

Клинические проявления

Артериальная Гипертензия - циклическое постоянно учащающееся повышение АД (катехоламиновый криз) СисАД до 300 мм рт.ст. Сопровождающееся увеличением ЧЖС, тремором, головокружением, повышенным слюно и потоотделением. В момент криза – эмоциональная лабильность, чувство страха, тревоги **адреналинэргический тип.** (эффект адреналина). Боли в сердце – в.т.ч эпизоды стенокардии, . Ухудшение зрения – ишемия сетчатки В момент криза гипергликемия - (гликогенолиз)

При **норадреналинэргическом** типе – более продолжительные кризы – с покраснением кожи (периферическая вазодилатация) Менее выражены метаболические нарушения. СА-криз заканчивается тошнотой рвотой, гиперсаливацией отделением большого количества мочи

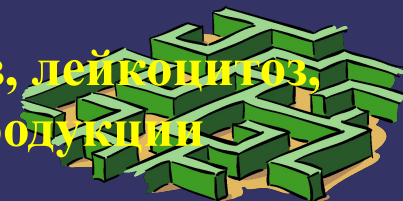
В межприступный период – слабость повышенная утомляемость, снижение массы тела, синдром Рейно.

Дофаминэргический тип – может протекать без гипертензии

ЖКТ – атония кишечника во время криза- динамическая кишечная непроходимость. Стрессорные язвы желудка и 12 п к.

Мочевыделительная система - спазм шейки мочевого пузыря, преренальная ПН – вовремя криза

Изменения со стороны крови (особенно при кризе) -эритроцитоз, лейкоцитоз, лимфоцитоз эозинопения,увеличение СОЭ (иногда повышение продукции эритропоэтинов, Ил-6)



Диагностика Феохромоцитомы

Показания к обследованию. Обследовать необходимо всех больных с тяжелой стойкой артериальной гипертонией и больных с артериальной гипертонией с кризовым течением, особенно если обычное лечение неэффективно. В обследовании также нуждаются больные с иными симптомами феохромоцитомы. К другим показаниям относятся:

- А. Любая форма артериальной гипертензии у детей и лиц молодого возраста.
- Б. Сахарный диабет или НТГ на фоне артериальной гипертензии.
- В. Наличие МЭН типа IIa или МЭН типа IIb, а также ближайшее родство с такими больными, даже если симптомы феохромоцитомы и нарушения АД отсутствуют.
- Г. Эпизоды повышения АД во время физической нагрузки, общей анестезии или Rg обследования.
- Д. Повышение АД после назначения бета-адреноблокаторов, гидралазина, гуанетидина или ганглиоблокаторов.
- Е. Изменения ЭКГ или лабораторных показателей, которые можно объяснить повышением уровня катехоламинов в крови.
- Ж. Субфебрилитет неясного генеза.



Лабораторная диагностика ФХР

Основной критерий диагноза **ФХР** - это повышенный уровень катехоламинов или продуктов их распада в моче или плазме. Самая надежная и доступная проба – определение общей концентрации метилированных производных катехоламинов (МПК) - метанефринов (метанефрина и норметанефрина) - биологически неактивных продуктов метилирования адреналина и норадреналина.

Определение метанефринов возможно с помощью иммуноферментного анализа и/или с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Референсные значения метанефринов:

в суточной моче [мкг/сут] - метанефрин < 350, норметанефрин < 600;

в плазме крови [пг/мл] - метанефрин < 90, норметанефрин < 200.

Чувствительность и специфичность 95-98% (не зависит от активности опухоли)

Ванилинминдальная кислота анализ суточной мочи

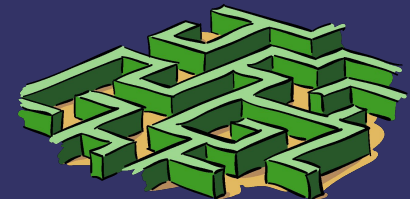
- 0,4-15,0 мг/сут - химический метод; - 0,5-9,0 мг/сут – ИФА

Менее информативно – зависит от активности опухоли

Определение катехоламинов крови и мочи

Дофамин – 0.2- 3.2 нг/ мл – кровь 65 – 400 мкг/л в суточной моче

норадреналина 104—548 нг/л суточном количестве мочи — 0—100 мкг/л.



Лабораторная диагностика ФХР

Супрессивные и провокационные пробы

1. **Супрессивная проба с клонидином (клофелином)** позволяет отличить феохромоцитому от гипертонической болезни у лиц с повышенным уровнем норадреналина. Больному дают 0,3 мг клонидина внутрь; кровь берут до приема препарата и через 3 ч. У больных с феохромоцитомой уровень норадреналина не изменяется, а при гипертонической болезни — снижается. Проба может давать ложноотрицательные и ложноположительные результаты.

2. **Супрессивная проба с пентолонием — блокатором передачи нервных импульсов на преганглионарном уровне.** Пентолония тартрат в дозе 2,5 мг значительно снижает уровень катехоламинов у здоровых людей и у больных без феохромоцитомы. При феохромоцитоме уровень катехоламинов не изменяется, поскольку эта опухоль лишена преганглионарной иннервации.

3. **Провокационные пробы с глюкагоном, гистамином, тирамином** Для провокации приступа используют глюкагон или гистамин, но это сопряжено с опасными побочными эффектами и может вызвать гипертонический криз. Обе провокационные пробы могут давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты. На случай гипертонического криза надо иметь наготове фентоламин (вводят в/в по 2,5 мг каждые 5 мин).



Топическая диагностика ФХР

СКТ позволяет выявить до 95% феохромоцитом, если размер опухоли при локализации в надпочечниках 1 см, а при вненадпочечниковой локализации в брюшной полости 2 см. СКТ дает надежные результаты и при выявлении опухолей в грудной полости, но менее информативна при локализации опухоли в области шеи. Сначала проводят бесконтрастную КТ, но если опухоль выявить не удастся, обследование повторяют с контрастными веществами (их вводят в/в либо дают внутрь). Перед введением контрастного вещества следует провести медикаментозную профилактику приступа, а во время процедуры необходимо внимательно следить за состоянием больного.

Сцинтиграфия с мета-131I-бензилгуанидином или мета-123I-бензилгуанидином — чувствительный и специфичный метод визуализации надпочечниковых и вненадпочечниковых феохромоцитом. Пока это исследование выполняют лишь в отдельных клиниках, но в будущем оно может стать методом массового обследования. Вместе с тем в настоящее время до 15% опухолей не удастся выявить этим методом, а злокачественные феохромоцитомы накапливают мета-131I-бензилгуанидин или мета-123I-бензилгуанидин лишь в 50% случаев.

МРТ также используют для визуализации феохромоцитомы. Хотя разрешающая способность МРТ ниже, чем КТ, на T2-взвешенных томограммах удастся отличать феохромоцитомы от других опухолей надпочечников. Лишь изредка другие доброкачественные новообразования надпочечников имитируют феохромоцитому на T2-взвешенных томограммах.



Медикаментозное лечение ФХР

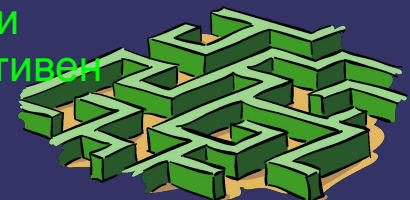
медикаментозное лечение. Больные, недавно перенесшие инфаркт миокарда, имеющие признаки катехоламиновой кардиомиопатии или метастазирующую феохромоцитому, могут нуждаться в длительном медикаментозном лечении перед операцией. АД у беременных с феохромоцитомой в III триместре стабилизируют с помощью альфа-адреноблокаторов, затем производят кесарево сечение и удаляют опухоль.

1. **Альфа-адреноблокаторы.** Длительно действующий альфа-адреноблокатор **феноксibenзамин** назначают сначала по 10 мг 2 раза в сутки, затем дозу постепенно увеличивают на 10—20 мг/сут и доводят ее до 40—200 мг/сут. Эффективен также празозин — селективный альфа1-адреноблокатор; обычно требуется доза 1—2 мг 2—3 раза в сутки.

2. **Бета-адреноблокаторы** применяют только на фоне достаточной блокады альфа-адренорецепторов. Для предупреждения и устранения наджелудочковых аритмий чаще используют **пропранолол** (20—40 мг внутрь каждые 6 ч), но большинству больных лучше помогает **метопролол** — кардиоселективный бета1-адреноблокатор.

3. Если операция невозможна из-за тяжелого состояния больного или при наличии метастазов злокачественной феохромоцитомы, используют **метирозин** — ингибитор тирозингидроксилазы.

4. Иногда удается стабилизировать гемодинамику с помощью лабеталола, каптоприла, верапамила или нифедипина. При злокачественной феохромоцитоме применяют комбинированное лечение циклофосфамидом, винкристином и дакарбазином. При метастазирующих феохромоцитомах, секретирующих ВИП и кальцитонин, эффективен соматостатин. (Октреотид)



хирургическое лечение ФХР

При опухолях в брюшной полости показана лапаротомия - визуализация надпочечников, симпатических ганглиев, мочевого пузыря и другие места возможной локализации опухоли.

Во время операции постоянно регистрируют ЭКГ, АД и ДЗЛА (для определения ОЦК).

Перед операцией вводят транквилизаторы и миорелаксанты, чтобы предотвратить выброс катехоламинов, обусловленный волнением и страхом. (Морфин и фенотиазины не применяют, поскольку они могут вызвать гипертонический криз).

Атропин не назначают, так как он провоцирует или усиливает тахикардию.

Фентанил и дроперидол назначать не рекомендуется, поскольку они могут стимулировать выброс катехоламинов из опухоли. В качестве средства для наркоза используют изофлуран, реже — энфлуран или галотан. Для стабилизации АД применяют нитропруссид натрия или фентоламин, для устранения наджелудочковых аритмий — пропранолол или эсмолол, для устранения желудочковых аритмий — лидокаин. Через несколько часов после операции может развиваться преходящая гипогликемия. Ее устраняют путем инфузии глюкозы в течение первых суток после операции.



Хроническая надпочечниковая недостаточность

ХНН – заболевание обусловленное сниженной продукцией или недостаточной эффективностью

действия кортикостероидных гормонов коры надпочечников

Синонимы – болезнь Аддисона, хронический гипокортицизм, хроническая меланодермическая недостаточность надпочечников, бронзовая болезнь и.т.д

Классификация хронической надпочечниковой недостаточности

I. Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона)

Врождённая. Врождённая гипоплазия коры надпочечников. Гипоальдостеронизм. ВГКН. Адренолейкодистрофия. (болезнь Зиммерлинга - Крейтцфельда)
Семейный изолированный дефицит ГЛК.
Синдром Аппера – Галле (Дебре- Фибигера)

Приобретённая. Аутоиммунный адреналит. Инфекционный адреналит (туберкулёз, сифилис, микозы). Амилоидоз. Метастазы злокачественных опухолей.

