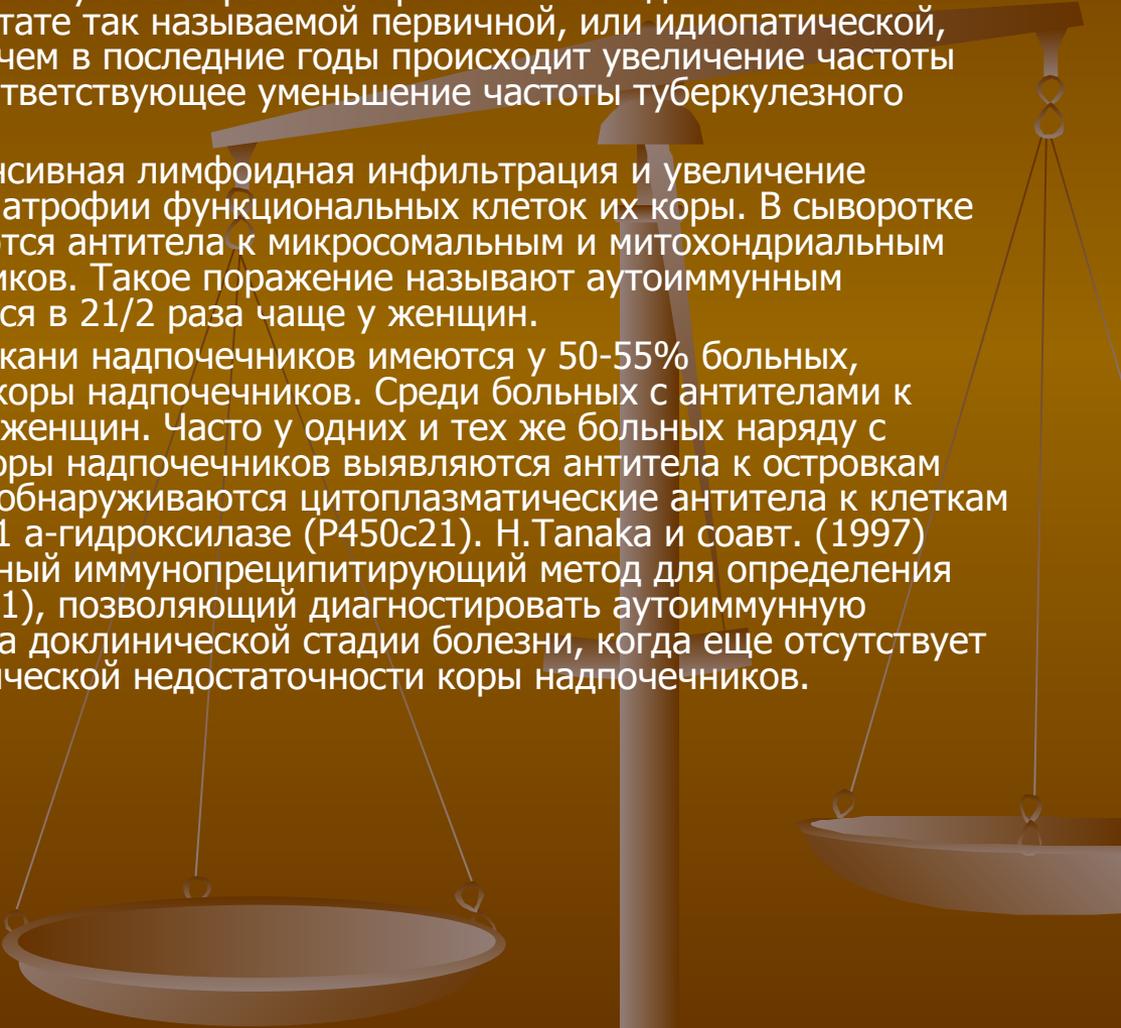


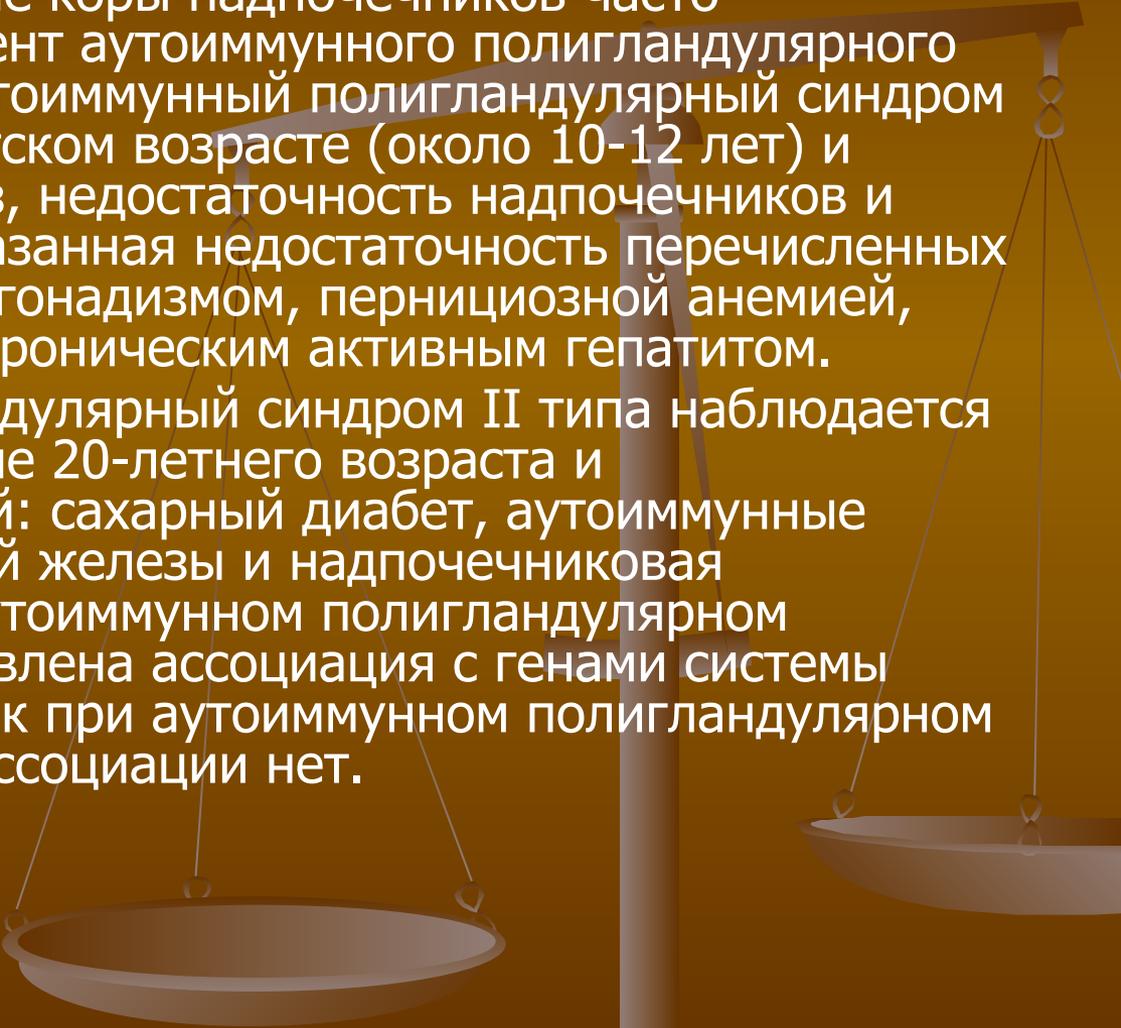
Недостаточность коры надпочечников

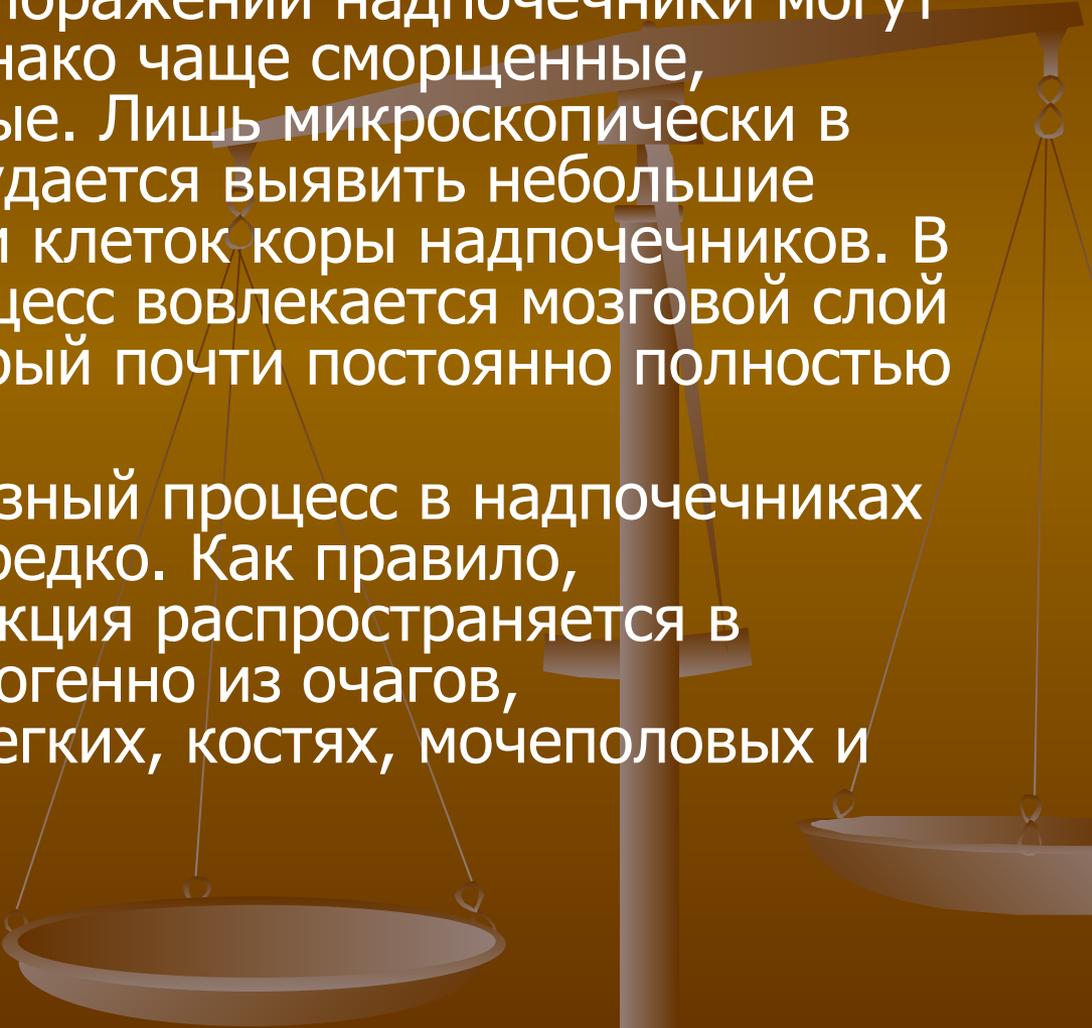
- Недостаточность коры надпочечников принято подразделять на острую и хроническую, причем последняя может быть как первичной, так и вторичной. Первичная недостаточность развивается вследствие деструкции ткани надпочечников, тогда как вторичная является результатом секреции АКТГ и атрофии коры надпочечников.
- Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников
- Вторичная недостаточность коры надпочечников
- Врожденная гипоплазия надпочечников
- Острая недостаточность коры надпочечников

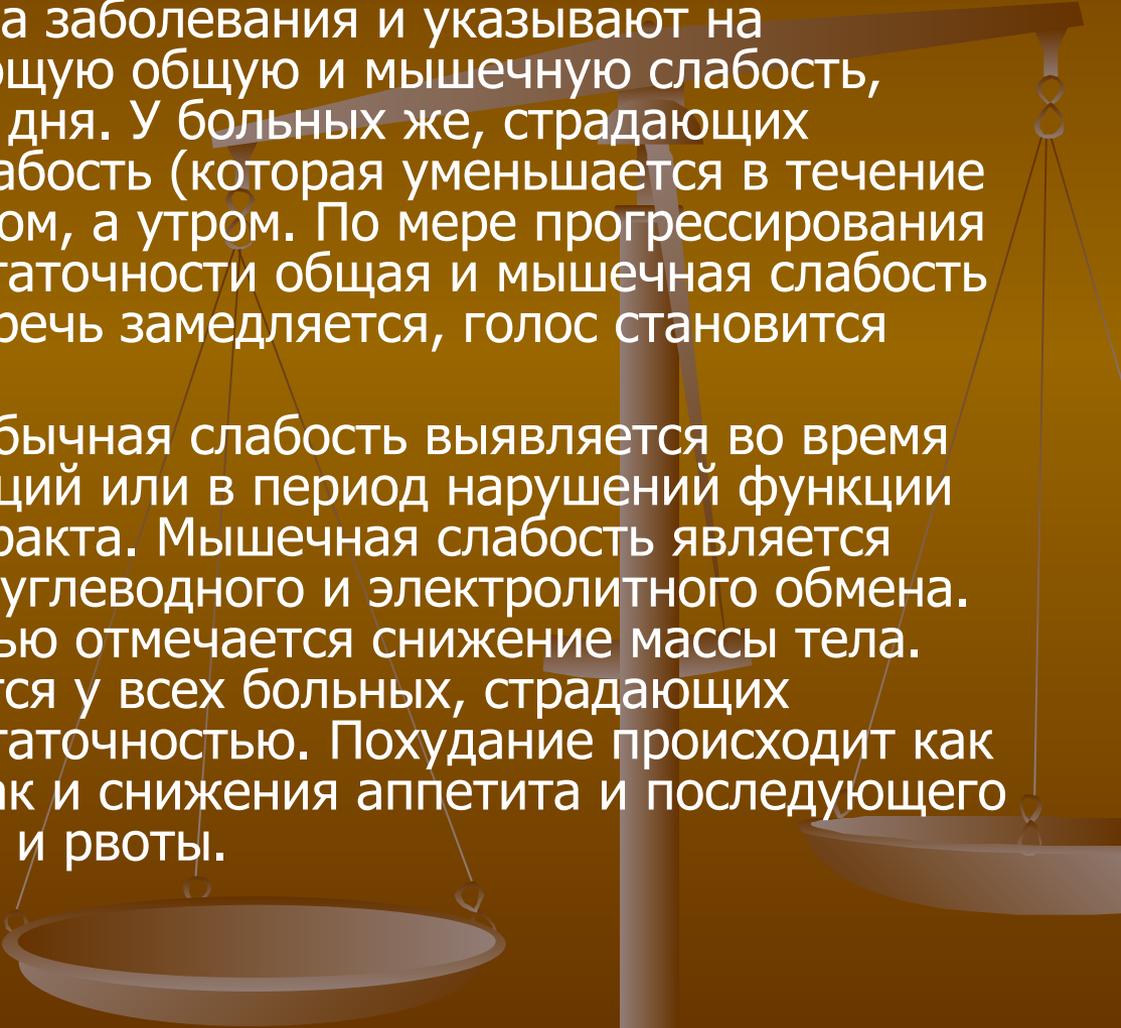
Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона)

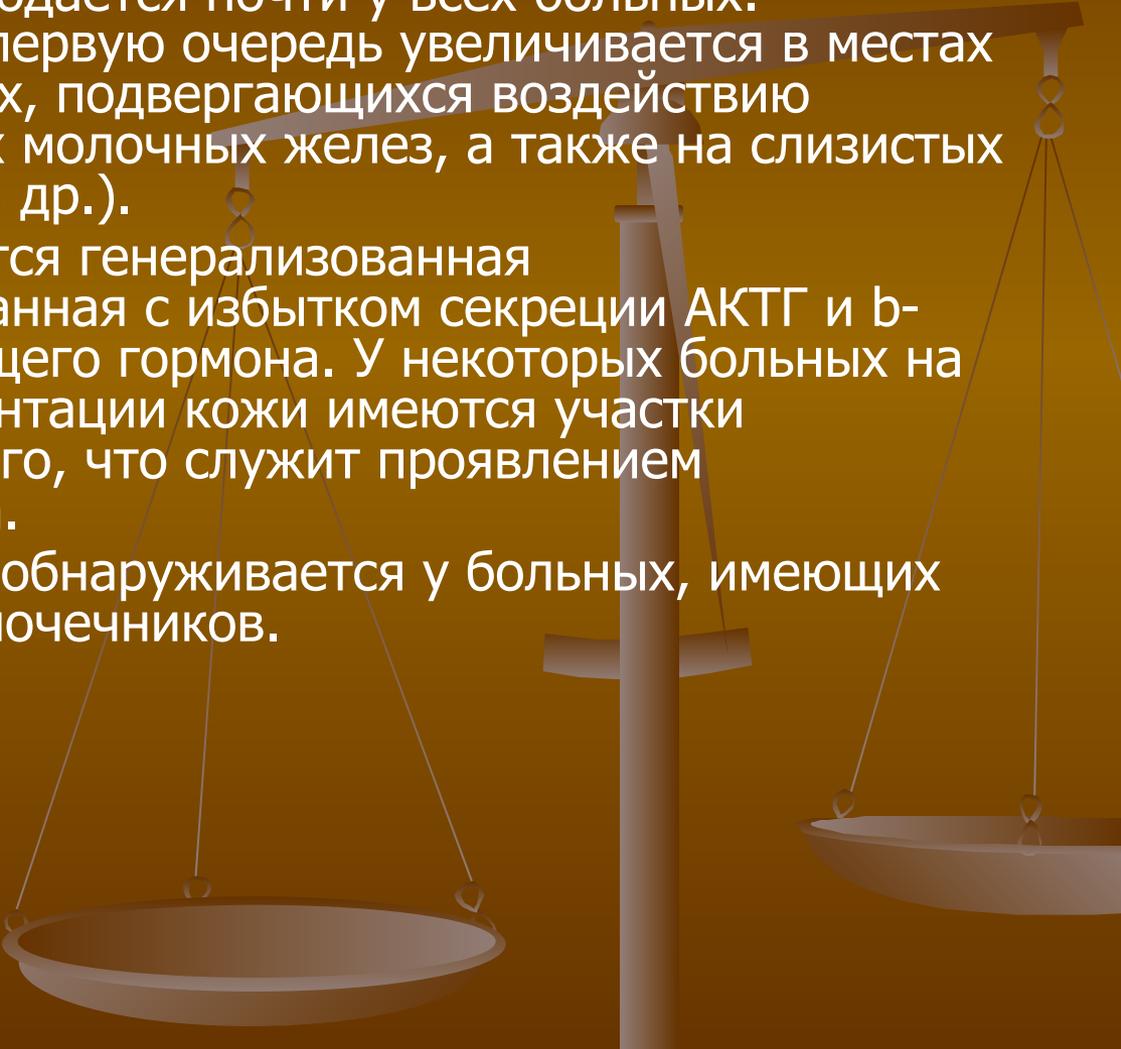
- В 1855 г. Аддисон описал первичную хроническую недостаточность надпочечников на основании результатов 11 вскрытий. Эта форма надпочечниковой недостаточности встречается у 1 на 4000-6000 госпитализированных больных. Например, смертность от этого заболевания среди взрослого населения Великобритании составляет 0,04%. Хроническая надпочечниковая недостаточность чаще встречается у мужчин; соотношение мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием, 2:1.
- Этиология и патогенез. Клинические проявления хронической недостаточности надпочечников возникают тогда, когда функциональная ткань коры надпочечников нарушена деструктивным процессом на 90%. Раньше основной причиной хронической недостаточности надпочечников была туберкулезная инфекция, на долю которой приходилось до 80% всех случаев заболевания. Другие патологические процессы (бластомикоз, амилоидоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, гемохроматоз и др.) при двустороннем поражении коры надпочечников являются причиной хронической их недостаточности в 10% случаев.

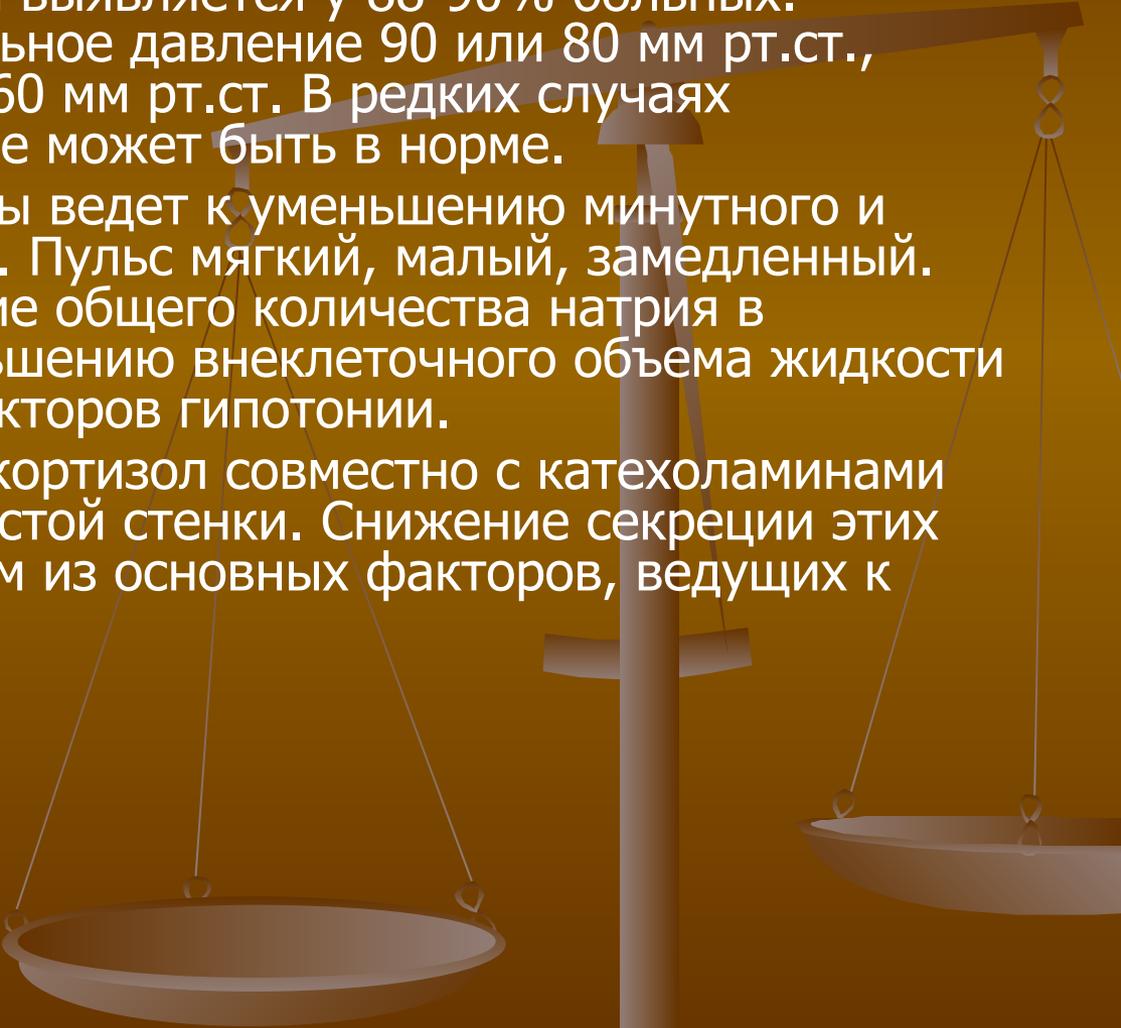
- 
- В настоящее время примерно в 50% случаев первичная хроническая недостаточность надпочечников возникает в результате так называемой первичной, или идиопатической, атрофии коры надпочечников, причем в последние годы происходит увеличение частоты такого поражения до 60-65% и соответствующее уменьшение частоты туберкулезного поражения коры надпочечников.
 - В надпочечниках выявляется интенсивная лимфоидная инфильтрация и увеличение фиброзной ткани при выраженной атрофии функциональных клеток их коры. В сыворотке крови таких больных обнаруживаются антитела к микросомальным и митохондриальным антигенам клеток коры надпочечников. Такое поражение называют аутоиммунным адrenalитом, причем он встречается в 21/2 раза чаще у женщин.
 - Аутоантитела к функциональной ткани надпочечников имеются у 50-55% больных, страдающих первичной атрофией коры надпочечников. Среди больных с антителами к клеткам коры надпочечников 88% женщин. Часто у одних и тех же больных наряду с наличием аутоантитела к клетке коры надпочечников выявляются антитела к островкам поджелудочной железы. При этом обнаруживаются цитоплазматические антитела к клеткам коры надпочечника и антитела к 21 α-гидроксилазе (P450c21). Н.Такака и соавт. (1997) описали новый высокочувствительный иммунопреципитирующий метод для определения антител к 21-гидроксилазе (P450c21), позволяющий диагностировать аутоиммунную деструкцию коры надпочечников на доклинической стадии болезни, когда еще отсутствует полная клиническая картина хронической недостаточности коры надпочечников.

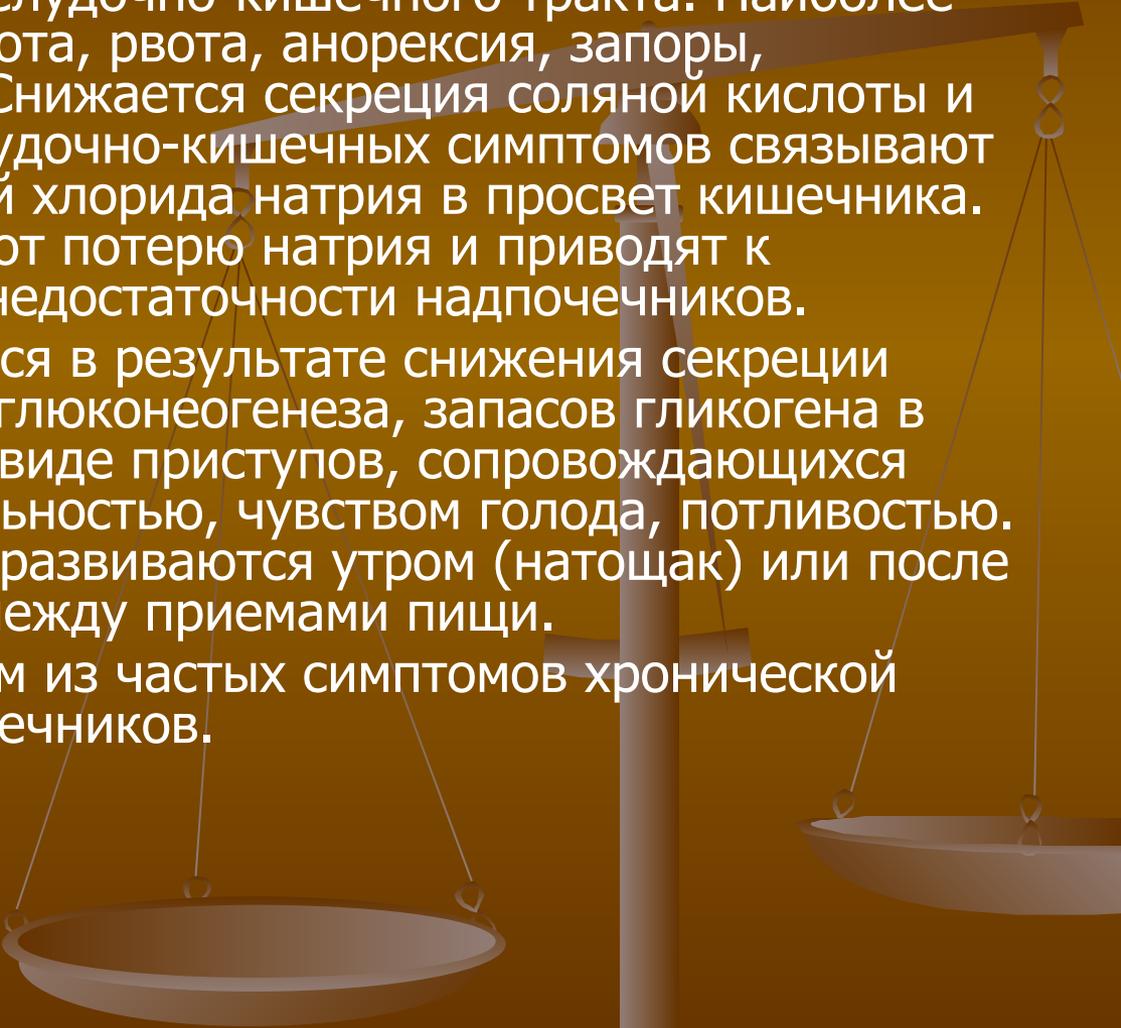
- 
- Аутоиммунное поражение коры надпочечников часто встречается как компонент аутоиммунного полигландулярного синдрома I и II типа. Аутоиммунный полигландулярный синдром I типа развивается в детском возрасте (около 10-12 лет) и включает гипопаратироз, недостаточность надпочечников и кандидомикоз. Часто указанная недостаточность перечисленных желез сочетается с гипогонадизмом, пернициозной анемией, алопецией, витилиго и хроническим активным гепатитом.
 - Аутоиммунный полигландулярный синдром II типа наблюдается у взрослых, обычно после 20-летнего возраста и характеризуется триадой: сахарный диабет, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и надпочечниковая недостаточность. При аутоиммунном полигландулярном синдроме II типа установлена ассоциация с генами системы HLA-DR3 и DR4, тогда как при аутоиммунном полигландулярном синдроме I типа такой ассоциации нет.

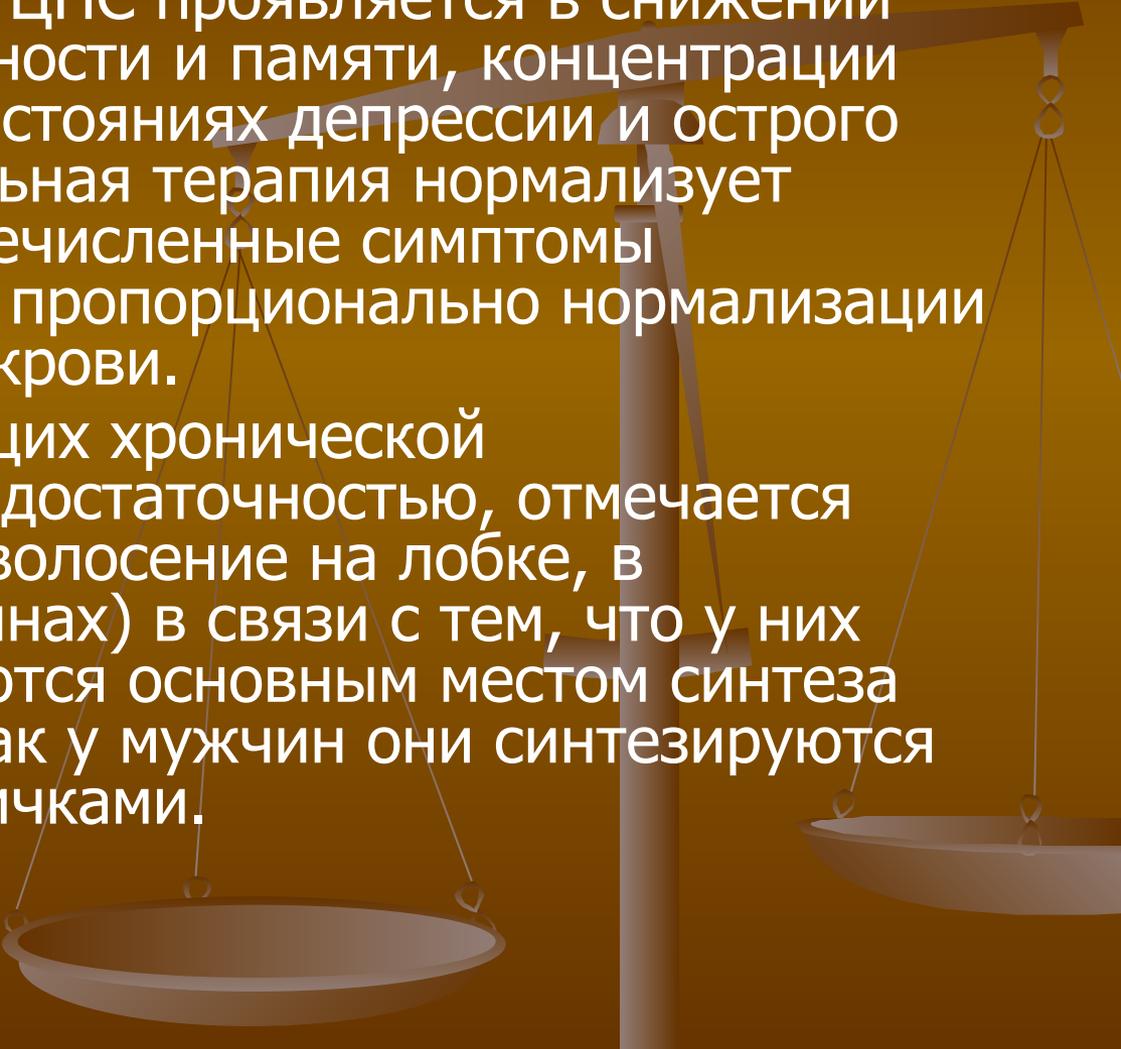
- 
- При туберкулезном поражении надпочечники могут быть увеличены, однако чаще сморщенные, фиброзно измененные. Лишь микроскопически в некоторых случаях удается выявить небольшие участки гиперплазии клеток коры надпочечников. В патологический процесс вовлекается мозговой слой надпочечника, который почти постоянно полностью разрешен.
 - Активный туберкулезный процесс в надпочечниках выявляется крайне редко. Как правило, туберкулезная инфекция распространяется в надпочечники гематогенно из очагов, локализованных в легких, костях, мочеполовых и других органах.

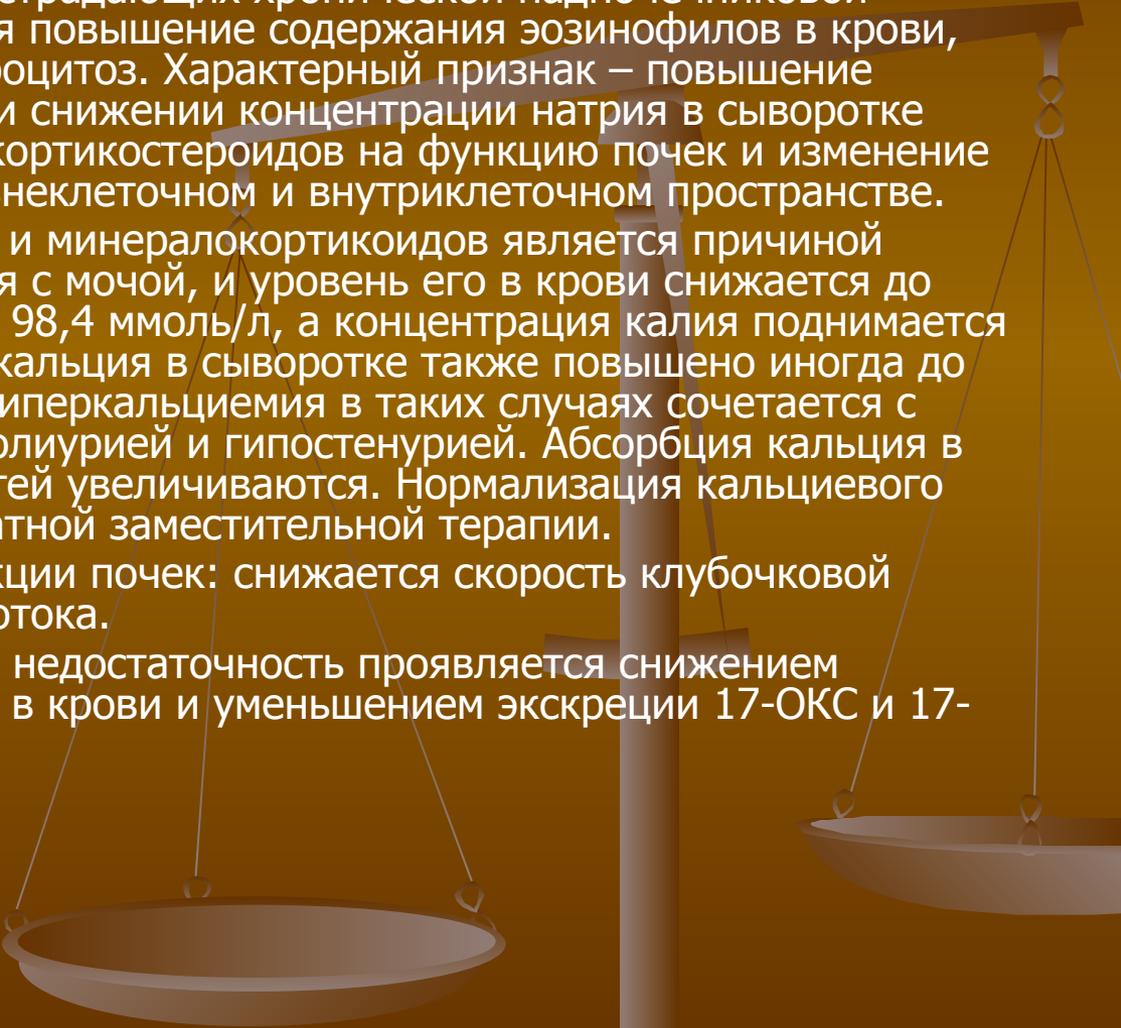
- 
- Клиническая картина. Больные, как правило, не могут определить время начала заболевания и указывают на постоянно прогрессирующую общую и мышечную слабость, усиливающуюся к концу дня. У больных же, страдающих неврастенией, общая слабость (которая уменьшается в течение дня) выражена не вечером, а утром. По мере прогрессирования надпочечниковой недостаточности общая и мышечная слабость переходит в адинамию, речь замедляется, голос становится тихий.
 - Сравнительно часто необычная слабость выявляется во время интеркуррентных инфекций или в период нарушений функции желудочно-кишечного тракта. Мышечная слабость является результатом нарушения углеводного и электролитного обмена. Наряду с общей слабостью отмечается снижение массы тела. Эти два симптома имеются у всех больных, страдающих надпочечниковой недостаточностью. Похудание происходит как за счет дегидратации, так и снижения аппетита и последующего присоединения тошноты и рвоты.

