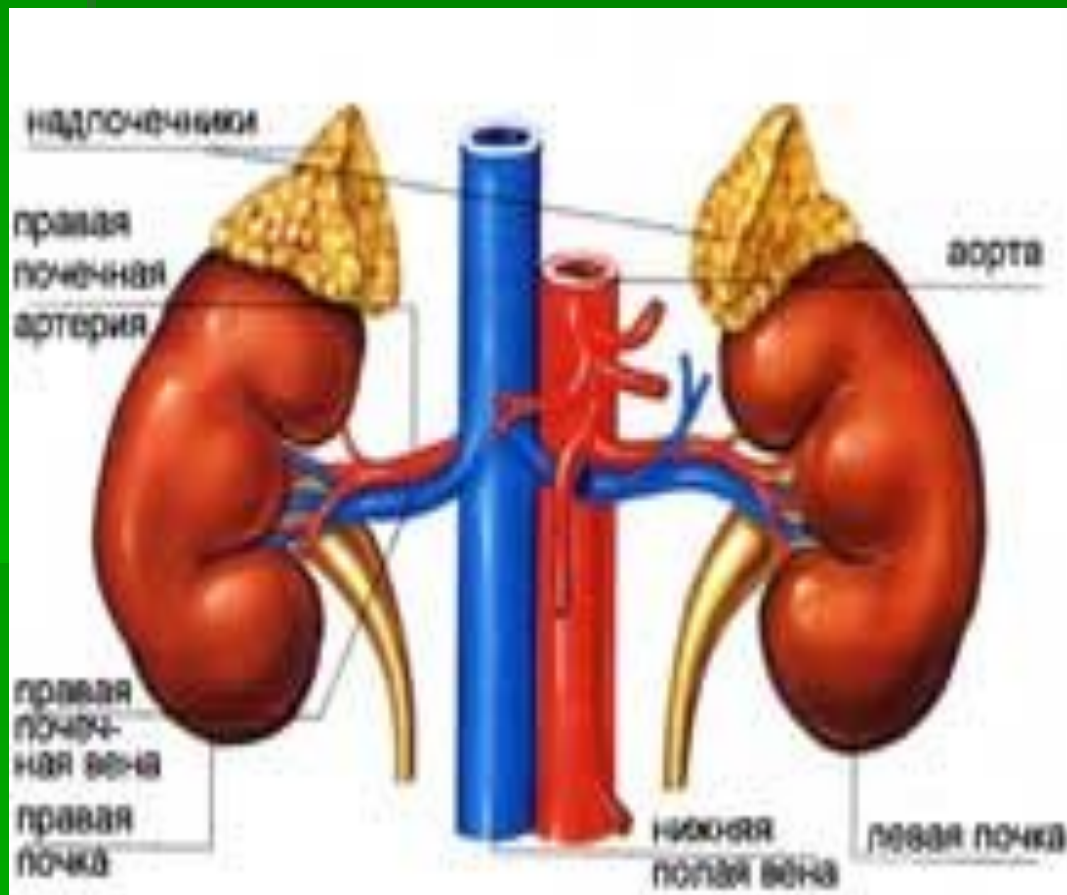


Заболевания надпочечников

Кубанский государственный медицинский университет
Кафедра факультетской терапии

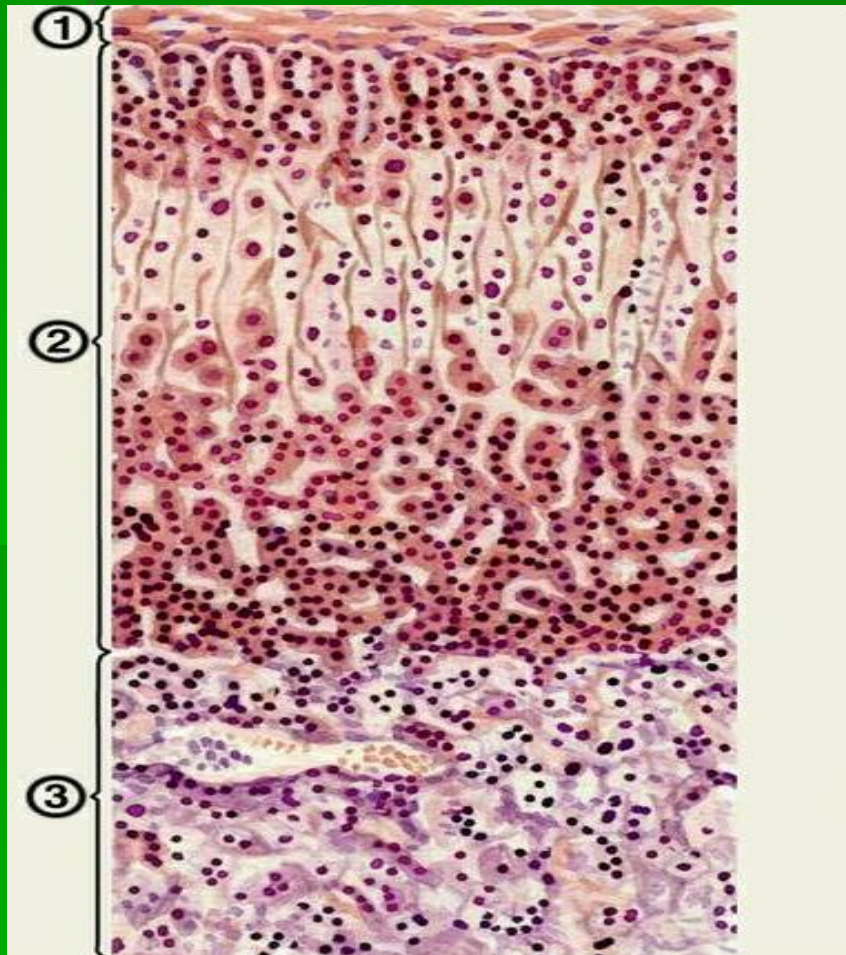
Г. Краснодар, 2014

Анатомия надпочечников



- Надпочечники - парная железа внутренней секреции, расположенная в брюшном пространстве над верхним полюсом почки, имеющая массу ~ 5-7 г и размеры 40x20x5 мм.
- Правый < левого