II. Вторичная недостаточность коры надпочечников

Врождённая. Изолированная недостаточность кортикотропина. Гипопитуитаризм.

Приобретённая. Деструктивное поражение гипофиза (опухоли, кровоизлияние, инфекции, аутоиммунный гипофизит).

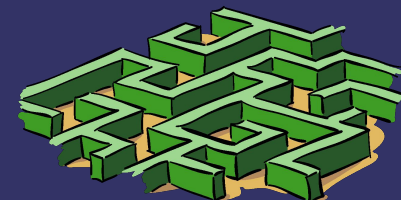
III. Третичная недостаточность коры надпочечников

Врождённая. Изолированная недостаточность кортиколиберина. Множественная недостаточность гипоталамуса.

Приобретённая. Деструктивное поражение гипоталамуса.

IV. Нарушение рецепции стероидных гормонов Псевдогипоальдостеронизм.

V Ятрогенная недостаточность коры надпочечников.



Хроническая надпочечниковая недостаточность

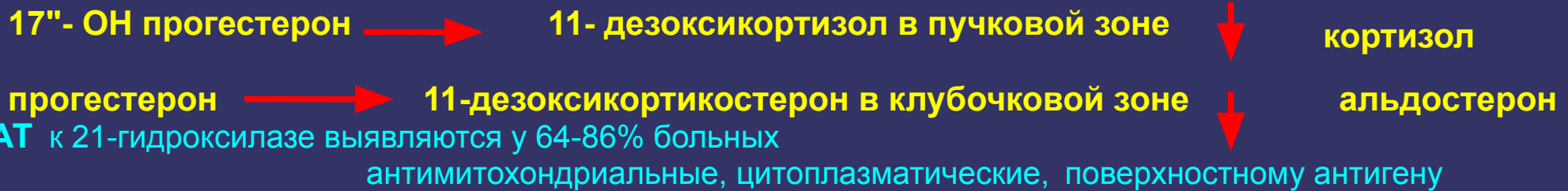
Распространенность первичной ХНН колеблется от 40-60 до 110 случаев в год на 1 млн населения. Средний возраст больных при манифестации заболевания составляет от 20 до 50 лет (чаще 30-40 лет).

а) Аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (аутоиммунный адреналит)

Аутоиммунный адреналит в настоящее время является основной причиной первичной ХНН.

В настоящее время идентифицированы антитела к ключевому ферменту стероидогенеза – 21-гидроксилазе

21-гидроксилаза



Аутоиммунный полиэндокринный синдром I типа аутосомно – рецессивный тип наследования (дебют в 10 – 12 лет слизисто – кожный кандидоз , гипопаратироз, + ХНН, гипогонадизм, пернициозная анемия, хронический гепатит, аллопеция, витилиго)

Аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа (дебют посл е 20 лет чаще у женщин ХНН + СД (синдром Карпентера) ХНН + АИТ (синдром Шмидта) иногда + первичный гипогонадизм

В) Вторичный туберкулез надпочечников

Туберкулез надпочечников в настоящее время только около 7% случаев заболевания обусловлено туберкулезным процессом. Первичная ХНН туберкулезной этиологии появляется преимущественно у лиц старше 40 лет, чаще у мужчин. Характерно поражение как коркового, так и мозгового вещества надпочечников



Хроническая надпочечниковая недостаточность

С . Аденолейкодистрофия (АЛД, болезнь Зиммерлинга-Крейтцфельда, меланодермическая лейкодистрофия)

Генетическое заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, протекающее с преимущественным поражением белого вещества нервной системы и коры надпочечников. Встречается с частотой 1 случай на 20000 рождений.

Самой распространенной и тяжело протекающей клинической разновидностью этого заболевания является **Церебральная форма** (45% случаев АЛД), возникающая в детском возрасте (5-12 лет). Она проявляется демиелинизацией белого вещества головного мозга с развитием неврологической симптоматики в виде спастического парапареза, генерализованной атаксии, нарушения зрения, речи, глотания, эпилептических припадков, деменции.

Адреномиелонейропатия - другая, более «мягкая» форма заболевания, встречающаяся в 35% случаев АЛД. Проявляется в возрасте 15-30 лет. В основном поражается белое вещество спинного мозга и периферических нервов с развитием моторных и сенсорных расстройств. При обеих формах клинические проявления надпочечниковой недостаточности часто предшествуют неврологической симптоматике.

Д) Микозы - редкий этиологический фактор первичной ХНН. кокцидомикоз, паракокцидомикоз, бластомикоз. - характерен для больных с ВИЧ-инфекцией. Субклиническая надпочечниковая недостаточность выявляется у 8-14% инфицированных больных. Клинические проявления надпочечниковой недостаточности встречаются крайне редко и обычно на поздних стадиях СПИДа.

ХНН при ВИЧ-инфекции развивается в результате поражения коры надпочечников инфильтративным процессом (цитомегаловирусная и грибковые инфекции, саркома Капоши, лимфома и др.)

Е) Ятрогенная ХНН при блокирующих стероидогенез (кетоконазол, рифампицин, барбитураты)



Ф) Метастатическое поражение надпочечников, приводящее к развитию ХНН наблюдается достаточно редко (2-8%). Метастазы неходжкинской крупноклеточной лимфомы и бронхогенного рака легкого наиболее часто среди всех опухолей вызывают развитие вторичной надпочечниковой недостаточности.

Вторичная и третичная ХН

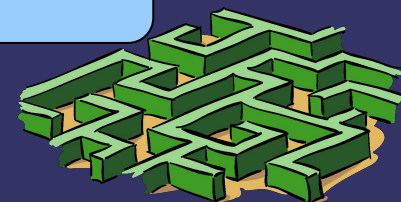
Вторичная и третичная ХН - центральные формы надпочечниковой недостаточности. В типичных случаях вторичная ХН развивается как в результате снижения выработки АКТГ гипофизом, так и в результате нарушения целостности ножки гипофиза. Вторичная и третичная ХН обычно развиваются одновременно с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза (ЛГ), (ФСГ), (ТТГ), (СТГ)) **Парциальная недостаточность АКТГ встречается крайне редко.**

Чаще всего вторичная ХН в рамках гипопитуитаризма возникает при объемных процессах в области турецкого седла (опухоль гипофиза и различные образования селлярной и параселлярной областей), а также облучении гипоталамо-гипофизарной области и хирургической гипофизэктомии.

Наиболее частой причиной третичной ХН является длительное применение супрессивных доз ГЛК при лечении различных системных заболеваний. Длительная недостаточность секреции кортиколиберина и АКТГ приводит к функциональным, а затем морфологическим изменениям коры надпочечников: развивается атрофия пучковой и сетчатой зон коры. Клубочковая зона (минералокортикоиды) страдают в меньшей степени.

Надпочечниковая недостаточность является парадоксальным последствием успешного лечения синдрома Кушинга. ХН возникает у больных с кортикостеромой после односторонней адреналэктомии ввиду того, что непораженный надпочечник за время заболевания атрофируется, в результате подавления КРГ и АКТГ избыточно секретире-емыми опухолью глюкокортикоидами (по механизму обратной связи).

NB ! Первичная ХН с последующим развитием синдрома Нельсона – АКТГ продуцирующая вторичная аденома гипофиза после тотальной адреналэктомии



**Вторичная ХНН (деструкция кортикофоров)
– дефицит АКТГ**

Опухоли sella- и parasella-областей (аденомы, краниофарингиомы, глиомы)

II. Ишемия гипофиза

- 1. Послеродовая (синдром Шихана)**
- 2. Системные заболевания (височный артериит – болезнь Хортона)**

III. Кровоизлияние в гипофиз

IV. Ятрогенная (после облучения гипофиза, хирургического вмешательства)

V. Синдром «пустого» турецкого седла

VI. Аутоиммунный лимфоцитарный гипопизит

**VII. Внутрочерепная аневризма внутренней сонной артерии
Тромбоз кавернозного синуса**

VIII. Инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, малярия, менингит)

IX. Инфильтративные поражения (гемохроматоз, гистиоцитоз Х)

XI. Идиопатические или генетические (недостаточная продукция АКТГ, синтез аномальных форм АКТГ)

Третичная ХНН - дефицит кортиколиберина

I. Синдром разрыва ножки гипофиза

- 1. Сдавление опухолью или аневризмой**
- 2. После нейрохирургического вмешательства**
- 3. Травма**

II Поражения гипоталамуса или других отделов центральной нервной системы

- 1. Травматические**
- 2. Облучение области гипоталамуса**
- 3. Опухолевые (первичные, метастатические, лимфомы)**
- 4. Нервная анорексия**
- 5. Воспалительные (саркоидоз, гистиоцитоз Х)**
- 6. Инфильтративные (болезни отложения липидов)**
- 7. Токсические**
- 8. Идиопатические или генетические (врожденные или семейные)**

III. Длительное применение супрессивных доз ГЛК по поводу различных соматических заболеваний

Клинические проявления НН

Астения, мышечная слабость вначале могут возникать периодически во время физического и эмоционального напряжения. На ранних стадиях они увеличиваются к концу дня и проходят после ночного отдыха, в дальнейшем нарастают и становятся постоянными, приобретая характер адинамии. Наряду с физической адинамией развивается психическая астенизация

Мышечная слабость является результатом нарушения углеводного (гипогликемия – торможение глюконеогенеза вследствие дефицита ГЛК) и электролитного (гиперкалиемия) обменов.

Артериальная гипотензия - один из характерных симптомов надпочечниковой недостаточности, с гипотензией у больных связаны головокружения и обмороки. Причины: Дефицит ГЛК – снижение чувствительности сосудистой стенки к КА снижения объема плазмы, натрия в организме.

Гиперпигментация кожи и слизистых - частый и ранний признак **первичной ХНН**. Гиперпигментация имеет вид диффузного коричневого или бронзового потемнения как на открытых, так и закрытых частях тела, особенно в местах трения одежды, на ладонных линиях, в послеоперационных рубцах, на слизистых полости рта, в области ареол сосков, анального отверстия, наружных половых органов. Генерализованная гиперпигментация связана с избытком секреции **АКТГ** и **В-МСГ**. (механизм ООС – повышение кортиколиберина увеличивает продукцию **ПОМК** - предшественник пропiomеланокортина матрица для синтеза АКТГ, МСГ. Эндофинов) В качестве раннего признака **больные** могут отмечать необычную сохранность загара после инсоляции.