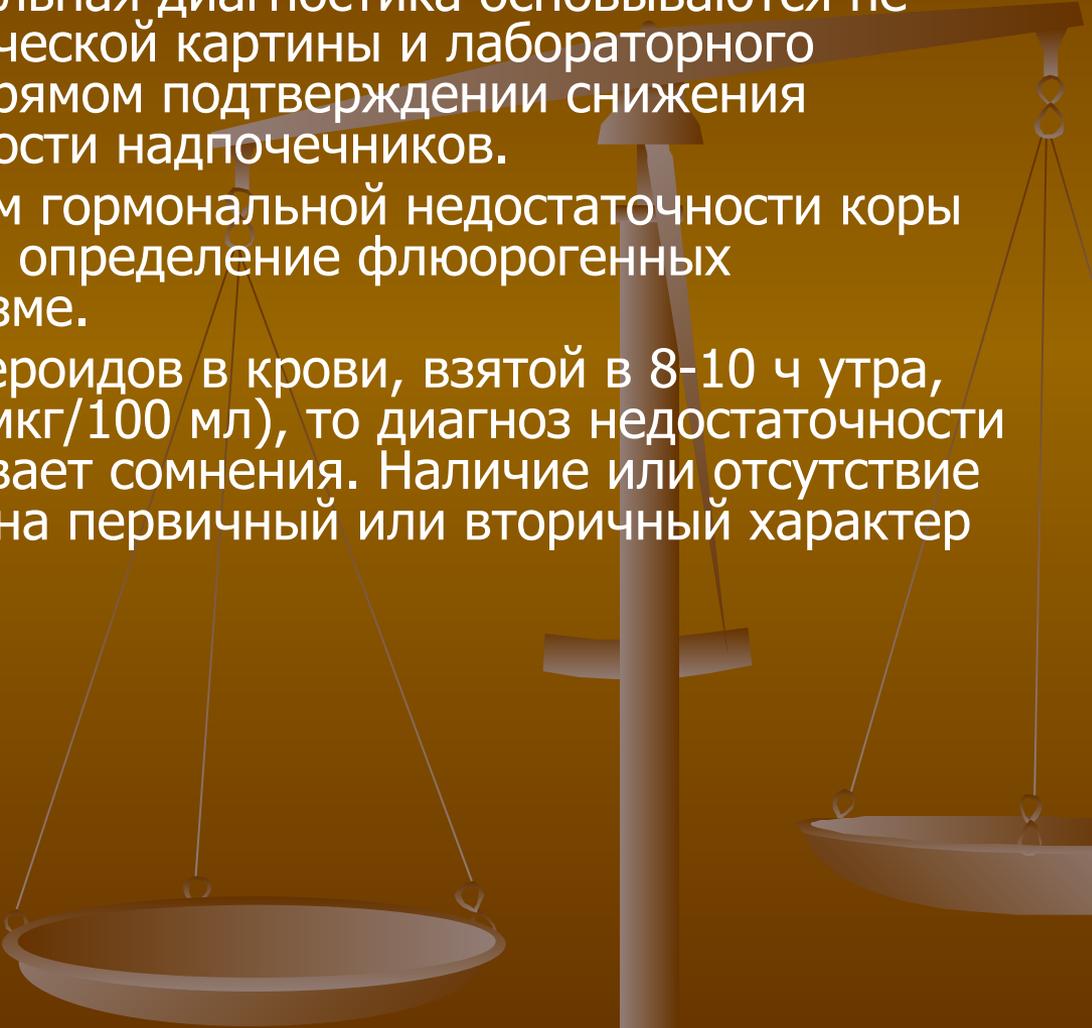
- 
- Гиперпигментация наблюдается почти у всех больных. Отложение меланина в первую очередь увеличивается в местах трения кожи, на участках, подвергающихся воздействию солнечных лучей, сосках молочных желез, а также на слизистых оболочках (губы, щеки и др.).
 - В дальнейшем развивается генерализованная гиперпигментация, связанная с избытком секреции АКТГ и β -меланоцитостимулирующего гормона. У некоторых больных на фоне общей гиперпигментации кожи имеются участки депигментации – витилиго, что служит проявлением аутоиммунного процесса.
 - Витилиго, как правило, обнаруживается у больных, имеющих антитела к клеткам надпочечников.

- 
- Артериальная гипотония выявляется у 88-90% больных. Систолическое артериальное давление 90 или 80 мм рт.ст., диастолическое – ниже 60 мм рт.ст. В редких случаях диастолическое давление может быть в норме.
 - Снижение объема плазмы ведет к уменьшению минутного и ударного объема сердца. Пульс мягкий, малый, замедленный. Дегидратация и снижение общего количества натрия в организме ведут к уменьшению внеклеточного объема жидкости и являются одним из факторов гипотонии.
 - Выше указывалось, что кортизол совместно с катехоламинами регулирует тонус сосудистой стенки. Снижение секреции этих гормонов является одним из основных факторов, ведущих к развитию гипотонии.

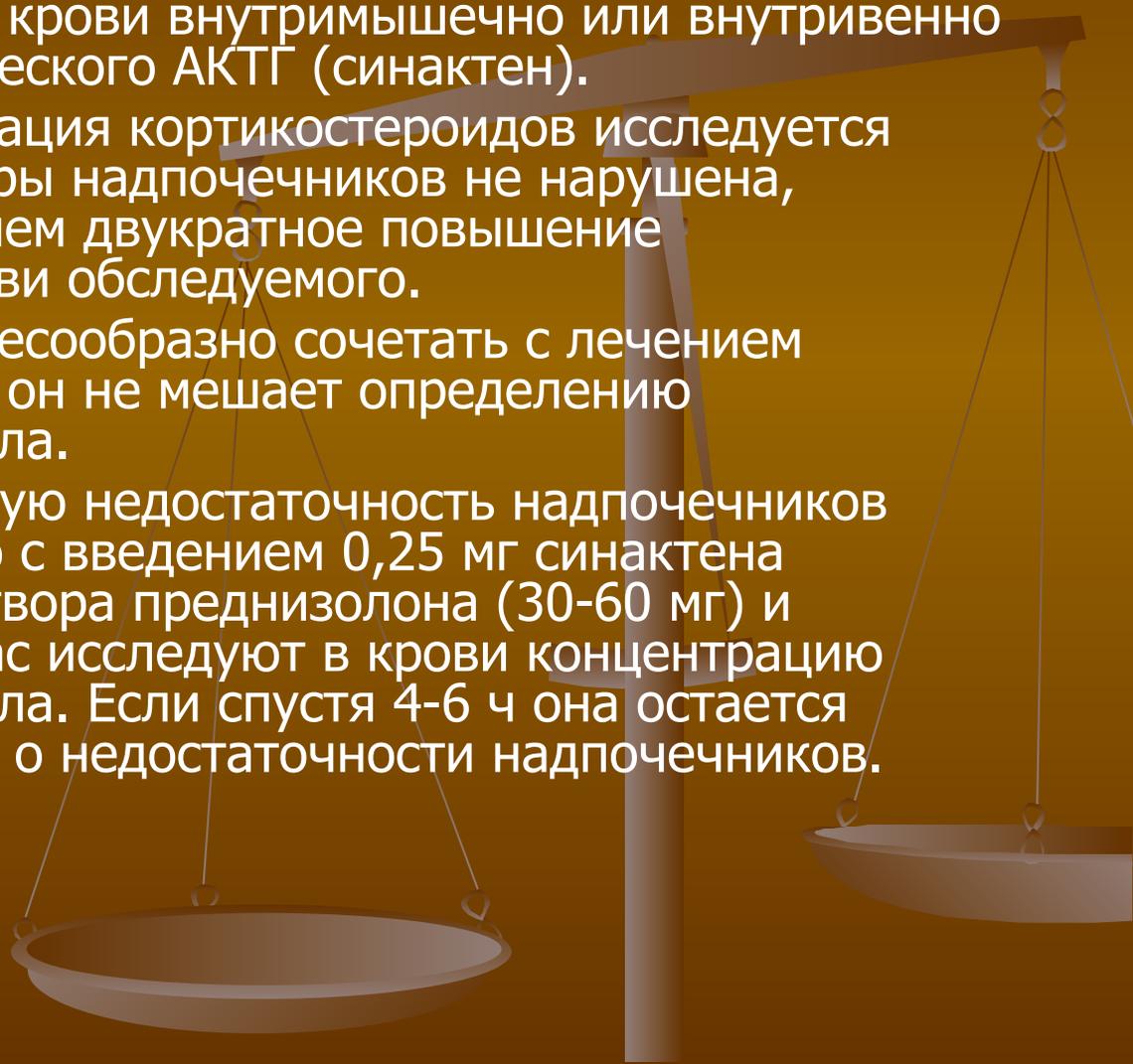
- 
- Нарушаются функции желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто встречаются тошнота, рвота, анорексия, запоры, сменяющиеся диареей. Снижается секреция соляной кислоты и пепсина. Патогенез желудочно-кишечных симптомов связывают с повышенной секрецией хлорида натрия в просвет кишечника. Рвота и диарея усиливают потерю натрия и приводят к развитию криза острой недостаточности надпочечников.
 - Гипогликемия развивается в результате снижения секреции кортизола, уменьшения глюконеогенеза, запасов гликогена в печени и проявляется в виде приступов, сопровождающихся слабостью, раздражительностью, чувством голода, потливостью. Такие приступы обычно развиваются утром (натощак) или после длительного перерыва между приемами пищи.
 - Никтурия является одним из частых симптомов хронической недостаточности надпочечников.

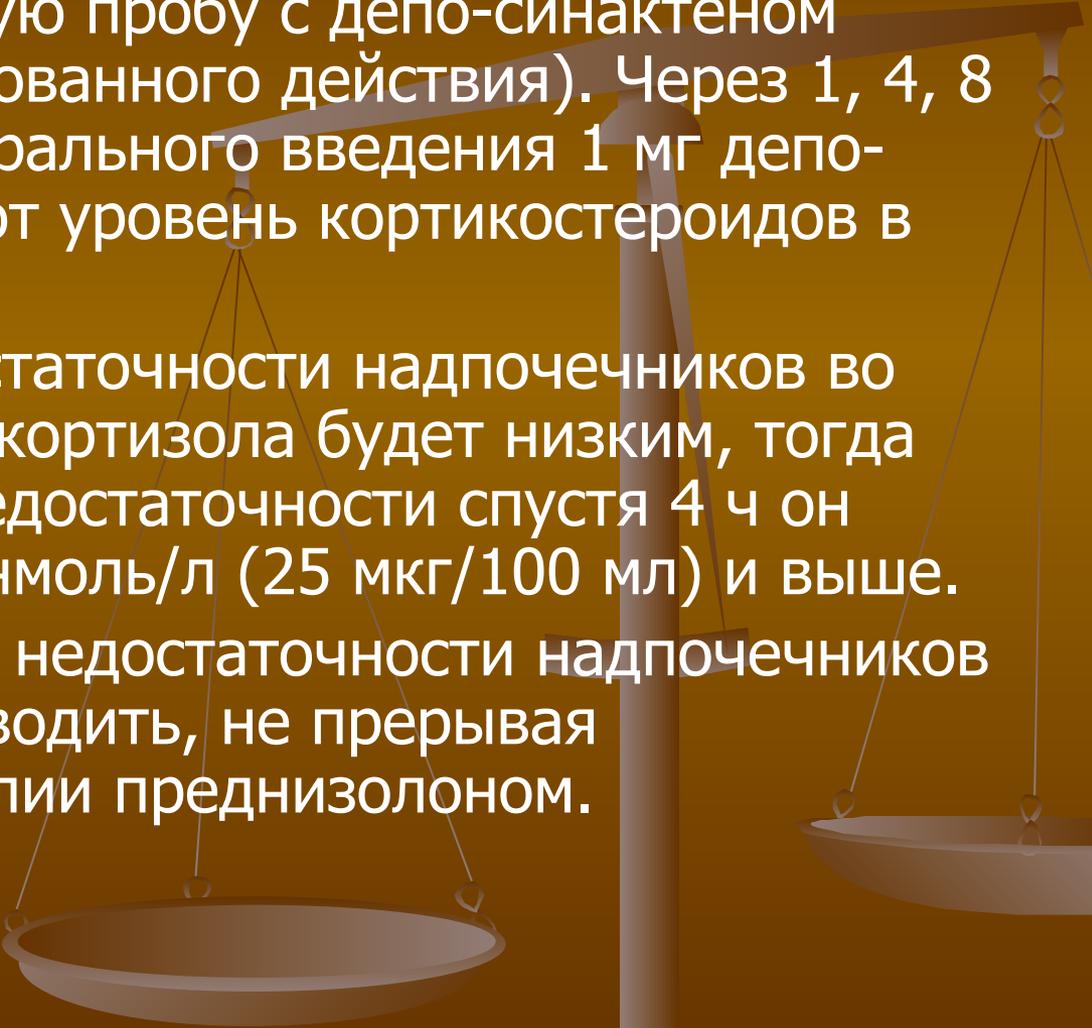
- 
- Изменение функции ЦНС проявляется в снижении умственной деятельности и памяти, концентрации внимания, иногда состояниях депрессии и острого психоза. Заместительная терапия нормализует функцию ЦНС и перечисленные симптомы уменьшаются прямо пропорционально нормализации уровня кортизола в крови.
 - У женщин, страдающих хронической надпочечниковой недостаточностью, отмечается выпадение волос (оволосение на лобке, в подмышечных впадинах) в связи с тем, что у них надпочечники являются основным местом синтеза андрогенов, тогда как у мужчин они синтезируются преимущественно яичками.

- 
- При обследовании у больных, страдающих хронической надпочечниковой недостаточностью, выявляются повышение содержания эозинофилов в крови, анемия и относительный лимфоцитоз. Характерный признак – повышение уровня калия и креатинина при снижении концентрации натрия в сыворотке крови, что отражает влияние кортикостероидов на функцию почек и изменение содержания электролитов во внеклеточном и внутриклеточном пространстве.
 - Недостаток глюкокортикоидов 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 поднимается выше 5 ммоль/л. Содержание кальция в сыворотке также повышено иногда до 4,24 ммоль/л (17 мг/100 мл). Гиперкальциемия в таких случаях 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.
 - Наблюдаются нарушения функции почек: снижается скорость клубочковой фильтрации и почечного кровотока.
 - Хроническая надпочечниковая недостаточность проявляется снижением содержания кортикостероидов в крови и уменьшением экскреции 17-ОКС и 17-КС с мочой.

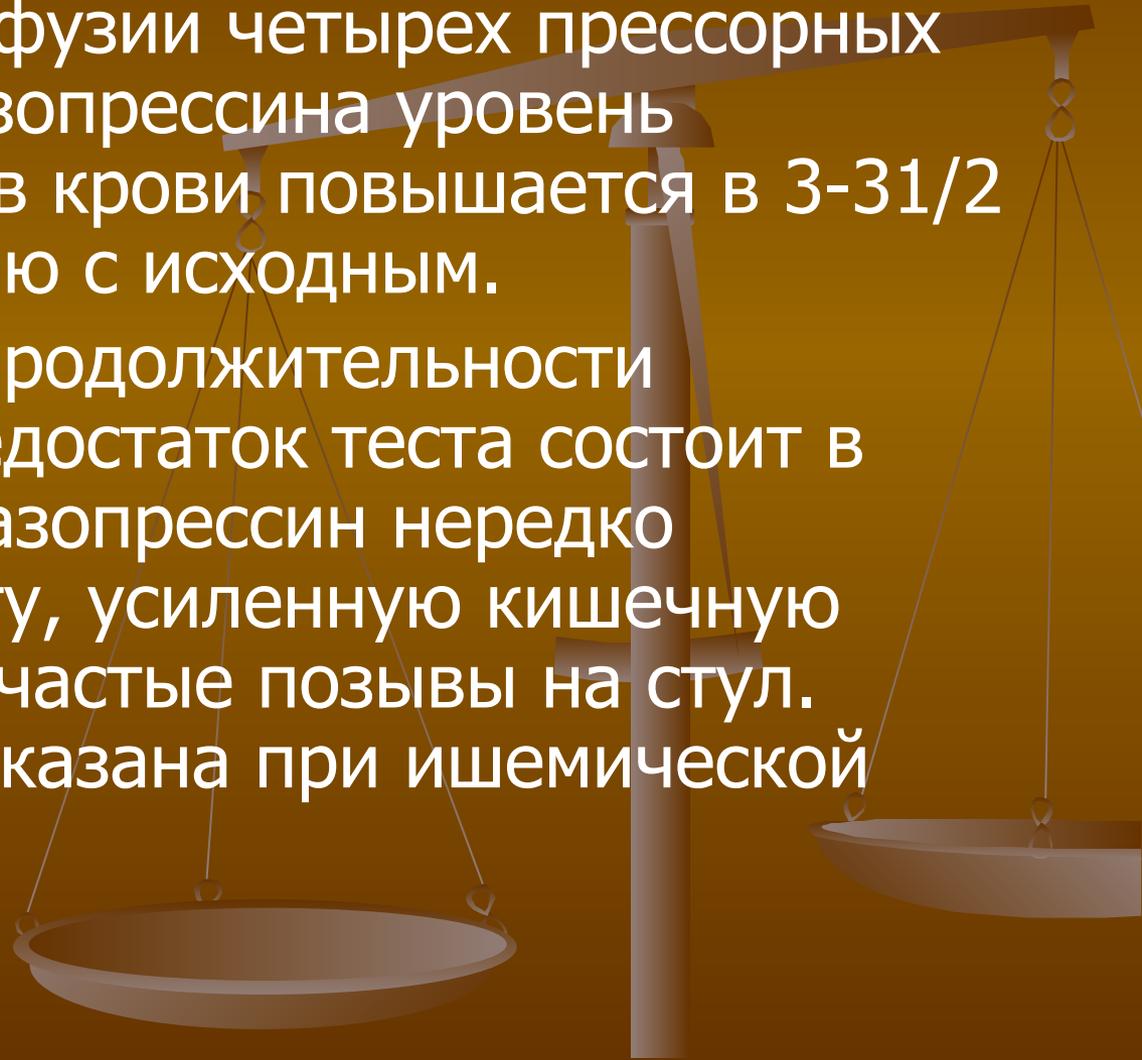
- 
- Диагноз и дифференциальная диагностика основываются не только на данных клинической картины и лабораторного исследования, но и на прямом подтверждении снижения функциональной активности надпочечников.
 - Прямым подтверждением гормональной недостаточности коры надпочечников является определение флюорогенных кортикостероидов в плазме.
 - Если уровень кортикостероидов в крови, взятой в 8-10 ч утра, меньше 170 нмоль/л (6 мкг/100 мл), то диагноз недостаточности надпочечников не вызывает сомнения. Наличие или отсутствие пигментации указывает на первичный или вторичный характер заболевания.

- Одной из самых простых и надежных фармакодинамических проб, которую можно рекомендовать для быстрой диагностики надпочечниковой недостаточности, является проба с АКТГ.
- После определения уровня флюорогенных кортикостероидов или кортизола в плазме крови внутримышечно или внутривенно вводят 0,25 мг синтетического АКТГ (синактен).
- Спустя 30 мин концентрация кортикостероидов исследуется вновь. Если функция коры надпочечников не нарушена, наблюдается не менее чем двукратное повышение кортикостероидов в крови обследуемого.
- Пробу с синактеном целесообразно сочетать с лечением преднизолоном, так как он не мешает определению флюорогенного кортизола.
- При подозрении на острую недостаточность надпочечников больному одновременно с введением 0,25 мг синактена начинают инфузию раствора преднизолона (30-60 мг) и периодически 1 раз в час исследуют в крови концентрацию флюорогенного кортизола. Если спустя 4-6 ч она остается низкой, можно говорить о недостаточности надпочечников.

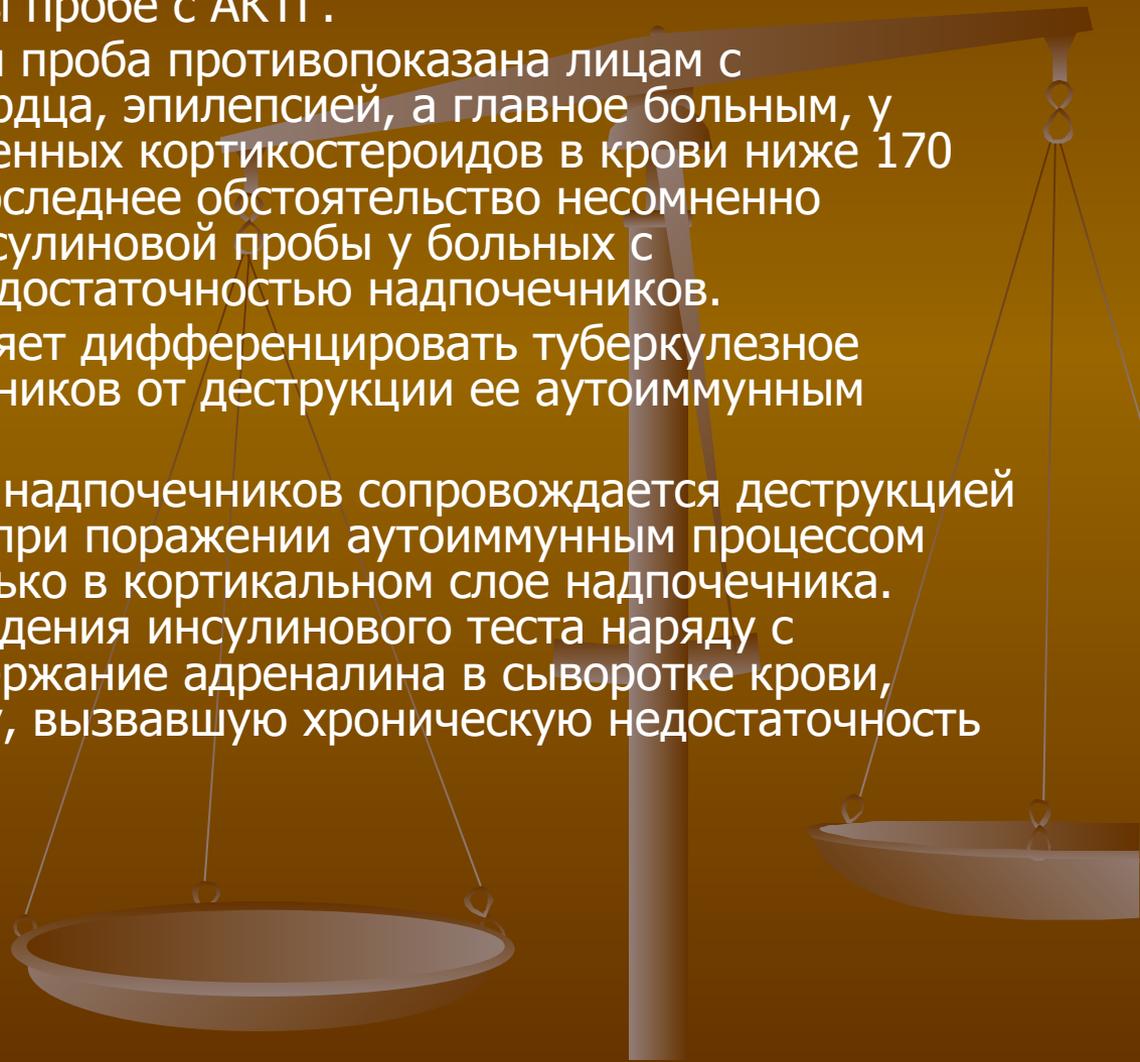


- 
- В дифференциальной диагностике первичной и вторичной недостаточности надпочечников используют 24-часовую пробу с депо-синакеном (препарат пролонгированного действия). Через 1, 4, 8 и 24 ч после парентерального введения 1 мг депо-синактена определяют уровень кортикостероидов в плазме крови.
 - При первичной недостаточности надпочечников во всех пробах уровень кортизола будет низким, тогда как при вторичной недостаточности спустя 4 ч он поднимается до 700 нмоль/л (25 мкг/100 мл) и выше.
 - Во избежание острой недостаточности надпочечников эту пробу нужно проводить, не прерывая заместительной терапии преднизолоном.

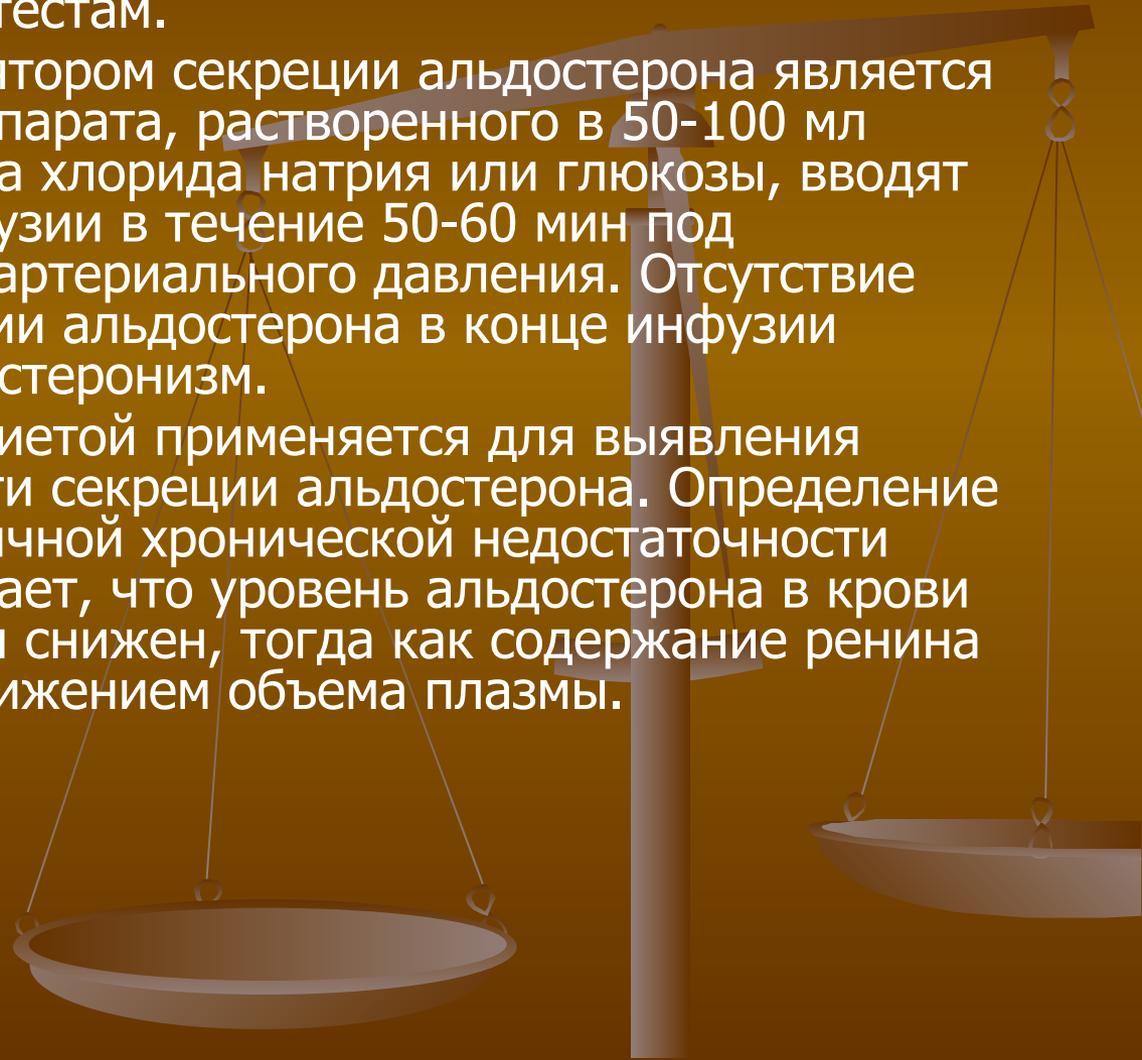
- Проба с лизин-вазопрессином выполняется в течение 2 ч. В норме в конце 2-часовой внутривенной инфузии четырех прессорных единиц лизин-вазопрессина уровень кортикостероидов крови повышается в 3-31/2 раза по сравнению с исходным.
- Кроме большей продолжительности исследования, недостаток теста состоит в том, что лизин-вазопрессин нередко вызывает тошноту, усиленную кишечную перистальтику и частые позывы на стул. Проба противопоказана при ишемической болезни сердца.



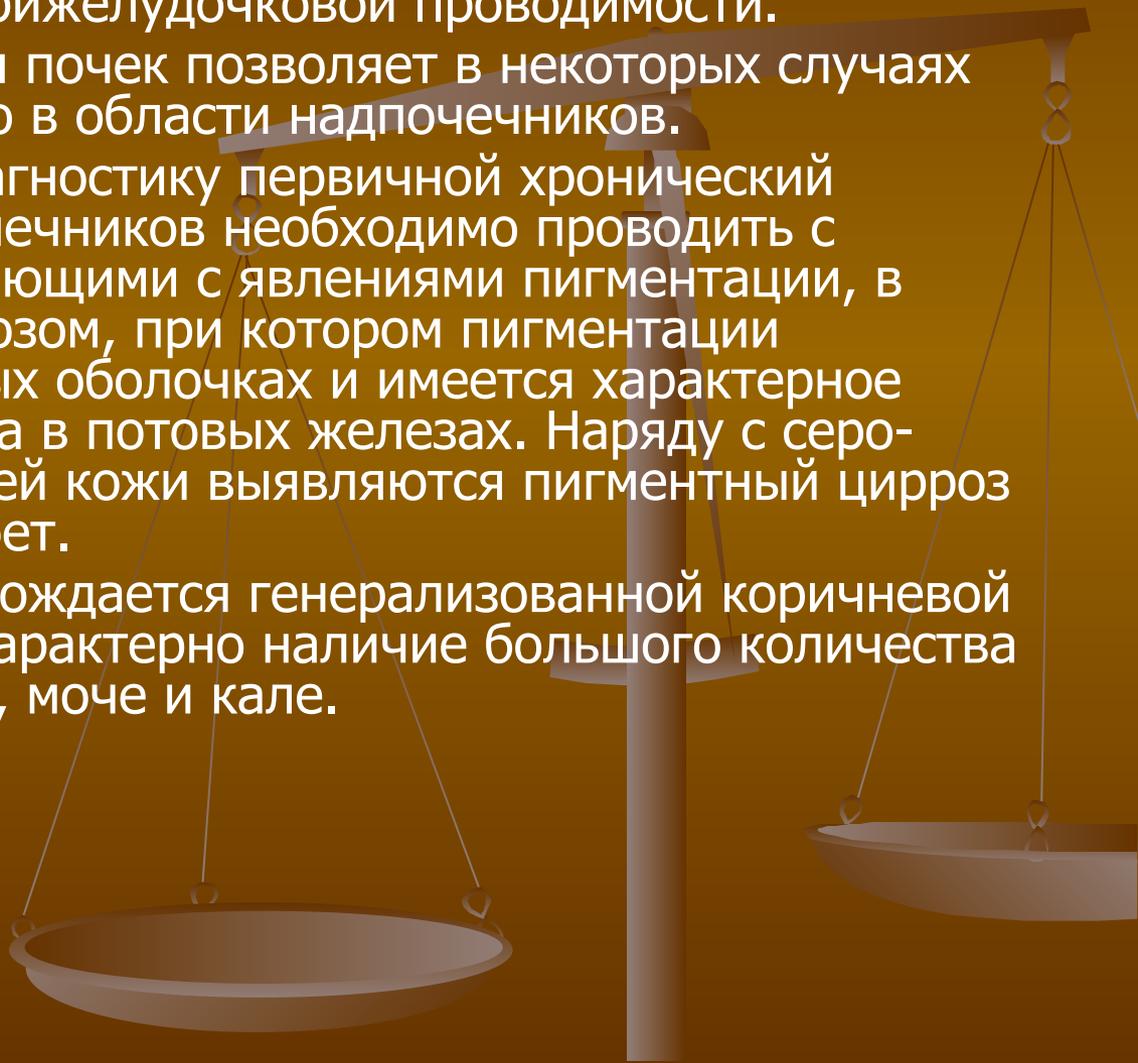
- Одним из самых распространенных доступных и надежных стимуляторов адренкортикотропной функции гипофиза и коры надпочечников является инсулин. Инсулинотолерантный тест проводится путем внутривенного введения простого инсулина в дозе 0,1 ЕД на 1 кг массы тела. Методика выполнения теста и его интерпретация аналогичны пробе с АКТГ.
- К сожалению, инсулиновая проба противопоказана лицам с ишемической болезнью сердца, эпилепсией, а главное больным, у которых уровень флюорогенных кортикостероидов в крови ниже 170 нмоль/л (6 мкг/100 мл). Последнее обстоятельство несомненно исключает применение инсулиновой пробы у больных с предполагаемой острой недостаточностью надпочечников.
- Проба с инсулином позволяет дифференцировать туберкулезное поражение коры надпочечников от деструкции ее аутоиммунным процессом.
- Туберкулезное поражение надпочечников сопровождается деструкцией мозгового слоя, тогда как при поражении аутоиммунным процессом изменения происходят только в кортикальном слое надпочечника. Определяя в период проведения инсулинового теста наряду с глюкокортикоидами и содержание адреналина в сыворотке крови, можно установить причину, вызвавшую хроническую недостаточность надпочечников.



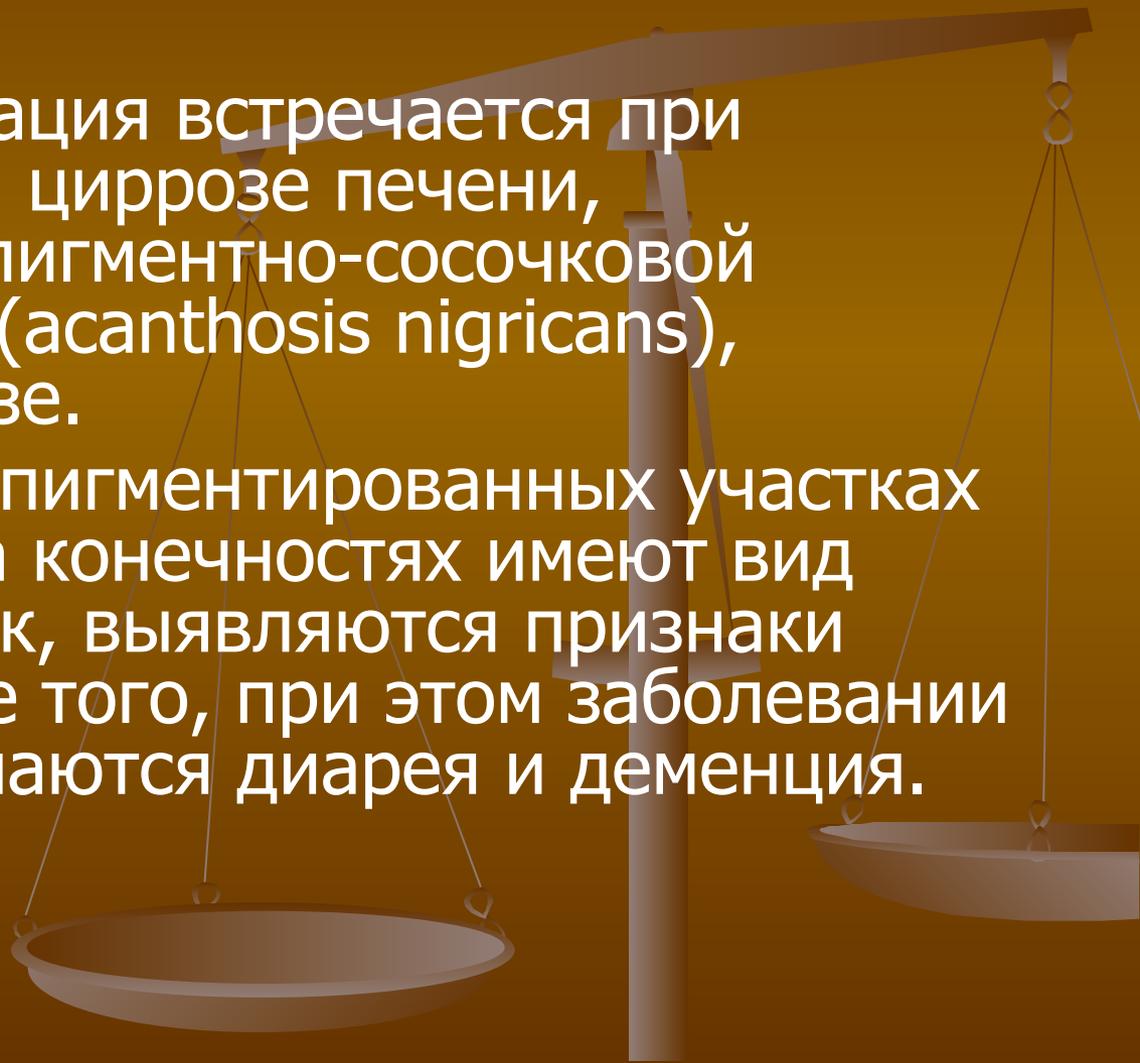
- Для диагностики гипоальдостеронизма проводится определение концентрации альдостерона в плазме крови или его экскреции с мочой. И здесь предпочтение следует отдавать не одномоментному исследованию уровня альдостерона, а фармакодинамическим тестам.
- Специфическим стимулятором секреции альдостерона является ангиотензин; 0,5 мг препарата, растворенного в 50-100 мл изотонического раствора хлорида натрия или глюкозы, вводят внутривенно путем инфузии в течение 50-60 мин под постоянным контролем артериального давления. Отсутствие повышения концентрации альдостерона в конце инфузии указывает на гипоальдостеронизм.
- Проба с низкосолевой диетой применяется для выявления скрытой недостаточности секреции альдостерона. Определение альдостерона при первичной хронической недостаточности надпочечников показывает, что уровень альдостерона в крови может быть в норме или снижен, тогда как содержание ренина повышено в связи со снижением объема плазмы.



