

# ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

# Функция надпочечников в норме

## ■ Надпочечники продуцируют:

- катехоламины (А, НА, дофамин)
- глюкокортикоиды (кортизол, кортизон)
- минералокортикоиды (альдостерон)
- половые гормоны (*андрогены, прогестины*)

## ■ Надпочечники регулируются:

- симпатической нервной системой
- АКТГ
- ангиотензином 2 (АТ2)
- натрийуретическими гормонами

Утром – максимум секреции гормонов, ночью - минимум

# Заболевания надпочечников

- **С гиперфункцией:**
  - первичный гиперальдостеронизм
  - первичный гиперкортицизм
  - феохромоцитома
  - вирилизирующие опухоли
- **С гипофункцией:** надпочечниковая недостаточность – острая, хроническая
- **С неизменной функцией** – нефункционирующие аденомы, адренобластомы

# Общие подходы к диагностике заболеваний надпочечников

- **Визуализация НП:**

- УЗИ — доступно, может определить только сторонность процесса
- РКТ — нередко дает ложноположительные результаты
- МРТ — позволяет отличить рак от аденомы
- Супрареносцинтиграфия с  $I^{131}$  — редкость, высокая лучевая нагрузка
- Селективная ангиография НП — технически сложно, показана только для оперативного метода лечения

- **Оценка функции НП:**

- определение уровня гормонов НП (в крови, суточной моче)
- определение уровней регуляторов функции НП (АКТГ, ренина)
- функциональные пробы (ортостаз, модуляторы секреции НП)
- оценка сохранности суточного ритма

Наиболее активный  
минералокортикоид – **альдостерон**

Главный регулятор секреции – **АТ2**

Главный орган-мишень - **ПОЧКИ**

# Механизмы действия альдостерона в почках

- ↑ реабсорбцию натрия
- ↑ секрецию калия
- ↑ секрецию ионов водорода

# Первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона)

- Около 1% от всех случаев АГ
- М:Ж = 1:3. Возраст 30-40 лет
- В 60% – доброкачественная аденома (альдостерома)
- В 40% – двусторонняя гиперплазия НП (ДГНП)

## Ее причины:

- ↑ числа рецепторов к АТ2
- появление в крови альдостерон-стимулирующего гликопротеина
- Альдостерома, в отличие от ДГНП:
  - автономна, т.е. не зависит от уровней АТ2 и АКТГ
  - продуцирует в 3-10 раз больше альдостерона

# Патогенез гиперальдостеронизма





# Патогенез гиперальдостеронизма

↑ реабсорбция натрия в почках

Задержка натрия в организме

Артериальная гипертензия

Отеки

↑ секреции протонов → алкалоз

# Механизмы АГ при синдроме Кона

- **Гиперволемия** из-за задержки натрия и воды – ↑ **ОЦК**
- **Гиперчувствительность** кардиомиоцитов к катехоламинам – ↑ **СВ**
- **Отек стенки сосудов** - ↑ **ОПСС**

# Характеристики АГ при синдроме Кона

- Стабильные, очень высокие цифры АД
- Гипертензивных жалоб мало – «тихая» гипертензия
- ↑ преимущественно диастолическое АД
- Попытка лечить АГ диуретиками вызывает «вялый паралич»

# Причины вторичного гиперальдостеронизма

- Гиперрениновая форма эссенциальной артериальной гипертензии
- Почечная артериальная гипертензия
- Застойная сердечная недостаточность
- Синдромы гиперпродукции АКТГ
- Длительное лечение диуретиками
- Длительный прием эстрогенов
- Климактерический период

# Диагностика синдрома Кона

- Скрининг-метод: ↓  $K^+$  в крови ( $< 3,5$  мэкв/л)  
↑  $K^+$  в моче
- ↑ уровень альдостерона в крови или в сут. моче
- Подтверждение первичности гиперальдостеронизма – ↓ активность ренина в плазме

# Дифф. диагноз альдостеромы и двусторонней гиперплазии НП

## Альдостерома



- Округлое образование в одном из НП
- Нет суточных колебаний уровня АС
- Функциональные пробы отрицательны

## Гиперплазия НП



- Увеличены оба НП
- Утром уровень АС больше, чем вечером
- Функциональные пробы положительные