Клинические проявления НН

Желудочно-кишечные расстройства - потеря аппетита, тошнота, рвота иногда наблюдаются уже в начале заболевания и обязательно возникают при нарастании надпочечниковой недостаточности. Реже – диаррея .

Причины: снижение секреции HCl и пепсина, а также повышенной секрецией хлорида натрия в просвет кишечника. Рвота и диаррея усиливают потерю натрия, что приводит к развитию острой надпочечниковой недостаточности. Большинство больных ощущает постоянную потребность в соленой пище.

Потеря массы тела является постоянным симптомом надпочечниковой недостаточности и связана с понижением аппетита, нарушением всасывания в кишечнике, дегидратацией, торможением глюконеогенеза

Гипогликемические состояния у больных с ХНН могут возникать как натощак, так и постпрандиально . Приступы сопровождаются слабостью, чувством голода, потливостью. Гипогликемия развивается в результате снижения секреции ГЛК, торможения глюконеогенеза, снижения запасов гликогена в печени.

Нарушения функции ЦНС проявляются снижением умственной деятельности и памяти (когнитивной дисфункцией), апатией, раздражительностью.

Нарушения в репродуктивной сфере – у женщин выпадение волос в подмышечной и лобковой области – дефицит андрогенов (сетчатая зоны)

Изменения со стороны почек – Снижение ОЦК – гиповолемия



Острая НН

Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) - неотложное состояние, возникающее в результате резкого снижения продукции гормонов коры надпочечников, клинически проявляющееся резкой адинамией, сосудистым коллапсом, постепенным затемнением сознания.

1) Аддисонический криз. - острая декомпенсация первичной, вторичной. третичной НН – недостаточная компенсация, дебют заболевания, стресс, развитие интеркуррентных заболеваний

2) Синдром Уотерхауса- Фридериксена - тромбоз или эмболия вен, геморрагический инфаркт надпочечников, на фоне менингококковой, пневмококковой стрептококковой бактериемии, при поражении вирусом полиомиелита - у новорожденных, или взрослых в преклонном возрасте.

3) ВГКН (сольтеряющая форма) - синдром Дебре – Фибигера – врожденный дефект- 21 гидроксилазы – блокада синтеза глюко и минералкортикоидов.

4) Синдром Шеппарда – врожденная ареактивность коры надпочечников.

5) Родовая травма у новорожденных наиболее частой причиной ОНН

6) ОНН при стрессе (истощение функциональных резервов коры надпочечников)

7) ОНН при ожоговой болезни возникают как острые инфаркты, так и снижение пролукции ГЛК

в результате длительного стресса.



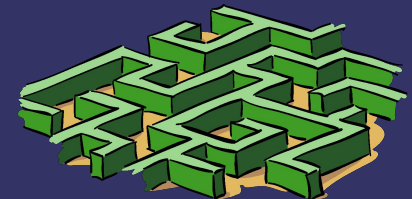
Стадии ОНН

1 стадия - усиление слабости и гиперпигментации кожных покровов и слизистых оболочек (при первичной ХНН); головная боль, нарушение аппетита, тошнота и снижение АД. Особенностью гипотензии при ОНН является отсутствие эффекта от введения КА - АД повышается только в ответ на введение глюко- и минералокортикоидов.

2 стадия - резкая слабость, озноб, выраженные боли в животе (абдоминальный синдром)- эрозивный гастроэнтерит, гипертермия, тошнота и многократная рвота с резкими признаками дегидратации, олигурия, сердцебиение, прогрессирующая гипотензия

3 стадия - коматозное состояние, сосудистый коллапс, анурия и гипотермия.

У больных с внезапным нарушением функции надпочечников в результате кровоизлияния, некрозов клинические симптомы острого гипокортицизма могут развиваться без предшественников. Время течения аддисонического криза может быть различным - от нескольких часов до нескольких дней. Это зависит от множества факторов: степени выраженности надпочечниковой недостаточности; причины, приведшей к кризу; общего состояния организма и времени назначения гормональной терапии.



Диагностика ХНН

Клинический анализ крови нормохромная или гипохромная анемия, умеренная лейкопения, относительный лимфоцитоз и эозинофилия.

Биохимический анализ крови ↑ К, Са креатинина. ↓ Na, Cl, глюкоза

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОРТИЗОЛА В КРОВИ

Уровень кортизола исследуется между 6 и 8 часами утра, (пик активности) Необходимо иметь в виду, что ряд препаратов глюкокортикоидов, в частности (гидрокортизон, кортизон и метилпреднизолон могут давать перекрестную реакцию с эндогенным кортизолом,)



Диагностические пробы

Проба с СИНАНКТЕНОМ (АКТГ) —→ вводится внутривенно - 0.25 мг
Через 30 мин повторное определение АКТГ (при интактных надпочечниках повышение уровня кортизола в 2 р и более)

Проба с СИНАНКТЕНОМ - ДЕПО —→ вводится внутривенно - 1 мг
Через 1,4, 12 и 24 часа повторное определение АКТГ (при вторичной ХНН значительное повышение уровня кортизола, при первичной без изменений)

Этиологическая диагностика

Аутоиммунная НН выявление в крови больных антител к 21-гидроксилазе (P450c21), которые являются высокоспецифичным маркером аутоиммунного адреналита, протекающего как в форме изолированной болезни Аддисона, так и в составе АПЭС I и II типов. (радиоиммунологический анализ, вестерн-блоттинг, реакцию иммунопреципитации)

У больных молодого возраста, особенно в сочетании с периферической нейропатией неясного генеза, показано определение уровня в крови **длинноцепочечных жирных кислот (ДЖК)** и проведение электромиографии для диагностики адренолейкодистрофии (**болезнь Зиммерлинга-Крейтцфельда**)

Топическая диагностика – вспомогательное значение УЗИ СКТ МРТ надпочечников
МРТ гипофиза



Лечение ХНН

Основные принципы заместительной терапии при ХНН:

1. Препараты ГЛК – пожизненно
2. Для заместительной терапии ХНН используют физиологические дозы глюкокортикоидов. Препараты вводятся с учетом ритма секреции глюкокортикоидов (2/3 суточной дозы утром и 1/3 - вечером).
3. В большинстве случаев используют только ГЛК ; в некоторых случаях дополнительно необходимо назначение и минералокортикоидов. Гидрокортизон (кортизол) является препаратом выбора и назначается по 30 мг в день (20 мг утром и 10 мг вечером). Кортизон обычно применяется в дозе 40-50 мг (25 мг утром и 12- 15 мг вечером). Другие синтетические глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметозон, триамцинолон и др.) менее желательны, так как они не оказывают минералокортикоидного действия. При выраженной минералокортикоидной недостаточности дополнительно рекомендуются ДОКСА (по 5 мг 1 раз в сутки внутримышечно) триметилацетат дезоксикортикостерона (по 1 мл 2,5%-ного раствора внутривенно 1 раз в 2-3 недели) или фтор-гидрокортизон (0,05-0,2-0,2 мг в сутки).

При вторичной недостаточности коры надпочечников заместительная терапия проводится ГЛК (кортизон гидрокортизон). Назначение минералокортикоидов не требуется.

5. Оценка адекватности заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами проводится по клиническим параметрам: оценка аппетита, физической активности, веса, артериального давления, ЧСС уровня электролитов крови, глюкозы крови натощак и направленный сбор анамнеза для выяснения общего состояния. При первичной ХНН объективным критерием компенсации минералокортикоидной недостаточности является нормализация содержания ренина плазмы, а глюкокортикоидной недостаточности - нормализация концентрации АКТГ в плазме крови. **Определение кортизола крови и свободного кортизола мочи на фоне приема препаратов глюкокортикоидов для подбора их адекватной дозы неинформативно и проводить их нецелесообразно.**



Лечение ОНН

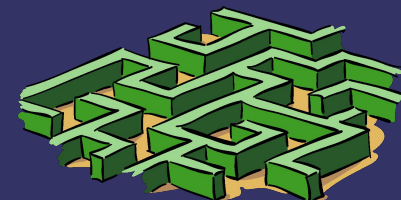
Гидрокортизона гемисукцинат 200 мг – внутривенно одномоментно, далее по 75 – 100 мг каждые 3 часа , затем через 6 ч 100 мг, затем вводимые дозы зависят от ответа на лечение. После стихания острых клинических проявлений заместительную терапию продолжают с помощью пероральных препаратов:

Кортизона ацетат внутрь 100-150мг/сут в несколько приемов, постепенно снижая дозу до поддерживающего уровня в течение 2-3 дней.

Для коррекции гиповолемии используют 0,9% р-р натрия хлорида.

Раствор 5 % глюкозы

Суточный объем инфузии составляет 3- 4 литра.



Первичный гиперальдостеронизм

Гиперальдостеронизм (греч. hyper- + альдостерон; синоним гиперминералокортицизм)

патологическое состояние, вызываемое гиперсекрецией альдостерона. Может быть **первичным** (опухолевого или неопухолевого генеза), сопровождающимся низкой активностью ренина в плазме крови, и **вторичным**, с нормальной или повышенной активностью ренина в плазме крови.