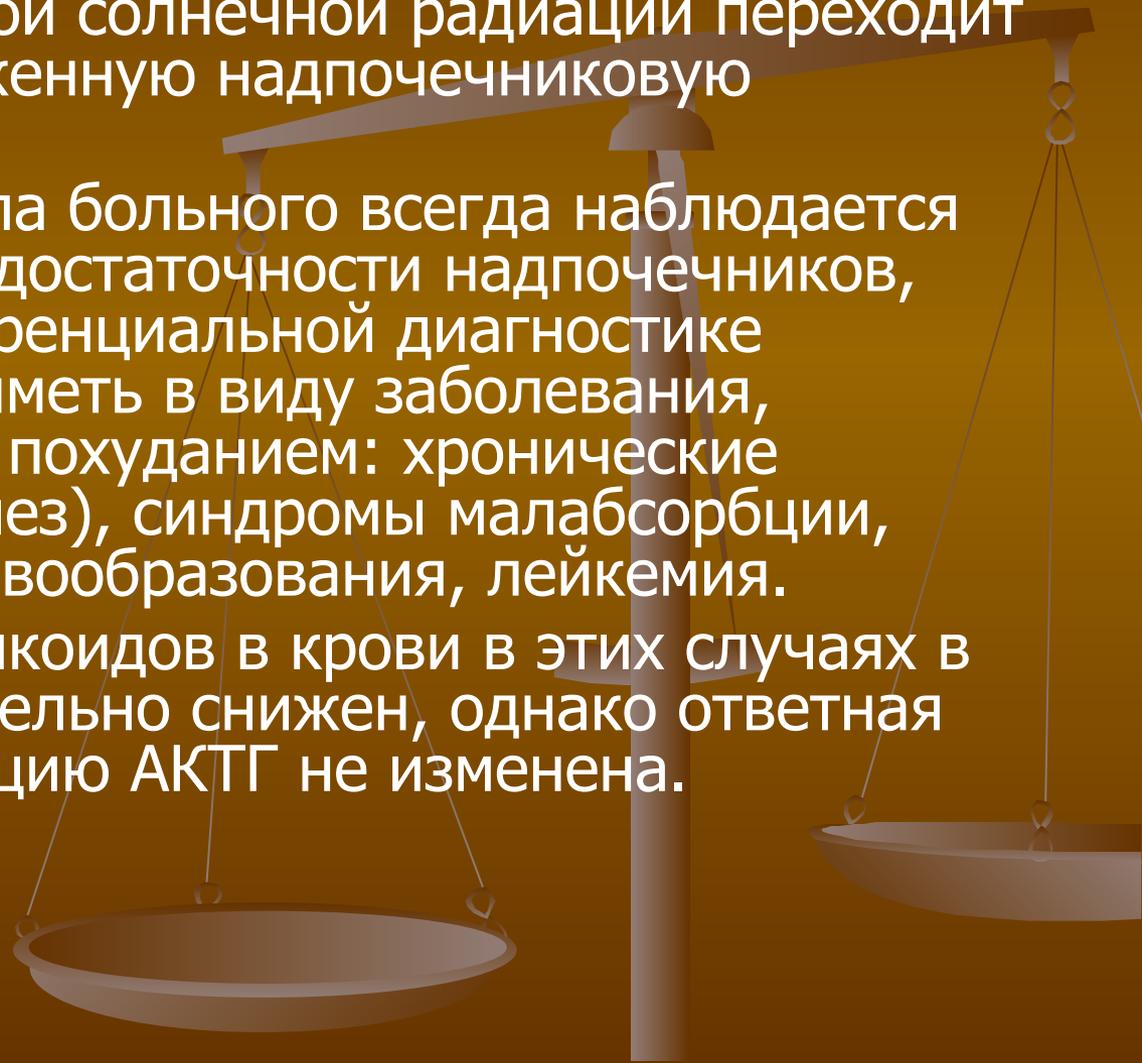
- Метаболические нарушения и расстройство электролитного обмена приводят к изменению ЭКГ. Обычно обнаруживается увеличенный и заостренный зубец Т, который в отдельных отведениях может даже превосходить по высоте наибольший зубец комплекса QRS. Возможно замедление предсердно-желудочковой или внутрижелудочковой проводимости.
- Рентгенография области почек позволяет в некоторых случаях выявить кальцификацию в области надпочечников.
- Дифференциальную диагностику первичной хронической недостаточности надпочечников необходимо проводить с заболеваниями, протекающими с явлениями пигментации, в частности с гемохроматозом, при котором пигментации отсутствуют на слизистых оболочках и имеется характерное отложение гемосидерина в потовых железах. Наряду с серо-коричневой пигментацией кожи выявляются пигментный цирроз печени и сахарный диабет.
- Порфирия также сопровождается генерализованной коричневой пигментацией, однако характерно наличие большого количества уропорфирина в плазме, моче и кале.



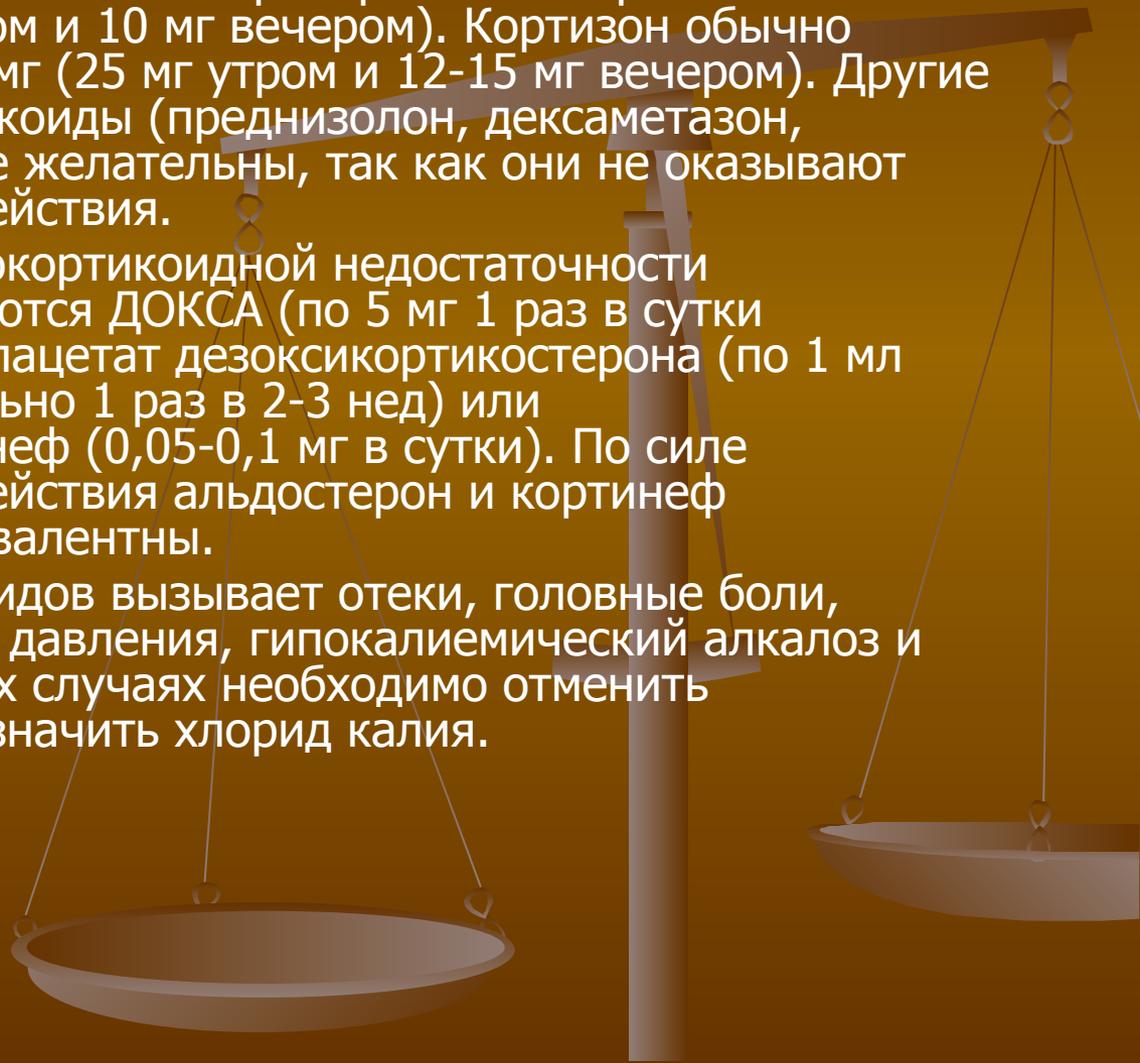
- Отравления солями тяжелых металлов (мышьяк, цинк, свинец, ртуть и пр.) могут сопровождаться пигментацией кожи и края десен, но пигментация слизистых оболочек отсутствует.
- Местная пигментация встречается при язвенном колите, циррозе печени, меланосаркоме, пигментно-сосочковой дистрофии кожи (*acanthosis nigricans*), нейрофиброматозе.
- При пеллагре на пигментированных участках кожи, которые на конечностях имеют вид носков и перчаток, выявляются признаки дерматита. Кроме того, при этом заболевании постоянно встречаются диарея и деменция.

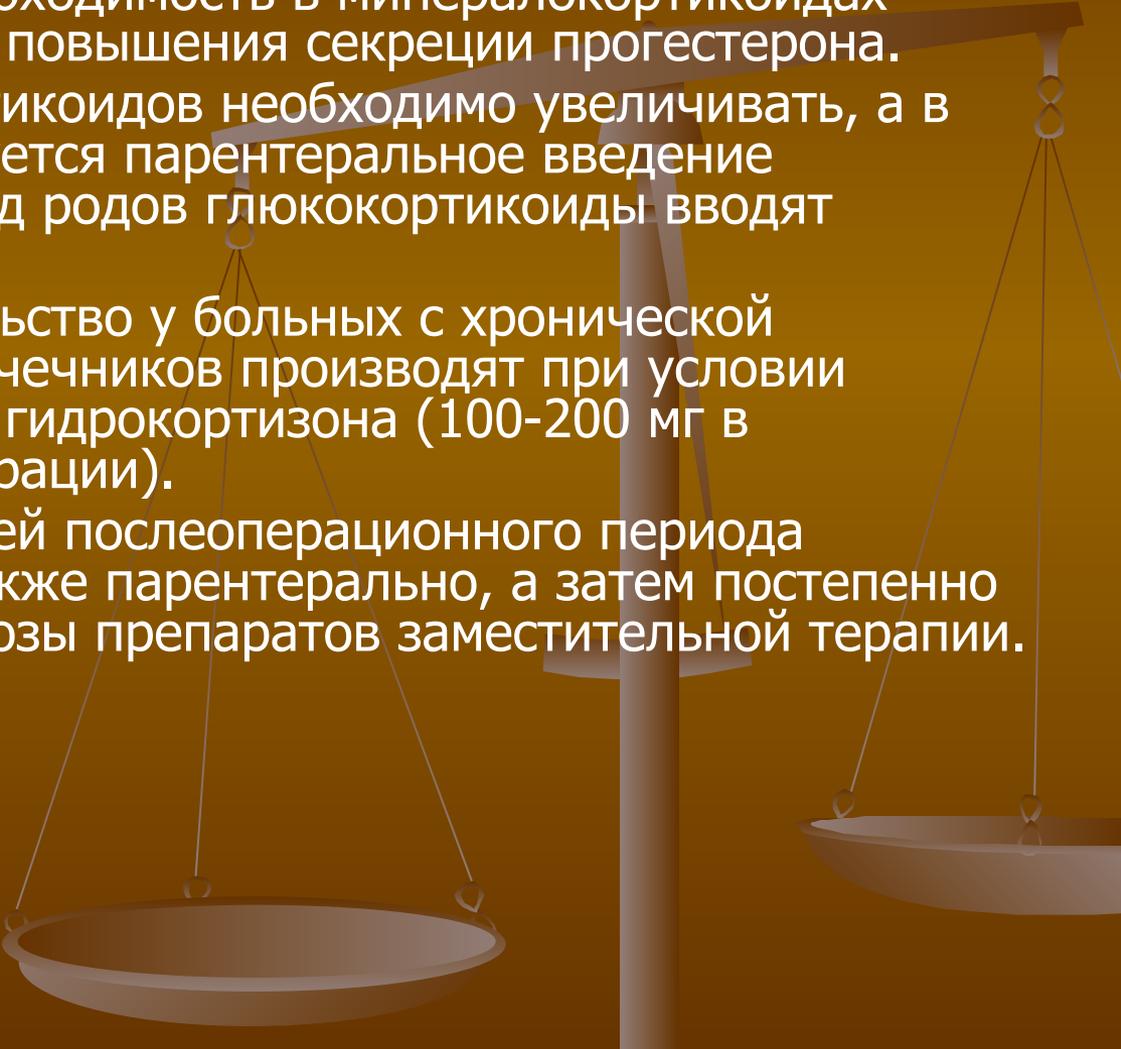


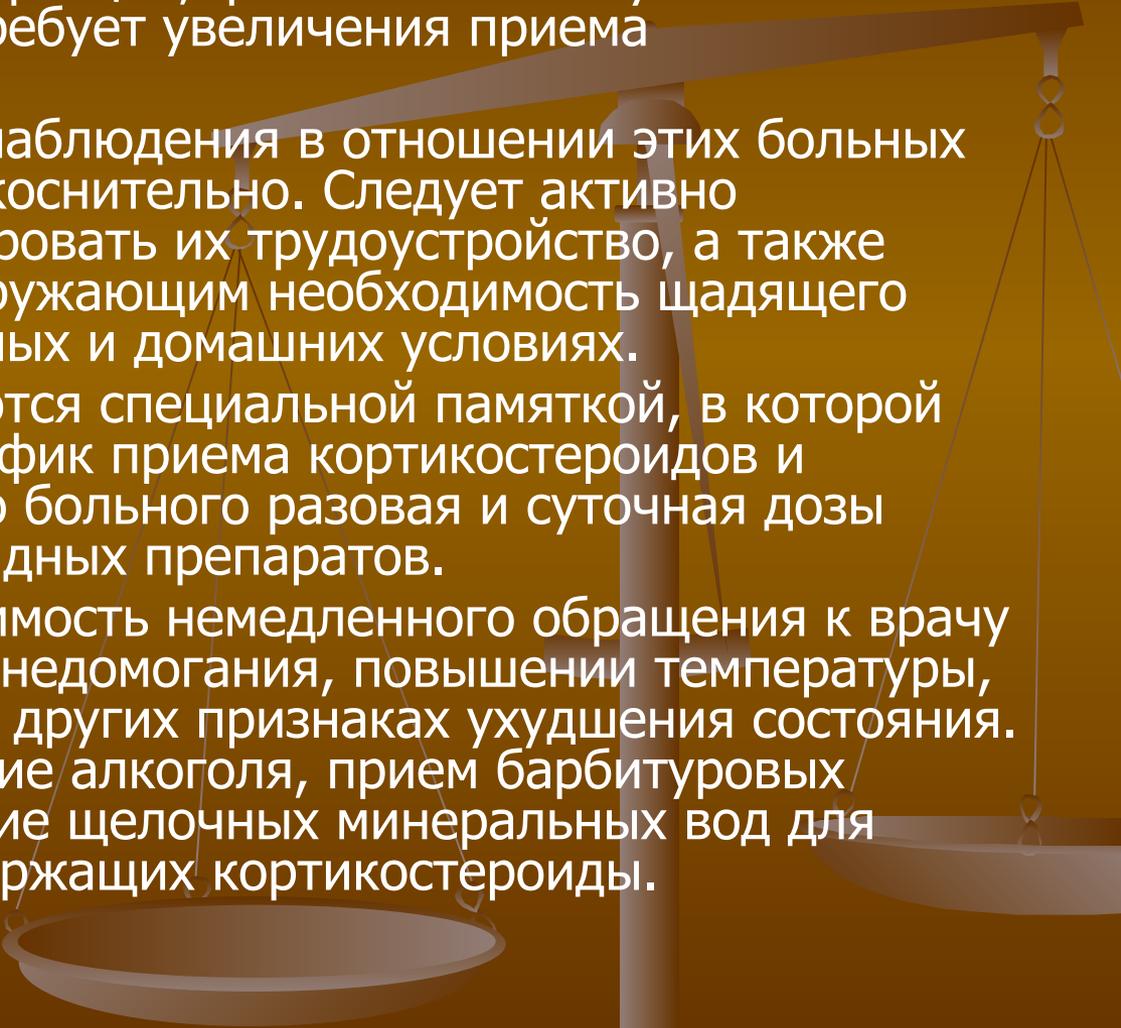
- Следует учитывать расовую принадлежность больного, а также возможность наличия солнечного загара. Сравнительно часто скрыто протекающая хроническая недостаточность надпочечников под влиянием избыточной солнечной радиации переходит в клинически выраженную надпочечниковую недостаточность.
- Снижение массы тела больного всегда наблюдается при хронической недостаточности надпочечников, поэтому при дифференциальной диагностике необходимо также иметь в виду заболевания, сопровождающиеся похуданием: хронические инфекции (туберкулез), синдромы малабсорбции, злокачественные новообразования, лейкемия.
- Уровень глюкокортикоидов в крови в этих случаях в норме или незначительно снижен, однако ответная реакция на стимуляцию АКТГ не изменена.



- Лечение. Больные с первичной хронической недостаточностью надпочечников нуждаются в постоянном приеме кортикостероидов.
- У большинства больных для полной компенсации достаточно введения только глюкокортикоидов; 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, дексаметазон, 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% раствора парентерально 1 раз в 2-3 нед) или фторгидрокортизон/кортинеф (0,05-0,1 мг в сутки). По силе минералокортикоидного действия альдостерон и кортинеф (фторгидрокортизон) эквивалентны.
- Избыток минералокортикоидов вызывает отеки, головные боли, повышение артериального давления, гипокалиемический алкалоз и мышечную слабость. В этих случаях необходимо отменить минералокортикоиды и назначить хлорид калия.

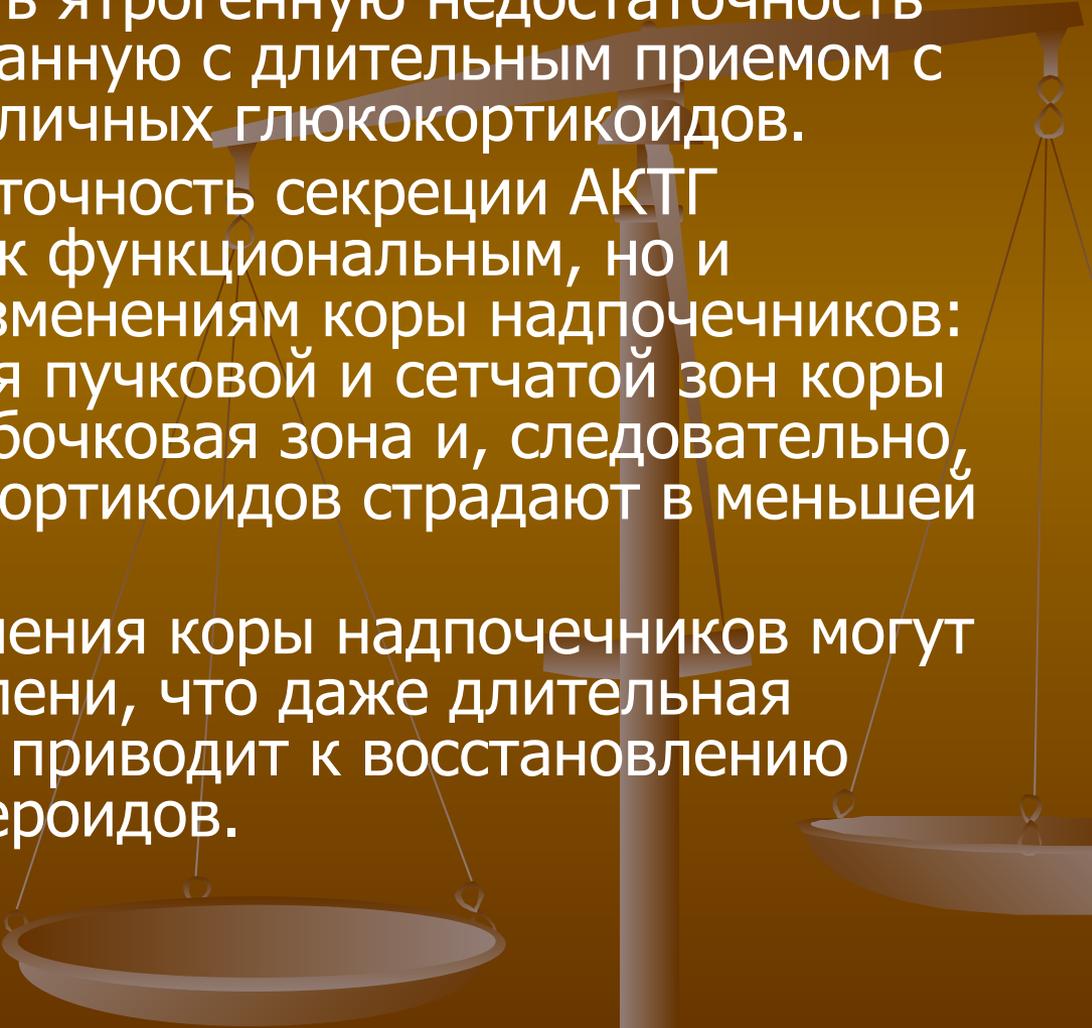


- 
- Кроме того, больным рекомендуется прием повышенного количества поваренной соли и аскорбиновой кислоты. У женщин, страдающих хронической недостаточностью надпочечников, возможны беременность и нормальные роды. Как правило, во время беременности необходимость в минералокортикоидах уменьшается вследствие повышения секреции прогестерона.
 - Однако прием глюкокортикоидов необходимо увеличивать, а в некоторых случаях требуется парентеральное введение гидрокортизона. В период родов глюкокортикоиды вводят внутривенно.
 - Хирургическое вмешательство у больных с хронической недостаточностью надпочечников производят при условии внутривенного введения гидрокортизона (100-200 мг в зависимости от вида операции).
 - В течение первых 3-4 дней послеоперационного периода гидрокортизон вводят также парентерально, а затем постепенно переходят на обычные дозы препаратов заместительной терапии.

- 
- Прогноз при ранней диагностике и адекватной заместительной терапии, как правило, благоприятный. Больные не могут заниматься тяжелым физическим трудом. Лица, страдающие недостаточностью надпочечников, должны знать, что любое стрессовое состояние (инфекция, физическое или умственное перенапряжение и др.) требует увеличения приема глюкокортикоидов.
 - Принцип диспансерного наблюдения в отношении этих больных должен соблюдаться неукоснительно. Следует активно осуществлять и контролировать их трудоустройство, а также постоянно разъяснять окружающим необходимость щадящего режима в производственных и домашних условиях.
 - Все эти больные снабжаются специальной памяткой, в которой указан рациональный график приема кортикостероидов и оптимальные для данного больного разовая и суточная дозы различных кортикостероидных препаратов.
 - Подчеркивается необходимость немедленного обращения к врачу при появлении слабости, недомогания, повышении температуры, болях в животе, диарее и других признаках ухудшения состояния. Запрещаются употребление алкоголя, прием барбитуровых снотворных, использование щелочных минеральных вод для запивания таблеток, содержащих кортикостероиды.

Вторичная недостаточность коры надпочечников

- Вторичная недостаточность коры надпочечников развивается в результате первичного поражения гипоталамуса или гипофиза и недостаточности секреции АКТГ, что приводит к двусторонней атрофии коры надпочечников. Кроме того, вторичная недостаточность коры надпочечников может быть следствием длительного приема экзогенных кортикостероидов или ликвидации длительно протекающего эндогенного гиперкортицизма.
- **Этиология и патогенез.** Снижение секреции АКТГ возможно при поражении гипоталамо-гипофизарной области опухолевым или другим процессом (базальный менингит, гистиоцитоз и др.), а также при врожденной или приобретенной сосудистой патологии. Как правило, недостаточность секреции АКТГ сопровождается нарушением секреции и других тропных гормонов гипофиза: гонадотропного, соматотропного и тиротропного. Очень редко встречается изолированная недостаточность секреции АКТГ (см. "Гипопитуитаризм").

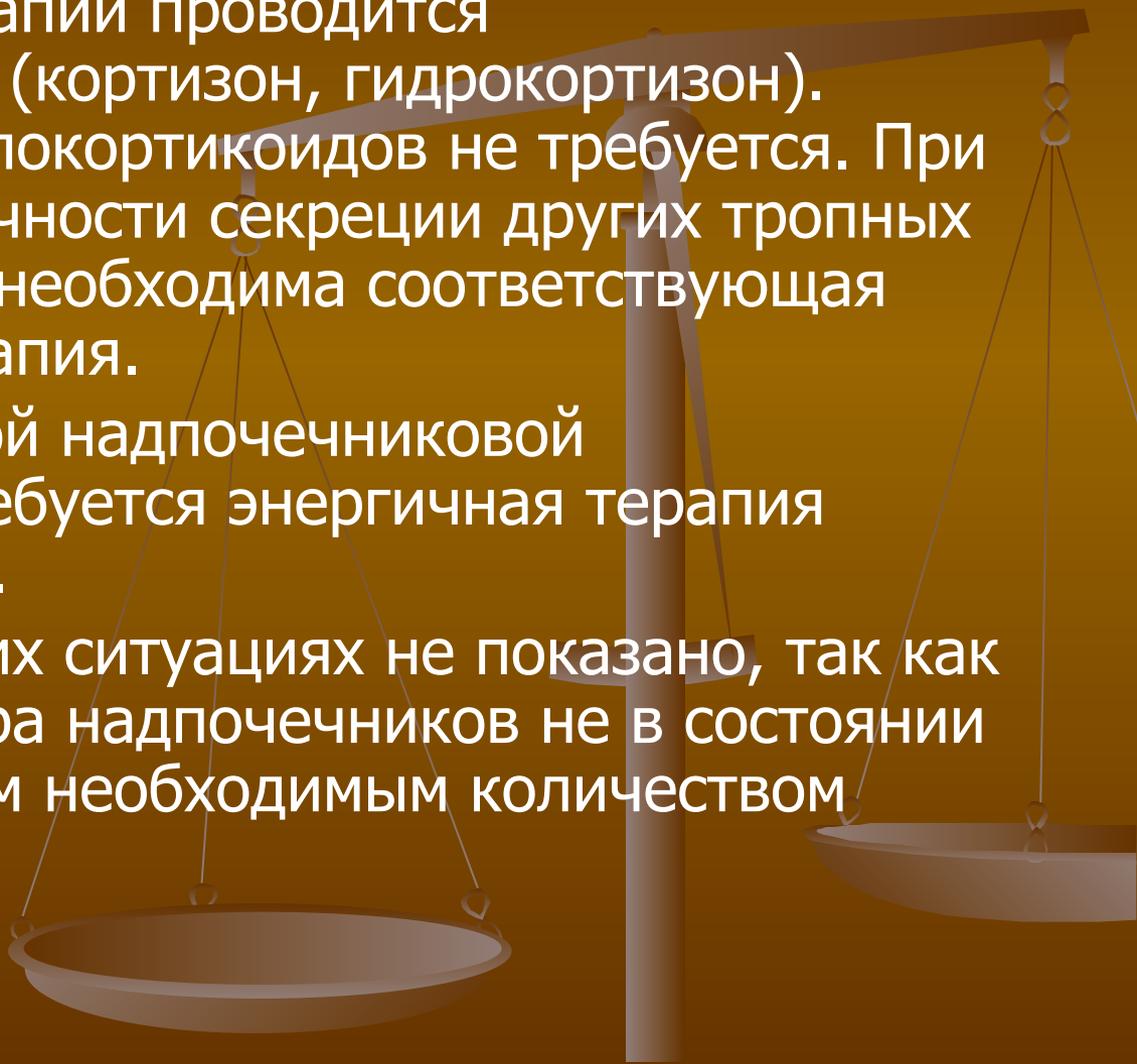
- 
- Необходимо отметить ятрогенную недостаточность секреции АКТГ, связанную с длительным приемом с лечебной целью различных глюкокортикоидов.
 - Длительная недостаточность секреции АКТГ приводит не только к функциональным, но и морфологическим изменениям коры надпочечников: развивается атрофия пучковой и сетчатой зон коры надпочечников. Клубочковая зона и, следовательно, секреция минералокортикоидов страдают в меньшей степени.
 - Атрофические изменения коры надпочечников могут достигать такой степени, что даже длительная стимуляция АКТГ не приводит к восстановлению секреции кортикостероидов.

Клиническая картина

- При вторичной недостаточности коры надпочечников клиника не отличается от таковой при первичной надпочечниковой недостаточности, за исключением отсутствия гиперпигментации. Раньше такие случаи расценивали как "белый аддисонизм". Кроме того, при вторичной надпочечниковой недостаточности в меньшей степени выражены или даже отсутствуют симптомы недостаточности минералокортикоидов. Однако наряду с недостатком секреции АКТГ имеются клинические признаки недостаточности секреции гонадотропинов и других тропных гормонов гипофиза, что отсутствует при первичной надпочечниковой недостаточности.
- Для выявления недостатков секреции АКТГ проводят пробу с инсулином, лизин-вазопрессином. Кроме того, проба со стимуляцией АКТГ или синактеном позволяет подтвердить вторичный генез надпочечниковой недостаточности. Для предупреждения развития острой недостаточности надпочечников АКТГ или синактен вводят лишь после предварительного приема преднизолона (см. выше).

Лечение

- Заместительная терапия проводится глюкокортикоидами (кортизон, гидрокортизон). Назначение минералокортикоидов не требуется. При явлениях недостаточности секреции других тропных гормонов гипофиза необходима соответствующая заместительная терапия.
- При развитии острой надпочечниковой недостаточности требуется энергичная терапия глюкокортикоидами.
- Введение АКТГ в этих ситуациях не показано, так как атрофированная кора надпочечников не в состоянии обеспечить организм необходимым количеством кортикостероидов.

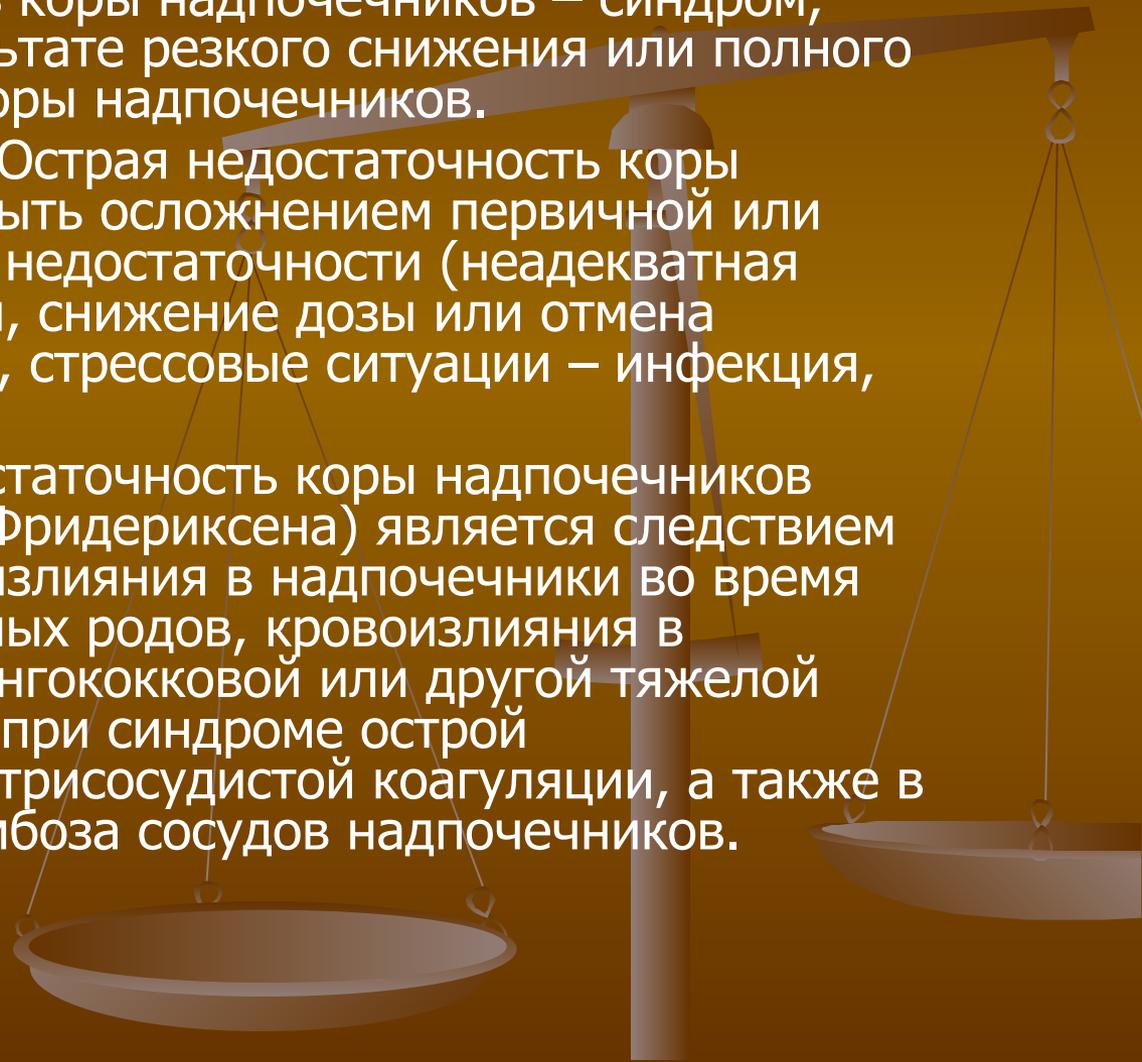


Врожденная гипоплазия надпочечников (adrenal hypoplasia congenita – АНС)

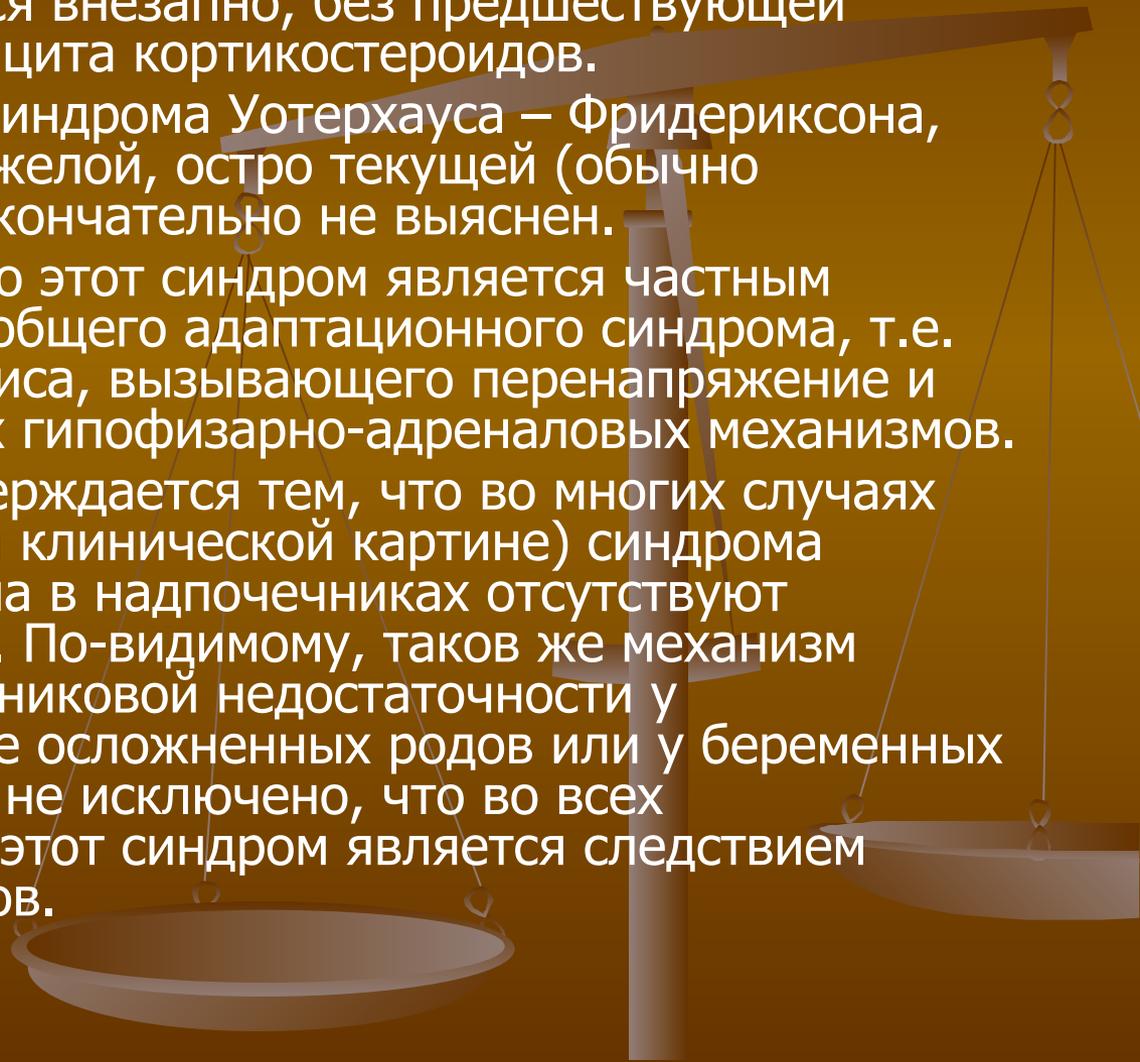
- Это редкая форма недостаточности надпочечников, которая встречается в виде спорадической, аутосомно-рецессивной и X-связанной формы и проявляется у новорожденных в виде сольтеряющего синдрома надпочечниковой недостаточности.
- Описаны сочетание врожденной гипоплазии надпочечников с гипогонадотропным гипогонадизмом (G. Matfin и соавт., 1994). X-связанная форма врожденной гипоплазии надпочечников часто сочетается с мышечной дистрофией Дюшена и недостаточностью глицеринкиназы.
- Генетические исследования показали, что в таких случаях наблюдается делеция хромосомы Xp21. Сравнительно недавно J. Nakae и соавт. (1996) идентифицировали ген DAX-1 [DSS (dosage sensitive sex) – АНС критическая область на X хромосоме, 1 ген], т.е. этот ген ответствен за X-связанную форму врожденной гипоплазии коры надпочечников в сочетании с гипогонадотропным гипогонадизмом.
- Изучая структуру гена DAX-1 у 6 больных с врожденной гипоплазией коры надпочечников, указанные авторы идентифицировали 5 новых мутаций этого гена в С-терминальном домене DAX-1 белков. Это относится к 11 терминальным аминокислотам С-фрагмента, которые необходимы для нормального эмбриогенеза коры надпочечников.