Строение надпочечника

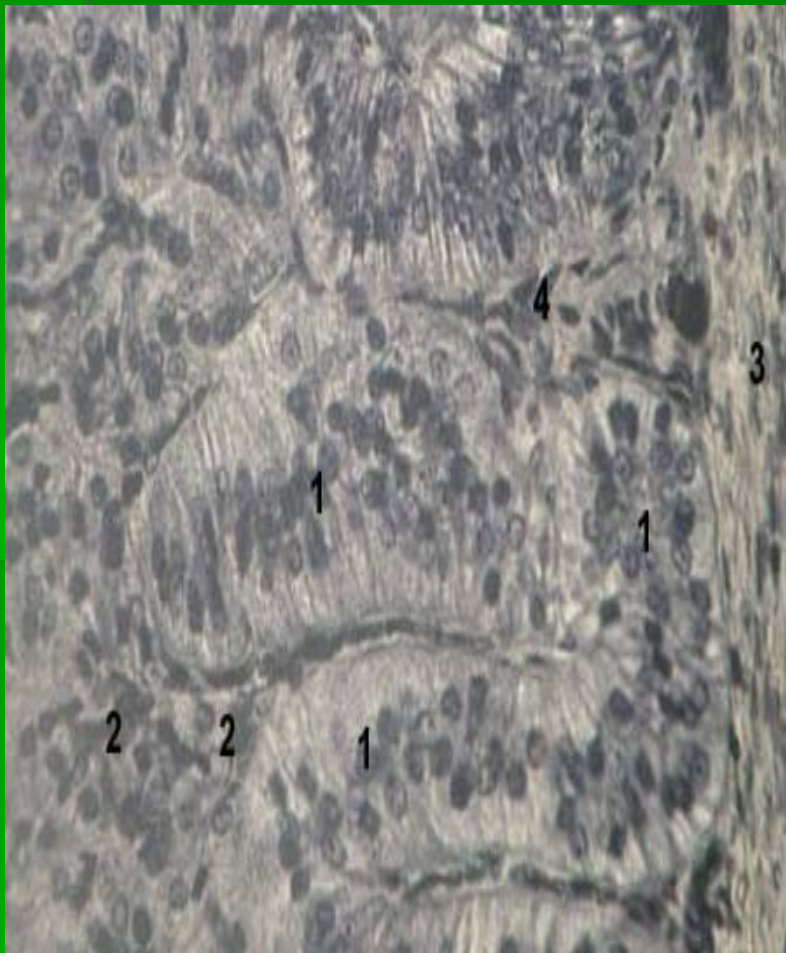


1 – собственно
соединительноткан
ная капсула

2 – корковое
вещество (80%)

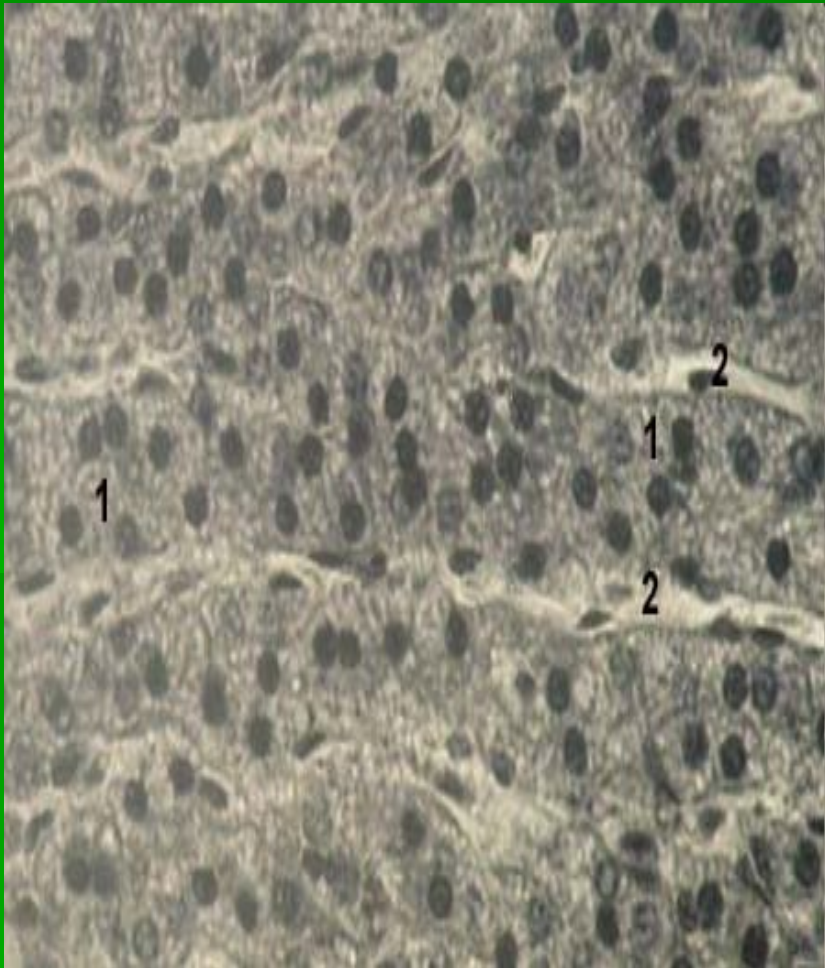
3 - мозговое
вещество (20%)

Клубочковая зона коркового вещества (15%)



- синтезируются минералокортикоидные гормоны (при участии РААС), конечный продукт их биосинтеза – **альдостерон**

Пучковая зона коркового вещества **(75%)**



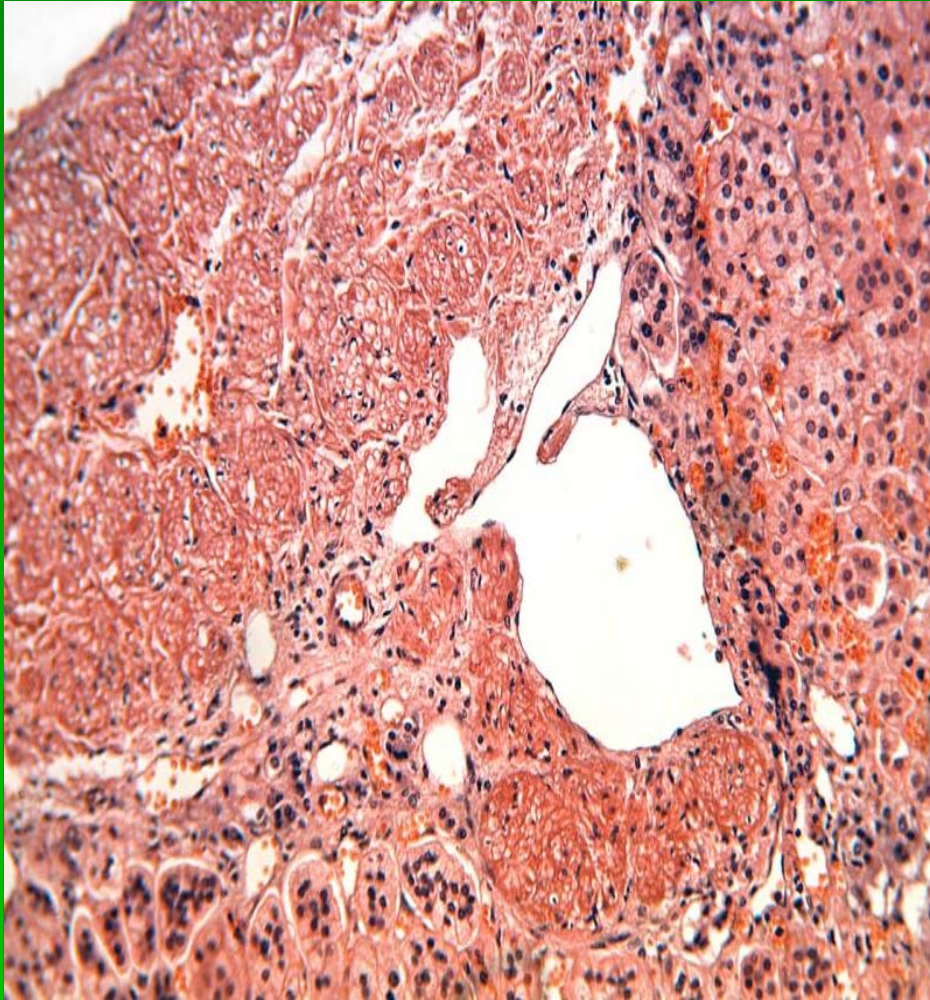
- Синтезируются глюкокортикоиды (при участии гипоталамо-гипофизаной системы) – конечный продукт **кортизол**

Сетчатая зона коркового вещества (10%)



- синтезируются андрогены (дегидроэпиандростерон, 4-андростендион, тестостерон), а также небольшое количество эстрогенов, прогестерона