первичный гиперальдостеронизм

- А) Синдром Конна - альдостерома (аденома клубочковой зоны) 60 %
- Б) Мелко или крупноузловая гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников – 30 – 35%
- В) карцинома надпочечника – 3-4 %
- Г) дексаметазонзвисямая мелкоузловая гиперплазия надпочечников – 0.05 %
- Д) эктопическая секреция альдостерона, дезоксикортикостерона – 0,001 %

вторичный гиперальдостеронизм

- а) симптоматическая артериальная гипертензия при реноваскулярной патологии, заболеваниях почек, гипертонической болезни;
- б) ренинсекретирующие опухоли почек (опухоль Вильмса);
- в) Нарушение элиминации альдостерона при ХСН
- в) ятрогенный и физиологический гиперальдостеронизм:
 - гиперальдостеронизм в период лютеиновой фазы менструального цикла, во время беременности;
 - гиперальдостеронизм как результат ограничения натрия в диете, избыточного приема мочегонных, слабительных препаратов;
 - состояния, сопровождающиеся гиповолемией



Первичный гиперальдостеронизм

Давление крови в приносящей артериоле
(снижение – активирует, повышение
ингибирует)



Симпатическая
иннервация

Юкстагломерулярный
аппарат почек



Ренин

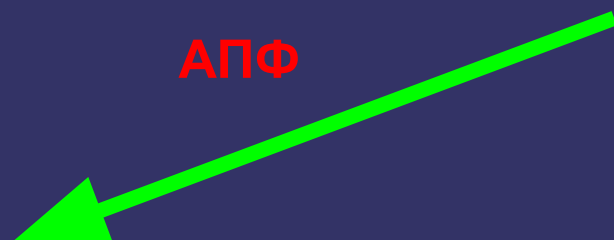


Ангиотензиноген



Ангиотензин – I

АПФ



Ангиотензин II

Альдостерон

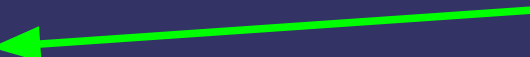
Активация
СНС

вазоконс
трикция

Реабсорбция
Na



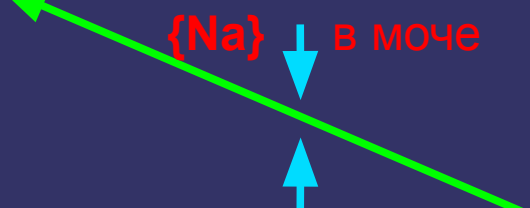
Отрицательная обратная связь
(ангиотензин, альдостерон)



{Na} в моче



в крови



Первичный гиперальдостеронизм

Давление крови в приносящей артериоле
(снижение – активирует, повышение
ингибирует)



Симпатическая
иннервация

Юкстагломерулярный
аппарат почек



Ренин

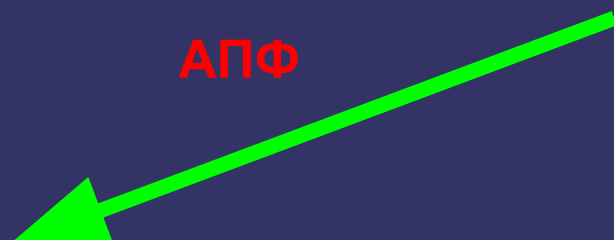


Ангиотензиноген



Ангиотензин – I

АПФ



Ангиотензин II

Альдостерон

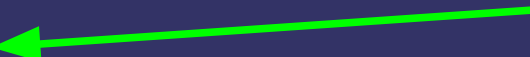
Активация
СНС

вазоконс
трикция

Реабсорбция
Na



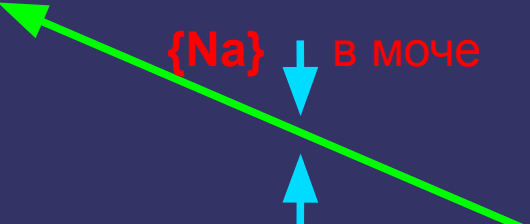
Отрицательная обратная связь
(ангиотензин, альдостерон)



{Na} в моче



в крови



Патофизиологические эффекты альдостерона

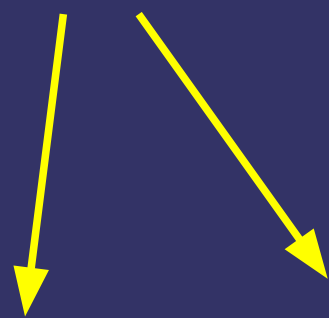
Водно-электролитный обмен
Реабсорбции Na
Экскреции K Mg



Миокард
коллагенообразования



Сосуды
Вазоконстрикция
Угнетение
барорефлекса



Отеки

Гипокалиемия
Гипомагниемия

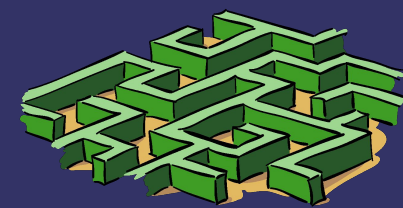
кардиосклероз



Активация САС
Перегрузка сердца
Гипоперфузия органов



Удлинение интервала Q-T
Аритмии;
Снижение деполяризации
В-клеток - сахарный диабет;
Боли в мышцах



Клинические проявления ПГА

Гипокалиемический синдром

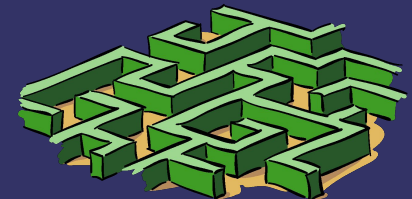
Утомляемость, мышечная слабость, боли и судороги в мышцах, головные боли и аритмии. Полиурия, полидипсия – сахарный диабет (тяжелая гипокалиемия)

Артериальная гипертензия

(повышение продукции альдостерона - задержка Na – увеличение ОЦК)

Приступы тетании

развиваются на почве резкого гипокалиемического алкалоза при нормальном уровне кальция крови, проявляются судорогами верхних и иногда нижних конечностей, сопровождаются положительными симптомами Хвостека и Труссо и повышением сухожильных рефлексов. Тетания может быть генерализованной или местной. обусловлена не столько экстрацеллюлярным алкалозом, сколько нарушением внутриклеточного ионного равновесия, (быстрым перемещением калия в клетку или из нее)



Дифференциальная диагностика ПГА

Синдром Лиддла. — аутосомно-доминантное заболевание, мутация гена в области 16-й хромосомы, который кодирует синтез натриевых каналов проксимальных отделов нефрона. Указанный генетический дефект приводит к избыточной активации этих каналов, повышению реабсорбции натрия, что в свою очередь вызывает развитие гиперволемии, - САГ при низком уровне ренина в крови. Чаще встречается у женщин.

Синдром Бартера характерна гиперренинемия в основе — гиперплазия внеклубочкового аппарата почек с ненадпочечниковым гиперальдостеронизмом. Однако, несмотря на активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы гипернатриемию и гипокалиемию, у этих больных отсутствует АГ и сосудистые осложнения.

Ренин-секретирующая опухоль. Исходят из юкстагломерулярных клеток (гемангиоперицитомы), и опухоль Вильмса (нефробластома). Эти опухоли обнаруживаются в детском, юношеском возрасте (опухоль Вильмса, как правило, встречается у детей), характеризуются высоким содержанием ренина в плазме крови, Высокая продукция ренина приводит к значительному образованию ангиотензина-И и альдостерона. Характерными клиническими признаками ренин-продуцирующих опухолей почек являются стойкая артериальная гипертензия и синдром гипокалиемии.

Прием минералокортикоидов (лекарственных препаратов)

Прием эстрогенов – гиперпродукция ангиотензиногена в печени

Вторичный гиперальдостеронизм представляет собой повышение уровня альдостерона, развивающееся в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при различных нарушениях водно-электролитного обмена, обусловленное повышением продукции ренина. При сердечной недостаточности, циррозе печени, интерстициальном нефрите



Инструментальная диагностика ПГА

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости.

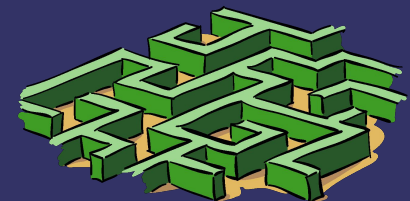
Является обязательным методом обследования в случае ПГА. При установленном диагнозе ПГА целью КТ является определение типа патологии и возможности ее хирургического лечения (аденома надпочечника или двусторонняя гиперплазия). При КТ определяется объем операции.

Сцинтиграфия с ^{131}I -йодохолестеролом

Используется для выявления одностороннего функционального (секретирующего гормоны) образования надпочечника. Однако данная процедура не имеет широкого распространения ввиду необходимости тщательной подготовки пациента, высокой стоимости и того, что метод редко выявляет образование больше 1,5 см в диаметре.

Магнитно-резонансная томография (МРТ).

Не является более чувствительным методом, чем КТ.



Инструментальная диагностика ПГА

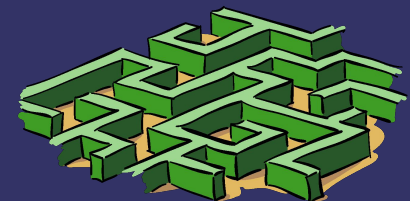
Биохимический анализ крови – повышение уровня Na и снижение K, Mg И Почти у 20% пациентов можно выявить нарушение углеводного обмена (повышен уровень глюкозы в крови)

Определение уровня ренина, альдостерона: - снижение уровня ренина в плазме крови у пациентов с ПГА, причем эта цифра не поднимается выше определенных значений при введении мочегонных препаратов или переходе в вертикальное положение (что обычно происходит в норме). Альдостерон – повышен.

Достаточно чувствительным тестом для ПГА следует считать определение отношения активности альдостерона плазмы (ААП) к активности ренина плазмы (АРП). Следует учитывать возможные взаимодействия различных препаратов при проведении теста.

Проба с ингибиторами АПФ (каптоприлом)

Проводится в положении сидя – определение уровня Ренина и альдостерона после приема каптоприла 25 мг через 2 часа повторное определение – при ПГА уровень альдостерона и ренина не меняется. При ГБ снижается уровень альдостерона, повышается ренина.



Лечение первичного гиперальдостеронизма

Основная цель – предотвратить возникновение осложнений вследствие гипокалиемии и артериальной гипертензии.

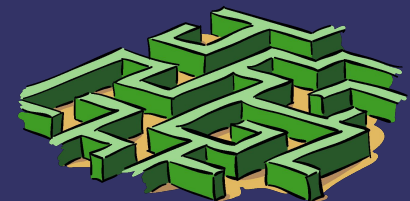
Если при синдроме Конна гипертензия корректируется с помощью односторонней адреналэктомии, то двустороннее поражение чаще всего лечится консервативно, так как эффективность односторонней или двусторонней адреналэктомии составляет всего 19%. В случае аденомы медикаментозная терапия также проводится с целью контроля кровяного давления и коррекции гипокалиемии, что уменьшает риск последующей хирургической операции.

Основные компоненты терапии:

Диета с ограничением потребления натрия (< 2 г натрия в день), поддержание оптимальной массы тела, регулярные аэробные физические нагрузки.

Лечение гипокалиемии и АГ - калий-сберегающие диуретики (антагонисты альдостерона) – спиронолактон, инспра .

Препаратами второго ряда являются: другие K – сберегающие диуретики, гипотензивные препараты кроме ИАПФ, антагонистов ренина, антагонистов рецепторов к ангиотензину II



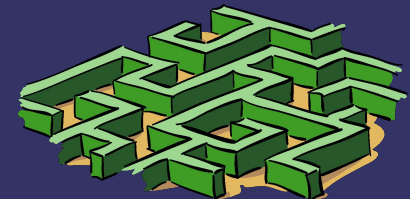
Болезнь и синдром Иценко – Кушинга (гиперкортицизм гиперадrenaлизм)

Синдром Иценко–Кушинга (синдром Кушинга) — гиперкортицизм,
Клинический синдром, который развивается вследствие повышенного содержания глюкокортикоидов в крови, называют синдромом Иценко – Кушинга.