Острая недостаточность коры надпочечников

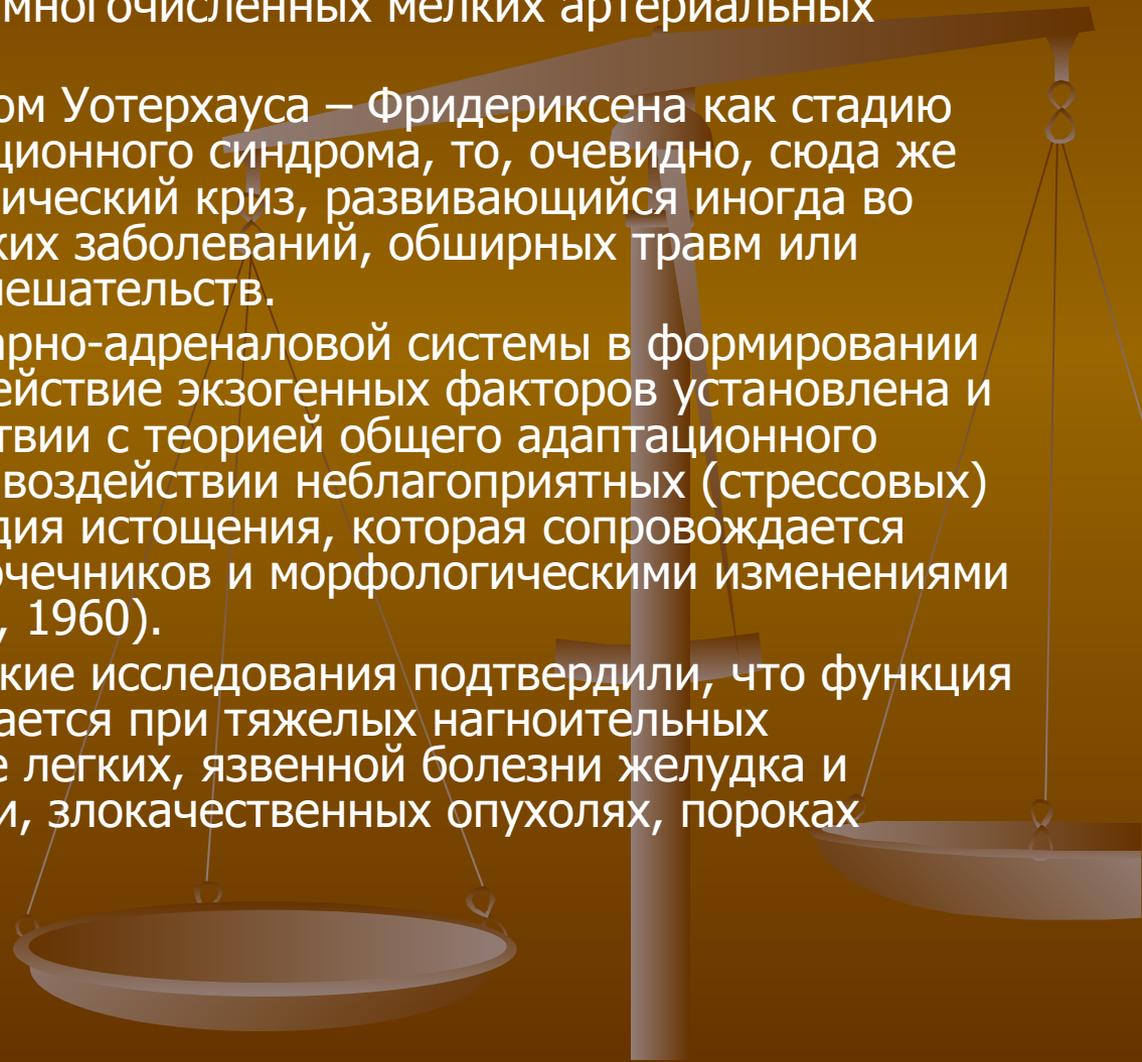
- Острая недостаточность коры надпочечников – синдром, развивающийся в результате резкого снижения или полного исключения функции коры надпочечников.
- Этиология и патогенез. Острая недостаточность коры надпочечников может быть осложнением первичной или вторичной хронической недостаточности (неадекватная заместительная терапия, снижение дозы или отмена глюкокортикостероидов, стрессовые ситуации – инфекция, травма, операция).
- Первичная острая недостаточность коры надпочечников (синдром Уотерхауса – Фридериксена) является следствием внутриутробного кровоизлияния в надпочечники во время тяжелых или осложненных родов, кровоизлияния в надпочечники при менингококковой или другой тяжелой септической инфекции, при синдроме острой диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, а также в результате острого тромбоза сосудов надпочечников.



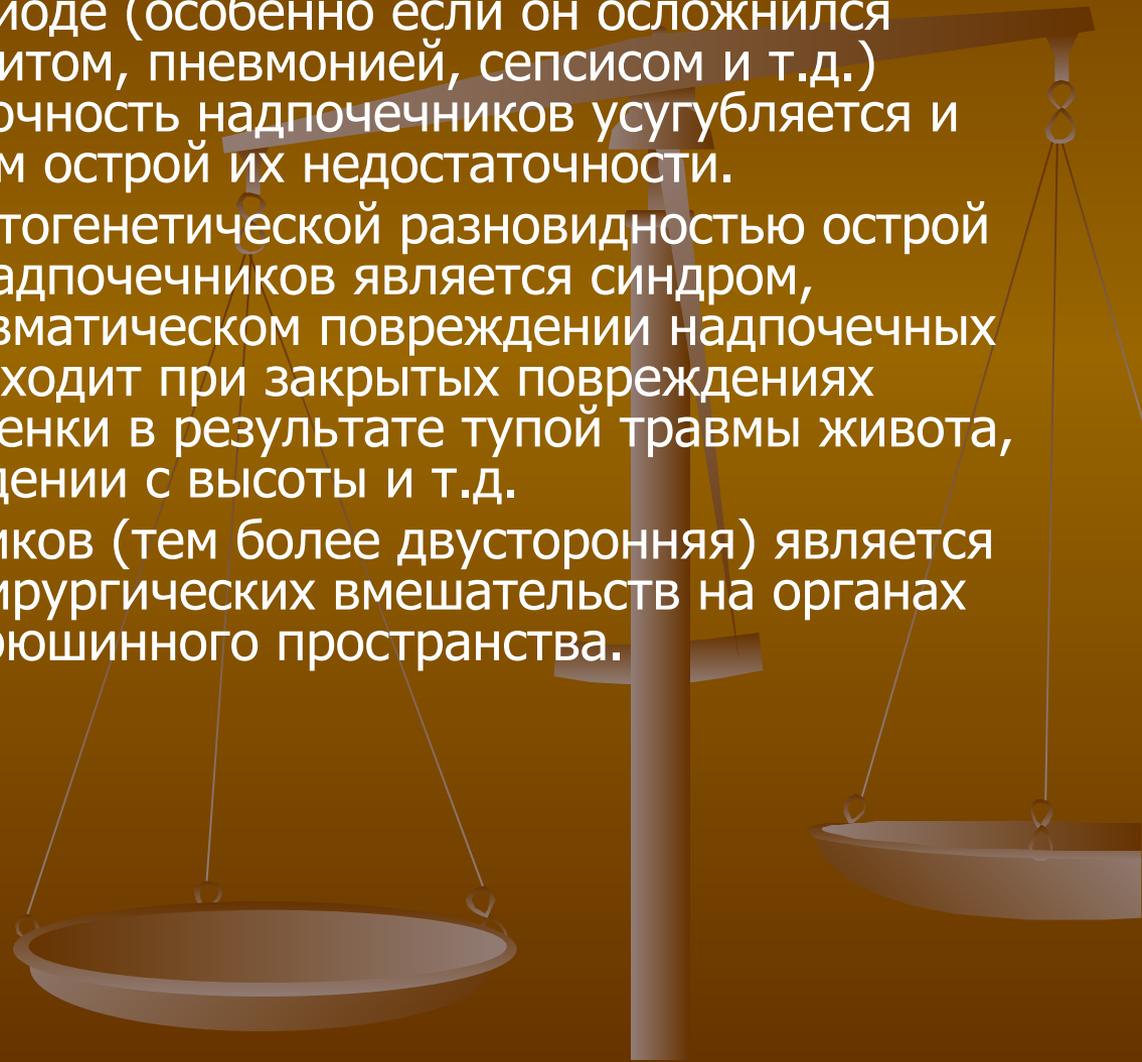
- **Синдром Уотерхауса – Фридериксена**, как и первичная хроническая недостаточность коры надпочечников, связан с разрушением коры. Поскольку деструктивный процесс в этом случае протекает интенсивнее (обычно это кровоизлияние в надпочечники, реже острая ишемия), синдром недостаточности надпочечников развивается внезапно, без предшествующей стадии хронического дефицита кортикостероидов.
- Патогенез классического синдрома Уотерхауса – Фридериксона, возникающего на фоне тяжелой, остро текущей (обычно септической) инфекции, окончательно не выяснен.
- Высказывается мнение, что этот синдром является частным случаем так называемого общего адаптационного синдрома, т.е. следствием тяжелого сепсиса, вызывающего перенапряжение и истощение адаптационных гипофизарно-адреналовых механизмов.
- Такая точка зрения подтверждается тем, что во многих случаях типичного (по этиологии и клинической картине) синдрома Уотерхауса – Фридериксена в надпочечниках отсутствуют анатомические изменения. По-видимому, таков же механизм развития острой надпочечниковой недостаточности у новорожденных в процессе осложненных родов или у беременных с тяжелым токсикозом, но не исключено, что во всех рассматриваемых случаях этот синдром является следствием каких-то других механизмов.

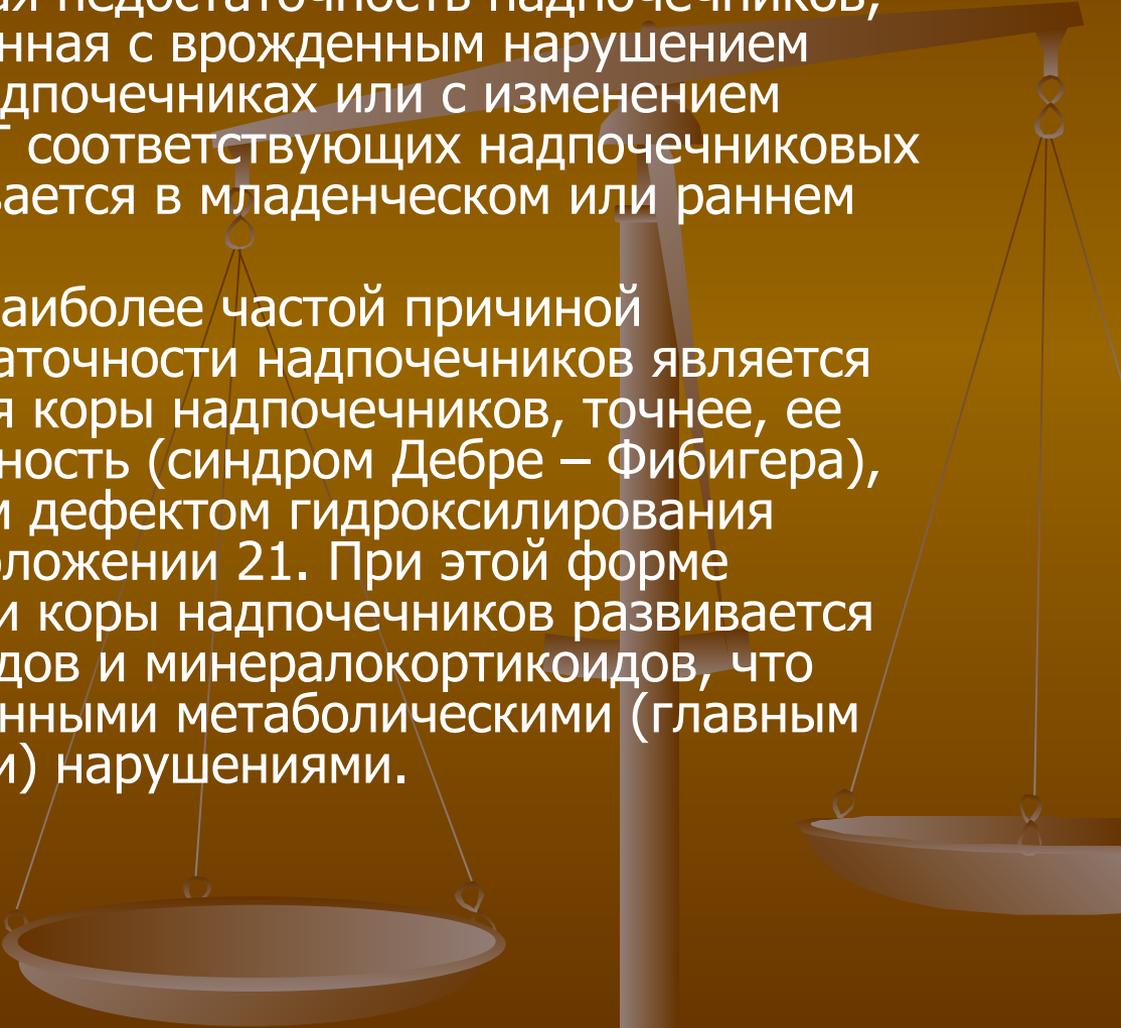


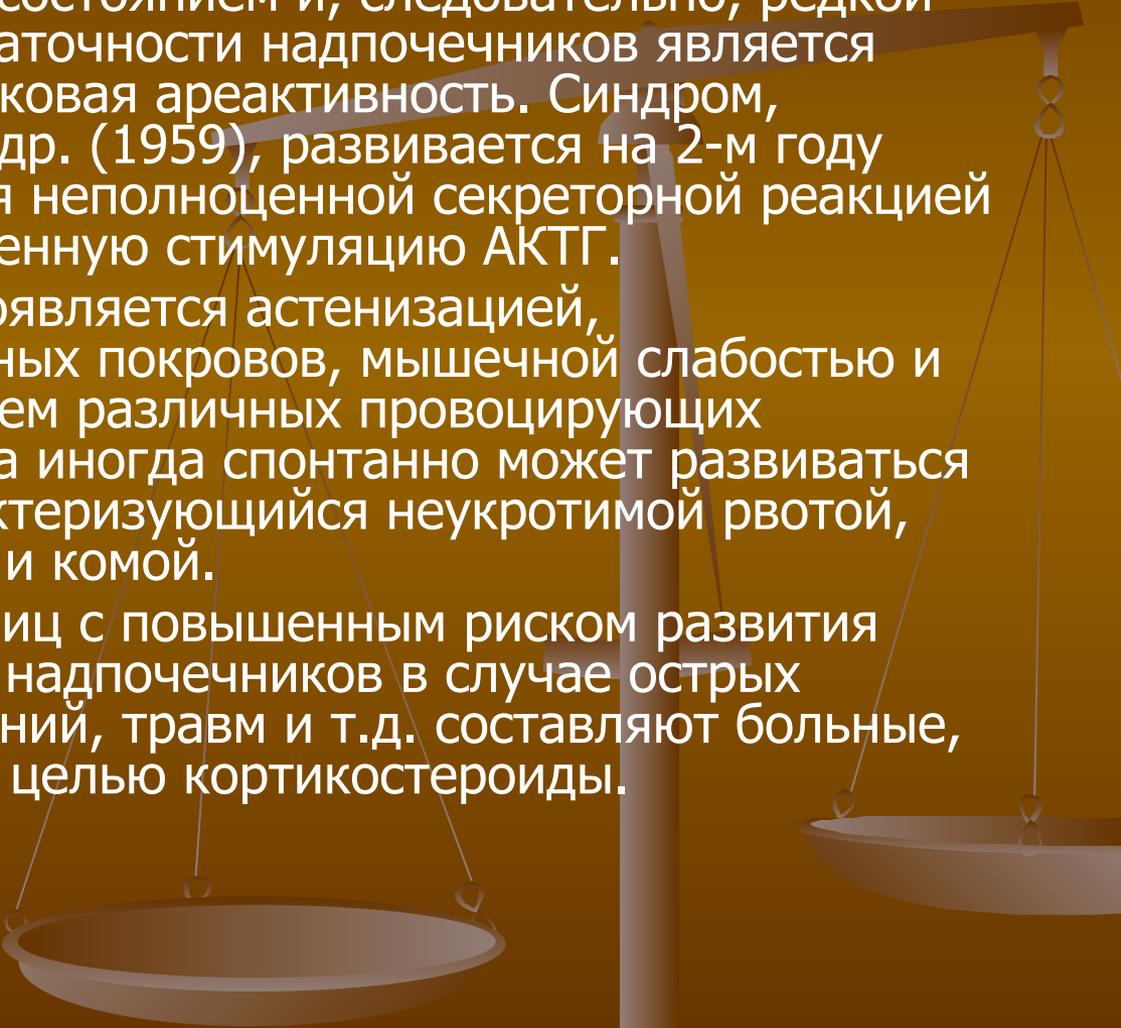
- **Острая недостаточность надпочечников** изредка осложняет некоторые системные заболевания (узелковый периартериит, системная красная волчанка и др.). Наблюдаемые в этих условиях кровоизлияния в надпочечниках или их острая ишемия обусловлены тромбозом центральной надпочечниковой вены или (чрезвычайно редко) тромбозом либо эмболией многочисленных мелких артериальных сосудов надпочечников.
- Если рассматривать синдром Уотерхауса – Фридериксена как стадию истощения общего адаптационного синдрома, то, очевидно, сюда же следует отнести и аддисонический криз, развивающийся иногда во время тяжелых соматических заболеваний, обширных травм или сложных хирургических вмешательств.
- Адаптивная роль гипофизарно-адреналовой системы в формировании ответных реакций на воздействие экзогенных факторов установлена и общепризнана. В соответствии с теорией общего адаптационного синдрома при длительном воздействии неблагоприятных (стрессовых) факторов развивается стадия истощения, которая сопровождается снижением функции надпочечников и морфологическими изменениями в их корковом слое (Селье, 1960).
- Многочисленные клинические исследования подтвердили, что функция коры надпочечников снижается при тяжелых нагноительных заболеваниях, туберкулезе легких, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественных опухолях, пороках сердца и др.

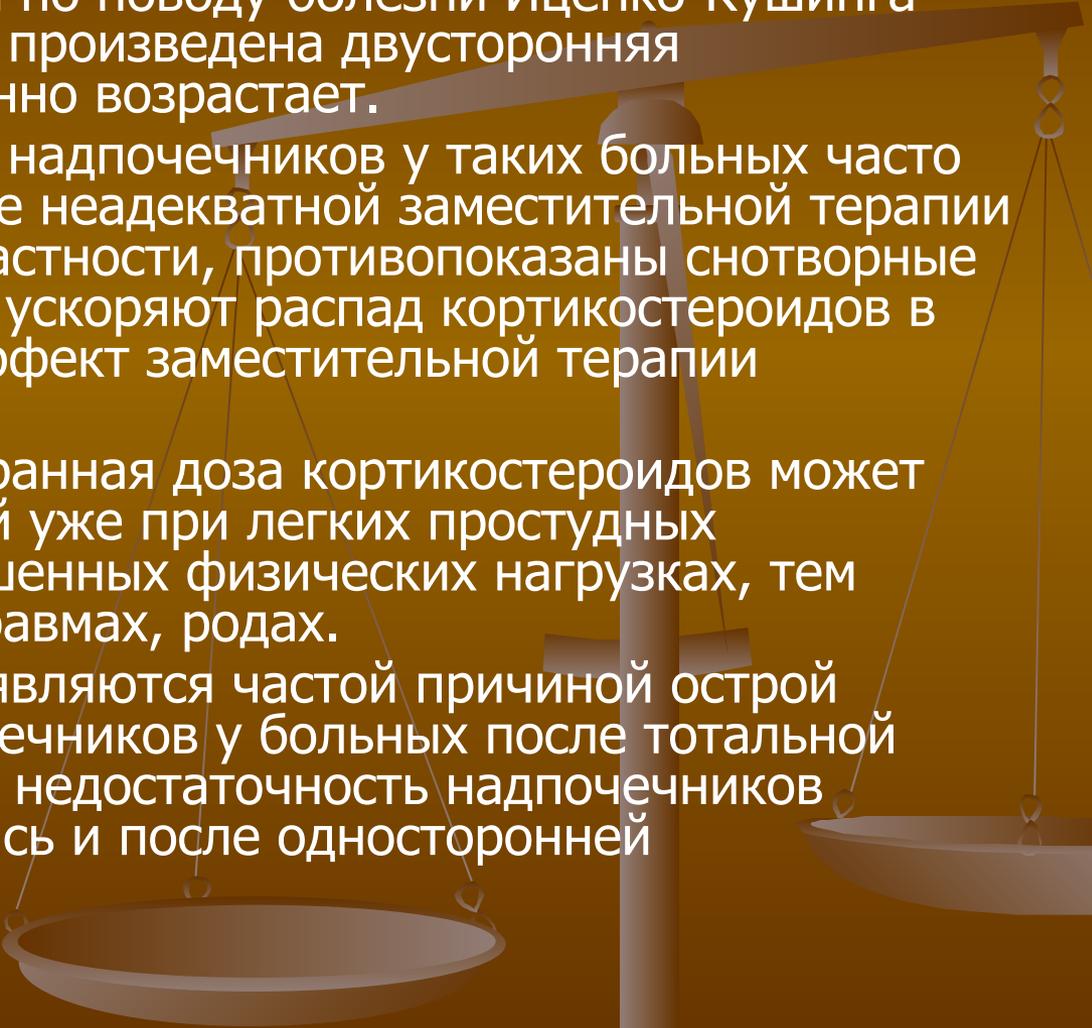


- При обширных ожогах, тяжелых множественных переломах, массивных кровопотерях, а также тяжелом течении перечисленных заболеваний и во время хирургических вмешательств, предпринимаемых у этих больных, в послеоперационном периоде (особенно если он осложнился кровотечением, перитонитом, пневмонией, сепсисом и т.д.) относительная недостаточность надпочечников усугубляется и может развиваться синдром острой их недостаточности.
- Относительно редкой патогенетической разновидностью острой недостаточности коры надпочечников является синдром, развивающийся при травматическом повреждении надпочечных желез. Это иногда происходит при закрытых повреждениях почек, печени или селезенки в результате тупой травмы живота, поясничной области, падении с высоты и т.д.
- Реже травма надпочечников (тем более двусторонняя) является следствием обширных хирургических вмешательств на органах брюшной полости и забрюшинного пространства.



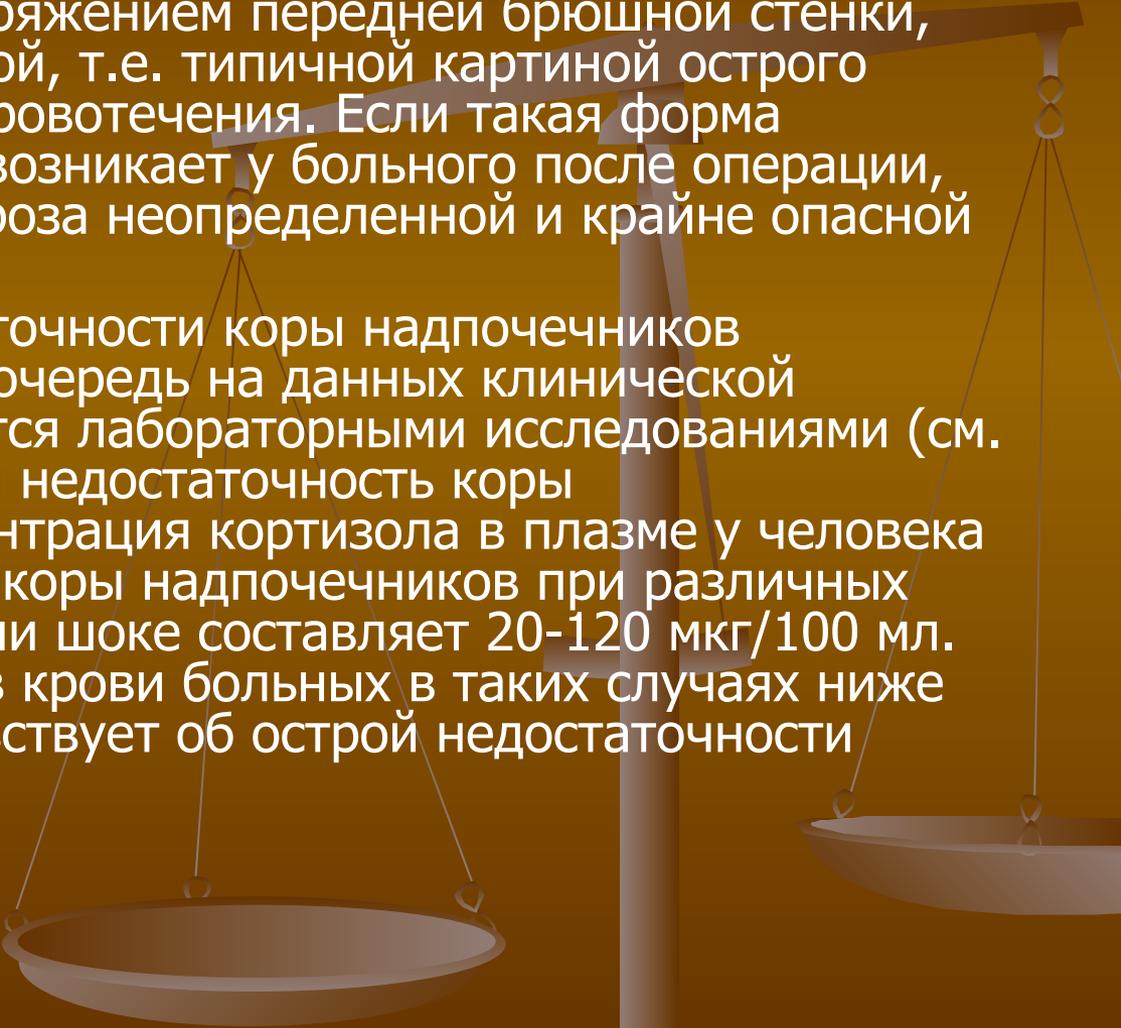
- 
- Хирургическая или острая недостаточность надпочечников, патогенетическая, связанная с врожденным нарушением ферментных систем в надпочечниках или с изменением чувствительности к АКТГ соответствующих надпочечниковых структур, обычно развивается в младенческом или раннем детском возрасте.
 - В этой группе больных наиболее частой причиной функциональной недостаточности надпочечников является врожденная гиперплазия коры надпочечников, точнее, ее сольтеряющая разновидность (синдром Дебре – Фибигера), связанная с ферментным дефектом гидроксилирования стероидного кольца в положении 21. При этой форме врожденной гиперплазии коры надпочечников развивается дефицит глюкокортикоидов и минералокортикоидов, что сопровождается выраженными метаболическими (главным образом электролитными) нарушениями.

- 
- Редким патологическим состоянием и, следовательно, редкой причиной острой недостаточности надпочечников является врожденная надпочечниковая ареактивность. Синдром, описанный Шепардом и др. (1959), развивается на 2-м году жизни и характеризуется неполноценной секреторной реакцией надпочечников на эндогенную стимуляцию АКТГ.
 - Клинически синдром проявляется астенизацией, гиперпигментацией кожных покровов, мышечной слабостью и адинамией. Под действием различных провоцирующих (стрессовых) факторов, а иногда спонтанно может развиваться острый пароксизм, характеризующийся неукротимой рвотой, гипотонией, судорогами и комой.
 - Большую группу среди лиц с повышенным риском развития острой недостаточности надпочечников в случае острых инфекционных заболеваний, травм и т.д. составляют больные, получающие с лечебной целью кортикостероиды.

- 
- Число больных, которым по поводу болезни Иценко-Кушинга или других заболеваний произведена двусторонняя адреналэктомия, постоянно возрастает.
 - Острая недостаточность надпочечников у таких больных часто развивается в результате неадекватной заместительной терапии кортикостероидами (в частности, противопоказаны снотворные – барбитураты, которые ускоряют распад кортикостероидов в печени, в связи с чем эффект заместительной терапии снижается).
 - Однако и хорошо подобранная доза кортикостероидов может оказаться недостаточной уже при легких простудных заболеваниях или повышенных физических нагрузках, тем более при операциях, травмах, родах.
 - Все эти факторы также являются частой причиной острой недостаточности надпочечников у больных после тотальной адреналэктомии. Острая недостаточность надпочечников неоднократно развивалась и после односторонней адреналэктомии.

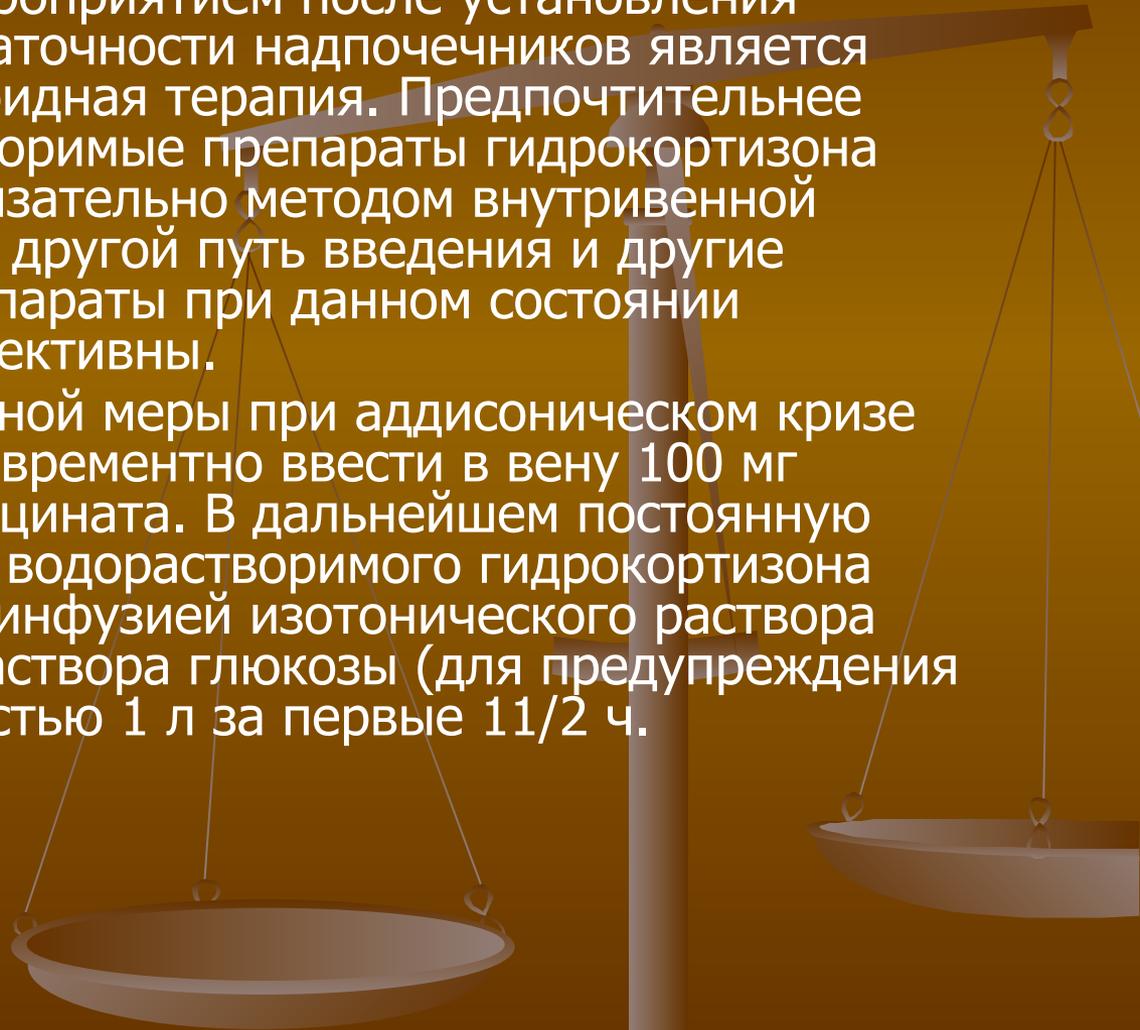
Клиническая картина

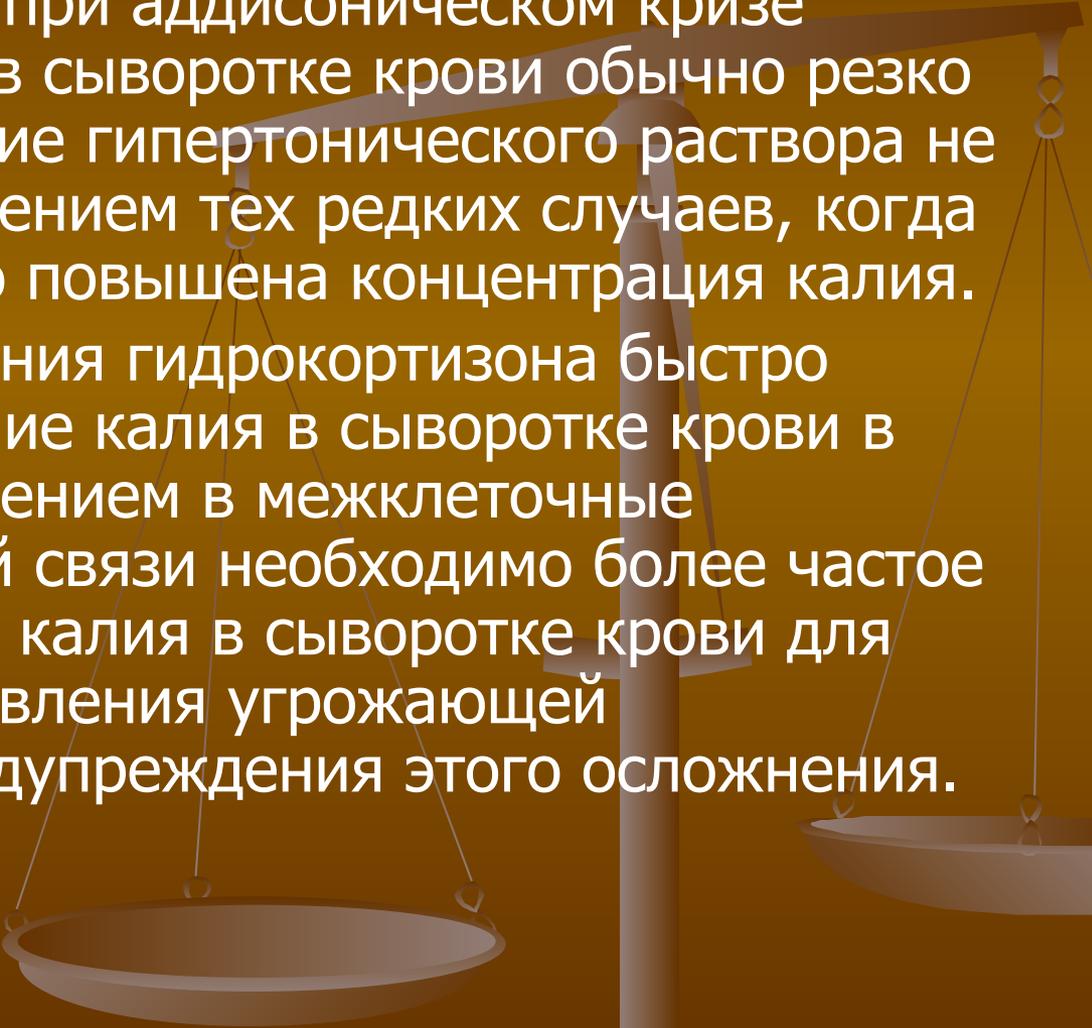
- Наиболее характерными клиническими признаками аддисонического криза являются тошнота, рвота, резчайшая мышечная слабость, высокая температура, сердечно-сосудистые расстройства, диарея, абдоминальный синдром и нарушения психики. Выраженность отдельных симптомов изменчива, что обуславливает разнообразие клинических форм криза.
- Ведущим клиническим симптомом острой недостаточности надпочечников обычно является глубокое снижение артериального давления, которое чаще всего носит характер коллапса или кардиоваскулярного шока, резистентного к стандартной противошоковой терапии.
- В частности, аддисонический коллапс не устраняется катехоламинами, что дополнительно свидетельствует об отсутствии их дефицита даже при тотальной адреналэктомии. Более того, такие присущие аддисоническому кризу симптомы, как акроцианоз, профузный пот, похолодание конечностей, гипертермия, некоторые абдоминальные и психические симптомы, в определенной степени связаны именно с повышением активности симпатико-адреналовой системы.
- Психические расстройства широко варьируют как по форме, так и по глубине (заторможенность, оглушенность, галлюцинации, делирий, кома), поэтому нередко у больных с острой недостаточностью надпочечников ошибочно диагностируют маниакальный или параноидный психоз, токсический синдром, церебральную кому и др.