Мозговое вещество

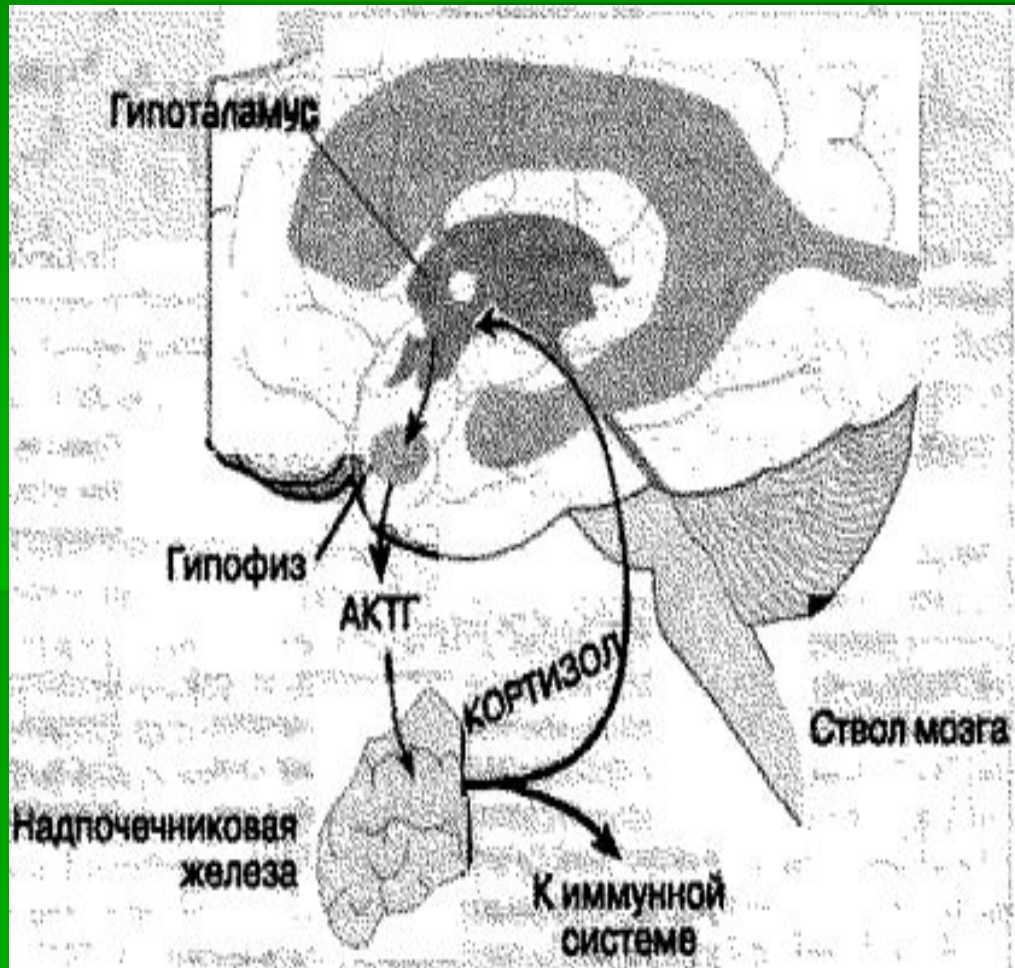


- внутренняя часть надпочечника, состоящая из хромаффинной ткани - общая масса составляет около 1 г
- В ней образуются катехоламины (адреналин (адреналин , норадреналин),

Биосинтез гормонов коры надпочечников



Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось



- Синтез и секреция кортиколиберина АКТГ и кортизола имеет циркадианный ритм

ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

- это синдром, обусловленный гиперсекрецией главного надпочечникового минералокортикоида – альдостерона

Альдостерон

- основной и самый активный минералокортикоидный гормон, секретруемый клубочковой зоной коры надпочечников

Функции:

- повышает реабсорбцию натрия в почечных канальцах
- увеличивает экскрецию калия
- увеличивает секрецию протонов водорода
- оказывает ингибиторный эффект на юкстагломерулярный аппарат почек, тем самым снижая секрецию ренина

Классификация гиперальдостеронизма

- **ПЕРВИЧНЫЙ АЛЬДОСТЕРОНИЗМ** – клинический синдром, развивающийся вследствие избыточной продукции альдостерона корой надпочечников и проявляющийся низкорениновой АГ в сочетании с гипокалиемией

Классификация гиперальдостеронизма

- **ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ** – повышенная продукция альдостерона корой надпочечников, вызываемая стимулами, исходящими не из надпочечников (имитирует первичную форму болезни)
- **ПСЕВДОГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ** – группа заболеваний, характеризующихся АГ с гипокалиемическим алкалозом и низкой, не стимулируемой активностью ренина плазмы, сходных с классическим гиперальдостеронизмом, но характеризующихся низкими концентрациями альдостерона в плазме крови

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ:

- Распространенность гиперальдостеронизма составляет до 25% среди больных с АГ
- Первичный гиперальдостеронизм обычно встречается в возрасте 30-40 лет, у женщин чаще, чем у мужчин, соотношение 3 : 1.
- Для одной из форм первичного гиперальдостеронизма — глюкокортикоидзависимого гиперальдостеронизма характерно начало в подростковой или юношеском возрасте

Первичный альдостеронизм:

- одиночная альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника (альдостерома, синдром Конна) 65% случаев
- идиопатический гиперальдостеронизм, обусловленный **двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазией** коры надпочечников, 30-40%
- односторонняя надпочечниковая гиперплазия
- люкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм – редкое семейное заболевание, обусловленное дефектом гена 18-гидроксилазы, 1-3%
- альдостеронпродуцирующая карцинома, 0,7-1,2%
- при эктопических опухолях – яичники, щитовидная железа, кишечник

Вторичный гиперальдостеронизм

стимуляция РААС:

- органический вторичный гиперальдостеронизм, сочетающийся с АГ: стеноз почечных артерий, ренинпродуцирующая опухоль почки – ренинома;
- функциональный вторичный гиперальдостеронизм без АГ: гипонатремия, гиповолемия
- относительный вторичный гиперальдостеронизм, развивающийся в результате нарушения метаболизма альдостерона: почечная, сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром

ПАТОГЕНЕЗ



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Синдром АГ** – практически у 100% больных (постоянно повышенное АД, особенно диастолической, или кризовый характер АГ. Выраженная гипертрофия ЛЖ с соответствующими изменениями на ЭКГ). У 50% больных наблюдают поражение сосудов глазного дна, у 20% - нарушение функции зрения
- **Интенсивные головные боли** как при повышении АД, так и в результате гипергидратации головного мозга

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Специфическая альдостерониндуцированная гипертрофия миокарда, а также ремоделирование сосудов, обусловлены альдостеронстимулирующим усилением коллагенообразования – фиброз сердечной мышцы (ЭХО-КГ- ГЛЖ, ДД ЛЖ)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Гипокалиемия (38-75%) – синдром нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости** – от мышечной слабости, парестезий, судорог до парезов, псевдопаралитических состояний. Процесс может быть распространенным или охватывать определенные группы мышц, чаще нижних конечностей. Самое тяжелое проявление – рабдомиолиз. При глюкокортикоидзависимом гиперальдостеронизме, напротив отмечают нормокалиемию
- **Гипокалиемический метаболический алкалоз**