Эндогенный синдром Иценко – Кушинга развивается при аденоме или карциноме коры надпочечников, а также на фоне гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза (*болезнь Иценко – Кушинга*) или АКТГ-секретирующей опухолью, локализованной вне гипофиза (эктопический АКТГ- синдром),
редко при эктопической секреции опухолью кортиколиберина

Экзогенный (Ятрогенный) синдром Иценко – Кушинга — частое осложнение терапии глюкокортикоидами, когда их используют как противовоспалительные или иммуносупрессивные средства.

Код по международной классификации болезней МКБ-10: E 24



Болезнь и синдром Иценко – Кушинга (гиперкортицизм гиперадrenalизм)

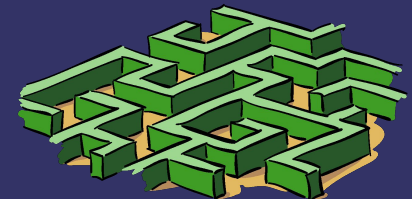
Синдром Иценко–Кушинга (синдром Кушинга) — гиперкортицизм, обусловленный повышением содержания в крови эндогенных или экзогенных ГК.

Эндогенные ГК появляются вследствие их гиперпродукции корой надпочечников при наличии:

- глюкостеромы – опухоли пучковой зоны коры надпочечников, микро или макронодулярной гиперплазии пучковой и сетчатой зон надпочечников гиперпродукции АКТГ передней долей гипофиза (наличие аденомы; в этом случае говорят о болезни Иценко–Кушинга);
- секретирующей АКТГ опухоли различных органов (в первую очередь лёгких; в это случае говорят о синдроме эктопической продукции АКТГ).

Экзогенные ГК обуславливают лекарственный синдром Иценко–Кушинга, встречающийся значительно чаще, чем спонтанный; обычно развивается у больных длительное время получающих ГК по поводу различных заболеваний (например, аутоиммунных).

Код по международной классификации болезней МКБ-10: E 24



ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ		ЧАСТОТА %
ПсевдоКушинг	Алкоголизм Депрессия Стресс Ожирение	44%
АКТГ –зависимый синдром Иценко - Кушинга	Эктопическая секреция кортиколиберина	< 1%
	Аденома гипофиза (кортикотропинома, лактокортикотропинома)	11 %
	Эктопическая секреция АКТГ	2 % < 1%
АКТГ –независимый синдром Иценко - Кушинга	Аденома надпочечников	14 %
	Аденокарцинома надпочечников	4 %
	Макронодулярная гиперплазия	2 %
	Микронодулярная гиперплазия	2 %
Экзогенный (ятрогенный) синдром Иценко - Кушинга	Пероральные ГЛК Ингаляционные ГЛК ГЛК мази , кремы	30%



Доброкачественная адренокортикальная аденома

Доброкачественная адренокортикальная аденома обычно инкапсулирована, ее размер – менее 4 см в диаметре. Чаще всего она секретирует только глюкокортикоиды.

Адренокортикальная карцинома

Адренокортикальная карцинома обычно более 6 см в диаметре, хотя бывают опухоли и меньшего размера. Нередко на момент выявления обнаруживают локальную инвазию опухоли, возможны метастазы. Чаще всего злокачественная опухоль продуцирует несколько гормонов. Наиболее типичная комбинация — кортизол и андрогены (предшественники), реже – минералокортикоиды или эстрогены.

КТ Диагностика

Безконтрастная КТ: плотность до 10 НУ (единиц Хаусфельта) **скорее - доброкачественные** образования

Плотность более 43 НУ в нативе без кальцинатов и геморрагии подозрительно на злокачественное образование надпочечников независимо от вымывания.

Снижение КТ плотности через 10 мин после введения контрастного вещества более чем на 50% от разности значений плотности в доконтрастную и контрастную фазы свидетельствует о доброкачественном характере образования надпочечников.

Контрастная фаза – Отсроченная фаза / контрастная фаза – нативная фаза



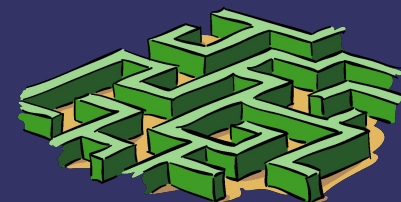
Синдром Иценко – Кушинга, вызванный эктопическим синтезом АКТГ (эктопический АКТГ-синдром)

Эктопический АКТГ-синдром вызывается в 50% случаев злокачественной мелкоклеточной опухолью легкого. Этот синдром может быть и проявлением нейроэндокринных опухолей, которые локализованы в тимусе (15%), поджелудочной железе (10%) или бронхе (10%).

Эктопическая продукция кортиколиберина встречается крайне редко.

Отличительные особенности эктопического АКТГ-синдрома:

- Очень высокий уровень кортизола.
- Доминируют клинические проявления артериальной гипертензии, гипокалиемии и метаболического алкалоза, что обусловлено стимуляцией минералокортикоидных рецепторов высоким уровнем кортизола.

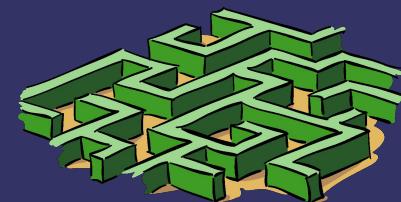


Синдром Иценко – Кушинга, вызванный эктопическим синтезом АКТГ (эктопический АКТГ-синдром)

Отличительные особенности эктопического АКТГ-синдрома

Нет абдоминального ожирения, если злокачественная опухоль быстро прогрессирует, вызывая кахексию.

- Наблюдаются другие симптомы гиперкортизма, (нарушения углеводного обмена, иммуносупрессия когнитивные нарушения и т д .
- Возможна выраженная гиперпигментация вследствие совместной с АКТГ гиперпродукции ПОМК , обладающего биологической активностью МСГ.
- Уровень АКТГ может быть очень высоким (обычно более 100 пг/мл).
- В 90% случаев в большом дексаметазоновом тесте (2 мг 4 р./сут) содержание кортизола не снижается более чем на 50% от базального уровня, т. к. в опухоли нарушен механизм саморегуляции секреции АКТГ.



АКТГ- независимая двусторонняя макроnodулярная гиперплазия надпочечников

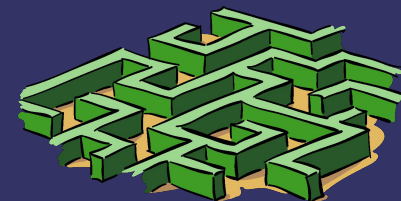
Это редкий эктопический синдром Иценко – Кушинга, который чаще бывает спорадическим, реже – семейным.

Наиболее частая причина — эктопический синтез в надпочечниках рецепторов гастроинтестинального полипептида. Секреция этого полипептида клетками желудочно-кишечного тракта повышается после приема пищи, что стимулирует секрецию глюкокортикоидов в надпочечниках, т. е. развивается связанный с приемом пищи гиперкортизолизм.

Могут эктопически синтезироваться в надпочечниках и другие рецепторы — к ЛГ или β -адренергические.

Другие заболевания ассоциированные с синдромом Иценко - Кушинга

- Комплекс Карни** - (генетически детерминирован, аутосомно-доминантный путь наследования) устанавливаются в том случае, когда обнаруживают не менее 2 из нижеперечисленных клинических признаков: участки пигментации кожи;
- миксомы сердца, кожи или мукозные;
 - эндокринные опухоли:
 - чаще всего первичная пигментная узловатая гиперплазия надпочечников (может быть как микро-, так и макроузловатая), сопровождаемая гиперпродукцией глюкокортикоидов (синдром Иценко – Кушинга);
 - СТГ/пролактин-секретирующая опухоль гипофиза, а также гиперплазия соматотрофов/пролактотрофов;
 - аденома щитовидной железы;
 - кисты яичника;
 - меланотическая шваннома.



Синдром Мак-Кьюна – Олбрайта

Редкая болезнь (частота от 1:100 000 до 1:1000000), генетически детерминирована, но не наследственная, т. к. возникает вследствие постзиготной соматической мутации, что проявляется мозаицизмом. Возможна генетическая диагностика мутации, выявляемой в пораженных тканях или клетках крови.

Диагноз устанавливают, если присутствуют 2 из 3 нижеперечисленных признаков.

•Фиброзная остеодисплазия:

- появление кист в костях нижних и верхних конечностей, таза, грудной клетки (чаще всего страдают бедренная кость и кости таза)
- деформация костей
- редко остеосаркома;
- поражение костей проявляется обычно до 10-летнего возраста.

•Пигментация отдельных участков кожи:

- участки гиперпигментации на задней поверхности шеи, спине, в области поясницы и бедер
- контуры пигментации неровные, локализованы обычно на стороне поражения костей;
- степень пигментации часто соответствует величине поражения скелета.

•Эндокринопатии:

- синдром Иценко – Кушинга (гиперплазия надпочечников или аденома);
- преждевременное половое созревание;
- узловой зоб
- Сомато и или пролактинома;

Дополнительно: кардиомегалия, гастроинтестинальные полипы; поражение гепатобилиарной системы; панкреатит;– гиперплазия селезенки;– микроцефалия, задержка психического развития.



Субклинический синдром Иценко – Кушинга

DF : *субклинический синдром Иценко – Кушинга* - патологическое состояние, при котором повышен уровень кортизола.

Клинические признаки не выражены

(стрии, центрипетальное ожирение, лунообразное лицо, плетора и др.).

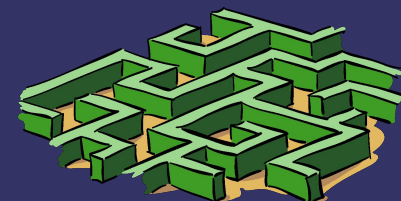
Диагноз устанавливается при проведении диагностических тестов

При этом эти тесты обычно разбиваются на 2 группы: скрининговые (предварительные) и верифицирующие (позволяющие с более высокой надежностью установить диагноз гиперкортицизма, чем скрининговые).