- 
- **Абдоминальные симптомы аддисонического криза:** тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, метеоризм, уменьшение перистальтических шумов, симптомы раздражения брюшины также очень характерны. Довольно часто у этих больных развивается острый геморрагический гастроэнтерит, сопровождающийся напряжением передней брюшной стенки, кровавой рвотой, меленой, т.е. типичной картиной острого желудочно-кишечного кровотечения. Если такая форма аддисонического криза возникает у больного после операции, появляется реальная угроза неопределенной и крайне опасной релапаротомии.
 - Диагноз острой недостаточности коры надпочечников основывается в первую очередь на данных клинической картины и подтверждается лабораторными исследованиями (см. "Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников"). Концентрация кортизола в плазме у человека с нормальной функцией коры надпочечников при различных стрессовых ситуациях или шоке составляет 20-120 мкг/100 мл. Содержание кортизола в крови больных в таких случаях ниже 20 мкг/100 мл свидетельствует об острой недостаточности надпочечников.

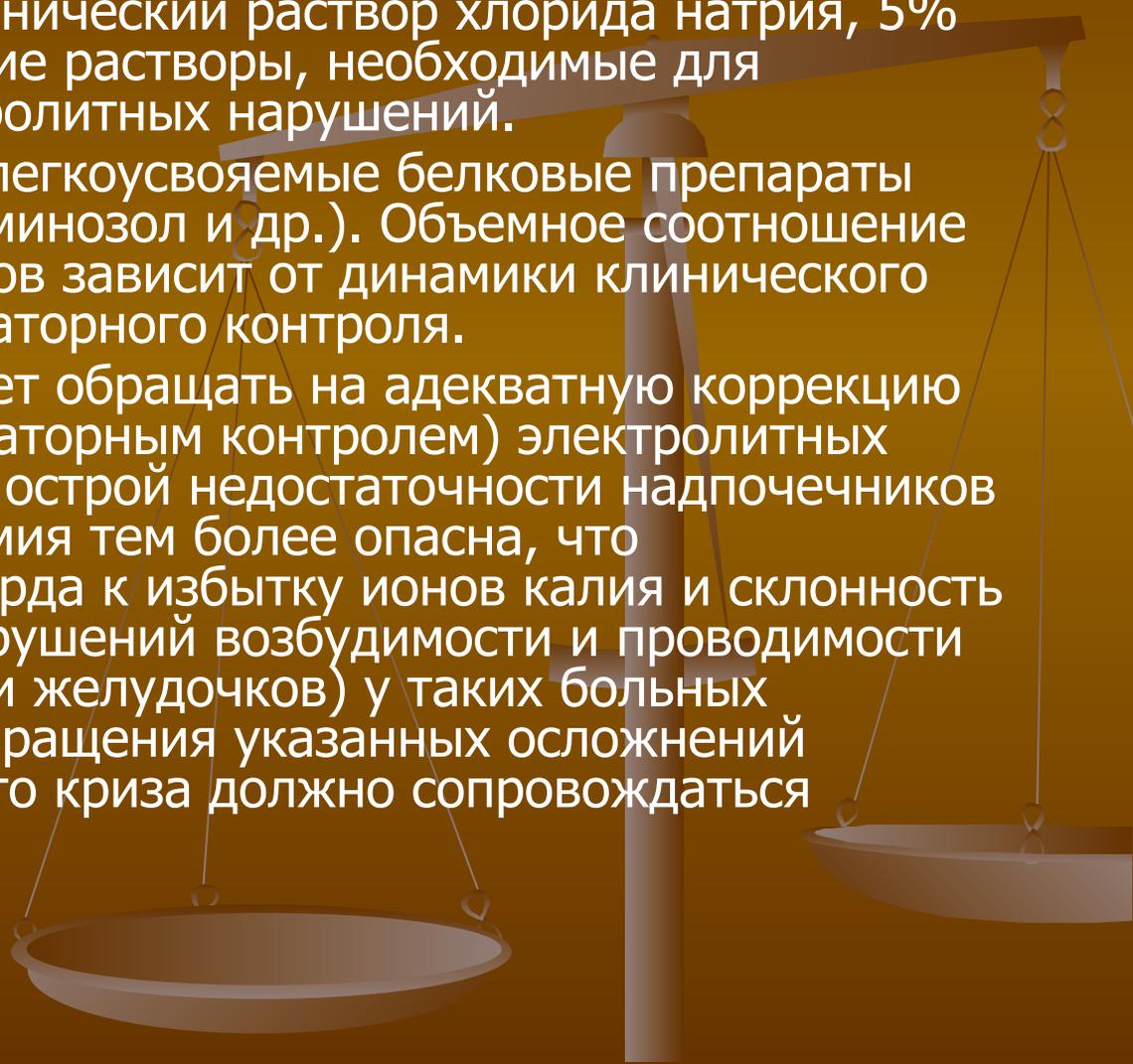
Лечение.

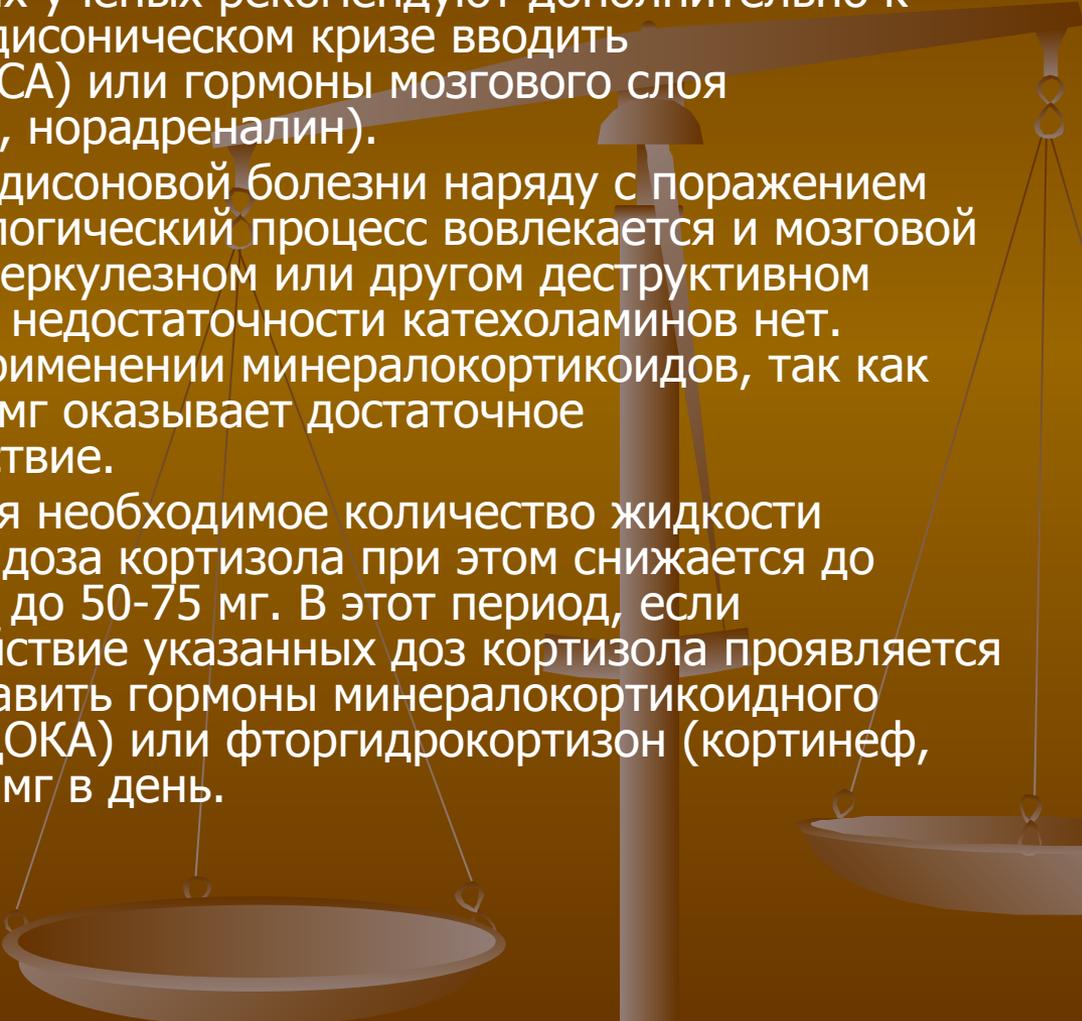
- Основным лечебным мероприятием после установления диагноза острой недостаточности надпочечников является массивная кортикостероидная терапия. Предпочтительнее использовать водорастворимые препараты гидрокортизона (кортизола), причем обязательно методом внутривенной инфузии, так как любой другой путь введения и другие кортикостероидные препараты при данном состоянии значительно менее эффективны.
- В качестве первоначальной меры при аддисоническом кризе нужно немедленно одновременно ввести в вену 100 мг гидрокортизона гемисукцината. В дальнейшем постоянную внутривенную инфузию водорастворимого гидрокортизона осуществляют вместе с инфузией изотонического раствора хлорида натрия и 5% раствора глюкозы (для предупреждения гипогликемии) со скоростью 1 л за первые 1 1/2 ч.

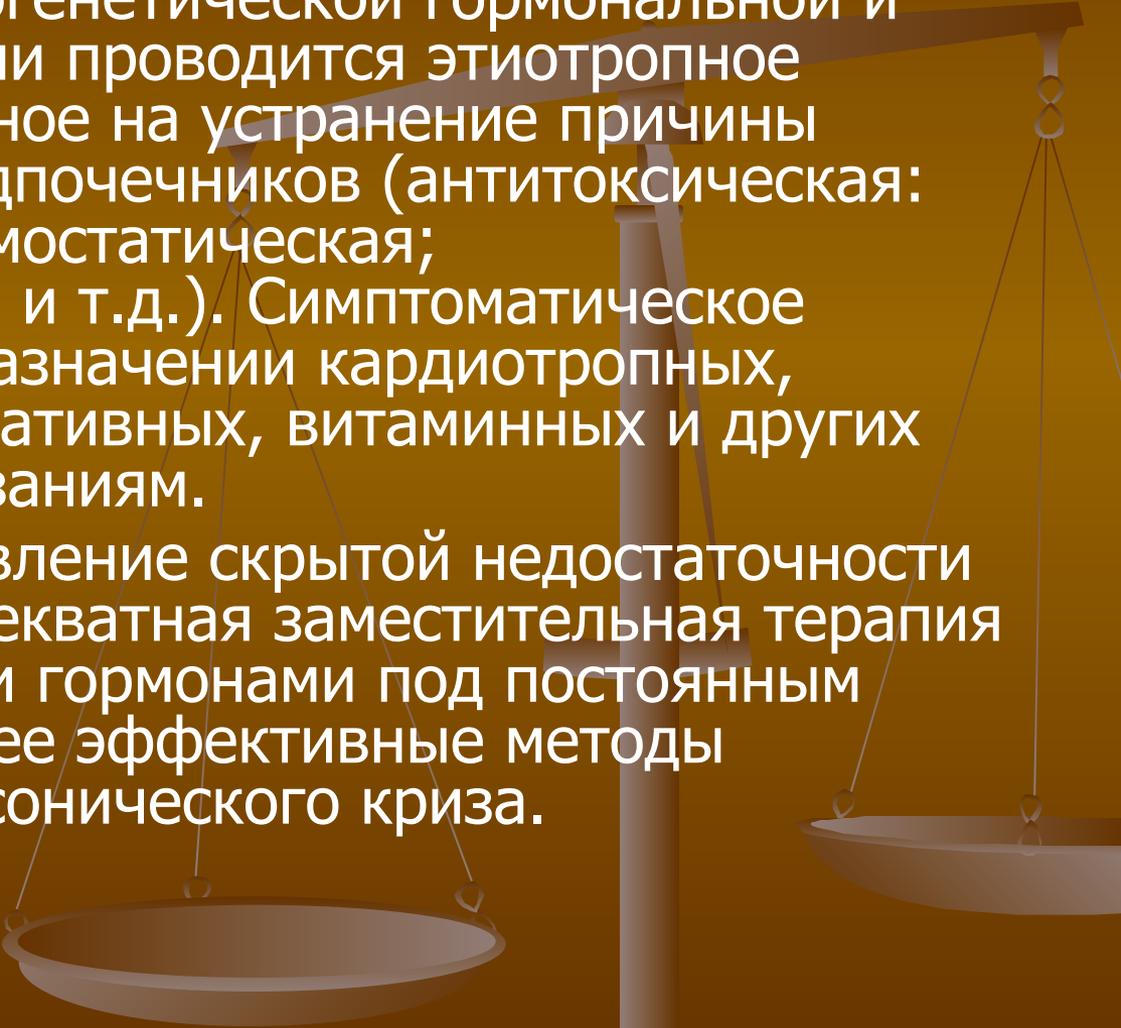


- 
- Несмотря на то, что при аддисоническом кризе содержание натрия в сыворотке крови обычно резко снижено, переливание гипертонического раствора не показано, за исключением тех редких случаев, когда в крови значительно повышена концентрация калия.
 - Обычно после введения гидрокортизона быстро снижается содержание калия в сыворотке крови в связи с его перемещением в межклеточные пространства. В этой связи необходимо более частое определение уровня калия в сыворотке крови для своевременного выявления угрожающей гипокалиемии и предупреждения этого осложнения.

- Проводимая в сочетании с гормональной терапией внутривенная инфузионная терапия направлена на коррекцию имеющихся нарушений водно-электролитного, углеводного и белкового обмена. В первые сутки внутривенная инфузия составляет 3-4 л и включает 300-400 мг кортизола (гидрокортизона), изотонический раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы и другие растворы, необходимые для коррекции водно-электролитных нарушений.
- Дополнительно вводят легкоусвояемые белковые препараты (альбумин, протеин, амминозол и др.). Объемное соотношение перечисленных растворов зависит от динамики клинического статуса и данных лабораторного контроля.
- Особое внимание следует обращать на адекватную коррекцию (под тщательным лабораторным контролем) электролитных нарушений, так как при острой недостаточности надпочечников имеющаяся гиперкалиемия тем более опасна, что чувствительность миокарда к избытку ионов калия и склонность к развитию тяжелых нарушений возбудимости и проводимости (вплоть до фибрилляции желудочков) у таких больных повышены. Для предотвращения указанных осложнений лечение аддисонического криза должно сопровождаться мониторингом ЭКГ.

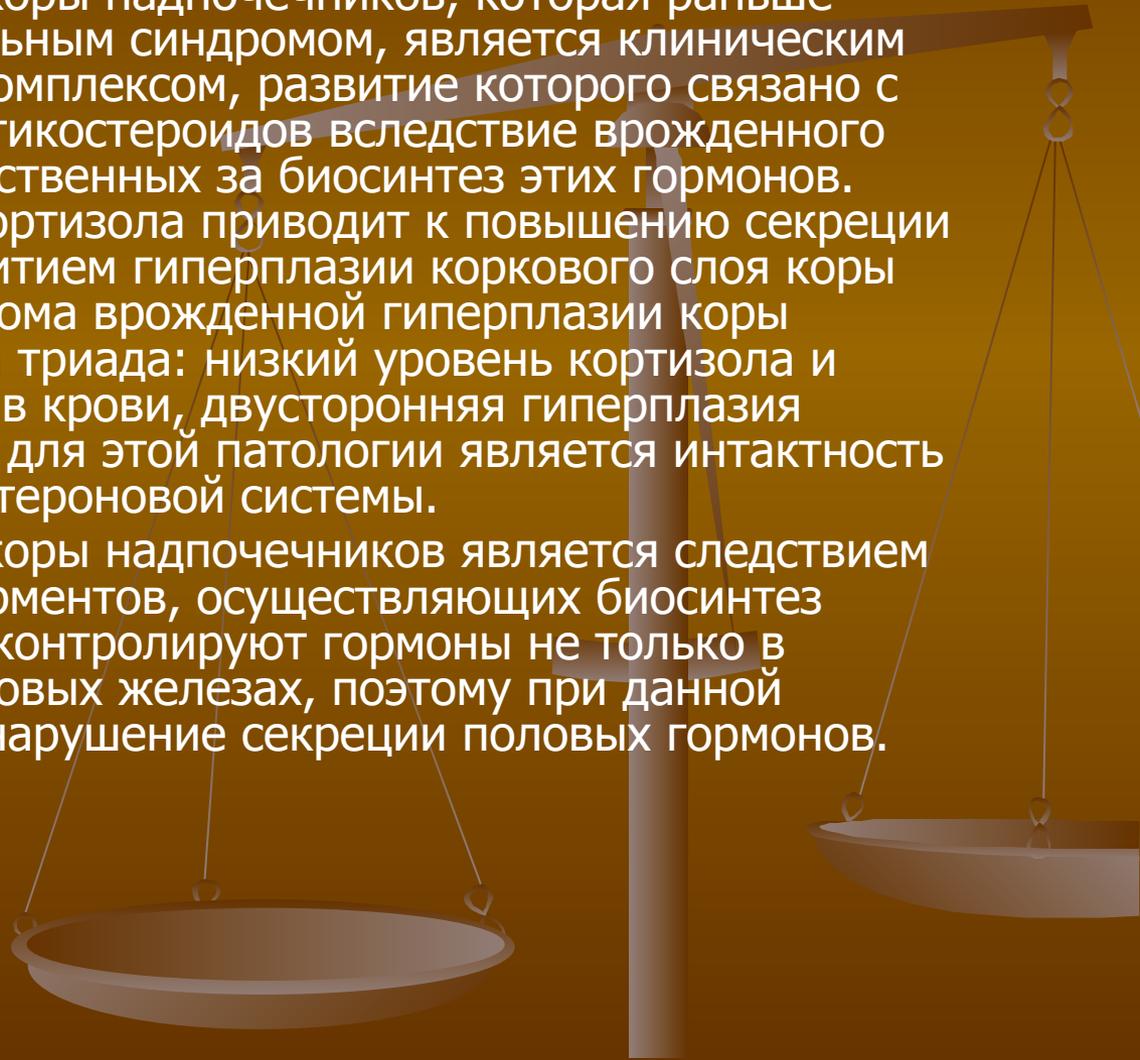


- 
- Большинство отечественных ученых рекомендуют дополнительно к инфузии кортизона при аддисоническом кризе вводить минералокортикоиды (ДОКСА) или гормоны мозгового слоя надпочечников (адреналин, норадреналин).
 - Несмотря на то, что при аддисоновой болезни наряду с поражением коры надпочечника в патологический процесс вовлекается и мозговая его слой (особенно при туберкулезном или другом деструктивном поражении надпочечника), недостаточности катехоламинов нет. Очевидно нет нужды и в применении минералокортикоидов, так как доза кортизола свыше 100 мг оказывает достаточное минералокортикоидное действие.
 - Обычно со 2-го дня лечения необходимое количество жидкости вводится внутрь. Суточная доза кортизола при этом снижается до 100-150 мг, а на 3-й день – до 50-75 мг. В этот период, если минералокортикоидное действие указанных доз кортизола проявляется недостаточно, следует добавить гормоны минералокортикоидного действия (ДОКА, 3-метил-ДОКА) или фторгидрокортизон (кортинеф, флоринеф) в дозе 0,05-0,2 мг в день.

- 
- В дополнение к патогенетической гормональной и инфузионной терапии проводится этиотропное лечение, направленное на устранение причины недостаточности надпочечников (антитоксическая: противошоковая, гемостатическая; антибиотикотерапия и т.д.). Симптоматическое лечение состоит в назначении кардиотропных, analeптических, седативных, витаминных и других препаратов по показаниям.
 - Своевременное выявление скрытой недостаточности надпочечников и адекватная заместительная терапия кортикостероидными гормонами под постоянным контролем – наиболее эффективные методы профилактики аддисонического криза.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников

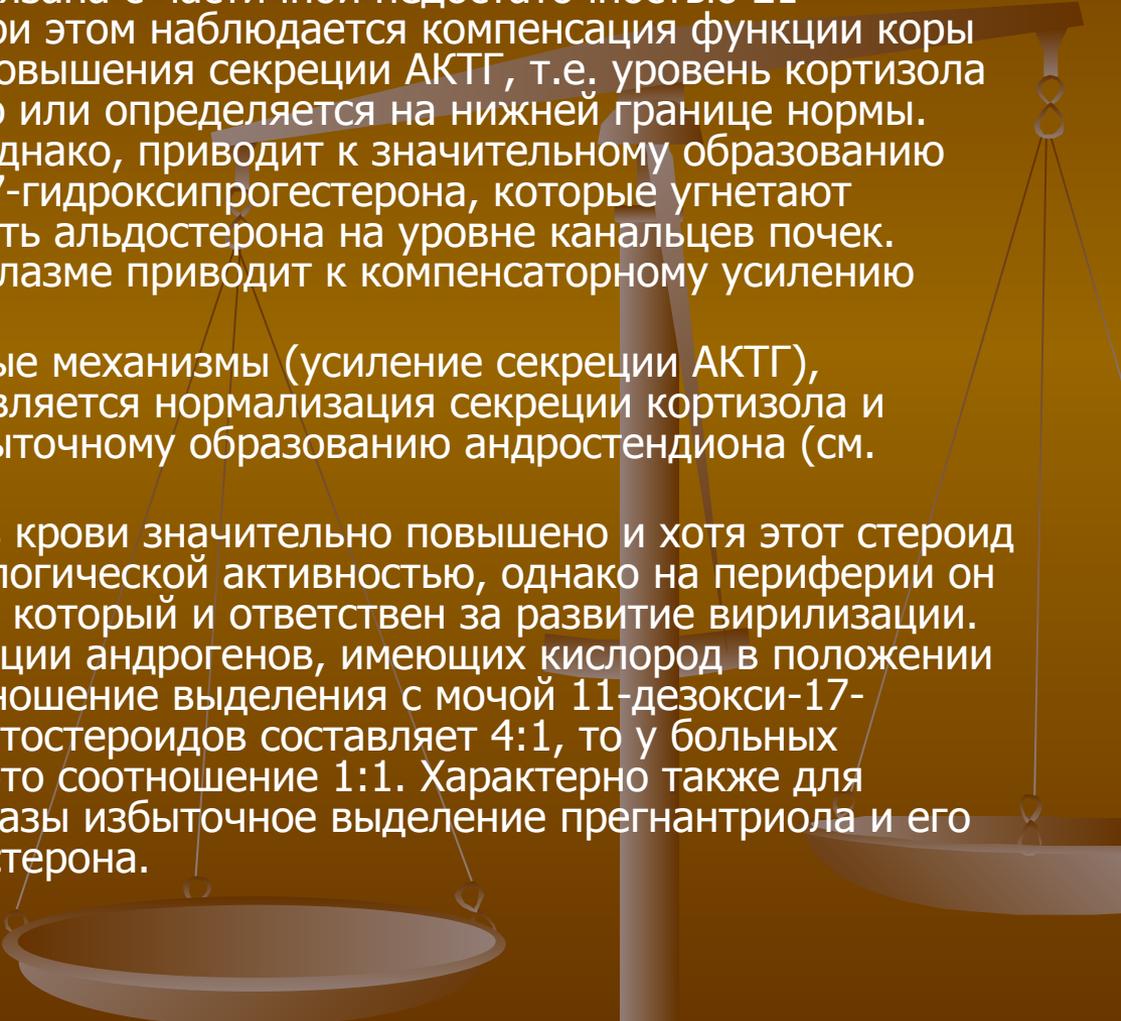
- Врожденная гиперплазия коры надпочечников, которая раньше называлась адреногенитальным синдромом, является клиническим синдромом или симптомокомплексом, развитие которого связано с нарушением секреции кортикостероидов вследствие врожденного дефекта ферментов, ответственных за биосинтез этих гормонов. Сниженное образование кортизола приводит к повышению секреции АКТГ с последующим развитием гиперплазии коркового слоя коры надпочечников. Для синдрома врожденной гиперплазии коры надпочечников характерна триада: низкий уровень кортизола и высокое содержание АКТГ в крови, двусторонняя гиперплазия надпочечников. Типичным для этой патологии является интактность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
- Врожденная гиперплазия коры надпочечников является следствием нарушения активности ферментов, осуществляющих биосинтез стероидов. Эти ферменты контролируют гормоны не только в надпочечниках, но и в половых железах, поэтому при данной патологии имеется также нарушение секреции половых гормонов.



Врожденная гиперплазия коры надпочечников

- **Врожденная гиперплазия коры надпочечников** встречается не столь редко и составляет от 1:5000 до 1:67 000. Исследования показали наличие аутосомно-рецессивного пути наследования. Врожденная гиперплазия коры надпочечников может быть подразделена на следующие формы: недостаточность 21-гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 11 β -гидроксилазы (классическая и неклассическая формы), недостаточность 3 β -гидроксиesteroидной дегидрогеназы, недостаточность 17 α -гидроксилазы с недостаточностью 17,20-лиазы или без нее, недостаточность 20,22 десмолазы (липоидная гиперплазия коры надпочечников), недостаточность метилоксидазы I и II типа.

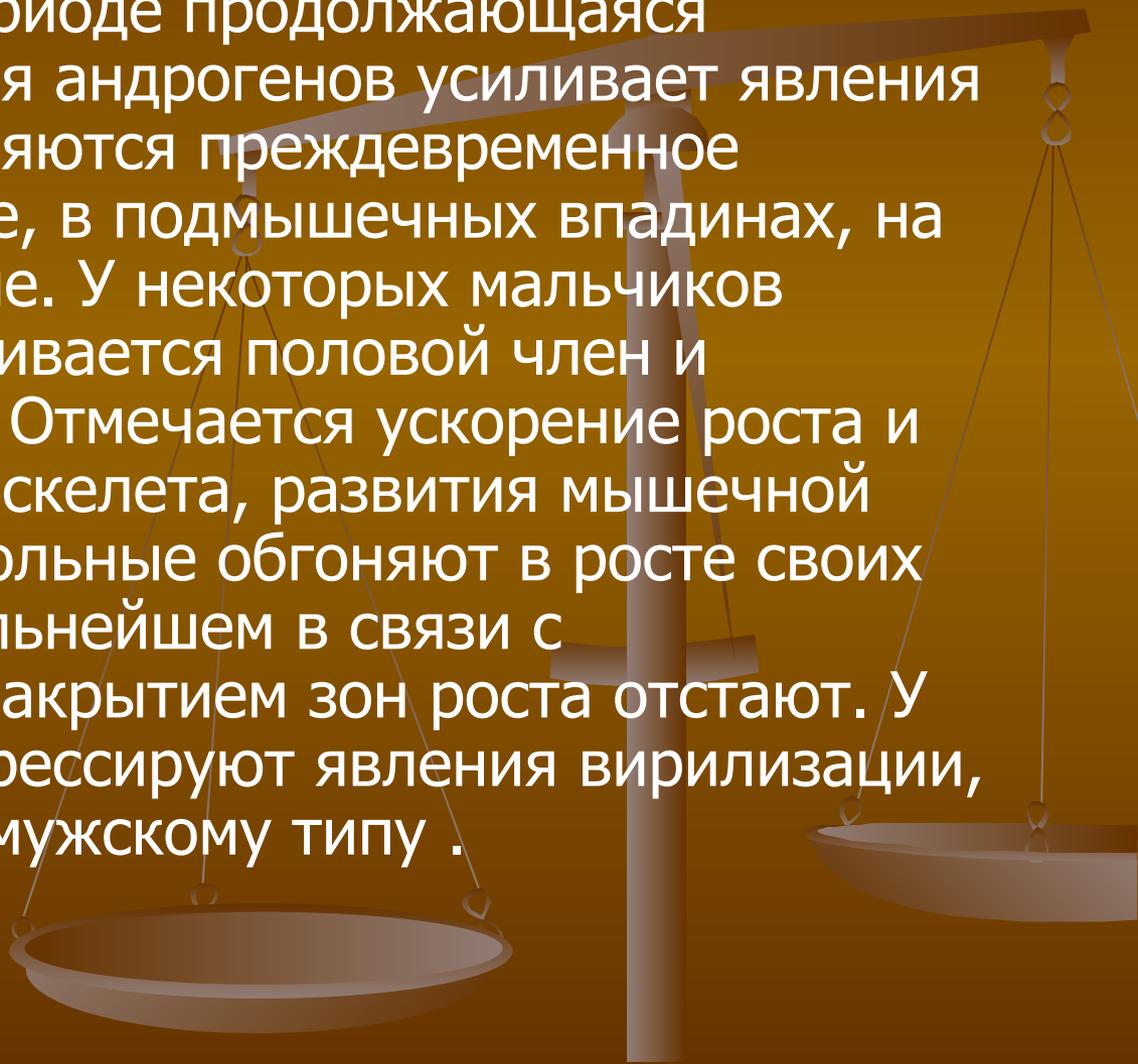
- Недостаточность 21-гидроксилазы (P450c21). Встречается наиболее часто из перечисленных ферментных нарушений коры надпочечников. Выраженные (классические) формы этого синдрома встречаются у новорожденных в Швеции с частотой 1:10000, а в странах северной Европы частота выявления при проведении гормональных исследований составляет от 1:500 до 1:1000. Что касается взрослой или неклассической формы этого синдрома, то частота этой патологии встречается у евреев-Ашкенази – 1:27; в Испании – 1:53; в Югославии – 1:63; в Италии – 1:333 и в гетерогенной популяции Нью-Йорка – 1:100.
- Таким образом, недостаточность 21-гидроксилазы, с учетом неклассической ее формы, является одним из самых часто встречающихся наследственных заболеваний. Ген P450c21 локализуется на коротком плече 6-й хромосомы (6p) и представлен в виде активного гена (CYP21) или в виде неактивного псевдогена (CYP21P), вблизи локуса HLA, кодирующего 4-й компонент комплемента (C4A и C4B). В большинстве случаев недостаточности 21-гидроксилазы выявлены мутации CYP21, которые возникают в связи с его взаимодействием с CYP21P, что приводит к различным делециям гена, на долю которых приходится до 95% всех мутаций CYP21.
- При недостаточности 21-гидроксилазы блокируется конверсия 17-гидроксипрогестерона в 11-деоксикортизол, приводя к снижению образования кортизола и накоплению предшественников кортизола, т.е. 17-гидроксипрогестерона, прегненолона, 17-гидроксиpregненолона и прогестерона, которые в сетчатом слое коры надпочечников в повышенных количествах конвертируются в надпочечниковые андрогены – дегидроэпиандростерон, d4-андростендион и тестостерон.
- Клинически недостаточность 21-гидроксилазы протекает в виде двух форм: вирильного, сольтеряющего и неклассической формы этого синдрома.

- 
- 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. Повышенная секреция АКТГ, однако, приводит к значительному образованию андрогенов, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона, которые угнетают сользадерживающую активность альдостерона на уровне канальцев почек. Повышение уровня ренина в плазме приводит к компенсаторному усилению секреции альдостерона.
 - Таким образом, компенсаторные механизмы (усиление секреции АКТГ), посредством которых осуществляется нормализация секреции кортизола и альдостерона, приводят к избыточному образованию андростендиона (см. "Гормоны надпочечника").
 - Содержание андростендиона в крови значительно повышено и хотя этот стероид обладает незначительной биологической активностью, однако на периферии он конвертируется в тестостерон, который и ответствен за развитие вирилизации. Отмечается повышение экскреции андрогенов, имеющих кислород в положении С11. Если у здоровых лиц соотношение выделения с мочой 11-дезоксидроандростерона и 11-окси-17-кетостероидов составляет 4:1, то у больных вирильной формой синдрома это соотношение 1:1. Характерно также для недостаточности 21-гидроксилазы избыточное выделение прегнантриола и его метаболита 17-гидроксипрогестерона.

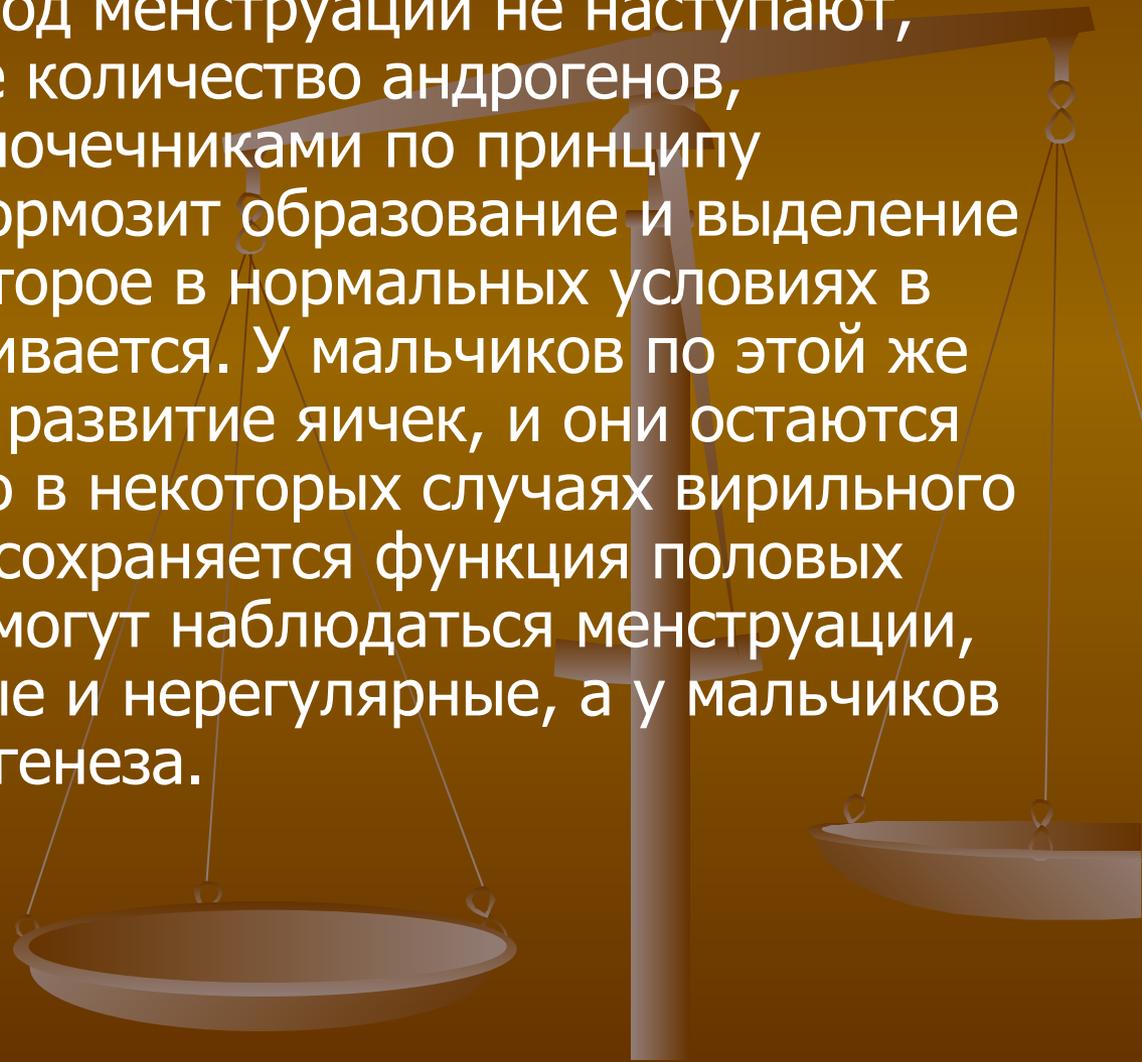
Клиническая картина.