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Почечный синдром (28-70%)** – обусловлен изменением функции почечных канальцев в условиях гипокалиемии: изогипостенурия, полиурия, никтурия, чувство жажды и полидипсия. У 50% - протеинурия, в 15%- ХПН.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Психоэмоциональные нарушения (астенический, тревожно-депрессивный и ипохондрически-синестопатический синдромы)** — в основе — лежит водно-электролитный дисбаланс
- **Нарушения толерантности к глюкозе** у 50% больных (вследствие нарушения секреции инсулина бета-клетками ПЖ в условиях гипокалиемии)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **Ортостатическая гипотония и брадикардия**
- Не бывает отеков (феномен «ускользания»:
задержка натрия, воды внутриклеточно – нет в
интерстиции – повышение МО, повышение АД
– развивается гипертензионный диурез
- Указанные признаки не всегда присутствуют
одновременно, нередко наблюдается
малосимптомное или даже бессимптомное
течение

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ПГА:

- **Постоянная гипертензия с кризами** в сочетании с нервно-мышечными нарушениями, парестезиями, судорогами
- **Стойкая АГ без кризов**
- **Транзиторная гипертензия**, нейро-мышечные проявления

УГЛУБЛЕННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПГА ПОКАЗАНО

- гипокалиемия, в том числе спровоцированная диуретиками
- нейро-мышечные симптомы
- полиурия, полидипсия
- АГ у молодых при резистентности к проводимой терапии
- случайное выявление образования надпочечников

Д И А Г Н О С Т И К А П Г А

1 этап:

скрининговое обследование пациентов с АГ

- для исключения ПГА: как минимум дважды определяют уровень калия в крови у всех пациентов с АГ
- выраженная гипокалиемия менее 2,7 мэкв/л не связанная с приемом гипотензивных ЛС (но возможен и нормокалиемический гиперальдостеронизм)
- гиперкалийурия более 30 мэкв/с – чрезмерная экскреция патогмонична для гиперальдостеронизма, на диуретиках при ЭАГ через 2 суток устраняется

Д И А Г Н О С Т И К А П Г А

2 этап:

диагностика синдрома ПГА включает

исследование уровня гормонов:

- **низкая активность ренина плазмы** (но может быть обусловлена приемом диуретиков и вазодилататоров; у 25% больных ГБ и у пожилых)
- **высокий уровень альдостерона в крови или повышенная суточная экскреция с мочой метаболитов альдостерона (альдостерон-18-глюкуронида)**. У 30% больных ПГА уровень альдостерона в крови нормальный. Снижается также при старении, гиперволемии, гипокалиемии или повышенном потреблении натрия
- **Соотношение КА/АРП более 50 –подтверждает диагноз ПГА**

Д И А Г Н О С Т И К А П Г А

- При сомнительных результатах исследования:
стимуляционная проба с нагрузкой натрием:
основана на увеличении ОЦК:
пациенту в горизонтальном положении вводят 2л
изотонического раствора хлорида натрия
500мл/ч, что в норме приводит к снижению
уровня альдостерона не менее чем на 50% от
исходного.
- Уровень альдостерона выше 5-10 нг/дл
(138-276 пкмоль/л) свидетельствует об
автономности секреции альдостерона, т.е. о
ПГА.

Д И А Г Н О С Т И К А П Г А

3 этап:

определение нозологической формы синдрома гиперальдостеронизма:

- нагрузочная «маршевая» проба:

сравнивают уровни альдостерона, ренина и калия крови после ночного покоя и после 4-часовой ходьбы (диф. диагноз опухолевого и идиопатического генеза ГА).

В первом случае содержание альдостерона и ренина после нагрузки будет ниже, чем до нее.

При идиопатическом ГА – концентрация альдостерона в указанные периоды почти не изменится.

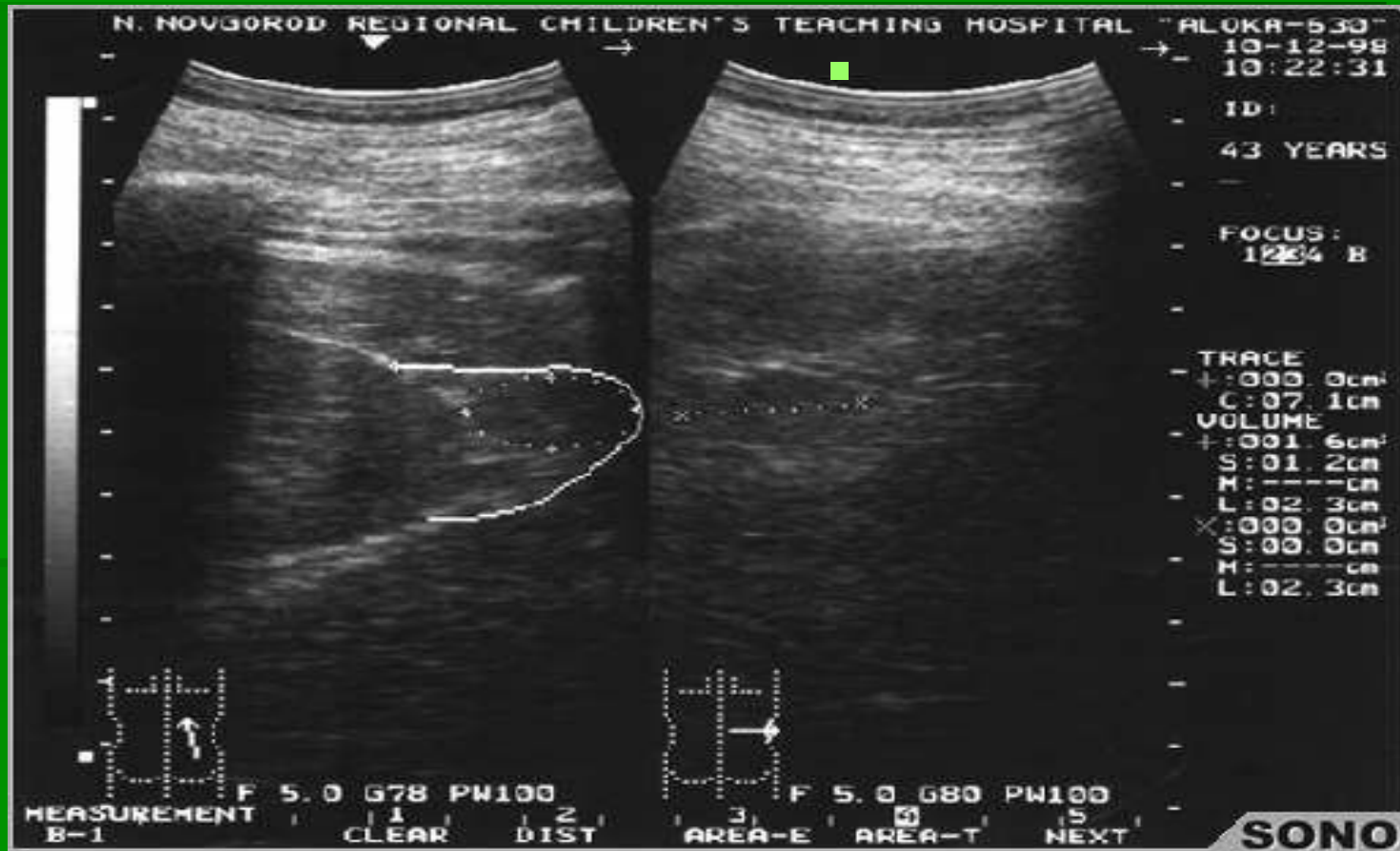
У здоровых – повышение ренина и альдостерона

Топическая диагностика ПГА:

позволяет установить локализацию и характеристики опухолей надпочечников, выявить гиперплазию надпочечников:

- УЗИ – чувствительность метода для новообразований более 1см достигает 82-87%
- КТ и МРТ надпочечников – плотность близка к жировой ткани
- Сцинтиграфия надпочечников с ^{131}I -холестерином
- Флебография надпочечников с селективным забором крови для исследования градиента концентрации альдостерона и ренина плазмы на разных уровнях венозного русла. Высокоточный, но инвазивный и сложный метод.