Скрининговые диагностические тесты:

- исследование кортизола в суточной моче (проводится двукратно для верификации гиперкортицизма, если не сочетается с другим тестом);
- малый ночной (1 мг) дексаметазоновый тест (проводится однократно);
- кортизол слюны в полночь (проводится двукратно, если не сочетается с другим тестом);
- малая расширенная 48-часовая проба с дексаметазоном (0,5 мг/6 ч в течение суток)

Ключевым моментом в диагностике СК является существенное ограничение группы обследования только больными, у которых выявлена инциденталома (опухоль надпочечника)



Патогенез

Усиление синтеза АКТГ приводит к надпочечниковым и вненадпочечниковым эффектам

Надпочечниковые — повышение содержания ГК и андрогенов сетчатого слоя коры надпочечников. В меньшей степени АКТГ влияет на повышение концентрации минералокортикоидов

Вненадпочечниковые — гиперпигментация кожи и слизистых оболочек (в 10% случаев) **повышение продукции ПОМК в гипофизе** -

(увеличение продукции В- меланостимулирующего гормона)

психические расстройства - повышение продукции ПОМК - повышение уровня В- эндорфина (анальгетический, спазмолитический эффекты, поведенческие реакции)

Повышение продукции В-липотропина (липолитическое и опиатоподобное действие)

Снижение продукции Соматотропина

Снижение продукции лютинизирующего гормона,

повышение уровня пролактина (Кортиколактотропиномы) – нарушение менструального цикла, бесплодие гипотрофия матки

У мужчин – снижение продукции клетками Лейдига - тестостерона



Клинические проявления гиперкортицизма

Повышение продукции ГК — ключевой момент патогенеза синдрома Иценко-Кушинга.

Эффекты:

Симптомы нарушения жирового обмена

Кушингоидная внешность: - Лунообразное лицо (отложение жира на лице – Матронизм)

Отложение жировой ткани на шее в области VII шейного позвонка («бычий горб») и верхней части туловища (особенно заметное над ключицами), но не на конечностях

Нарушения липидного обмена (увеличение синтеза ЛПНП, триглицеридов) способствуют быстрому прогрессированию атеросклероза коронарных артерий и развитию ИБС

Симптомы нарушения углеводного обмена — стероидный диабет или нарушение толерантности к глюкозе

(усиление глюконеогенеза) Клинические проявления диабета характеризуются гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью – и вследствие этого прогрессированием ожирения. Диабет имеет, как правило, благоприятное течение, и для его компенсации достаточно назначения диеты и пероральных сахароснижающих препаратов – сенситайзеры



Клинические проявления гиперкортицизма

- **Симптомы нарушения белкового обмена** - Мышечная слабость — стероидная миопатия (у больных возникают затруднения при подъёме по лестнице, вставании с низкого стула, поднятии рук)

Предрасположенность к возникновению экхимозов (в связи с повышенной ломкостью капилляров)

При осмотре кожные покровы истонченные, сухие с склонностью к гиперкератозу и имеют багрово-цианотичную окраску. На бедрах, груди, плечах, животе появляются своеобразные полосы растяжения (стрии) красно-фиолетового цвета. Характер стрий — «минус» ткань. Эти стрии отличаются от бледных или розовых полос растяжения, которые встречаются при ожирении, в период беременности или родов. Появление стрий при синдроме Иценко - Кушинга связано с нарушением белкового обмена (катаболизм белков – деструкция белковой матрицы дермы), в результате чего кожа истончается. Наличие гематом при незначительных травмах является следствием повышенной ломкости капилляров и истончения кожи

Остеопороз Остеопения – нарушение белковой матрицы костей (вплоть до остеопоротических переломов); также возможен аваскулярный некроз бедренной кости – снижение роста (снижение высоты межпозвоночных дисков) – уменьшение белковой матрицы кости, деминерализация костной ткани, снижение стимулирующего действия ИФР Определённую роль в патогенезе остеопороза играет уменьшение ГК реабсорбции кальция в ЖКТ, что связано с торможением процессов гидроксилирования кальциферола



Клинические проявления гиперкортицизма

Симптомы нарушения водно - электролитного обмена: увеличение ОЦК вследствие задержки воды и натрия – **артериальная гипертензия** + кортизол является «цензором» чувствительности сосудистой стенки к прессорному действию катехоламинов

Содержание калия в эритроцитах и мышечной ткани (в том числе и в миокарде) значительно снижено. Нарушения электролитного обмена (гипокалиемия и гипернатриемия) лежат в основе электролитно-стероидной кардиопатии и миопатии. Атрофические процессы, затрагивающие поперечно-полосатую и мышечную систему, особенно заметны в верхних и нижних конечностях («истончение» рук и ног). Атрофия мышц передней брюшной стенки ведет к увеличению живота.

Нарушение репродуктивной функции (дисменорея, аменорея, бесплодие) - снижение стимулирующего действия ЛГ

Акне, гирсутизм(стимуляция АКТГ опухоль или гиперплазия сетчатой зоны - повышение прдукции андрогенов) – женщины

Кортизол – подавляет продукцию тестостерона клетками Лейдига
конверсия андрогенов в эстрадиол

• **Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек (эффект АКТГ)**, обычно в местах трения кожи — важный дифференциально - диагностический признак для выявления избыточной продукции АКТГ

Нарушения в эмоциональной сфере Эмоциональная лабильность, депрессия, когнитивные расстройства Энцефалопатия часто ярко выражена и многообразна. характеризуется эмоционально-личностными сдвигами: от нарушения настроения, сна и до выраженных психозов



Диагностика гиперкортицизма

Для выявления гиперкортицизма определяют уровень кортизола в крови или моче или в моче - метаболиты кортизола

Нормы кортизола: утро – 170 - 635 нмоль/л.

вечер 75– 350 нмоль/л или < 50% от утреннего

Концентрация 17-ОКС в моче в норме – 5,2 – 13,2 мкмоль/сут.

Свободный кортизол в моче - 39 - 348 мкг/сут.

Другие причины **повышения** уровня ГКС – стресс, депрессия недостаточность, ожирение, тиротоксикоз, беременность, алкоголь, никотин, наркотические средства, оральные контрацептивы, верошпирон

Понижения – ХНН, печеночная адреногенитальный синдром (ВКГН) , гипотироз, прием ГЛК, климакс , Анорексия. голодание

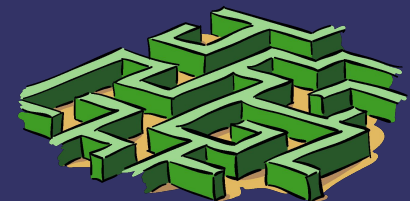
Более достоверным считают выявление повышенного содержания в крови кортизола в течение нескольких дней подряд.

В настоящее время разработки методики определения содержания кортизола в слюне (сбор слюны в домашних условиях), однако их применение ограничено вследствие дороговизны

Повышение уровня **АКТГ** в плазме (наиболее достоверно ночное повышение) — важный дифференциально - диагностический признак

При **глюкостероме** вследствие чрезмерной продукции кортизола секреция АКТГ гипофизом подавляется, что приводит к снижению его уровня в плазме (менее 5 пг/мл) ••

При **синдроме эктопической продукции АКТГ** или **АКТГ - секретирующей аденомы** гипофиза Уровень АКТГ повышен (нормы 10 – 46 пг/мл)



Диагностика гиперкортицизма

Рутинные методики

Нейтрофильный лейкоцитоз (иногда более $11 \cdot 10^9/\text{л}$) • Гипергликемия и глюкозурия • Гиперлипидемия • Гипокалиемия • Лимфопения • Эозинопения.

Скрининговые тесты

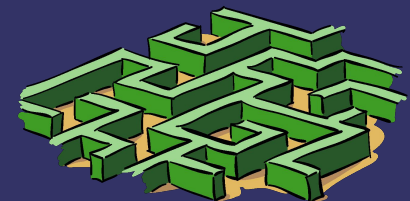
Тест суточной экскреции кортизола.

Повышение более чем в 3–4 раза (относительно верхней границы нормы) свидетельствует о несомненном диагнозе синдрома/болезни Иценко–Кушига, тогда как при повышении в 2–3 раза необходимо проводить дифференциальную диагностику .

Ночной тест подавления дексаметазоном -

Больной принимает 1 мг дексаметазона внутрь в 11 ч вечера, а на следующее утро в 8 ч определяют содержание кортизола сыворотки

Концентрация кортизола сыворотки крови менее 50 ммоль/л указывает на нормальное подавление АКТГ и кортизола дексаметазоном и позволяет исключить диагноз синдрома Иценко–Кушинга. В этом случае тест считают чувствительным, необходимости в дальнейшем уточнении диагноза нет
возможны ложноположительные результаты (ожирение, алкоголизм, стресс, ХПН, анорексия, булимия; приём фенобарбитала, тамоксифена, рифампицина).



Диагностика гиперкортицизма

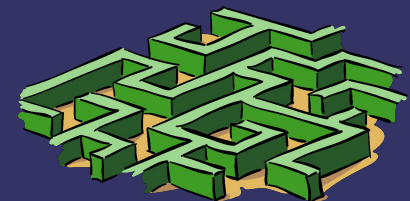
Дексаметазоновый тест - проба Лиддла

Стандартный тест подавления дексаметазоном — надёжный тест диагностики синдрома/болезни Иценко–Кушинга, хотя чувствительность и специфичность данного теста составляют примерно 70%.

Малый тест - Подавление гипоталамо - гипофизарно - надпочечниковой системы исследуют при введении дексаметазона в низких дозах (0,5 мг дексаметазона, разделённого на 4 дозы, каждые 6 ч внутрь в течение суток. На вторые сутки концентрации кортизола в сыворотке и уровня 17 - ОКС в моче снижается $> 50\%$ - **исключение гиперкортицизма** . В настоящее время перспективным считают сочетание стандартного теста подавления дексаметазоном с дополнительным введением кортиколиберина (1 мкг/кг в/в через 2 ч после приёма восьмого приёма дексаметазона)

Большой тест – 2мг дексаметазона каждые 6 часов – в течении суток
Снижение уровня кортизола и 17 – ОКС $> 50\%$ – **Болезнь Иценко- Кушинга**
Отсутствие подавления – **АКТГ – эктопированный синдром**

Тест стимуляции кортиколиберином. Парентерально вводят кортиколиберин и через 15 мин измеряют уровень АКТГ и кортизола. При болезни Иценко–Кушинга показатели обычно повышены (для кортизола — более 1,4 мкг%), отсутствие ответа свидетельствует об эктопическом или надпочечниковом генезе гиперкортицизма.



Топическая диагностика

МРТ с гадолиновым контрастом — метод выбора — позволяет выявить около 75% аденом гипофиза

Иногда при МРТ не обнаруживают никаких изменений вследствие микроаденом очень небольшого размера или диффузной гиперплазии кортикотрофов .