# Функциональные пробы для диагностики синдрома Кона

- **Проба с ортостазом**

Утром лежа и через 3 ч определяют уровень АС в сыворотке.  
*При ДГНП есть прирост концентрации.*

- **Проба с фуросемидом**

Дают внутрь 80 мг, до и через 3 ч определяют уровень АС в сыворотке.  
*При ДГНП есть прирост концентрации.*

- **Проба с каптоприлом**

Дают внутрь 25 мг, до и через 3 ч определяют уровень АС в сыворотке  
*При ДГНП концентрация снижается*

# Лечение синдрома Кона

- **Альдостерома** – опер. удаление НП

Перед операцией восстанавливают калиемию и доводят АД ниже 160/100 мм.рт.ст.

- **ДГНП** – консервативная терапия:

- спиронолактон 400-600 мг/сут

- амилорид 40 мг/сут внутрь

- пролонгированный нифедипин

**NB!** Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ рецепторов неэффективны, а диуретики опасны



◆ Самый активный глюкокортикоид – кортизол

◆ Главный метаболит – 17-КС

◆ Главный регулятор синтеза – АКТГ

◆ Основные функции глюкокортикоидов:

- стимулируют глюконеогенез
- вызывают катаболизм белков
- подавляют воспаление, регулируют иммунитет
- угнетают остеогенез
- усиливают эффекты катехоламинов
- стимулируют эритропоэз
- подавляют секрецию гонадотропинов

...

- Синдром Кушинга – первичный гиперкортицизм
- Болезнь Кушинга – гипоталамо-гипофизарная гиперпродукция АКТГ, вторичный гиперкортицизм.
- При синдроме Кушинга ↑ только ГКК, а андрогены и МКК – в норме

# Этиология синдрома Кушинга

- 75% случаев – солитарная аденома НП
- 20% случаев - двусторонняя микронодулярная гиперплазия НП
- 5% случаев – адренобластома: большие размеры плохой прогноз

# Клиника синдрома Кушинга

- АГ, застойная сердечная недостаточность
- Центральное ожирение, тонкие конечности, «загрибок буйвола»
- Лунообразное лицо с ярким румянцем
- Багровые стрии шириной более 1 см
- Остеопороз и патологические переломы
- Мышечная слабость, атрофия проксимальных мышц
- СД или НТГ
- Петехии, кровоподтеки
- Аменорея
- Гирсутизма, угрей и гиперпигментации не будет в отличие от болезни Кушинга

# Диагностика синдрома Кушинга

- **Круглое образование в одном НП или увеличение обоих НП**
- **Скрининговые тесты:**
  - уровень кортизола в сут. моче более 250 мкг
  - уровень кортизола в крови ↑ , а АКТГ ↓
- **Дексаметазоновый тест.**

В 23-00 дают 4 табл. Если на следующее утро уровень кортизола снижается, то это не кортикостерома
- **Исследование суточных колебаний**

Если уровень кортизола в крови в 7-00 в 2 раза больше, чем в 22-00 ч, то это не кортикостерома

# Лечение синдрома Кушинга

- **Аденома, рак** – удаление НП

*Функция контралатерального НП ↓ , поэтому на 2-3 мес назначают преднизолон 10-20 мг/сут*

- **Гиперплазия НП** – консервативное лечение

- ингибиторы стероидогенеза (аминоглютетимид 250-500 мг 4 раза в день, кетоконазол 400-2000 мг/сут)

- «медикаментозная адреналэктомия» (митотан)

- нормализация АД (АК, верошпирон, симпатолитики)

# Основные причины смерти при синдроме Кушинга

- Прогрессирующая сердечная недостаточность
- Инфекционные осложнения
- Генерализация ракового процесса

◆ Катехоламины – дофамин, А, НА,

◆ Три источника образования:

- мозговой слой надпочечников
- парааортальные ганглии

◆ Главный регулятор синтеза – нервная система

◆ Главный метаболит – ванилилминдальная кислота

◆ Адреналин –  $\beta$ -АР, вазодилатация,  $\uparrow$ СВ

◆ НА –  $\alpha$ -АР, вазоконстрикция,  $\uparrow$ ОПСС

◆ Эффекты катехоламинов:

- поддержание АД
- стимуляция глюконеогенеза
- стимуляция термогенеза
- стимуляция ЦНС