УЗИ-признаки альдостеромы правого надпочечника



МРТ-признаки альдостеромы правого надпочечника



Билатеральная идиопатическая
гиперплазия надпочечников



ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПГА

одностороннее поражение

АЛЬДОСТЕРОМА

ОДНОСТОРОННЯЯ
НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ
ГИПЕРПЛАЗИЯ

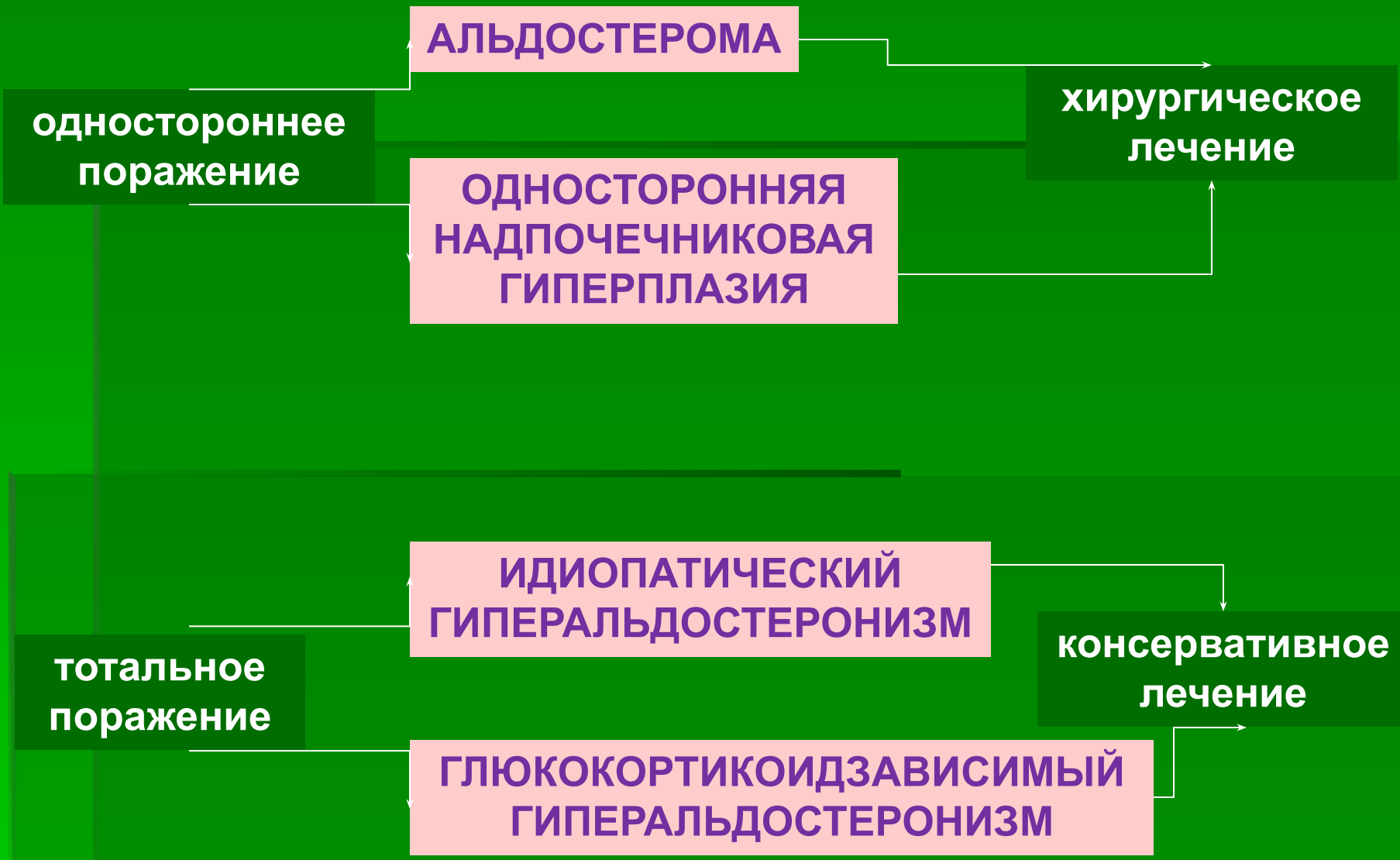
хирургическое
лечение

тотальное поражение

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

ГЛЮКОКОРТИКОИДЗАВИСИМЫЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

консервативное
лечение



Лечение

Альдостерома – основной метод лечения – хирургический. Чаще лапароскопическое удаление пораженного надпочечника.

- Предоперационная подготовка (4 недели):
- Спиронолактон 100-400 мг/сут до нормализации электролитов и стабилизации АД, через 2-3 недели поддерживающие дозы 200-200мг/сут, затем операция (но у 7% не нормализует АД).
- При недостаточном гипотензивном эффекте в предоперационной подготовке последовательно добавляют

I уровень – спиронолактон 50-250 мг/сут

II уровень – нифедипин-ретард 40-60мг,сут или метапролол 50-150мг/сут

III уровень – клонидин, доксазин

- Возможно назначение препаратов калия, а также калий сберегающих диуретиков (триамтерен, амилорид).

Лечение

- **Двусторонняя гиперплазия надпочечников** – хирургическое вмешательство показано только в тех случаях, когда выраженную и сопровождающуюся клиническими симптомами гипокалиемию не удастся купировать медикаментозно с помощью спиронолактона, триамтерена или амилорида. Предоперационная подготовка в том же объеме.
- **Идиопатический гиперальдостеронизм** - метод выбора консервативное лечение , при неэффективности хирургическое вмешательство
- **Альдостеронсекретирующая карцинома** - показано оперативное лечение в сочетании с химиотерапией (при подозрении на метастазы).

ОПЕРАЦИЯ

ПРОТИВ

ЗА

- пожилой возраст пациента
- высокий риск операции (наличие тяжелых сопутствующих заболеваний)
- сформировавшийся кардиофиброз
- выраженная гипертрофия миокарда
- стойкая ХПН

- молодой возраст пациента
- злокачественный характер гипертензии, резистентный к терапии
- отсутствие сопутствующих заболеваний

ЗА

ПРОТИВ

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Феохромоцитома

опухоль из хромоаффинной ткани, продуцирующая большое количество биологически активных веществ (адреналин, норадреналин, дофамин), клинически проявляющаяся синдромом артериальной гипертензии различной степени выраженности и многообразными метаболическими расстройствами.

Эпидемиология

- Распространенность в популяции 1 на 200 тыс населения
- Заболеваемость – 1 на 1,5-2 млн человек в год
- Взрослые мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, у детей, несколько чаще заболевание развивается у мальчиков.
- Среди больных с АГ частота выявления феохромоцитомы 0,1-0,7%, самая высокая частота отмечается у больных АГ в возрасте 30-50 лет (до 1% случаев)

Этиология

- В 80 % случаев феохромоцитомы возникают спорадически;
- В 10-20 % случаев носят семейный характер. Могут быть проявлением нескольких наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу
- (МЭН 2А или синдром Сиппла), МЭН 2В, болезнь фон Реклингхаузена (в сочетании с кожным нейрофиброматозом), синдром фон Хиппеля-Линдау

П а т о г е н е з

Основные патофизиологические изменения связаны с высокой концентрацией катехоламинов в крови

- Разнообразие адренергического рецепторного аппарата, большое количество органов, в которых он представлен, возможность смешанной опухолевой секреции – факторы, объясняющие полиморфизм клинических проявлений при феохромоцитоме.