- Вирильная форма синдрома обусловлена повышенной секрецией андрогенов, и у плода женского пола избыток приводит к маскулинизации наружных половых органов (увеличение клитора, изменение половых губ вплоть до закрытия входа во влагалище).
- Наружные гениталии в этих случаях приобретают вид мужских половых органов: мошонка без яичек и гипоспадия. 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.

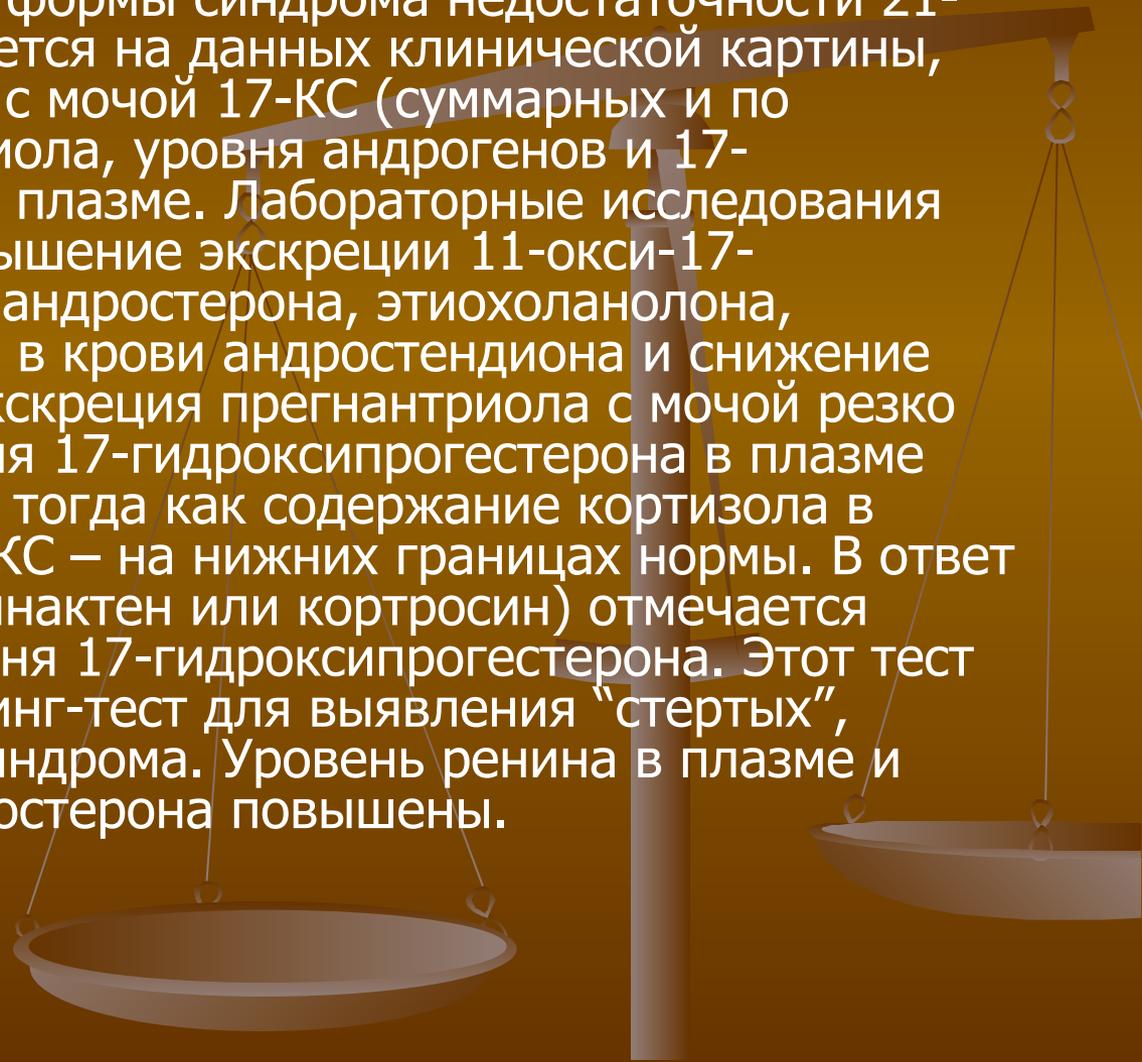
- В постнатальном периоде продолжающаяся избыточная секреция андрогенов усиливает явления вирилизации. Появляются преждевременное оволосение на лобке, в подмышечных впадинах, на лице, туловище, акне. У некоторых мальчиков значительно увеличивается половой член и возникают эрекции. Отмечается ускорение 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.

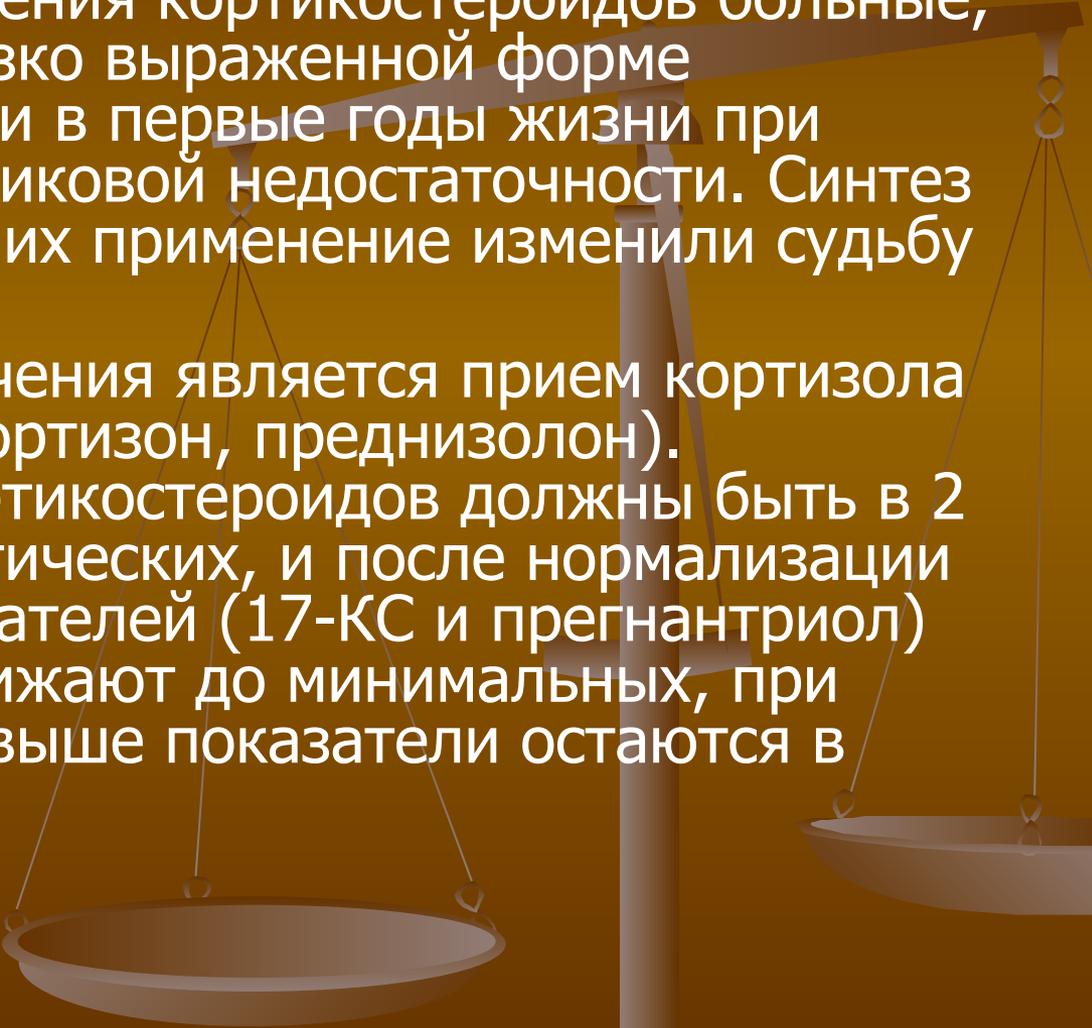


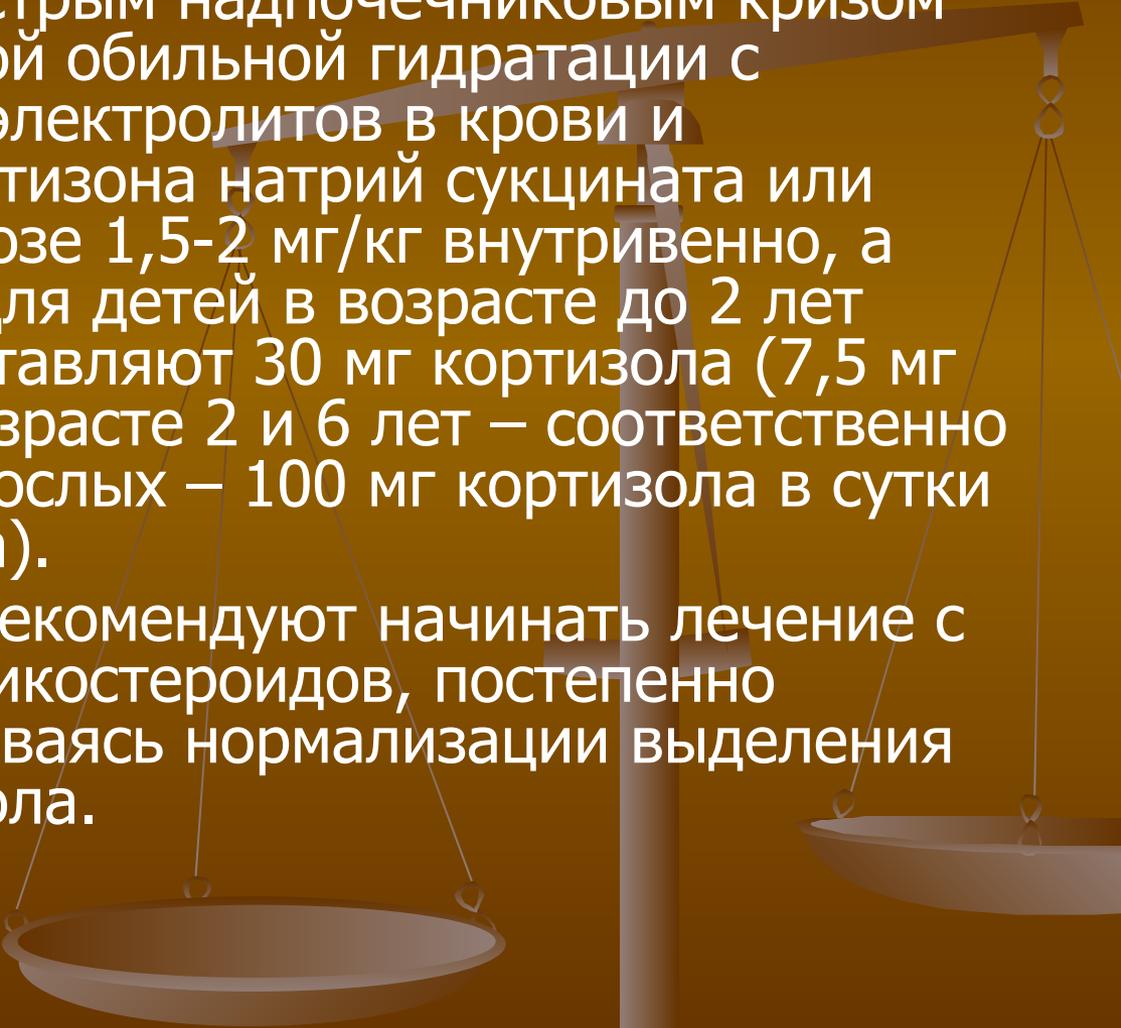
- В пубертатный период менструации не наступают, так как повышенное количество андрогенов, секретлируемых надпочечниками по принципу “обратной связи”, тормозит образование и выделение гонадотропинов, которое в нормальных условиях в этот период увеличивается. У мальчиков по этой же причине угнетается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



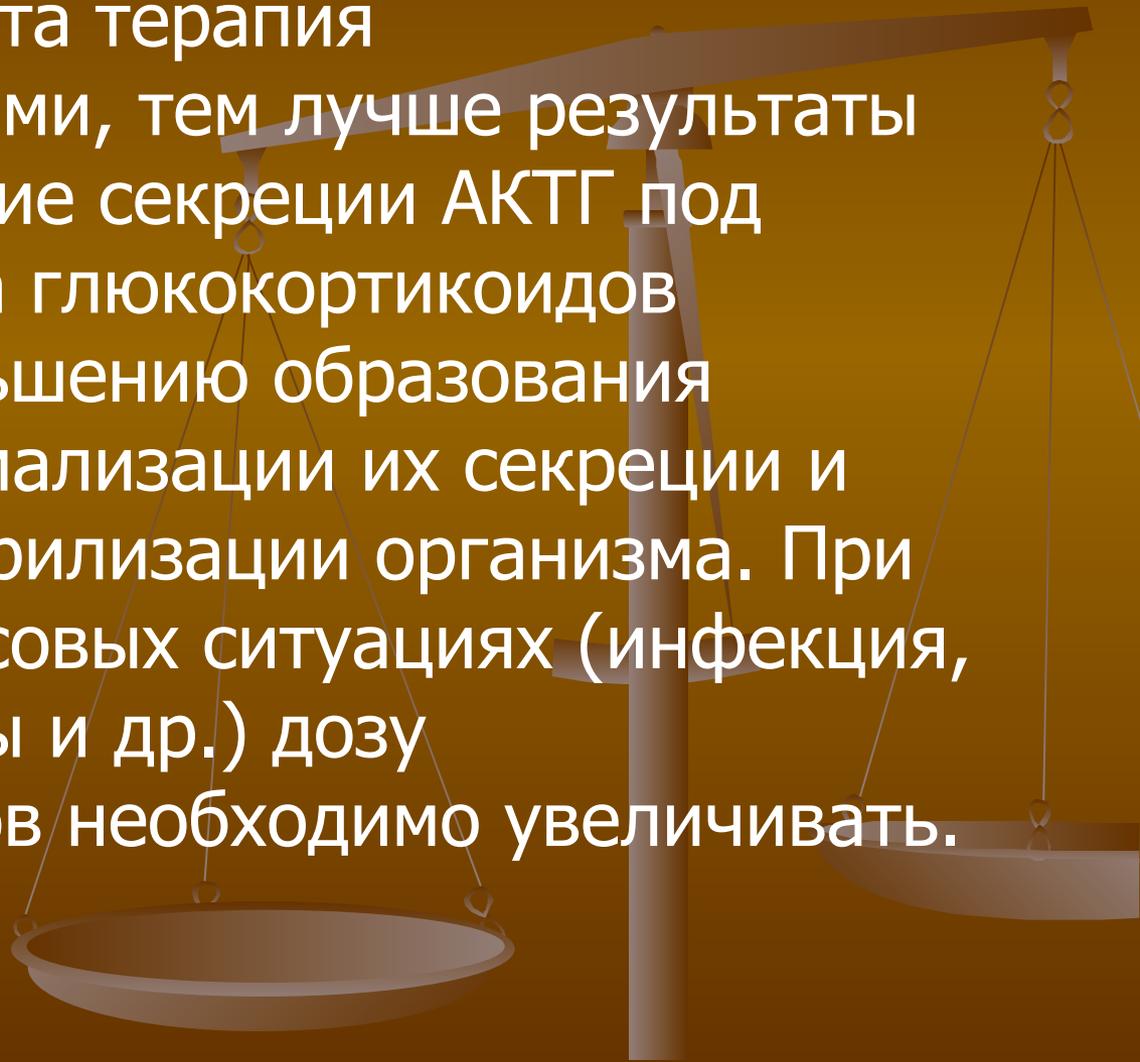
- Диагностика вирильной формы синдрома недостаточности 21-гидроксилазы основывается на данных клинической картины, определения экскреции с мочой 17-КС (суммарных и по фракциям) и прегнантриола, уровня андрогенов и 17-гидроксиprogестерона в плазме. Лабораторные исследования позволяют выявить повышение экскреции 11-окси-17-кетостероидов, а также андростерона, этиохоланолон, увеличение содержания в крови андростендиона и снижение уровня тестостерона. Экскреция прегнантриола с мочой резко повышена. Концентрация 17-гидроксиprogестерона в плазме крови также увеличена, тогда как содержание кортизола в крови и экскреции 17-ОКС – на нижних границах нормы. В ответ на стимуляцию АКТГ (синактен или кортросин) отмечается резкое увеличение уровня 17-гидроксиprogестерона. Этот тест используется как скрининг-тест для выявления “стертых”, неклассических форм синдрома. Уровень ренина в плазме и скорость секреции альдостерона повышены.

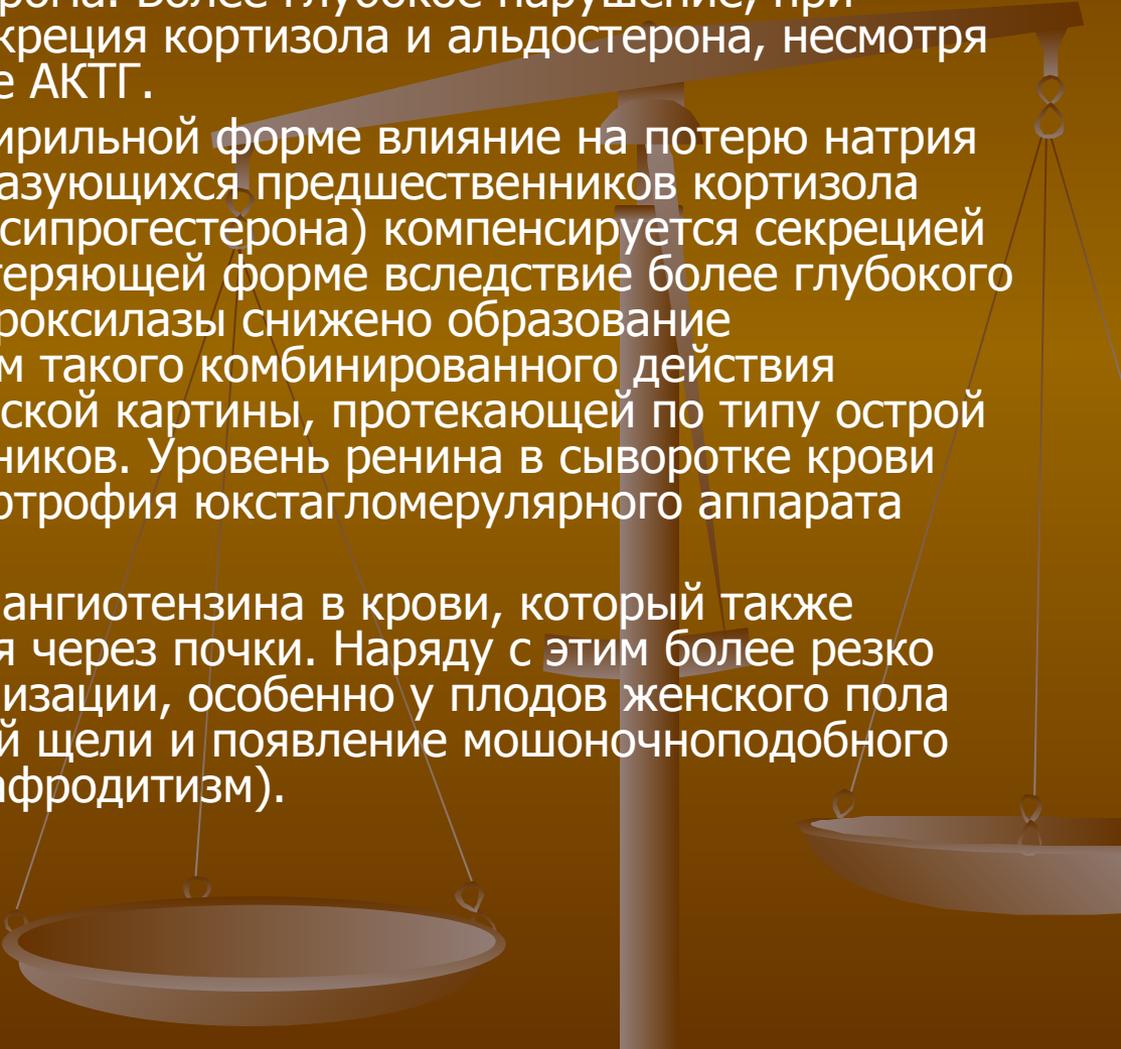


- 
- Лечение. До применения кортикостероидов больные, как правило, при резко выраженной форме заболевания умирали в первые годы жизни при явлениях надпочечниковой недостаточности. Синтез кортикостероидов и их применение изменили судьбу этих больных.
 - Основным видом лечения является прием кортизола или его аналогов (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 натрия сукцината или натрия фосфата 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).
 - Некоторые авторы рекомендуют начинать лечение с небольших доз кортикостероидов, постепенно увеличивая их, добиваясь нормализации выделения 17-КС и прегнантриола.

- Чем раньше начата терапия глюкокортикоидами, тем лучше результаты лечения. Снижение секреции АКТГ под влиянием приема глюкокортикоидов приводит к уменьшению образования андрогенов, нормализации их секреции и прекращению вирилизации организма. При различных стрессовых ситуациях (инфекция, операция, травмы и др.) дозу глюкокортикоидов необходимо увеличивать.



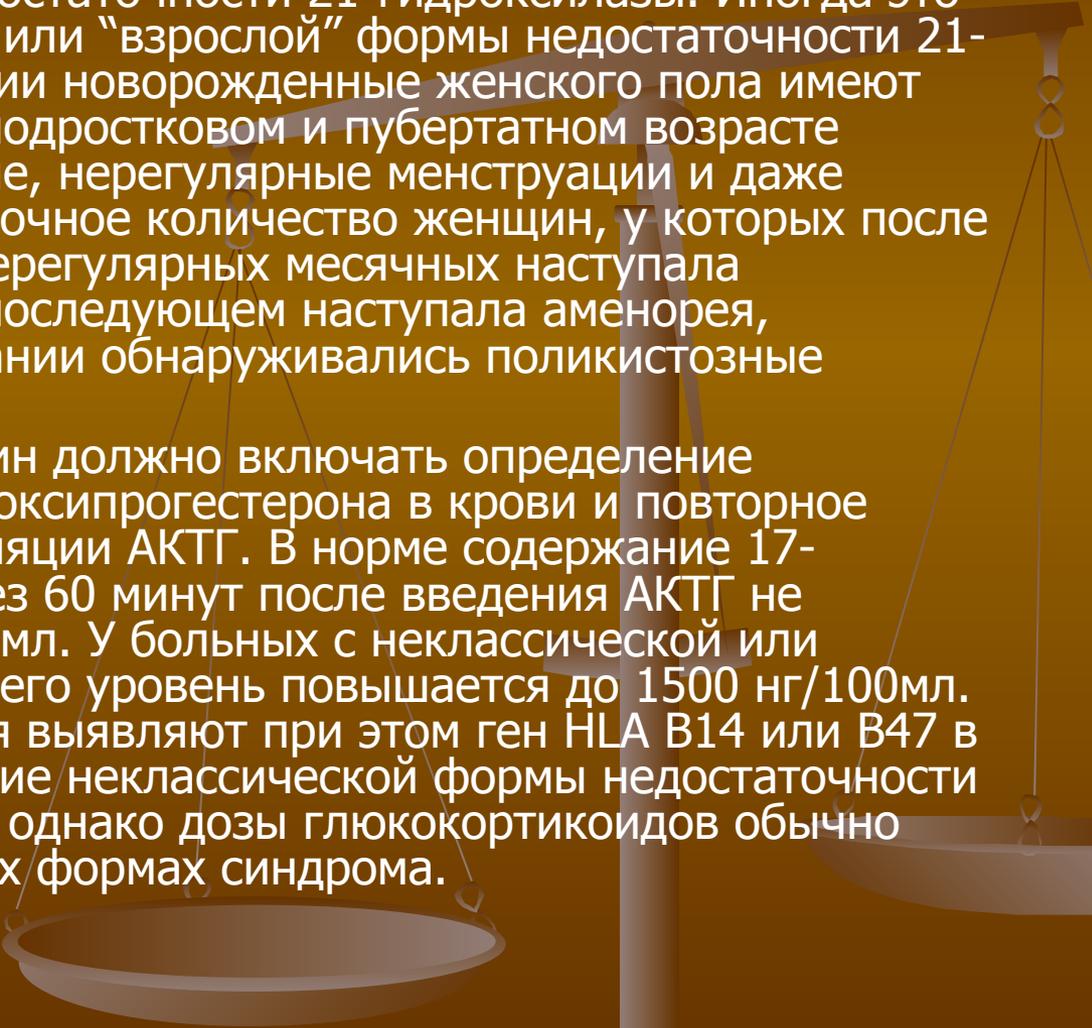
- 
- Сольтеряющая форма синдрома. Более глубокое нарушение, при котором имеется низкая секреция кортизола и альдостерона, несмотря на избыточное образование АКТГ.
 - Таким образом, если при вирильной форме влияние на потерю натрия организмом избыточно образующихся предшественников кортизола (прогестерона 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 юктагломерулярного аппарата почки.
 - Повышается содержание и 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).

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, и часто это состояние расценивается как пилоростеноз, для которого характерен гипокалиемической алкалоз. В отсутствие патогенетической терапии развиваются явления сердечно-сосудистой недостаточности и смерть наступает от внезапной остановки сердца вследствие гиперкалиемии.
- Диагностика основывается на определении уровня электролитов в крови, а также повышенном содержании 17-гидроксиprogестерона в плазме крови и значительной экскреции с мочой прегнантриола и 17-КС. При вирусизации необходимо определение кариотипа и полового хроматина.

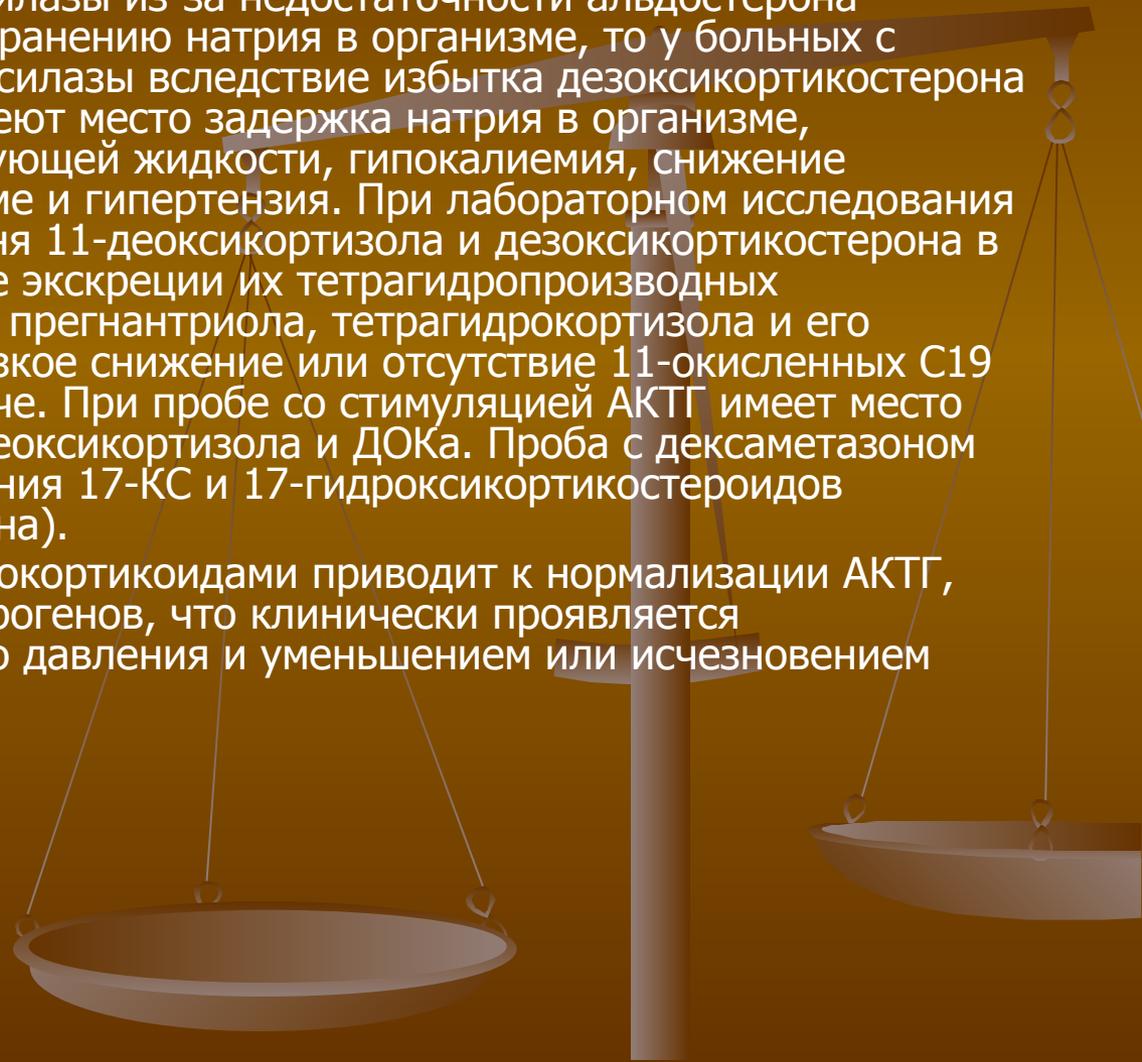
Лечение.

- 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.
- В некоторых случаях количество жидкости увеличивается до 100 мл/кг. При острой недостаточности надпочечников наряду с этим назначают кортизол в суточной дозе 50-75 мг. В период такой терапии необходимо опасаться развития отека легких, сердечной недостаточности и гипернатриемии. Дополнительное введение калия не показано. Как и при любом виде надпочечниковой недостаточности, противопоказаны обезболивающие вещества (морфин и др.) и барбитураты.
- При выводе больного из состояния острой недостаточности надпочечников продолжают заместительную терапию, включающую наряду с приемом глюкокортикоидов (кортизола 20-25 мг в сутки, преднизолона 5-7 мг в сутки) и минералокортикоиды (ДОКА, 3-метилацетат дезоксикортикостерона, 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.

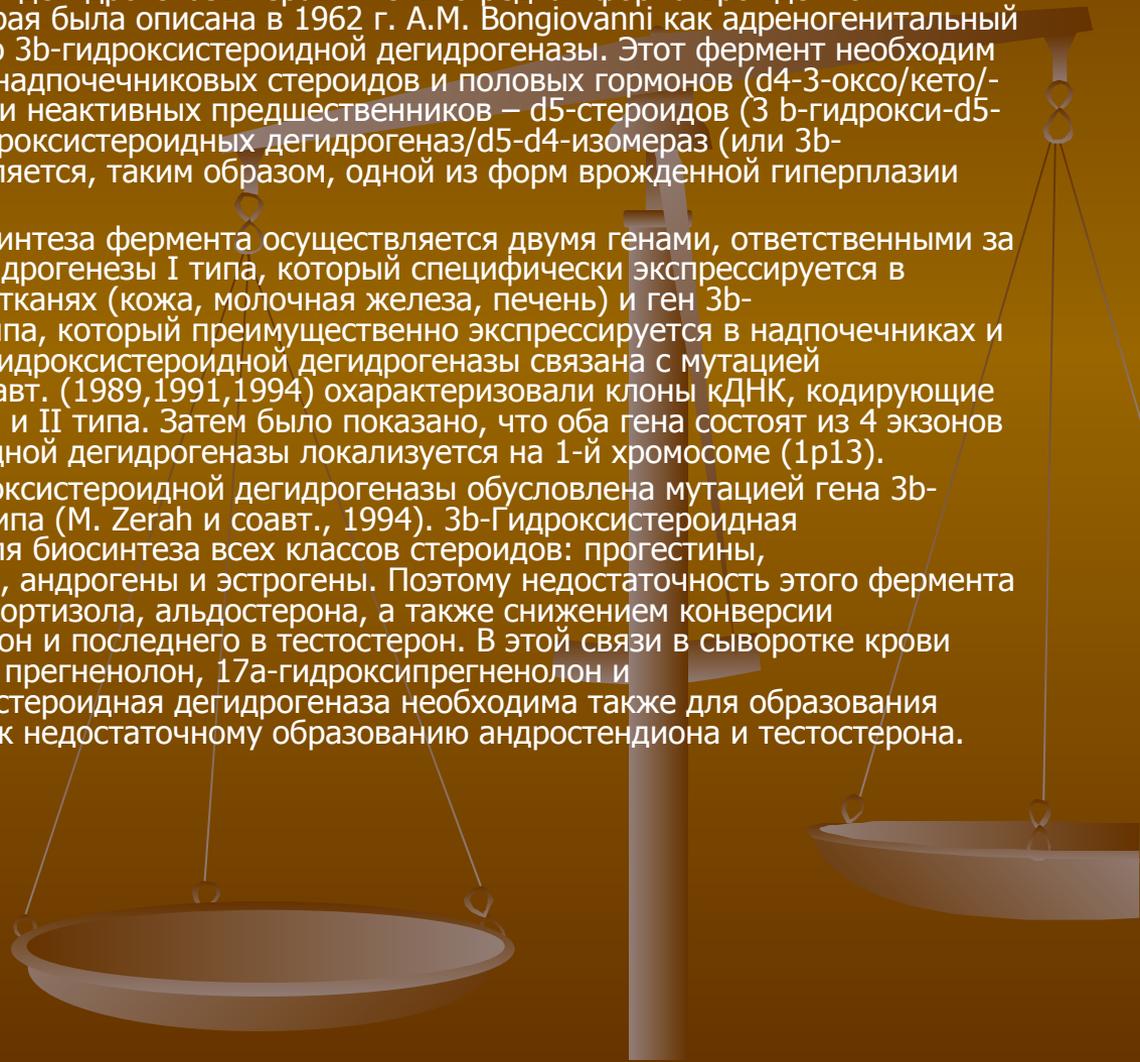
- 
- Неклассическая форма недостаточности 21-гидроксилазы. Иногда это нарушение приобретенной или "взрослой" формы недостаточности 21-гидроксилазы. При рождении новорожденные женского пола имеют нормальные гениталии. В подростковом и пубертатном возрасте развивается гирсутизм, акне, нерегулярные менструации 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-гидроксипрогестерона в крови и повторное исследование после стимуляции АКТГ. В норме содержание 17-гидроксипрогестерона через 60 минут после введения АКТГ не превышает 300-330 нг/100 мл. У больных с неклассической или поздней формой синдрома его уровень повышается до 1500 нг/100мл. Генетические исследования выявляют при этом ген HLA B14 или B47 в сочетании с CYP21B. Лечение неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы такое же, однако дозы глюкокортикоидов обычно ниже, чем при классических формах синдрома.