При подозрении на патологию надпочечников проводят следующие диагностические процедуры :

МСКТ брюшной полости:

КТ Диагностика

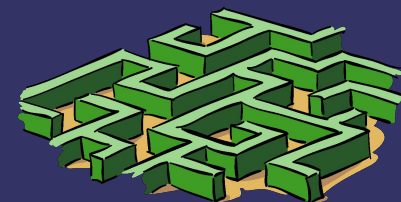
Безконтрастная КТ: плотность до 10 НУ (единиц Хаусфельта) **скорее - доброкачественные** образования

Плотность более 43 НУ в нативе без кальцинатов и геморрагии подозрительно на злокачественное образование надпочечников независимо от вымывания

При размере более 4 см подозрение на карциному надпочечника - проведение прицельной аспирационной биопсии под контролем КТ

Снижение КТ плотности через 10 мин после введения контрастного вещества более чем на 50% от разности значений плотности в доконтрастную и контрастную фазы свидетельствует о доброкачественном характере образования надпочечников.

Контрастная фаза – Отсроченная фаза / контрастная фаза – нативная фаза



Топическая диагностика

Равномерное увеличение обоих надпочечников предполагает болезнь Иценко–Кушинга или синдром эктопической продукции АКТГ.

Сцинтиграфия с использованием ^{125}I -йодхолестерина, меченного радиоактивным йодом, выявляет двустороннюю гиперплазию в случае болезни Иценко–Кушинга или синдрома эктопической продукции АКТГ, при глюкостереоме — несимметричное поглощение препарата.

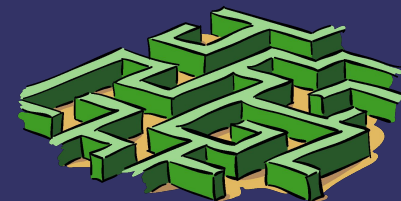
При подозрении на синдром эктопической продукции АКТГ:

Определение уровня хромогранина А
СКТ грудной и брюшной полостей

Сцинтиграфия с меченым октреотидом
(клетки нейроэндокринных опухолей имеют рецепторы к соматостатину)

Позитронно – эмиссионная томография с галием

Позитронно – эмиссионная томография с глюкозой



Синдром Иценко – Кушинга Лечение

Тактика ведения

Все методы лечения болезни Иценко-Кушинга, которые используются в настоящее время, можно разделить на четыре группы: нейрохирургическое (транссфеноидальная аденомэктомия), лучевое (протонотерапия, γ -терапия), комбинированное (лучевая терапия в сочетании с односторонней или двусторонней адреналэктомией) и медикаментозное лечение.

Хирургическое лечение метод выбора - **транссфеноидальная резекция гипофиза** – приводит к быстрой ремиссии у 84–95% больных уже через шесть месяцев.

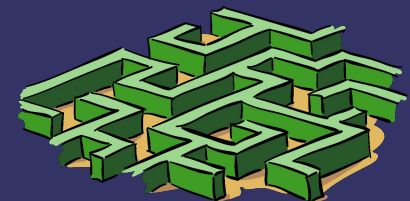
Показанием к аденомэктомии служит четко локализованная (на основании данных МРТ) опухоль гипофиза. Аденомэктомия может быть проведена повторно, если имеется подтвержденный на МРТ продолженный рост аденомы гипофиза, в любые сроки после операции. Этот метод характеризуется минимальным количеством осложнений (около 2–3%) и очень низкой послеоперационной летальностью (0–1%).

Адреналэктомия — тотальная одно- или двусторонняя — применяется только в комбинации с лучевой терапией. При крайне тяжелой и прогрессирующей форме заболевания осуществляется двусторонняя адреналэктомия

После тотальной двусторонней адреналэктомии пациент пожизненно получает заместительную гормональную терапию.

Двусторонняя адреналэктомия радикально излечивает СИК

Осложнение – развитие ХНН, синдром Нельсона

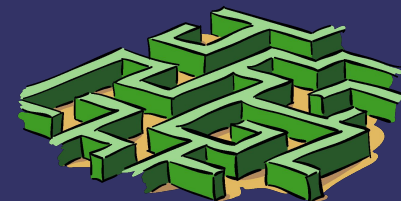


Синдром Иценко - Кушинга Терапия

Из методов лучевой терапии в настоящее время используются протонное облучение и дистанционная γ -терапия,

Протонное облучение наиболее эффективно в связи с тем, что энергия выделяется в области аденомы гипофиза и при этом окружающие ткани затрагиваются минимально. Абсолютным противопоказанием к проведению протонотерапии является опухоль гипофиза более 30 мм в диаметре и супраселлярное ее распространение с дефектом полей зрения.

γ -терапия как самостоятельный метод лечения применяется в последнее время редко и только при невозможности проведения аденомэктомии или протонотерапии. Эффективность действия этого метода следует оценивать не раньше, чем через 12–15 и более месяцев после проведения курса облучения.



Синдром Иценко - Кушинга

Лекарственная терапия

Гипофиз

Резерпин 1 мг/сут в течение 3-6 мес после проведения лучевой терапии - снижает как АД, так и секрецию АКТГ гипофизом

Метерголин, ципрогептадин – антагонисты серотонина частично угнетают продукцию АКТГ

Вальпроат натрия (депакин) - ингибитор трансаминазы гамма аминomásлянной кислоты

Агонисты дофамина

Бромкриптин , парлодел , абергин по 5 мг/сут с титрацией дозы в течение 6-12 мес - снижает секрецию АКТГ гипофизом

Каберголин 500 мкг (достинекс, агалатес, берголак) – 1 таб / неделю с титрацией дозы

Надпочечники

Кетоконазол (низорал) - по 400-600 мг 2 р/сут - угнетает синтез холестерина => кортизола

Митотан (хлодитан лизодрен) в дозе 0,5 г 4 р/сут, за-ИМ:10 0,1 г/кг/сут в 3 приёма в сочетании с кортизоном по 20 мг/сут – токсическая деструкция коры надпочечников (2я схема или 25 мг/ кг массы тела – менее токсично)

Аминоглутетимид (Оримитен) нарушение конверсии холестерина в прегненолон по 250 мг 2-4 р/сут

Метопирон (метирапон, метопиралон) – ингибитор 11 В ,а также 18.19 – гидроксилазы 250 мг 4- 6 таб сутки

Трилостан (веторил) - ингибитор 3 В гидроксистероидной дегидрогеназы 30 – 60 мг 2 раза в сутки

Симптоматическая терапия направлена на коррекцию белкового (анаболические стероиды), минерального (препараты калия, спиронолактон) и углеводного обмена (бигуаниды – метформин, ингибиторы ДПП – 4 , агонисты ГПП-1), коррекция остеопороза, артериальной гипертензии

Послеоперационная поддерживающая терапия глюкокортикоидами (после адреналэктомии – на протяжении жизни)



Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Врожденная гиперплазия коры надпочечников, (адреногенитальным синдром) – заболевание развитие которого связано с нарушением секреции кортикостероидов вследствие врожденного дефекта ферментов, ответственных за биосинтез этих гормонов.

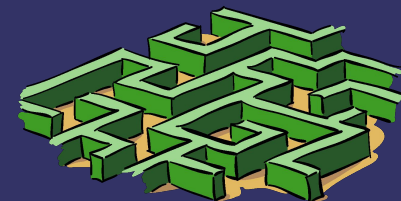
Сниженное образования кортизола приводит к повышению секреции АКТГ с последующим развитием гиперплазии коркового слоя коры надпочечников И избыточной стимуляцией сетчатой зоны коры надпочечников

Для синдрома врожденной гиперплазии коры надпочечников характерна триада

- 1) низкий уровень кортизола
- 2) высокое содержание АКТГ
- 3) двусторонняя гиперплазия надпочечников.

Выделяют следующие формы:

недостаточность 21-гидроксилазы (классическая и неклассическая формы),
недостаточность 11 β -гидроксилазы (классическая и неклассическая формы),
недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы,
недостаточность 17 α -гидроксилазы
недостаточность 20,22 десмолазы (липоидная гиперплазия коры надпочечников),
недостаточность метилоксидазы I и II типа.



Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Недостаточность 21-гидроксилазы (P450c21). (Встречается наиболее часто)

При недостаточности 21-гидроксилазы блокируется конверсия 17-гидроксипрогестерона в 11-деоксикортизол, приводя к снижению образования кортизола и накоплению предшественников кортизола. 17-ОН прогестерона, прегненолона, 17-ОН прегненолона и прогестерона, которые в сетчатом слое коры надпочечников в повышенных количествах конвертируются в надпочечниковые андрогены – дегидроэпиандростерон, андростендион и тестостерон.

а) вирильная форма

б) сольтеряющая форма

в) неклассическая (стертая) форма

А) Вирильная форма синдрома связана с частичной недостаточностью 21-гидроксилазы. Как правило, при этом наблюдается компенсация функции коры надпочечников в результате повышения секреции АКТГ т.е. уровень кортизола в крови снижен незначительно или определяется на нижней границе нормы. Компенсаторные механизмы (усиление секреции АКТГ), посредством которых осуществляется нормализация секреции кортизола приводят к избыточному образованию андрогенов в первую очередь **андростендиона** обладающего незначительной биологической активностью, однако на периферии он конвертируется в **тестостерон**, который и ответствен за развитие вирилизации.



Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Недостаточность 21-гидроксилазы

Клиническая картина. Вирильная форма обусловлена повышенной секрецией андрогенов, и у плода женского пола избыток приводит к маскулинизации наружных половых органов

Наружные гениталии в этих случаях приобретают вид мужских половых органов. Внутренние половые органы остаются женскими: яичники, матка с придатками. У плодов мужского пола недостаточность 21-гидроксилазы приводит к небольшим изменениям: незначительное увеличение наружных половых органов, полового члена и пигментация мошонки.

В постнатальном периоде продолжающаяся избыточная секреция андрогенов усиливает явления вирилизации. Появляются преждевременное оволосение на лобке в подмышечных впадинах, на лице, туловище, акне.

У некоторых мальчиков – преждевременное половое созревание, ускорение роста и окостенения костей скелета, развития мышечной системы.

Вначале больные обгоняют в росте своих сверстников, а в дальнейшем в связи с преждевременным закрытием зон роста отстают. У девочек также прогрессируют явления вирилизации, телосложение – по мужскому типу

В пубертатный период менструации не наступают, так как повышенное количество андрогенов, секретиромых надпочечниками по принципу “обратной связи”, тормозит образование и выделение гонадотропинов, которое в нормальных условиях в этот период увеличивается. У мальчиков по этой же причине угнетается развитие яичек, и они остаются маленькими.

Однако в некоторых случаях вирильного синдрома частично сохраняется функция половых желез, и у девочек могут наблюдаться менструации, как правило, скудные и нерегулярные, а у мальчиков – явления сперматогенеза.



Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Недостаточность 21-гидроксилазы

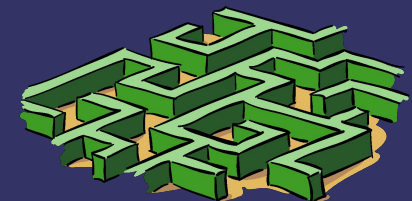
Диагностика вирильной формы синдрома недостаточности 21-гидроксилазы основывается на данных клинической картины, определения экскреции с мочой 17-КС уровня андрогенов и 17-ОН прогестерона в плазме. тогда как содержание кортизола в крови – на нижних границах нормы.

Тест со стимуляцией АКТГ - скрининг-тест для выявления “стертых”, неклассических форм синдрома вводится внутривенно - 0.25 мг

Через 30 мин повторное определение уровня кортизола 17- ОН – прогестерона андрогенов)

Лечение - Основным видом лечения является прием глюкокортикоидов (кортизон, преднизолон). Начальные дозы кортикостероидов должны быть в 2 раза выше физиологических, и после нормализации лабораторных показателей (17-КС и прегнантриол) дозы постепенно снижают до минимальных, при которых указанные выше показатели остаются в пределах нормы.

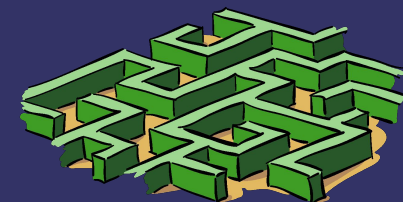
Новорожденные с острым надпочечниковым кризом требуют немедленной обильной гидратации с коррекцией уровня электролитов в крови и введением гидрокортизона натрий сукцината в дозе 1,5-2 мг/кг внутривенно, а затем и через рот. Для детей в возрасте до 2 лет начальные дозы составляют 30 мг кортизола (7,5 мг преднизолона), в возрасте 2 и 6 лет – соответственно 50 и 100 мг, для взрослых – 100 мг кортизола в сутки (20 мг преднизолона).



Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Недостаточность 21-гидроксилазы

Сольтеряющая форма синдрома. Более глубокое нарушение, при котором имеется низкая секреция кортизола и альдостерона !, несмотря на избыточное образование АКТГ. Таким образом, если при вирильной форме влияние на потерю натрия организмом избыточно образующихся предшественников кортизола (прогестерона и 17-гидроксипрогестерона) компенсируется секрецией альдостерона, то при сольтеряющей форме вследствие более глубокого нарушения дефекта 21-гидроксилазы снижено образование альдостерона и результатом такого комбинированного действия является развитие клинической картины, протекающей по типу острой недостаточности надпочечников. Уровень ренина в сыворотке крови повышен; отмечается гипертрофия юкстагломерулярного аппарата почки. Повышается содержание ангиотензина в крови, который также способствует потере натрия через почки. Наряду с этим более резко выражены симптомы вирилизации, особенно у плодов женского пола (полное заращение половой щели и появление мошоночноподобного образования – псевдогермафродитизм).



Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Недостаточность 21-гидроксилазы

Сольтеряющая форма синдрома.

Клиническая картина. У новорожденных при рождении выявляются указанные выше изменения наружных половых органов, пигментация кожи, снижается масса тела вследствие избыточной потери натрия и дегидратации организма. Уровень калия в крови повышен, натрия и хлоридов – снижен. На 5-10-й день после рождения развивается картина острой недостаточности надпочечников: рвота, диарея, боль в животе, апатия, В отсутствие патогенетической терапии смерть наступает вследствие гиперкалиемии.

Диагностика основывается на определении уровня электролитов в крови, а также повышенном содержании 17-гидроксипрогестерона в плазме крови и значительной экскреции с мочой прегнантриола и 17-КС. При вирилизации необходимо определение кариотипа и полового хроматина.

Лечение. Больные нуждаются в повышенном количестве жидкости и хлорида натрия. Для этой цели рекомендуется внутривенное введение раствора, содержащего 0,9% хлорида натрия и 5% глюкозы из расчета 40-60 мл на 1 кг массы тела. При острой недостаточности надпочечников наряду с этим назначают кортизон в суточной дозе 50-75 мг.

При выводе больного из состояния острой недостаточности надпочечников продолжают заместительную терапию, включающую наряду с приемом глюкокортикоидов (кортизона 20-25 мг в сутки, преднизолон 5-7 мг в сутки) и минералокортикоиды (ДОКСА, фторгидрокортизон – кортинеф или флоринеф – 0,05-0,1-0,2 мг в сутки). Адекватность заместительной терапии определяется по экскреции 17-КС и прегнантриола и нормализации секреции АКТГ.

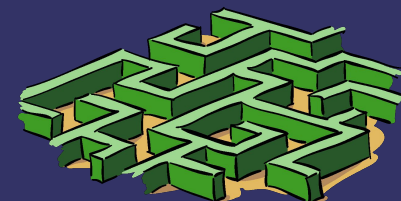


Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Недостаточность 21-гидроксилазы

Стертая (неклассическая) форма синдрома.

Иногда это нарушение приобретенной или “взрослой” формы недостаточности 21-гидроксилазы. При рождении новорожденные женского пола имеют нормальные гениталии. В подростковом и пубертатном возрасте развивается гирсутизм, акне, нерегулярные менструации и даже бесплодие. Описано достаточное количество женщин, у которых после замужества при наличии нерегулярных месячных наступала беременность и роды, а в последующем наступала аменорея, бесплодие и при обследовании обнаруживались поликистозные яичники. Обследование таких женщин должно включать определение базального уровня 17-гидроксиprogестерона в крови и повторное исследование после стимуляции АКТГ. Лечение неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы такое же, однако дозы глюкокортикоидов обычно ниже, чем при классических формах синдрома.



Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Недостаточность 11 β -гидроксилазы. Нарушение биосинтеза кортикостероидов, связанное с недостаточностью 11 β -гидроксилазы, Имеется две изоформы этого фермента, которые кодируются двумя различными генами. Считается, что изоформа -P450XIB1 локализуется в пучковой зоне, где контролирует синтез кортизола, а изоформа P450XIB2 – в клубочковой зоне, где осуществляет синтез альдостерона. Показано, что мутация гена, функционирующего в пучковой зоне, приводит к нарушению синтеза кортизола и накоплению дезоксикортикостерона и его предшественников, вызывающих гипертензию (Чаще)

В случае мутации гена, функционирующего в клубочковой зоне, происходит нарушение синтеза альдостерона (реже) что сопровождается клинической картиной сольтеряющего синдрома.

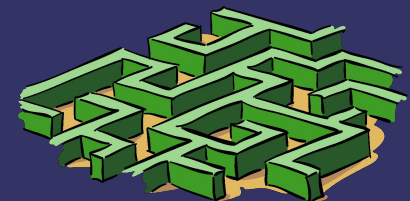
У большинства больных недостаточность 11 β -гидроксилазы приводит к повышенному образованию 11-дезоксикортикостерона, оказывающего минералокортикоидное действие, способствуя задержке натрия в организме и развитию артериальной гипертензии. Недостаточное образование кортизола приводит по принципу “обратной связи” к гиперсекреции АКТГ, гиперплазии надпочечников, и наряду с повышением образования дезоксикортикостерона наблюдается увеличение секреции андрогенов, способствующих развитию различной степени вирилизации. Гипертензия, как правило, не коррелирует с наличием и степенью выраженности гипокалиемии или со со степенью выраженности вирилизации. При этой патологии отсутствует гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почки и уровень ренина в плазме крови не повышен.



Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы.

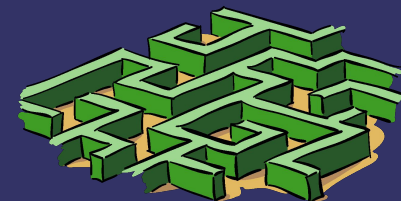
Гидроксистероидная дегидрогеназа является необходимой для биосинтеза всех классов стероидов: прогестины, минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены и эстрогены. Поэтому недостаточность этого фермента проявляется нарушением образования кортизола, альдостерона, а также снижением конверсии дегидроэпиандростерона в андростендион и последнего в тестостерон. В этой связи в сыворотке крови таких больных избыточно определяется прегненолон, 17 α -гидроксипрегненолон и дегидроэпиандростендион. **3 β -Гидроксистероидная дегидрогеназа** необходима также для образования половых гормонов в гонадах, что ведет к недостаточному образованию андростендиона и тестостерона.



Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы.

У новорожденных обоих полов при недостаточности 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы выявляется клиническая картина сольтеряющего синдрома различной степени тяжести. У новорожденных мужского пола эти нарушения сочетаются с псевдогермафродитизмом, тогда как у новорожденных женского пола имеется нормальная дифференцировка наружных половых органов и умеренная вирилизация вследствие того, что дегидроэпиандростерон оказывает слабое андрогенное действие. Если при тяжелой степени сольтеряющего синдрома болезнь не диагностируется в первые дни, то прогноз заболевания может оказаться серьезным. Предположить правильный диагноз у мальчиков позволяет неопределенность наружных половых органов и гипоспадия. Однако при неполной недостаточности фермента, даже при наличии нарушений развития наружных половых органов у мальчиков, правильный диагноз в некоторых случаях устанавливается только в пубертатном периоде. Дифференцировка наружных половых органов у девочек в норме или может иметь место только умеренная клиторомегалия. Поэтому часто диагноз устанавливается только при наступлении адrenaрхе



Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы.

Помимо классической формы недостаточности 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы, чаще встречается неклассическая форма заболевания, при которой вирилизация развивается после адrenaрхе или наступления пубертата. Это аутосомно-рецессивное нарушение биосинтеза кортикостероидов, которое по данным некоторых авторов встречается даже чаще, чем неклассическая форма недостаточности 21-гидроксилазы. P. Schram и соавт. (1992) указывают, что эта форма заболевания часто расценивается как следствие избыточной секреции андрогенов (гиперандрогения) с последующим гирсутизмом, акне и бесплодием. Характерным для данной патологии является низкорослость, причем часто у девочек рост на 5-10 см ниже, чем можно предполагать исходя из роста их родителей. В 50% случаев выявляются при этом поликистозные яичники. Эти исследователи указывают, что из 700 женщин при наличии в клинической картине признаков избытка андрогенов у 16% при обследовании была выявлена неклассическая форма 3 β -гидроксистероидной недостаточности. У мальчиков вирилизация проявляется в виде ускоренного роста и увеличения наружных половых органов, тогда как у девочек отмечается умеренная вирилизация вследствие того, что дегидроэпиандростерон оказывает слабое андрогенное действие.