П а т о г е н е з

- Изменение чувствительности адренорецепторов, нарушение механизмов инактивации катехоламинов и энергетическое истощение сосудистых миоцитов на фоне повышенного содержания катехоламинов в сосудистом русле может приводить к развитию **катехоламинового шока**, для которого характерно **резко повышенное АД в центральных сосудах (вазоконстрикторный статус)** и **значительное снижение АД на периферии**

Классификация

По локализации:

надпочечниковые (90% случаев)

- двусторонние (10-15%)
 - синхронные
 - метахронные
- односторонние

вненадпочечниковые:

- в паравертебральных симпатических ганглиях
- внутри- и внеорганные скопления хромоффинной ткани (по ходу крупных сосудов в парааортальной области от диафрагмы до нижних полюсов почек – опухоль Цукеркандля расположена в области отхождения от аорты нижней брыжеечной артерии, у основания мозга, сердце, перикард, в мошонке)
- хемодектомы (glomus carotis, внутреннее ухо)

Классификация

По морфологии:

- доброкачественные
- злокачественные
- мультицентрические (результат тотального генетического поражения мозгового слоя надпочечников)

Классификация

По клиническому течению:

- *бессимптомная*
- «немая» форма (гистологически подтвержденная феохромоцитома при нормальном АД и уровне катехоламинов)
- «скрытая» форма (гистологически подтвержденная феохромоцитома при повышенном уровне катехоламинов и нормальном АД)

Классификация

- *клинически выраженная форма:*
 - пароксизмальная (кризовое течение АГ – у взрослых в 50% случаев)
 - персистирующая (постоянная АГ – у взрослых в 50%, у детей в 90%)
 - смешанная
- *атипичная форма:*
 - гипотоническая
 - феохромоцитома в сочетании с гиперкортицизмом

Классификация

По тяжести течения:

- **Легкого течения** – бессимптомная форма или с редкими кризами
- **Средней тяжести** – частые кризы, отсутствие осложнений
- **Тяжелого течения** - наличие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, ЦНС или почек, а также осложнений СД

Клиническая картина

- **Главный симптом - повышение АД**
(постоянное или пароксизмальное)
- **Дополнительные симптомы:**
 - ортостатическая гипотония
 - потливость
 - постоянные головные боли
 - ощущение внутренней дрожи, беспокойство
 - общая слабость, снижение трудоспособности

Катехоламиновый криз

- частота варьирует от одного приступа в течение нескольких месяцев до 10-15 в течение суток
- развитие может быть как при исходно нормальном АД, так и на фоне его предшествующего стойкого повышения
- внезапное начало, часто после воздействия провоцирующих факторов (физическое напряжение, испуг или эмоциональный стресс, продолжительное голодание, обильный прием пищи, грубая пальпация, переохлаждение, прием некоторых препаратов (инсулин, гликозиды, морфин), мочеиспускание

Катехоламиновый криз

- выраженное повышение АД 200-300/100 мм.рт.ст, в основном систолического, сопровождается триадой симптомов: головная боль, потливость, вплоть до проливного пота, тахикардия +
- тошнота, рвота, нарушение зрения, бледность кожных покровов, чувство страха, боли в животе, сердце, в крови: лейкоцитоз, лимфоцитоз, эозинофилия, гипергликемия, протеинурия
- продолжительность от нескольких минут до часов
- быстрое обратное развитие
- после криза полиурия

Осложнения феохромоцитомы

- Сердечная недостаточность
- Аритмии
- Катехоламиновый шок
- Нарушение мозгового кровообращения
- Почечная недостаточность в рамках шока
- Гипертоническая энцефалопатия
- Ишемический колит
- Расслаивающаяся аневризма аорты
- У беременных: лихорадка, эклампсия, шок, смерть матери или плода
- Токсическая катехоламиновая миокардиодистрофия

Уровень

АД

при

феохромоцитоме
Повышение

Снижение

АД

1. Вазоконстрикторный эффект (α_1 -рецепторы резистивных сосудов)
2. Положительный хроно- и инотропный эффект (β_1 -рецепторы сердца)
3. Централизация кровотока

АД

1. Гиповолемия
2. Централизация кровотока
3. Вазодилатирующий β_2 эффект
4. Рефлекторная брадикардия при резком повышении АД
5. Левожелудочковая недостаточность
6. Кровоизлияние или некроз опухоли
7. Катехоламиновый шок

NB! Низконормальное АД при феохромоцитоме может быть связано с тяжестью клинических проявлений, а не с отсутствием гормональной активности!!!

Изменения миокарда при феохромоцитоме



Скрининг феохромоцитомы

- следует проводить всем больным с неуточненным генезом артериальной гипертензии (особенно молодого возраста, имеющим семейный анамнез АГ и случаи смерти ближайших родственников от ССЗ

Лабораторная диагностика

- определение концентрации катехоламинов (адреналина, норадреналина) или их метаболитов (винилминдальной и гомованилиновой кислот) в моче, собранной за сутки или за 3 часа после начала приступа (малоспецифичный метод)
- определение свободных катехоламинов в плазме: адреналина выше 300-500 пг/мл (норма до 100 пг/мл),
- норадреналина – выше 1500-2000 пг/мл (норма до 500 пг/мл). Возможны ложноположительные результаты

Лабораторная диагностика

- определение общей концентрации метанефринов (метанефрина и норметанефрина, метокситирамина) в плазме и конъюгированных метанефринов в моче – самый надежный метод диагностики
- провокационные пробы (гистамин, глюкагон и др) – сопряжены с большим количеством осложнений, поэтому используются редко

Топическая диагностика

- Сцинтиграфия с метайод-бензилгуанидином, мечеными изотопами ^{123}I – для установления вненадпочечниковой локализации, метастазов злокачественной феохромоцитомы, а также при рецидивах заболевания
- Рентгенография и КТ грудной клетки – для выявления внутригрудных опухолей
- ЭХО-КГ
- Позитронно-эмиссионная томография
- УЗИ, КТ, МРТ чувствительность достаточно высокая достигает 90-96%.

Достаточно использовать два метода для подтверждения диагноза

УЗИ-признаки феохромоцитомы левого надпочечника



Лечение

Хирургический метод - самый эффективный и радикальный для лечения катехоламинпродуцирующих опухолей.

- Односторонняя адреналэктомия
- Двусторонняя адреналэктомия – организм лишается источника эндогенных кортикостероидов и через 5-10 часов после операции развивается надпочечниковая недостаточность. Такие больные нуждаются в пожизненной заместительной терапии кортикостероидами

Основные клинические синдромы, требующие коррекции при феохромоцитоме

- Артериальной гипертензии
- Гиповолемический
- Кардиальный
- Неуправляемой гемодинамики
- Нарушения углеводного обмена

Лечение

Предоперационная подготовка:

- Альфа-адреноблокаторы: доксазозин, празозин, пророксан, тропафен, фентоламин и др. При сохранении тахикардии (только после эффективной блокады альфа-адренорецепторов) дополнительно бета-блокаторы.
- Лучевая терапия

Прогноз

- При хирургическом лечении периоперационная летальность составляет 1-4%.
- В течение 5 лет после операции выживают более 95% больных.
- Частота рецидивов не достигает 10%, часто при семейных формах заболевания
- В 30-60% наблюдений диагноз феохромоцитомы устанавливаю посмертно. Причина смерти – последствия тяжелых сосудистых осложнений

Надпочечниковая недостаточность

- одно из самых серьезных по своим осложнениям эндокринных заболеваний, обусловленное недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников вследствие нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Первичная надпочечниковая недостаточность (ХНН-1)