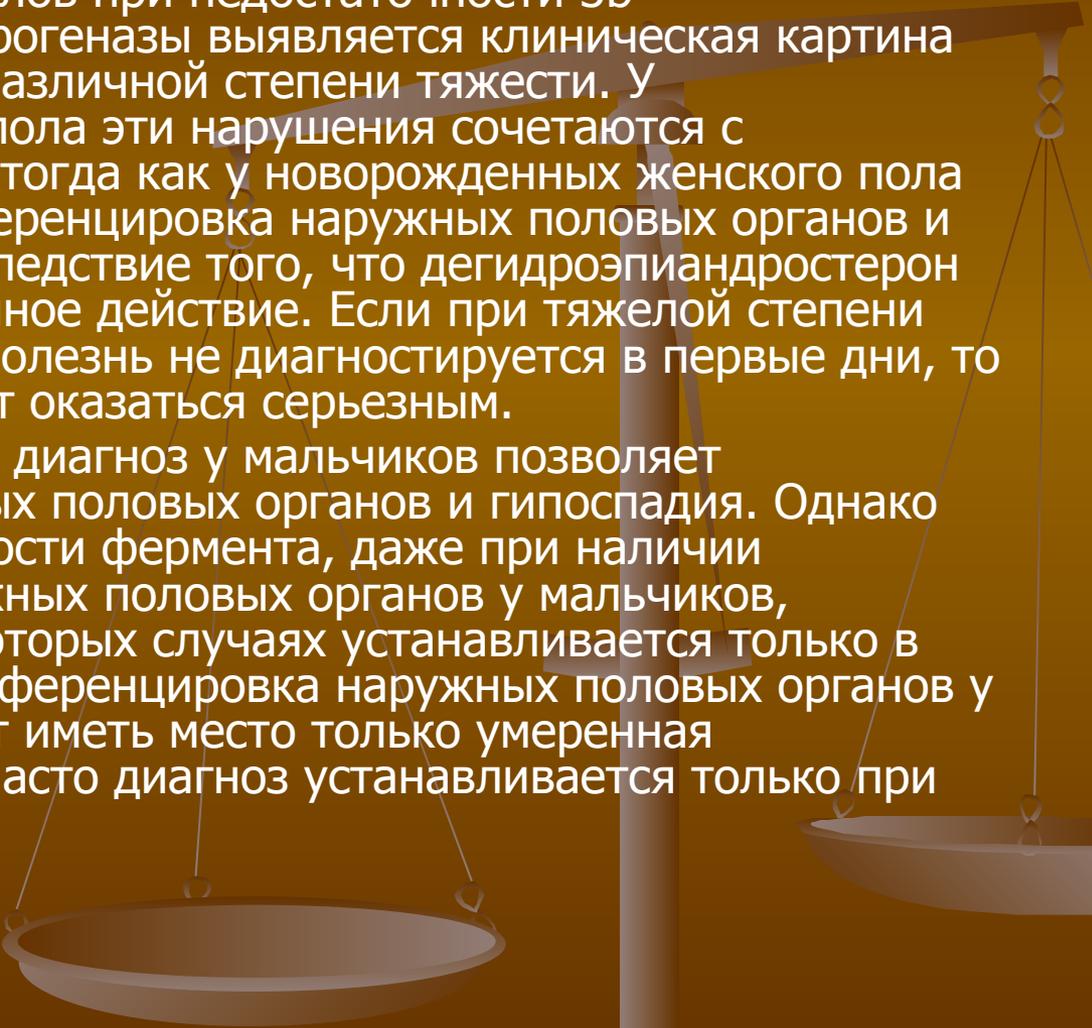
- Недостаточность 11b-гидроксилазы. Нарушение биосинтеза кортикостероидов, связанное с недостаточностью 11b-гидроксилазы, встречается 1:100 000 в общей кавказоидной популяции (M. Zachmann и соавт., 1983), а в Израиле эта патология выявляется у 1:5000 до 1:7000 новорожденных (A. Rosler, 1992). Недостаточность 11b-гидроксилазы составляет около 5% от общего количества больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников. 11b-гидроксилаза необходима для нормального синтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Имеется две изоформы этого фермента, которые кодируются двумя различными генами, локализованными на 8q21-q22 (M.J. Wagner и соавт., 1991). Основным считается ген CYP11B1 (или P450XIB1), который экспрессируется в нормальных надпочечниках, и его транскрипция регулируется АКТГ посредством его вторичного мессенджера цАМФ. Второй ген CYP11B2 также экспрессируется в надпочечниках, но его транскрипция осуществляется на очень низком уровне. Последняя изоформа фермента называется также P450XIB2 (или P450aldo) и осуществляет гидроксилирование в 11-м положении, переводя 11- дезоксикортикостерон (DOC) в кортикостерон и 11-деоксикортизол в кортизол. В результате этой реакции (гидроксилирования в 18-м положении) через стадию 18-гидроксикортикостерона образуется альдостерон. Белок гена CYP11B1 (или P450XIB1) осуществляет в основном гидроксилирование в 11-м положении, хотя и незначительно, но гидроксилирует углерод и 18-м положении. Считается, что P450XIB1 локализуется в пучковой зоне, где контролирует синтез кортизола, а 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. В случае мутации гена, функционирующего в клубочковой зоне, происходит нарушение синтеза альдостерона, что сопровождается клинической картиной сольтеряющего синдрома. У большинства больных недостаточность 11b-гидроксилазы приводит к повышенному образованию 11-дезоксикортикостерона, который, как известно, оказывает минералокортикоидное действие, способствуя задержке натрия в организме и развитию артериальной гипертензии. Гипертензия может быть незначительной или даже отсутствовать у детей раннего возраста. 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 степенью выраженности вирилизации. При этой патологии отсутствует гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почки и уровень ренина в плазме крови не повышен.

- Помимо классической формы недостаточности 11 β -гидроксилазы, описаны ее неклассические формы. Так, M.D. Birnbaum и L.I. Rose (1984) установили, что недостаточность 11 β -гидроксилазы в зрелом возрасте сочетается с нарушениями менструальной функции.
- Диагностика недостаточности 11 β -гидроксилазы основывается на клинической картине (артериальная гипертензия и вирилизация). Если у больных с недостаточностью 21-гидроксилазы из-за недостаточности альдостерона нарушается способность к сохранению натрия в организме, то у больных с недостаточностью 11 β -гидроксилазы вследствие избытка дезоксикортикостерона и других агонистов ДОКСа имеют место задержка натрия в организме, увеличение объема циркулирующей жидкости, гипокалиемия, снижение рениновой активности в плазме и гипертензия. При лабораторном исследовании выявляются увеличение уровня 11-деоксикортизола и дезоксикортикостерона в сыворотке крови и повышение экскреции их тетрагидропроизводных (повышение экскреции 17-КС, прегнантриола, тетрагидрокортизола и его производных). Отмечается резкое снижение или отсутствие 11-окисленных С19 и С21 стероидов в крови и моче. При пробе со стимуляцией АКТГ имеет место характерное увеличение 11-деоксикортизола и ДОКа. Проба с дексаметазоном приводит к снижению выделения 17-КС и 17-гидроксикортикостероидов (дериваты тетрагидрокортизона).
- Заместительная терапия глюкокортикоидами приводит к нормализации АКТГ, дезоксикортикостерона и андрогенов, что клинически проявляется нормализацией артериального давления и уменьшением или исчезновением симптомов вирилизации.

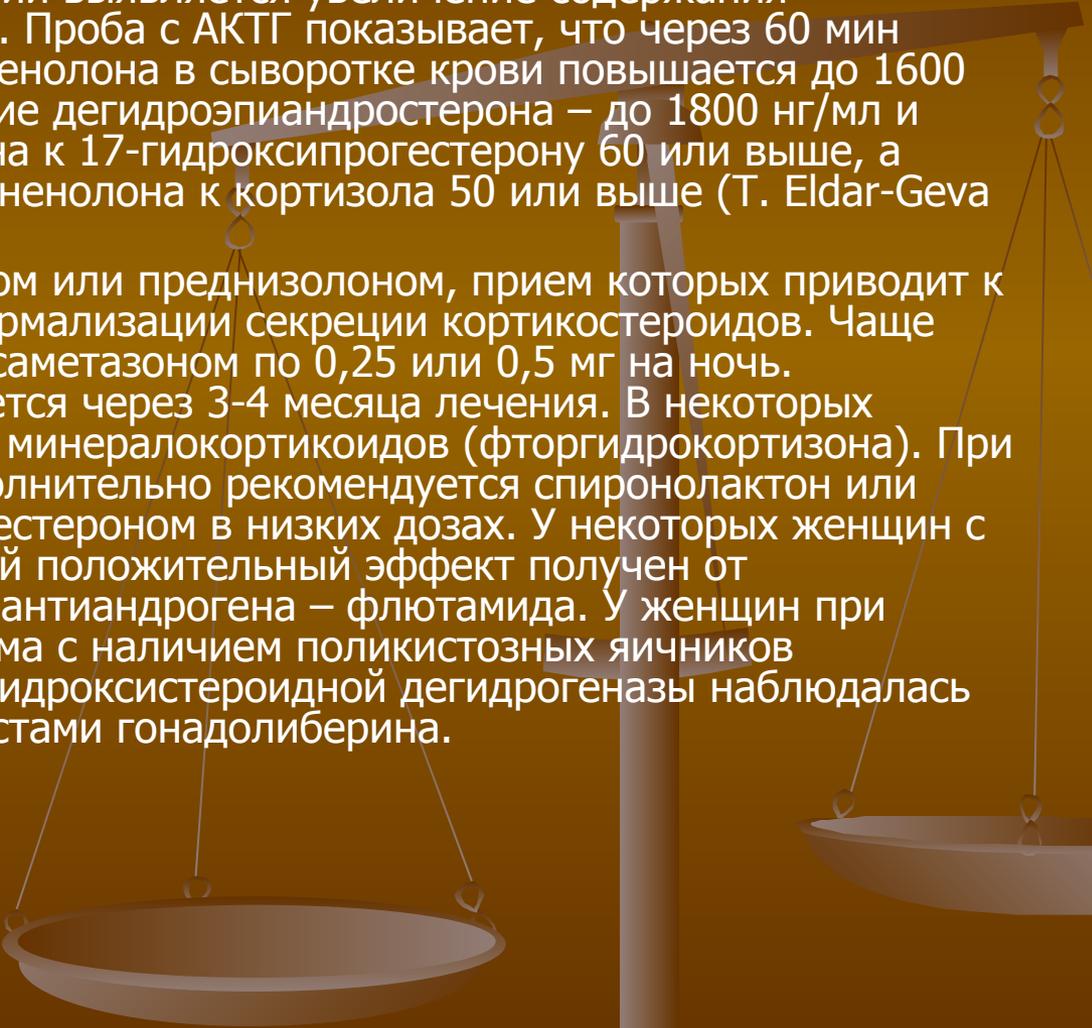


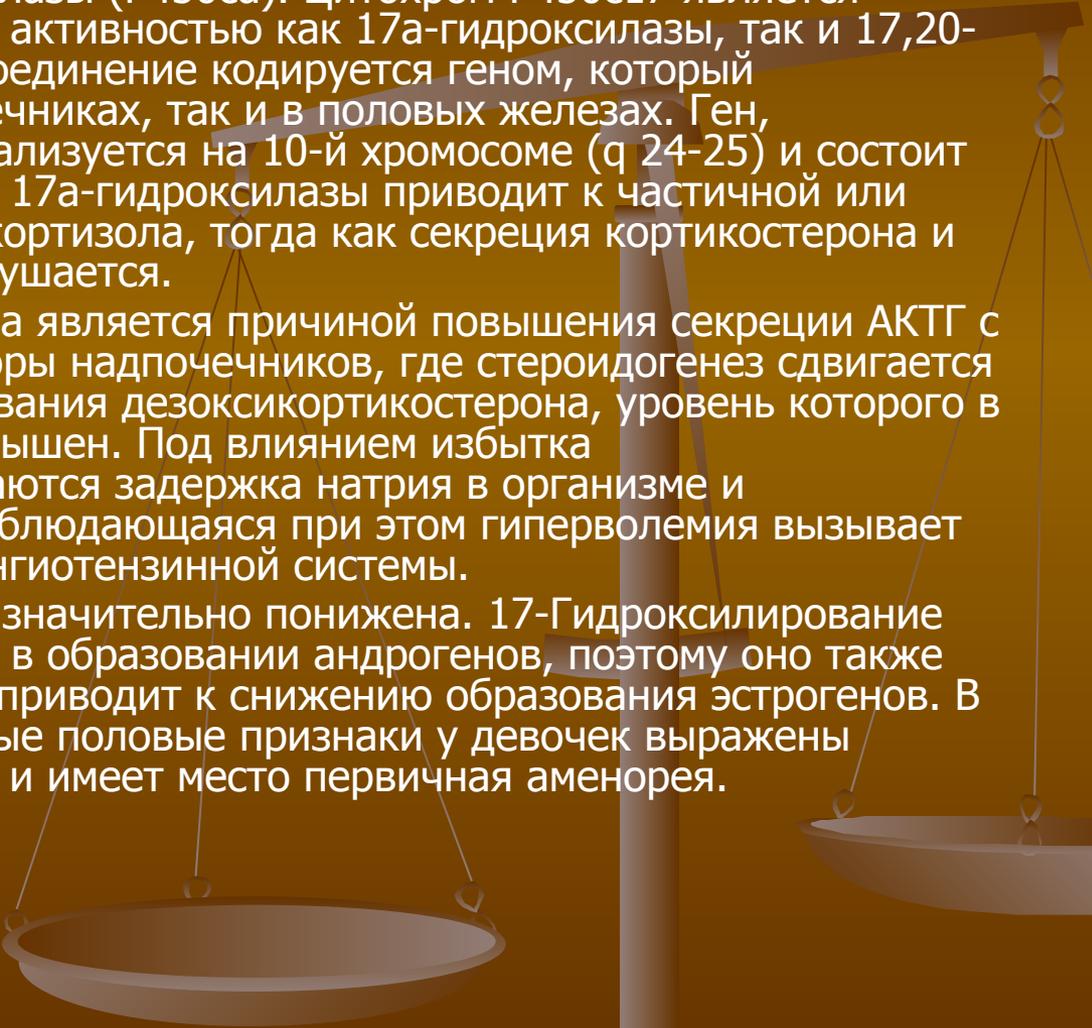
- Недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы. Сравнительно редкая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников, которая была описана в 1962 г. А.М. Bongiovanni как адреногенитальный синдром, связанный с недостаточностью 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы. Этот фермент необходим для синтеза биологически активных d4-надпочечниковых стероидов и половых гормонов (d4-3-оксо/кето-стероиды) из относительно биологически неактивных предшественников – d5-стероидов (3 β -гидрокси-d5-стероидов). Недостаточность трех β -гидроксистероидных дегидрогеназ/d5-d4-изомераз (или 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы) является, таким образом, одной из форм врожденной гиперплазии надпочечников.
- Установлено, что у человека контроль синтеза фермента осуществляется двумя генами, ответственными за синтез: ген 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы I типа, который специфически экспрессируется в плаценте и различных периферических тканях (кожа, молочная железа, печень) и ген 3 β -гидроксистероидная дегидрогеназа II типа, который преимущественно экспрессируется в надпочечниках и половых железах. Недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы связана с мутацией соответствующего гена. R. Sanchez и соавт. (1989,1991,1994) охарактеризовали клоны кДНК, кодирующие 3 β -гидроксистероидную дегидрогеназу I и II типа. Затем было показано, что оба гена состоят из 4 экзонов и 3 интронов. Локус 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы локализуется на 1-й хромосоме (1p13).
- Показано, что недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы обусловлена мутацией гена 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы II типа (M. Zerah и соавт., 1994). 3 β -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.

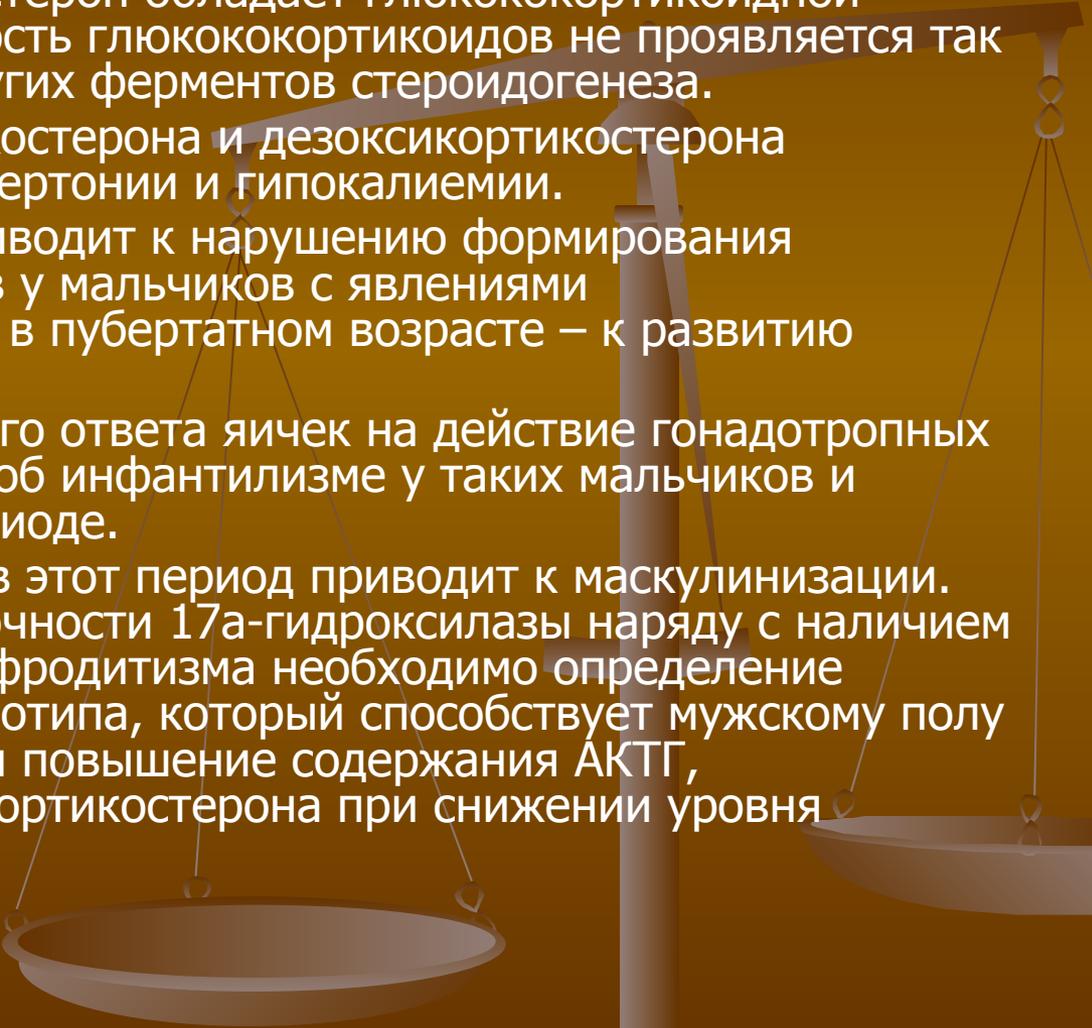


- 
- У новорожденных обоих полов при недостаточности 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы выявляется клиническая картина сольтеряющего синдрома различной степени тяжести. У новорожденных мужского пола эти нарушения сочетаются с псевдогермафродитизмом, тогда как у новорожденных женского пола имеется 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.

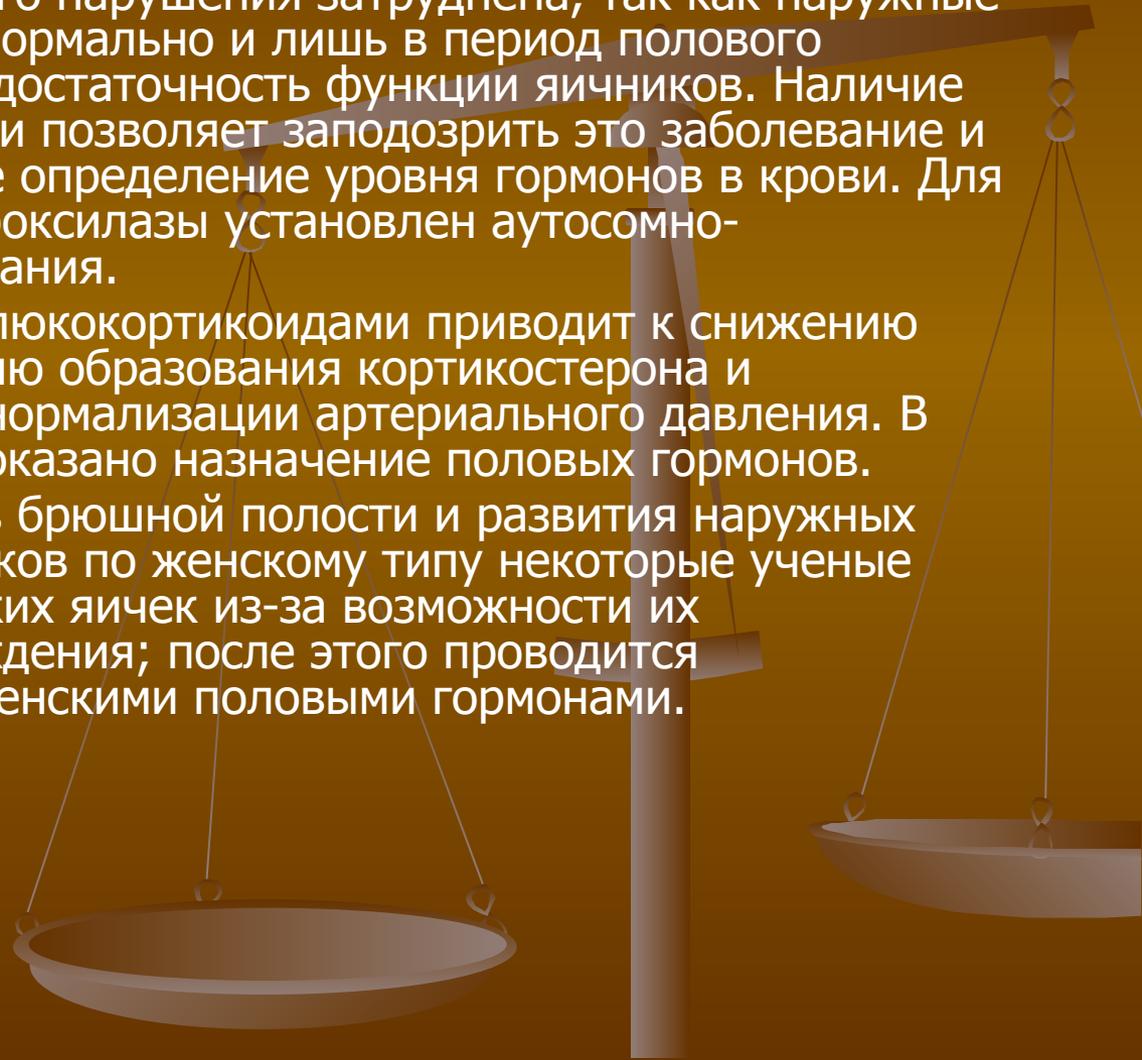
- Помимо классической формы недостаточности 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы, чаще встречается неклассическая форма заболевания, при которой вирилизация развивается после адренархе или наступления пубертата. Это аутосомно-рецессивное нарушение биосинтеза кортикостероидов, которое по данным некоторых 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.

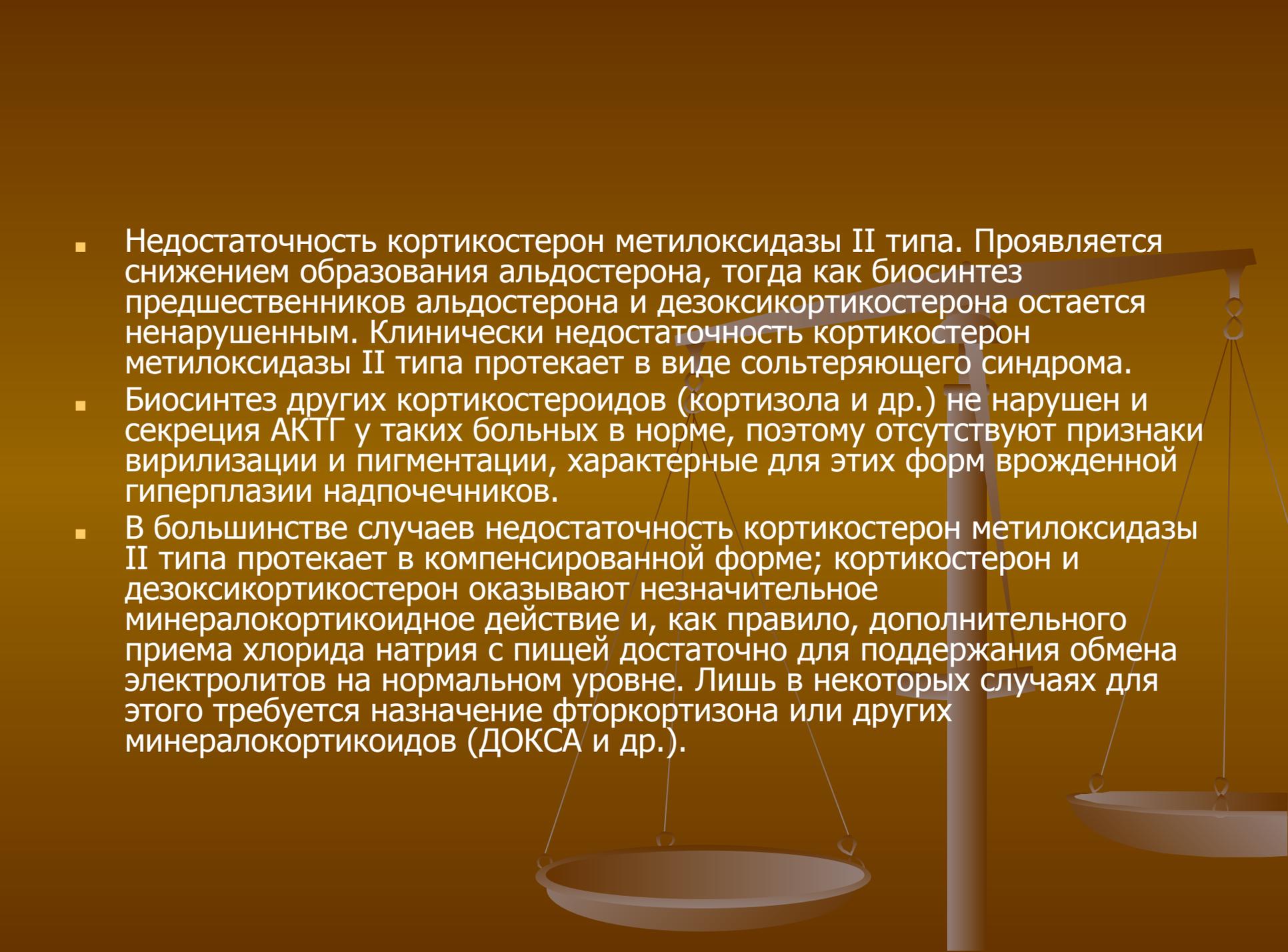
- 
- При гормональном обследовании выявляется увеличение содержания андрогенов в сыворотке крови. Проба с АКТГ показывает, что через 60 мин после введения уровень прегненолона в сыворотке крови повышается до 1600 нг/100мл или выше; содержание дегидроэпиандростерона – до 1800 нг/мл и выше; отношение прегненолона к 17-гидроксиprogестерону 60 или выше, а отношение концентрации прегненолона к кортизола 50 или выше (Т. Eldar-Geva и соавт., 1990).
 - Лечение проводится кортизолом или преднизолоном, прием которых приводит к снижению секреции АКТГ и нормализации секреции кортикостероидов. Чаще всего проводится терапия дексаметазоном по 0,25 или 0,5 мг на ночь. Клинический эффект оценивается через 3-4 месяца лечения. В некоторых случаях требуется назначение минералокортикоидов (фторгидрокортизона). При значительном гирсутизме дополнительно рекомендуется спиронолактон или комбинация эстрогенов с прогестероном в низких дозах. У некоторых женщин с вирилизмом и мускулинизацией положительный эффект получен от использования нестероидного антиандрогена – флутамида. У женщин при неклассической форме синдрома с наличием поликистозных яичников нормализация активности 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы наблюдалась через 3 месяца лечения агонистами гонадолиберина.

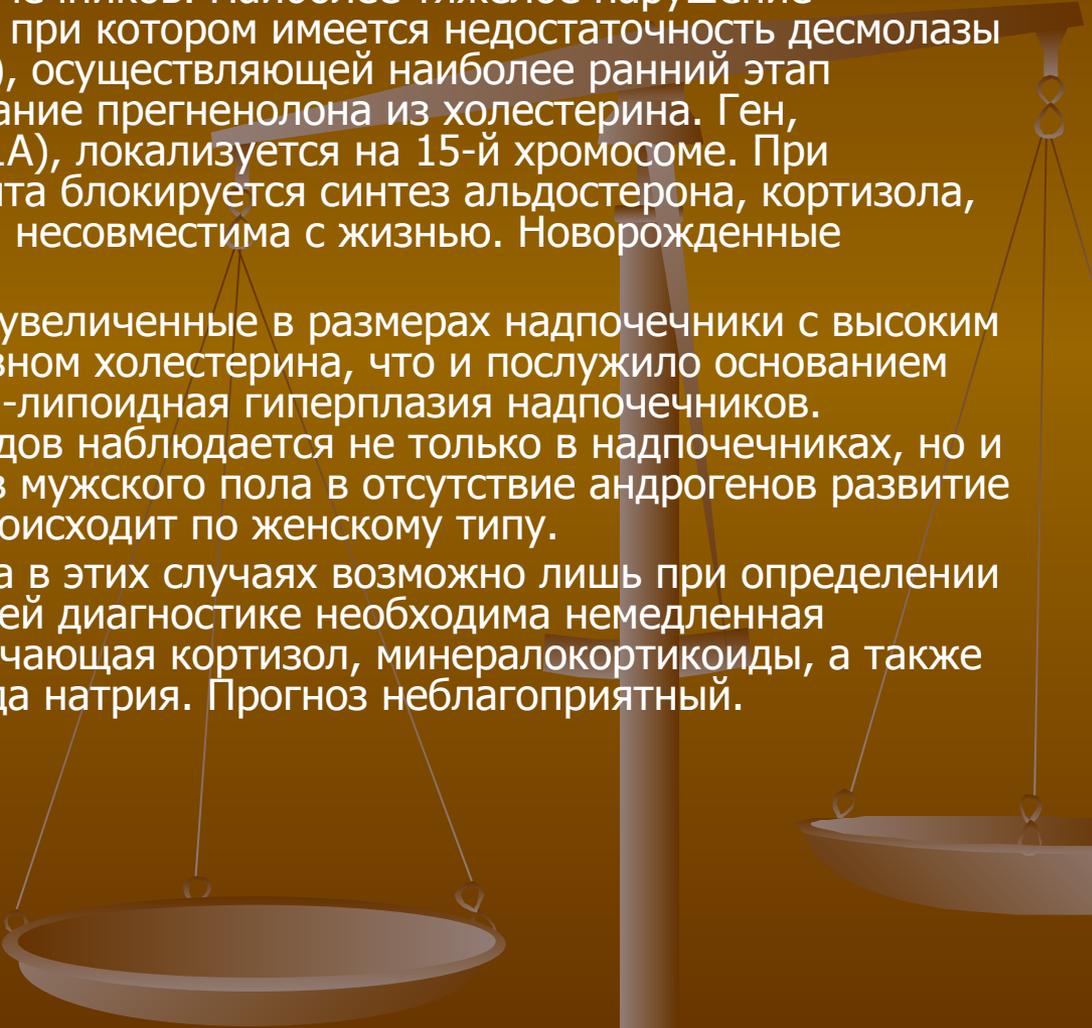
- 
- Недостаточность 17 α -гидроксилазы (P450c17). Цитохром P450c17 является ферментом, который обладает активностью как 17 α -гидроксилазы, так и 17,20-лиазы. Установлено, что это соединение кодируется геном, который экспрессируется как в надпочечниках, так и в половых железах. Ген, называемый также CYP17, локализуется на 10-й хромосоме (q 24-25) и состоит из 8 экзонов. Недостаточность 17 α -гидроксилазы приводит к частичной или полной блокаде образования кортизола, тогда как секреция кортикостерона и дезоксикортикостерона не нарушается.
 - Недостаток секреции кортизола является причиной повышения секреции АКТГ с последующей гиперплазией коры надпочечников, где стероидогенез сдвигается в сторону избыточного образования дезоксикортикостерона, уровень которого в плазме крови значительно повышен. Под влиянием избытка дезоксикортикостерона отмечаются задержка натрия в организме и артериальная гипертензия. Наблюдающаяся при этом гиперволемия вызывает снижение активности ренин-ангиотензинной системы.
 - Секреция альдостерона также значительно понижена. 17-Гидроксилирование является необходимым этапом в образовании андрогенов, поэтому оно также уменьшается и, естественно, приводит к снижению образования эстрогенов. В пубертатном периоде вторичные половые признаки у девочек выражены недостаточно или отсутствуют и имеет место первичная аменорея.

- 
- В связи с тем, что кортикостерон обладает глюкокортикоидной активностью, недостаточность глюкокортикоидов не проявляется так резко, как при дефекте других ферментов стероидогенеза.
 - Однако повышение кортикостерона и дезоксикортикостерона способствует развитию гипертонии и гипокалиемии.
 - Недостаток андрогенов приводит к нарушению формирования наружных половых органов у мальчиков с явлениями псевдогермафродитизма, а в пубертатном возрасте – к развитию генекомастии.
 - Отсутствие функционального ответа яичек на действие гонадотропных гормонов свидетельствует об инфантилизме у таких мальчиков и девочек в пубертатном периоде.
 - Применение тестостерона в этот период приводит к маскулинизации. Для диагностики недостаточности 17α-гидроксилазы наряду с наличием у мальчиков псевдогермафродитизма необходимо определение полового хроматина и кариотипа, который способствует мужскому полу – XY. В крови определяется повышение содержания АКТГ, кортикостерона и дезоксикортикостерона при снижении уровня кортизола и альдостерона.

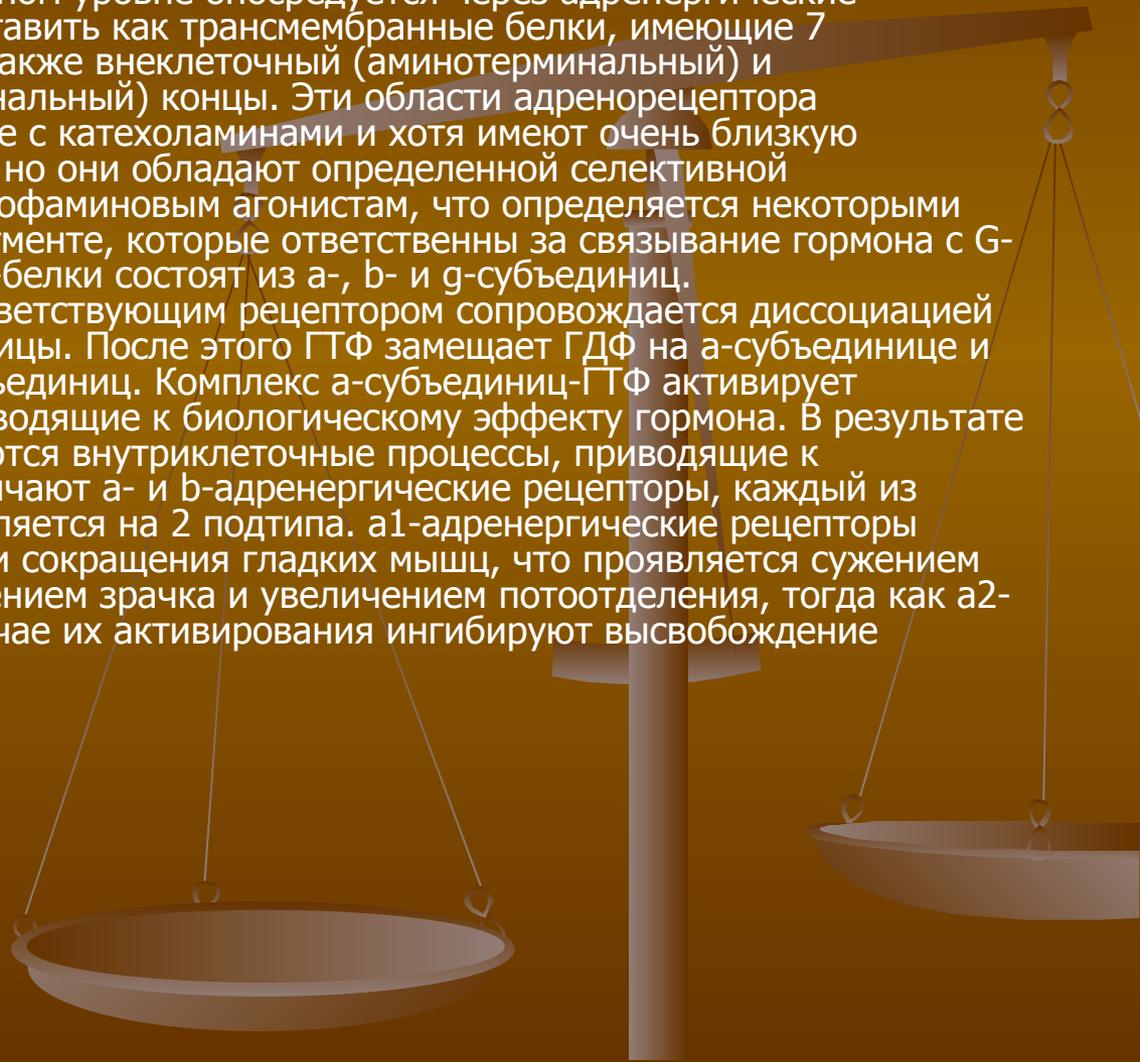
- У девочек диагностика этого нарушения затруднена, так как наружные половые органы развиты нормально и лишь в период полового созревания выявляется недостаточность функции яичников. Наличие гипертонии и гипокалиемии позволяет заподозрить это заболевание и провести соответствующее определение уровня гормонов в крови. Для недостаточности 17-а-гидроксилазы установлен аутосомно-рецессивный тип наследования.
- Заместительная терапия глюкокортикоидами приводит к снижению секреции АКТГ, уменьшению образования кортикостерона и дезоксикортикостерона и нормализации артериального давления. В препубертатный период показано назначение половых гормонов.
- В случае задержки яичек в брюшной полости и развития наружных половых органов у мальчиков по женскому типу некоторые ученые рекомендуют удаление таких яичек из-за возможности их злокачественного перерождения; после этого проводится заместительная терапия женскими половыми гормонами.