# Феохромоцитома

- 1% от всех случаев диастолической АГ
- Возраст 20 – 40 л, М=Ж
- Причина – опухоль мозгового слоя надпочечников или мультинодозная гипертрофия обоих НП
- В 60% случаев продуцирует норадреналин
- В 15% - адреналин
- В 25% - оба катехоламина
- Может синтезировать пептидные гормоны: соматотропин, соматостатин, АКТГ, ВИП, кальцитонин, эндорфины

# «Десятипроцентная опухоль»

- 10% больных – дети (наследуемая феохромоцитома)
- В 10% случаев является двусторонней
- В 10% сочетается с наследственной патологией (*синдром Марфана, Реклингхаузена, невриномы кожи и слизистых*)
- В 10% случаев локализуется вне НП (*в 8% - аортальная поясничная параганглиома*)
- В 10% случаев является злокачественной (*чаще параганглиома, секретирует дофамин, метастазирует в л/у, печень, кости, легкие*)

# Синдром множественной эндокринной неоплазии

- Синдром МЭН типа 2а (синдром Сиппла):
  - феохромоцитома
  - медуллярный рак щитовидной железы
  - аденома паращитовидных желез
- Синдром МЭН типа 2б:
  - феохромоцитома
  - медуллярный рак щитовидной железы
  - невриномы языка, слизистых оболочек
  - ганглионевромы ЖКТ
  - марфаноподобная внешность

# Клиника феохромоцитомы

- АГ – главный и постоянный симптом
- В половине случаев – постоянная АГ
- В половине случаев – кризовая АГ

## Классическая феохромоцитомная триада:

- 1) внезапная пульсирующая головная боль
  - 2) профузный пот
  - 3) сердцебиение
- ◆ Криз провоцируют: физическая нагрузка, общая анестезия, пальпация живота, дефекация
  - ◆ Криз продолжается менее 1 часа
  - ◆ После криза – ортостатическая гипотензия, усиление диуреза

# Механизмы АГ при феохромоцитоме и патогенетическая терапия

- **Адреналин** стимулирует инотропизм миокарда – ↑ **СВ**,

 бета-адреноблокаторы

- **Норадреналин** повышает тонус артериол – ↑ **ОПСС**,

 альфа-адреноблокаторы

- **ОЦК снижен**, поэтому диуретики не показаны

# С чем сочетается АГ при феохромоцитоме?

- Озноб, тремор рук
- Боли в груди или в животе
- Бледность лица, экзофтальм, мидриаз
- Похудание
- Лихорадка без интоксикации
- Психомоторное возбуждение вплоть до психозов, приступы паники
- Гипергликемия: сухость во рту, глюкозурия

# Показания для поиска феохромоцитомы

- Тяжелая АГ с кризами у лиц моложе 40 л
- Стойкая АГ, рефрактерная к лечению
- АГ + похудание  $>15\%$  от исходной МТ
- АГ + необъяснимая лихорадка
- Синхронность цифр АД и гликемии
- $\uparrow$  АД после физических нагрузок или во время наркоза

# Диагностика феохромоцитомы

- Визуализация аденомы НП
- Суточная экскреция метанефринов с мочой  $> 2$  мг или ванилилминдальной кислоты  $> 14$  мг
- Суточная экскреция катехоламинов с мочой  $> 240$  мкг
- Уровень КА в крови: НА  $> 12$  нмоль/л и/или адреналин  $> 1,1$  нмоль/л
- **Тест подавления** с клофелином (0,3 мг) - отрицательный (% КА в крови остается прежней)
- **Тест стимуляции** глюкагоном – положительный (уровень КА в крови возрастает более чем в 3 раза или АД повышается  $> 60/40$  мм.рт.ст.)



# Осложнения феохромоцитомы

- Внезапная аритмическая смерть
- Пароксизмальная фибрилляция предсердий
- Отек легких
- Инфаркт миокарда
- Геморрагический инсульт
- Застойная сердечная недостаточность

# Препараты, противопоказанные при феохромоцитоме

- Антидепрессанты
- Фенотиазиновые нейролептики
- Метоклопрамид (церукал)
- Налоксон

# Парадокс феохромоцитомы

Чем крупнее опухоль (>50 г)