уменьшение продукции гормонов коры
надпочечников в результате
деструктивного процесса в самих
надпочечниках

Этиология ХНН-1

- Аутоиммунный адреналит (85% всех случаев)
- Туберкулез, метастазы опухолей, адренолейкодистрофия, грибковые инфекции, амилоидоз, сифилис, ВИЧ-инфекция
- Ятрогенные факторы: синдром Нельсона, двухстороннее кровоизлияние в надпочечники на фоне приема антикоагулянтов

Этиология ХНН-1

- Аутоиммунный адреналит (85% всех случаев)
- Туберкулез, метастазы опухолей, адренолейкодистрофия, грибковые инфекции, амилоидоз, сифилис, ВИЧ-инфекция
- Ятрогенные факторы: синдром Нельсона, двухстороннее кровоизлияние в надпочечники на фоне приема антикоагулянтов, применение блокаторов стероидогенеза (кетоконазол, барбитураты)

Патогенез ХНН-1

разрушение 90% объема ткани надпочечников



дефицит



кортизола

альдостерона

нарушение обмена
углеводов
белков, липидов

нарушение
водно-солевого
обмена



гипонатриемическая дегидратация с гиперкалиемией,
гипохлоремией, гипогликемией и кетозом



уменьшение ОЦК



метаболический ацидоз; гипотония, анурия

Клинические признаки ХНН-1

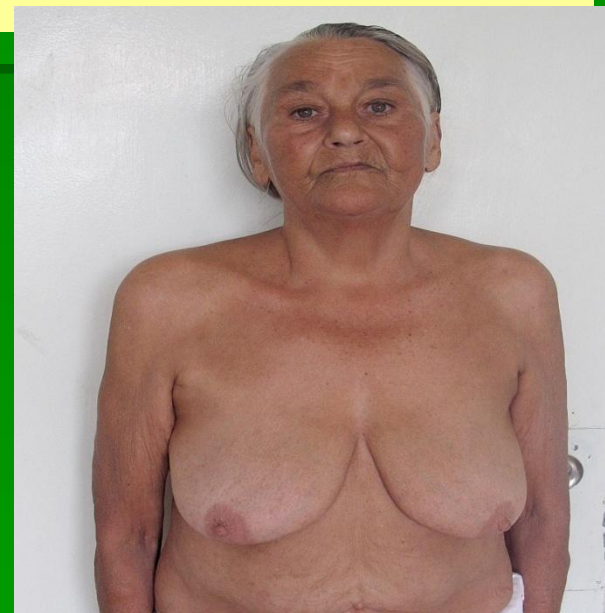
- Незаметное начало и медленное нарастание симптомов
- Астения (общая и мышечная слабость) – один из основных симптомов
- Психическая астенизация
- Желудочно-кишечные расстройства
- Потеря массы тела
- Гипотония – кардинальный симптом ХНН-1
- Гипогликемические состояния
- Пристрастие к соленой пище
- Витилиго
- Генерализованная гиперплазия лимфоузлов

Клинические признаки ХНН-1

- Астения. Общая и мышечная слабость вначале могут возникать периодически во время стрессов. На ранних стадиях они увеличиваются к концу дня и проходят после ночного отдыха, в дальнейшем нарастают и становятся постоянными, вплоть до адинамии. Мышечная слабость – результат нарушения углеводного (гипогликемия) и электролитного обменов
- Психическая астенизация, вплоть до развития психозов.

Клинические признаки ХНН-1

- Гиперпигментация кожи и слизистых — частый и ранний признак



Причина:
избыточная
секреция АКТГ и
бета-меланоцит
стимулирующего
гормона

Клинические признаки ХНН-1

- Наряду с гиперпигментацией у 10% больных наблюдается витилиго, являющееся проявлением аутоиммунного процесса. Описана беспигментная форма ПНН – «белый аддисоннизм», при аутоиммунном полигландулярном синдроме.

Клинические признаки ХНН-1

- Желудочно-кишечные расстройства – потеря аппетита, тошнота, рвота наблюдаются уже в начале заболевания. Патогенез связан со снижением секреции соляной кислоты и пепсина, а также повышенной секрецией хлорида натрия в просвет кишечника. Рвота и диарея усиливают потерю натрия, что приводит к развитию острой надпочечниковой недостаточности. Отмечается пристрастие к соленой пище.
- Потеря массы тела является постоянным симптомом и связана с понижением аппетита, нарушением всасывания в кишечнике, дегидратацией.

Клинические признаки ХНН-1

- Гипотония – один из характерных симптомов ХНН, нередко имеет место уже на ранних стадиях: головокружение, обмороки. В положении лежа АДс менее 110 мм.рт.ст.. На ранних стадиях ортостатическая гипотония с тахикардией. Основные причины – снижение объема плазмы, общего количества натрия в организме.

Однако у больных с сопутствующей АГ, АД может быть нормальным или повышенным.

Клинические признаки ХНН-1

- Гипогликемические состояния могут возникать как натощак, так и через 2-3 часа после приема пищи, богатой углеводами.

Причины: снижение секреции кортизола, уменьшение глюконеогенеза, запасов гликогена в печени.

- Нарушение функции ЦНС встречается более чем у половины больных и проявляется снижением умственной деятельности и памяти, апатией, раздражительностью.
- Никтурия на фоне снижения клубочковой фильтрации и почечного кровотока.

Клинические признаки ХНН-1

- Прекращение секреции надпочечниковых андрогенов у мужчин мало влияет на состояние половых функций, если сохранена функция яичек, однако у женщин снижается либидо и уменьшается или полностью исчезает подмышечное и лобковое оволосение.
- Кальцификация ушных хрящей вероятно обусловлено гиперкальциемией.
- Генерализованная гиперплазия лимфоузлов
- Улучшение течения СД и АГ (с уменьшением доз препаратов)

Дифференциальная диагностика ХНН-1

- При наличии гиперпигментации дифференциальную диагностику следует проводить с пеллагрой, дерматомиозитом, склеродермией, метастазами меланомы, циррозом печени, гемохроматозом, пигментно-сосочковой дистрофией кожи (*acanthosis nigricans*), отравлением солями тяжелых металлов

Центральные формы НН (вторичная и третичная ХНН)

являются результатом нарушения
секреции адренокортикотропного
гормона (АКТГ)

(ХНН-2)

или

дефицита кортикотропин-релизинг-
гормона (КРГ)

(ХНН-3)

Этиология центрального гипокортицизма

- Опухоли гипоталамо-гипофизарной области
- Черепно-мозговые травмы
- Кровоизлияния в гипофиз
- Инфекционные и инфильтративные поражения гипофиза
- Системные заболевания (височный артериит, серповидно-клеточная анемия)
- Ятрогенные влияния - длительное применение подавляющих доз глюкокортикоидов при лечении системных заболеваний (ХНН-3), лучевая терапия, после оперативного лечения

Клинические проявления центрального гипокортицизма

- не отличаются от таковой при первичной ХНН, за исключением гиперпигментации
- кроме того, при вторичной ХНН в меньшей степени выражены или даже отсутствуют симптомы недостаточности минералокортикоидов
- однако наряду с недостатком секреции АКТГ практически всегда имеются клинические признаки недостаточности других тропных гормонов гипофиза – вторичный гипогонадизм, гипотиреоз, недостаточность гормона роста.

Диагностика ХНН

- **определение кортизола в крови:** забор крови производят между 6 и 8 часами утра, т.к. именно этот уровень отражает пик активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Снижение уровня кортизола ниже 80 нмоль/л является убедительным подтверждением диагноза.