Тем ниже скорость обмена в ней

Ниже секреция КА

Больше метаболитов



Стертая клиника

Ванилиминдальная к-та -  
главный аргумент диагноза

# Лечение феохромоцитомы

- Хирургическая резекция НП
- До операции ↓ АД < 160/90 мм.рт.ст.:
  - 1) Сначала  $\alpha$ -адреноблокатор
  - 2) Через 3 дня –  $\beta$ -адреноблокатор
- Метастазы феохромобластомы скрыто растут несколько лет. Они химио- и радиорезистентны. АД контролируют блокатором синтеза КА  $\alpha$ -метилтирозином

# Первичная хроническая недостаточность НП (болезнь Аддисона)

- М:Ж – 2:1
- Клиника появляется, когда процессом разрушено >90% массы НП
- До этого периода функция НП сохраняется за счет усиленной секреции АКТГ

# Этиология первичной хронической недостаточности НП

- 60% - **аутоиммунный адреналит**

Разрушается корковый слой, а мозговой остается сохранным. → ГКК и МКК ↓, а КА в норме

- 30% - **инфекция**: тbc, микозы, ЦМВ, ВИЧ
- 10% - **mts** карцином легкого, кишечника, мол. желез
- **Редко** – гипотиреоз (**NB!**), прием кетоконазола, рифампицина, амилоидоз, гемохроматоз

# Аутоиммунный полигландулярный синдром

## Наследуемый дефект

- **АПГС типа 2** (синдром Шмидта). Заболевают в 20-40 л
  - **первичная недостаточность НП** с гипогонадизмом
  - СД типа 1
  - АИТ с гипотиреозом
  - миастения, витилиго
- **АПГС типа 1**
  - кандидоз кожи и слизистых (с младенчества)
  - **первичная недостаточность НП** (поздно)
  - гипопататиреоз

# Патогенез хронической недостаточности НП

Дефицит минералокортикоидов

↓  
Гипонатриемия

↙  
Обезвоживание

↘  
Артериальная  
гипотензия



# Патогенез хронической недостаточности НП

- Дефицит глюкокортикоидов:
  - иммунодефицит
  - затяжные воспалительные процессы
  - аллергические реакции
  - недостаточность глюконеогенеза



# Патогенез хронической недостаточности НП

Дефицит катехоламинов

Преобладание парасимпатки

Брадикардия

Гипотензия

# Клиника первичной хронической недостаточности НП

- Резкая слабость, усиливающаяся к концу дня
- Приступы слабости, острого голода, потливости при больших перерывах в приеме пищи
- Анорексия, похудание, но «солевое поведение»
- Тошнота, рвота, запоры
- Адинамия, речь тихая, медленная
- Гиперпигментация:
  - в местах трения кожи
  - на слизистых оболочках рта
  - в складках
  - вокруг рубцов
- Андрогенная недостаточность – только у ♀

# Объективные данные при хронической недостаточности НП

- Артериальная гипотензия с малым пульсовым давлением
- Брадикардия. Пульс ослабленных характеристик
- Картина крови: нормохромная анемия, эозинофилия, лимфоцитоз,  $\uparrow K^+$   $\downarrow Na^+$  ,
- Преренальная азотемия

# Вторичная недостаточность НП

- **Причина** – дефицит АКТГ или кортиколиберина



парциальный дефицит ГКК

- **Этиология:**
  - 1) Ятрогенная – прием преднизолона  $>1$  мес.  $>20$  мг/сут
  - 2) Деструкция передней доли гипофиза (операции, воспаление, луч. терапия)
- **Отличия от первичной недостаточности НП:**
  - 1) Нет гиперпигментации
  - 2) Нет электролитных расстройств

# Диагностика хронической недостаточности НП

- Кортизол в сыв. утром  $<140$  нмоль/л
- АКТГ  $\uparrow$  - первичная,  $\downarrow$  - вторичная
- Оценка функц. резервов НП – инфузия АКТГ 2-5 дней и определение кортизола
- АТ к антигенам НП. Исключение тbc.
- Визуализация НП не нужна

# Лечение хронической недостаточности НП

- Диета с высоким содержанием натрия
- Преднизолон внутрь 7,5 мг утром и 2,5 мг днем
- Флудрокортизон (кортинеф) 0,05-2 мг утром  
МКК не всегда нужны.
- Инструкция для больного о лечении во время нагрузок на НП. Дома-ампулы гидрокортизона
- При тяжелых инфекциях, стрессе, операциях – гидрокортизон 100 мг в/в каждые 8 ч.