Однако часто содержание кортизола в плазме крови в утренние часы имеет нормальные или пограничные значения, что требует дальнейшего обследования.

- **определение суточной экскрекции свободного кортизола и дегидроэпиандростерона с мочой** с помощью радиоиммунного анализа. Снижение экскрекции кортизола ниже нормы (норма 50-250 нмоль/сут).

Диагностика ХНН

- **определение АКТГ** позволяет дифференцировать первичную и вторичную ХНН. Уровень АКТГ более 100 пг/мл, определенный с помощью РИА, при наличии клиники надпочечниковой недостаточности свидетельствует об ее первичном генезе. При вторичной ХНН, как правило, отмечается снижение АКТГ в крови.
- **снижение уровня альдостерона и повышение активности ренина плазмы**

Диагностика ХНН

- при стертой клинической картине для диагностики используется проба с синтетическим аналогом АКТГ – синактеном.
- различают 2 варианта теста: с введением сенактена короткого действия или сенактена депо

Кратковременный тест с внутривенным введением синактена

- позволяет определить реакцию коры надпочечников на стресс.
- По уровню кортизола в плазме, определенному через 30 и 60 мин после быстрого внутривенного введения 0,25 мг синактена, растворенного в 5,0 мл физиологического раствора, оценивают состояние функции надпочечников.

Интерпритация пробы с сенактенон

- Считается, что при нормальной функции коры надпочечников у здоровых людей под влиянием синактена происходит увеличение концентрации кортизола в плазме крови в 2-3 раза (выше 552 нмоль/л).
- Отсутствие повышения уровня кортизола в ходе данного теста свидетельствует об отсутствии наличных резервов коры надпочечников.

Полученный в результате проведения кратковременного теста с синактенон нормальный подъем содержания кортизола не исключает наличие у этих больных надпочечниковой недостаточности, так как этот тест не выявляет потенциальных резервов.

Проба с сенактенон-депо

Для выявления потенциальных резервов коры надпочечников применяют фармакодинамический тест с длительной стимуляцией надпочечников синактенон-депо, вводимым внутримышечно однократно в дозе 1 мг.

Свободный кортизол в суточной моче определяют как до введения препарата, так и в течение первого, третьего и пятого дней стимуляции коры надпочечников.

Интерпритация пробы с сенактеном-депо

- У здоровых людей содержание свободного кортизола в суточной моче увеличивается в 3-5 раз от исходного уровня.
- При первичной ХНН уровень кортизола будет оставаться одинаково низким во все дни, как и до стимуляции.

Интерпритация пробы с сенакеном-депо

- При относительной надпочечниковой недостаточности исходное содержание свободного кортизола может быть нормальным или сниженным, в первый день стимуляции - увеличиваться до уровня здоровых людей. Однако на третий день увеличения содержания кортизола не происходит. Таким образом, при сохранении наличных резервов секреции гормонов корой надпочечников имеется отсутствие потенциальных.
- При вторичной ХНН, напротив, в первый день стимуляции синакеном-депо может не произойти увеличения содержания свободного кортизола в суточной моче, а в последующие 3-е и 5-е сутки - достигает нормальных значений.

Этиологическая диагностика ХНН

- Основой современной этиологической диагностики аутоиммунной болезни Аддисона считается выявление в крови больных антител к 21-гидроксилазе (P450c21), которые являются высокоспецифичным маркером аутоиммунного адреналита,
- Для подтверждения туберкулезного генеза ХНН обязательно проводятся рентгенологическое исследование органов грудной клетки и малого таза. Проба Манту, а также посев мочи и мокроты на выявление микобактерий туберкулеза в ряде случаев помогают подтвердить диагноз туберкулезного процесса в надпочечниках.

Этиологическая диагностика ХНН

- При диагностированной первичной ХНН 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 адрено-лейкодистрофии.
- Для установления причины вторичной ХНН необходимо проведение **обзорной рентгенографии черепа (боковая проекция) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга** для исключения опухолевого процесса в гипоталамо-гипофизарной области.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

- В крови при хронической надпочечниковой недостаточности часто выявляется *нормохромная* или *гипохромная анемия*, *умеренная лейкопения*, *относительный лимфоцитоз* и *эозинофилия*. Ускорение СОЭ отмечается лишь при наличии сопутствующего активного воспалительного процесса.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

- Характерным является *повышение уровня калия* и креатинина при *снижении уровня натрия* в сыворотке крови, что отражает влияние кортикостероидов на функцию почек и изменение содержания электролитов во внеклеточном и внутриклеточном пространстве.
- Недостаток глюко- и минералокортикоидов является причиной избыточного выделения натрия с мочой, и уровень его в крови снижается до 110 ммоль/л, хлоридов - ниже 98.4 ммоль/л, а концентрация калия увеличивается выше 5 ммоль/л.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

- **низкое содержание глюкозы** в крови натощак и **плоская сахарная кривая** во время проведения глюкозотолерантного теста.
- У 10-20% больных развивается легкая или умеренная **гиперкальциемия**, причина которой остается неясной. Гиперкальциемия сочетается с гиперкальциурией, жаждой, полиурией и гипостенурией. Абсорбция кальция в кишечнике и его выход из костей увеличиваются. Нормализация кальциевого обмена происходит при адекватной заместительной терапии.

Лечение ХНН

как первичной, так и вторичной направлено на замещение недостатка кортикостероидов и при возможности на ликвидацию патологического процесса, вызвавшего поражение надпочечников (лечение туберкулеза, сепсиса и др) или гипоталамо-гипофизарной системы

Лечение

Заместительная терапия первичной ХНН подразумевает обязательное комбинированное назначение препаратов глюко- и минералокортикоидов.

Современная заместительная терапия минералокортикоидами подразумевает использование только одного препарата 9альфа-фторкотизола (кортинефф). Назначается один раз в сутки в дозе 0,05-0,1 мг (максимально 0,2 мг) ежедневно утром.

- Критерии адекватности терапии кортинеффом:
- - нормальные уровни калия и натрия плазмы
- - нормальный или умеренно повышенный уровень активности ренина плазмы
- - нормальное АД
- -отсутствие отечности, задержки жидкости (признаки передозировки препарата).

Лечение

- **Заместительная терапия ГКС:** в качестве глюкокортикоидного компонента терапии могут назначаться различные ЛС, при этом нужно иметь в виду:
 - циркадный характер секреции ГКС в норме
 - короткий период полужизни естественного и основного ГКС человека кортизола и его ЛС
 - отсутствие объективных (лабораторных) критериев адекватности заместительной терапии ГКС.
- Наиболее используемый в мире является таблетированный гидрокортизон (кортеф) короткого действия с двух- или трехразовым режимом приема. Реже используют кортизон-ацетат. Из препаратов средней продолжительности действия – преднизолон.

Лечение

Доза препаратов зависит от тяжести заболевания, степени компенсации.

- При легкой форме ХНН – кортефф 15мг в сутки
- При средней тяжести и тяжелой форме – обычно комбинированная терапия кортефф или кортизола ацетат, преднизолона и минералокортикоидов
- При выраженной декомпенсации переводят больного на в/м инъекции гидрокортизона 3-4 инъекции до 75-100мг в сутки.

■

Лечение

Критерии адекватности терапии ГКС:

- минимально выраженные жалобы на слабость и низкую работоспособность
- отсутствие выраженной гиперпигментации
- поддержание нормальной массы тела
- отсутствие гипогликемических состояний, нормальное АД.

Прогноз: зависит от успеха профилактики и лечения острого гипокортицизма