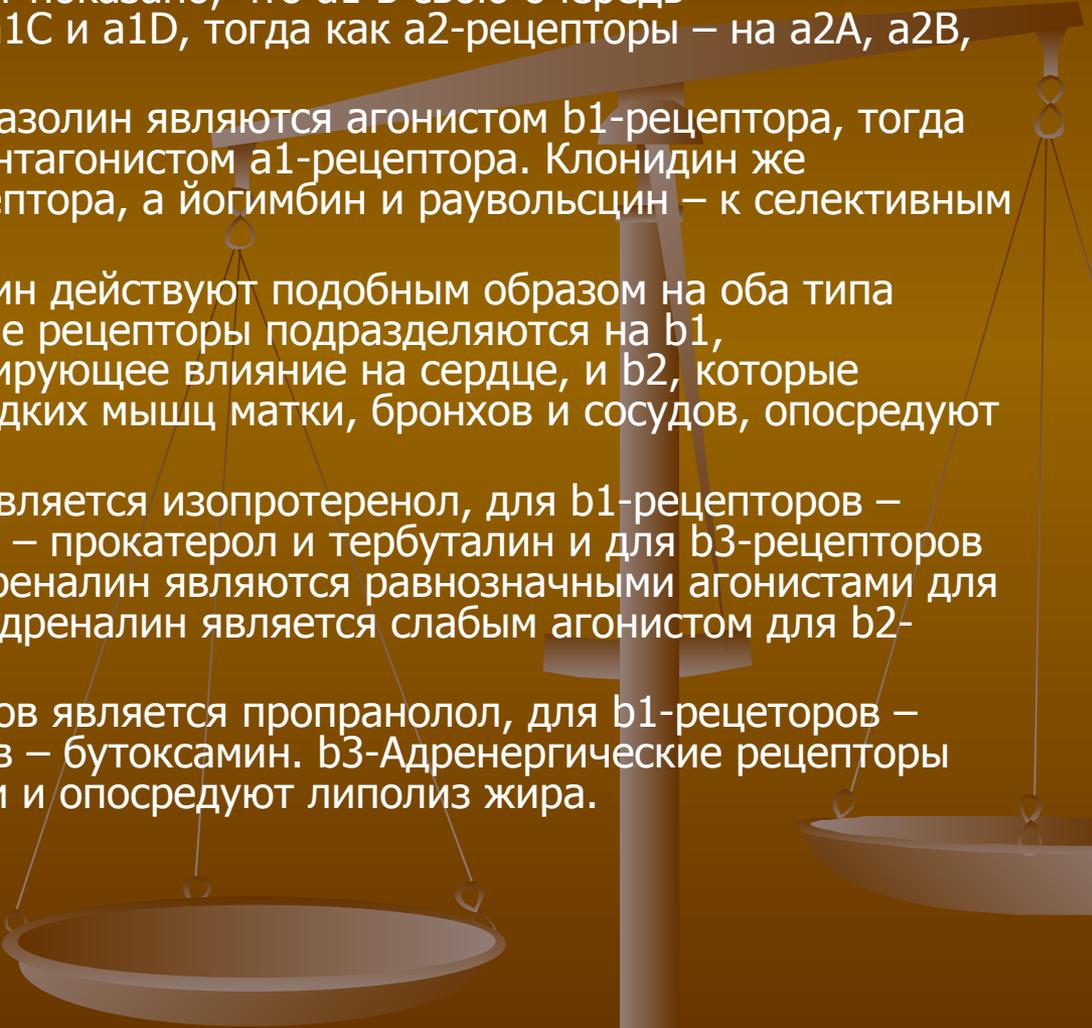


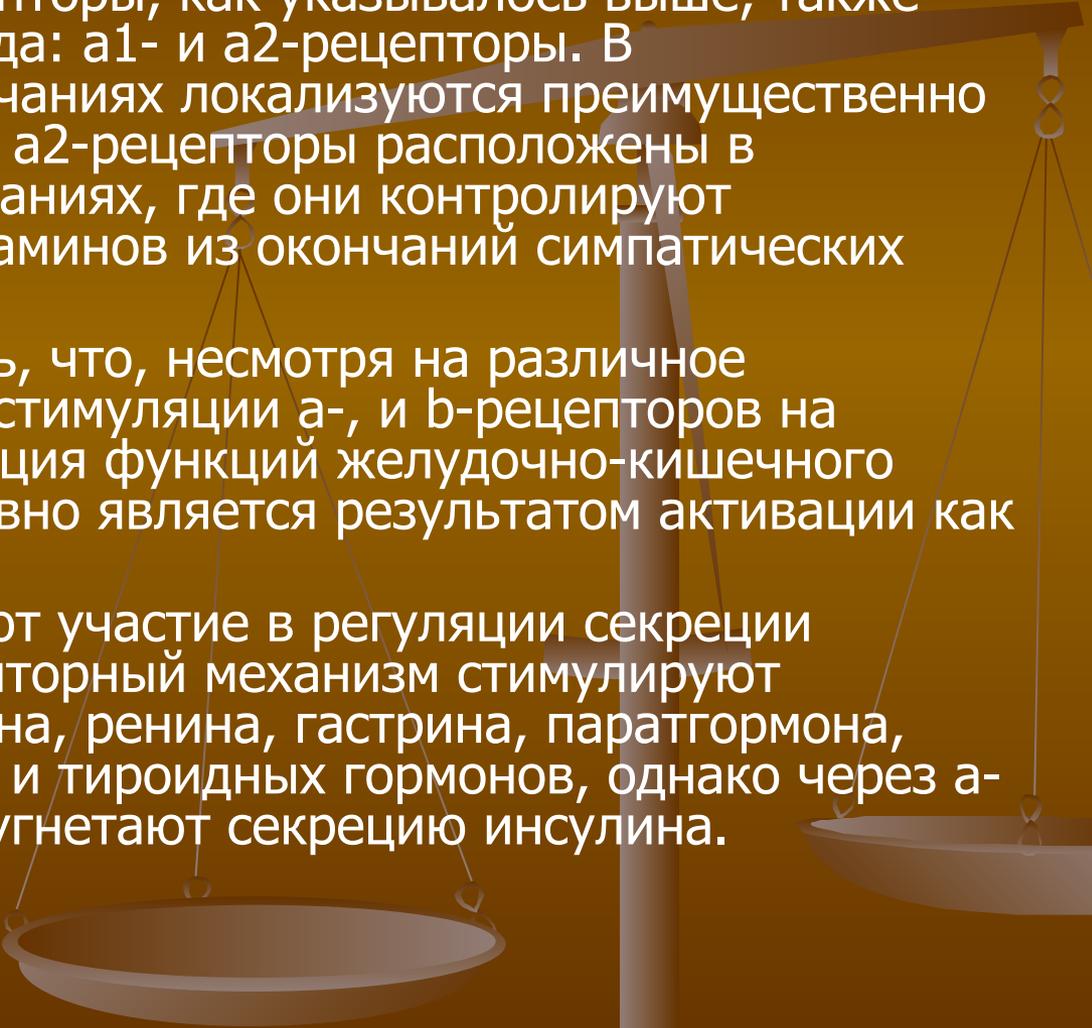
- 
- Недостаточность кортикостерон метилоксидазы II типа. Проявляется снижением образования альдостерона, тогда как биосинтез предшественников альдостерона и дезоксикортикостерона остается ненарушенным. Клинически недостаточность кортикостерон метилоксидазы II типа протекает в виде сольтеряющего синдрома.
 - Биосинтез других кортикостероидов (кортизола и др.) не нарушен и секреция АКТГ у таких больных в норме, поэтому отсутствуют признаки вирилизации и пигментации, характерные для этих форм врожденной гиперплазии надпочечников.
 - В большинстве случаев недостаточность кортикостерон метилоксидазы II типа протекает в компенсированной форме; кортикостерон и дезоксикортикостерон оказывают незначительное минералокортикоидное действие и, как правило, дополнительного приема хлорида натрия с пищей достаточно для поддержания обмена электролитов на нормальном уровне. Лишь в некоторых случаях для этого требуется назначение фторкортизона или других минералокортикоидов (ДОКСА и др.).

- 
- Липоидная гиперплазия надпочечников. Наиболее тяжелое нарушение биосинтеза кортикостероидов, при котором имеется недостаточность десмолазы (20,22-десмолазы или P450_{scc}), осуществляющей наиболее ранний этап биосинтеза, а именно образование прегненолона из холестерина. Ген, кодирующий десмолазу (CYP11A), локализуется на 15-й хромосоме. При недостаточности этого фермента блокируется синтез альдостерона, кортизола, андрогенов, и такая патология несовместима с жизнью. Новорожденные умирают в первые дни жизни.
 - На вскрытии обнаруживаются увеличенные в размерах надпочечники с высоким содержанием липидов, в основном холестерина, что и послужило основанием для названия этого нарушения-липоидная гиперплазия надпочечников. Нарушение биосинтеза стероидов наблюдается не только в надпочечниках, но и в половых железах, и у плодов мужского пола в отсутствие андрогенов развитие наружных половых органов происходит по женскому типу.
 - Правильное установление пола в этих случаях возможно лишь при определении полового кариотипа. При ранней диагностике необходима немедленная заместительная терапия, включающая кортизол, минералокортикоиды, а также дополнительный прием хлорида натрия. Прогноз неблагоприятный.

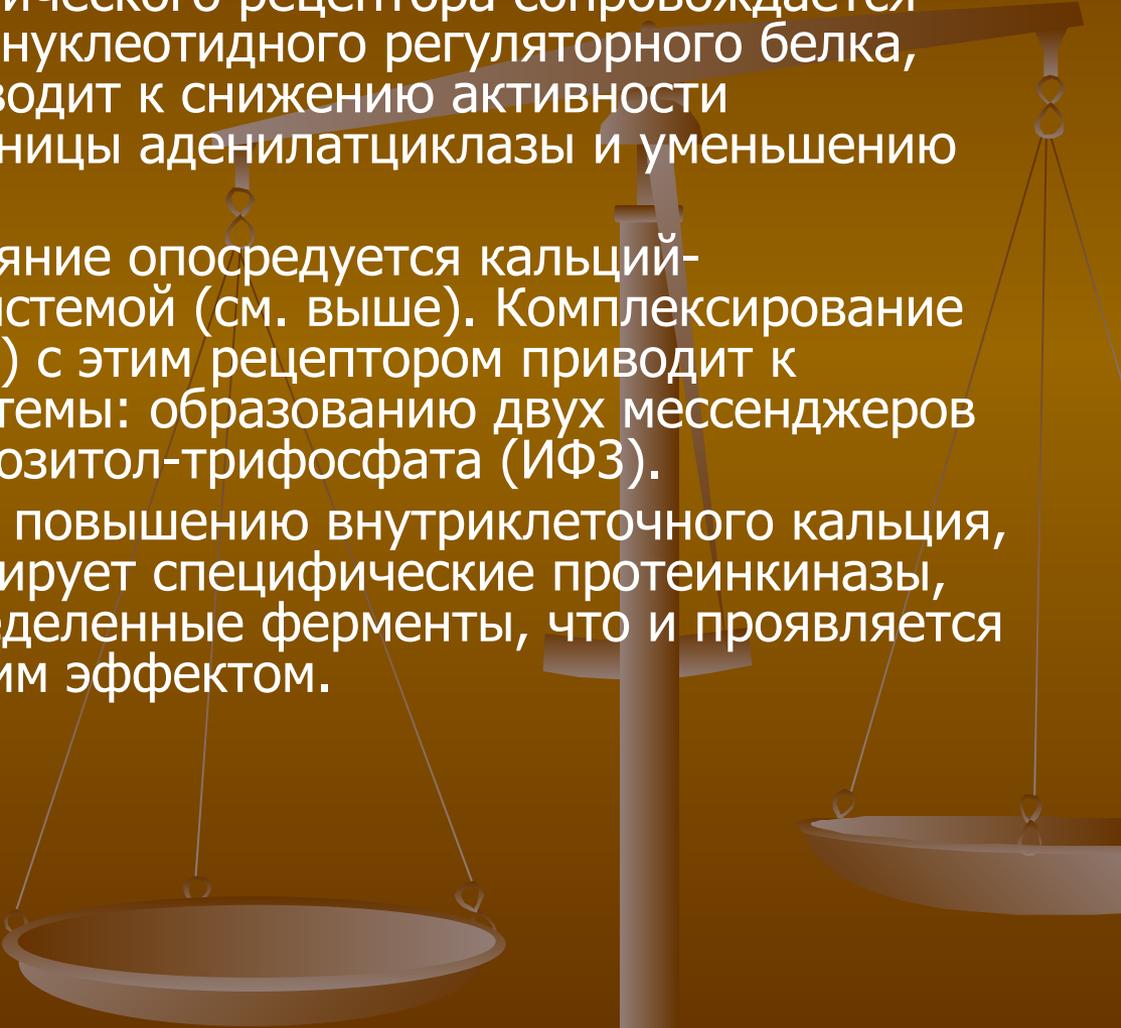
- Влияние катехоламинов на клеточном уровне опосредуется через адренергические рецепторы, которые можно представить как трансмембранные белки, имеющие 7 трансмембранных фрагментов, а также внеклеточный (аминотерминальный) и внутриклеточный (карбокситерминальный) концы. Эти области адренорецептора ответственны за комплексообразование с катехоламинами и хотя имеют очень близкую последовательность аминокислот, но они обладают определенной селективной чувствительностью к различным дофаминовым агонистам, что определяется некоторыми различиями в пятом и седьмом сегменте, которые ответственны за связывание гормона с G-белками. Выше отмечалось, что G-белки состоят из α -, β - и γ -субъединиц. Комплексообразование гормона с соответствующим рецептором сопровождается диссоциацией α -субъединицы от β - и γ -субъединицы. После этого ГТФ замещает ГДФ на α -субъединице и вызывает диссоциацию β - и γ -субъединиц. Комплекс α -субъединиц-ГТФ активирует пострецепторные механизмы, приводящие к биологическому эффекту гормона. В результате такого взаимодействия инициируются внутриклеточные процессы, приводящие к физиологическому эффекту. Различают α - и β -адренергические рецепторы, каждый из которых в свою очередь подразделяется на 2 подтипа. α_1 -адренергические рецепторы опосредуют сосудистые эффекты и сокращения гладких мышц, что проявляется сужением периферических сосудов, расширением зрачка и увеличением потоотделения, тогда как α_2 -адренергические рецепторы в случае их активирования ингибируют высвобождение норадреналина.

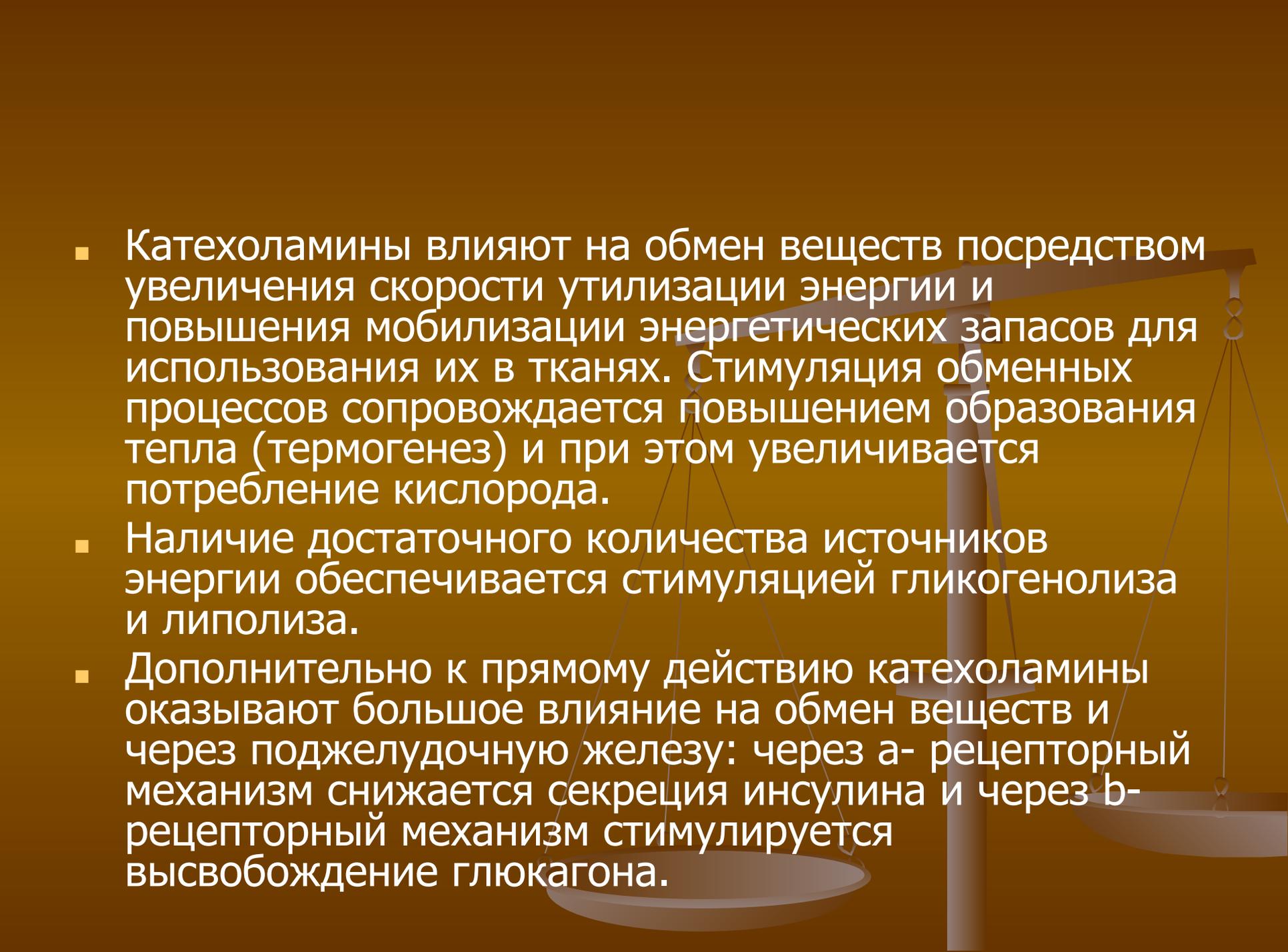


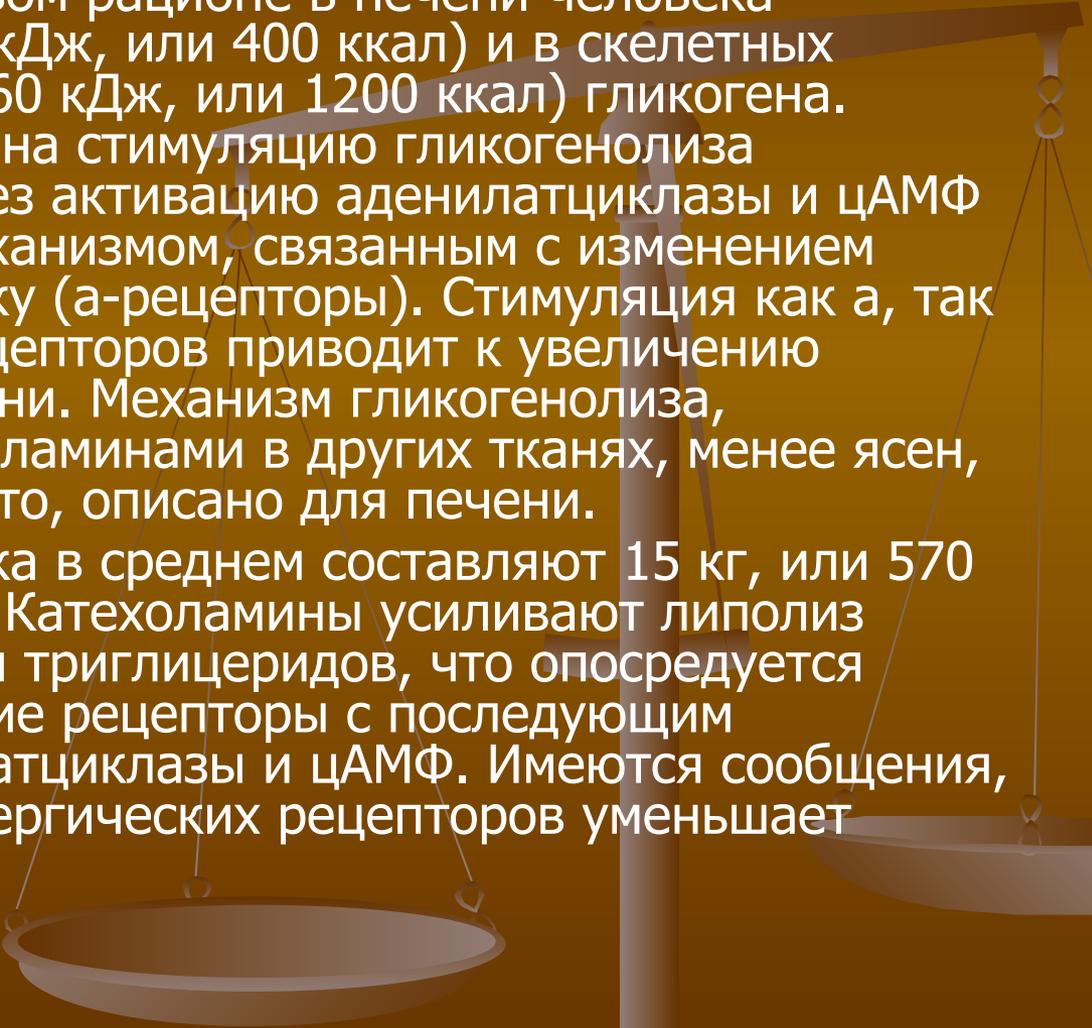
- 
- Исследованиями последних лет показано, что α_1 в свою очередь подразделяются на α_1A , α_1B , α_1C и α_1D , тогда как α_2 -рецепторы – на α_2A , α_2B , α_2C .
 - Фенилэфрин, метоксамин, циразолин являются агонистом β_1 -рецептора, тогда как празозин – селективным антагонистом α_1 -рецептора. Клонидин же относится к агонистам β_2 -рецептора, а йогимбин и раувольсцин – к селективным антагонистам α_2 -рецептора.
 - Фентоламин и феноксibenзамин действуют подобным образом на оба типа рецепторов. β -Адренергические рецепторы подразделяются на β_1 , опосредующие прямое стимулирующее влияние на сердце, и β_2 , которые осуществляют релаксацию гладких мышц матки, бронхов и сосудов, опосредуют гликогенолиз в печени.
 - Агонистом для β -рецепторов является изопротеренол, для β_1 -рецепторов – добутамин, для β_2 -рецепторов – прокаторол и тербуталин и для β_3 -рецепторов BRL37344. Адреналин и норадреналин являются равнозначными агонистами для β_1 -рецепторов, тогда как норадреналин является слабым агонистом для β_2 -рецепторов.
 - Антагонистом для β -рецепторов является пропранолол, для β_1 -рецепторов – бетаксоллол, для β_2 -рецепторов – бутоксамин. β_3 -Адренергические рецепторы локализируются в жировой ткани и опосредуют липолиз жира.

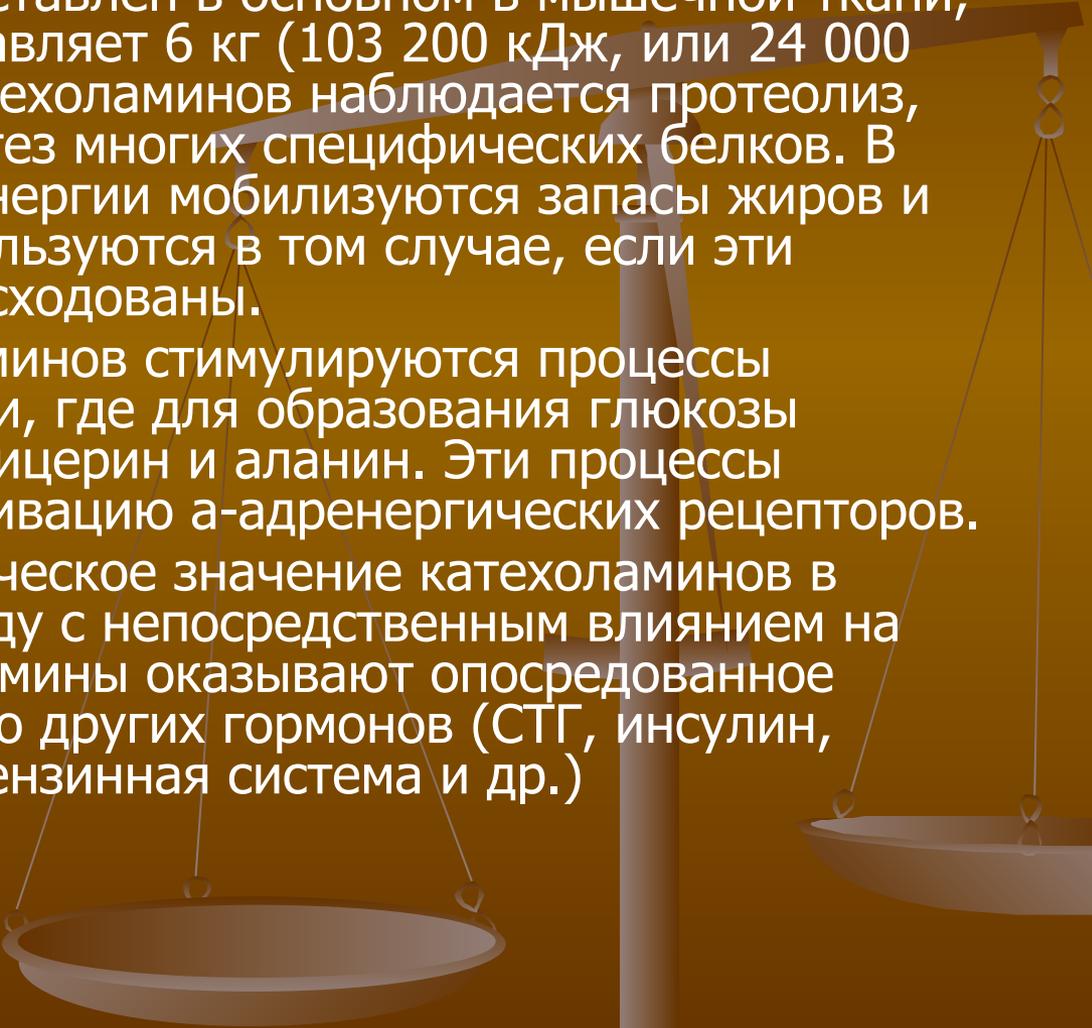
- 
- α -Адренергические рецепторы, как указывалось выше, также подразделяются на 2 вида: α_1 - и α_2 -рецепторы. В постсинаптических окончаниях локализуются преимущественно α_1 -рецепторы, тогда как α_2 -рецепторы расположены в пресинаптических окончаниях, где они контролируют высвобождение катехоламинов из окончаний симпатических нервов.
 - Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на различное биологическое влияние стимуляции α - и β -рецепторов на органы и ткани, стимуляция функций желудочно-кишечного тракта и сердца безусловно является результатом активации как α -, так и β -рецепторов.
 - Катехоламины принимают участие в регуляции секреции гормонов: через β -рецепторный механизм стимулируют высвобождение глюкагона, ренина, гастрина, паратгормона, кальцитонина, инсулина и тироидных гормонов, однако через α -рецепторный механизм угнетают секрецию инсулина.

- В последние годы обнаружено наличие третьего типа адренергических рецепторов – дофаминергических, т.е. рецепторов, отвечающих на дофамин (D1, D2, D4, D5 подтипы этих рецепторов), но не на другие катехоламины. Они выявлены в ЦНС (гипоталамус и другие области), в сосудах почек. Гипоталамус модулирует функцию передней доли гипофиза посредством не только гипоталамических гормонов, но и катехоламинов. Было обнаружено, что для стимуляции высвобождения ФСГ и ЛГ и угнетения высвобождения пролактина и СТГ требуются относительно высокие дозы норадреналина и адреналина (5-100 мкг) по сравнению с дофамином (1мкг).
- Производные лизергиновой кислоты бромокриптин и лерготрил угнетают секрецию пролактина в результате того, что являются агонистами дофаминовых, а правильнее D2-рецепторов, тогда как фенолдопа – агонистом D1-рецепторов. Антагонистом D5 является клозапин. D2- агонисты (бромокриптин и др.) успешно применяются в терапии акромегалии, гиперпролактинемии, болезни Иценко-Кушинга.
- На основании проведенных исследований установлено, что α - и β -рецепторы – иммунологически близкие структуры. Под влиянием различных условий возможна трансформация α - в β -рецепторы. Это позволило высказать предположение, что α - и β -рецепторы представляют собой аллостерические конформации одной и той же структуры.
- β -Адренергическое влияние опосредуется через стимуляцию мембраносвязанного фермента аденилатциклазы, увеличение цАМФ-зависимых протеинкиназ, фосфорилирование специфических белков.

- 
- Стимуляция α_2 -адренергического рецептора сопровождается ингибированием гуанин-нуклеотидного регуляторного белка, что в свою очередь приводит к снижению активности каталитической субъединицы аденилатциклазы и уменьшению образования цАМФ.
 - α_1 -Адренергическое влияние опосредуется кальций-полифосфоинозидной системой (см. выше). Комплексование гормона (катехоламинов) с этим рецептором приводит к активизации данной системы: образованию двух мессенджеров – диацилглицерина и инозитол-трифосфата (ИФ3).
 - Последний способствует повышению внутриклеточного кальция, а диацилглицерин активирует специфические протеинкиназы, фосфорилирующие определенные ферменты, что и проявляется различным биологическим эффектом.

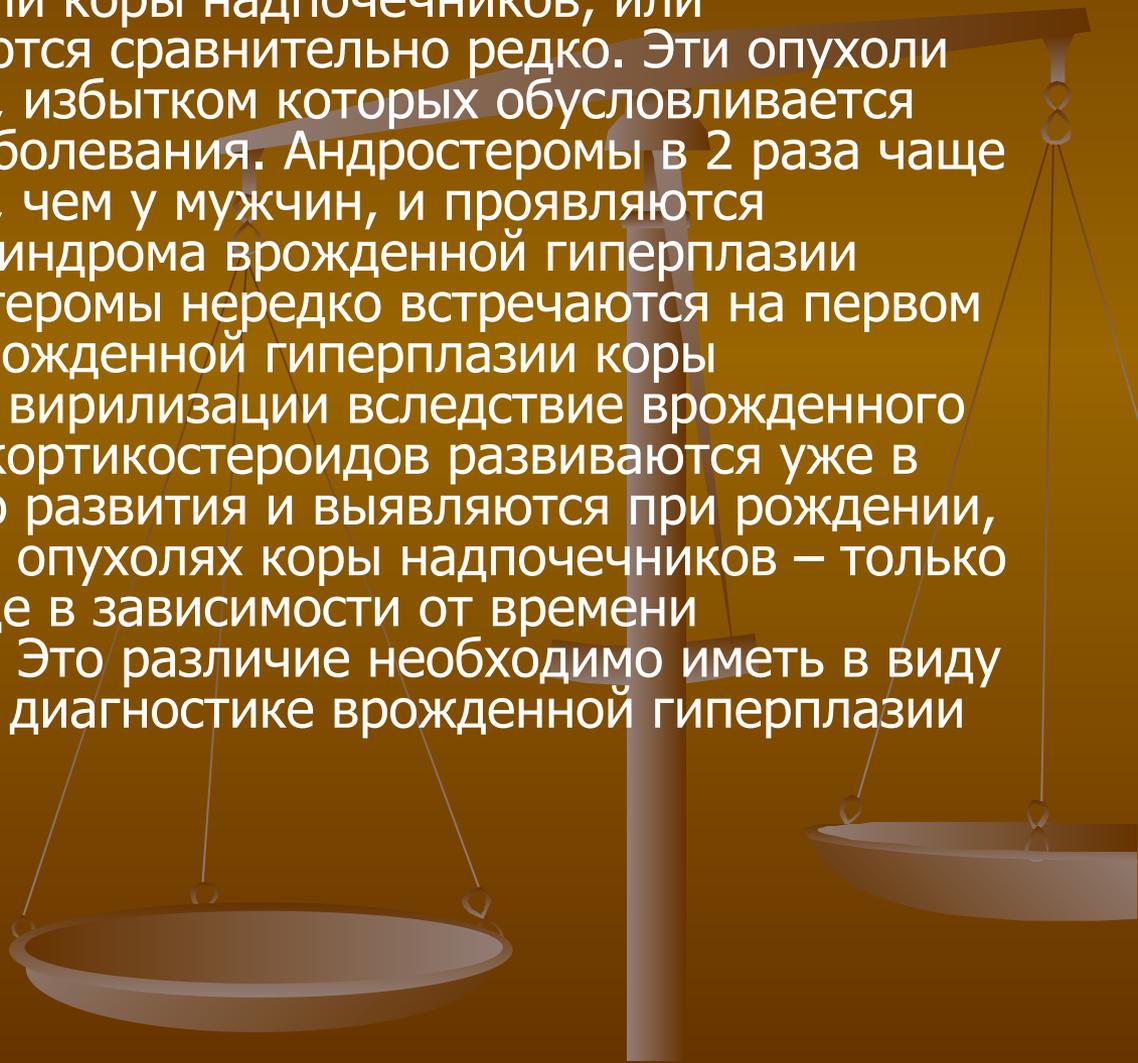
- 
- Катехоламины влияют на обмен веществ посредством увеличения скорости утилизации энергии и повышения мобилизации энергетических запасов для использования их в тканях. Стимуляция обменных процессов сопровождается повышением образования тепла (термогенез) и при этом увеличивается потребление кислорода.
 - Наличие достаточного количества источников энергии обеспечивается стимуляцией гликогенолиза и липолиза.
 - Дополнительно к прямому действию катехоламины оказывают большое влияние на обмен веществ и через поджелудочную железу: через α -рецепторный механизм снижается секреция инсулина и через β -рецепторный механизм стимулируется высвобождение глюкагона.

- 
- При полноценном пищевом рационе в печени человека содержится 100 г (1720 кДж, или 400 ккал) и в скелетных мышцах около 300 г (5160 кДж, или 1200 ккал) гликогена. Влияние катехоламинов на стимуляцию гликогенолиза осуществляется как через активацию аденилатциклазы и цАМФ (b-рецепторы), так и механизмом, связанным с изменением вхождения Ca^{++} в клетку (a-рецепторы). Стимуляция как a, так и b-адренергических рецепторов приводит к увеличению выхода глюкозы из печени. Механизм гликогенолиза, индуцированного катехоламинами в других тканях, менее ясен, но отличается от того, что, описано для печени.
 - Жировые депо у человека в среднем составляют 15 кг, или 570 500 кДж (135 000 ккал). Катехоламины усиливают липолиз через активацию липазы триглицеридов, что опосредуется через b3-адренергические рецепторы с последующим активированием аденилатциклазы и цАМФ. Имеются сообщения, что стимуляция a-адренергических рецепторов уменьшает скорость липолиза.

- 
- Белок в организме представлен в основном в мышечной ткани, где его количество составляет 6 кг (103 200 кДж, или 24 000 ккал). Под влиянием катехоламинов наблюдается протеолиз, хотя увеличивается синтез многих специфических белков. В основном для расхода энергии мобилизуются запасы жиров и углеводов, а белки используются в том случае, если эти источники энергии израсходованы.
 - Под влиянием катехоламинов стимулируются процессы глюконеогенеза в печени, где для образования глюкозы используются лактат, глицерин и аланин. Эти процессы опосредуются через активацию α -адренергических рецепторов.
 - Таким образом, биологическое значение катехоламинов в организме велико. Наряду с непосредственным влиянием на обмен веществ катехоламины оказывают опосредованное действие через секрецию других гормонов (СТГ, инсулин, глюкагон, ренин-ангиотензинная система и др.)

Вирилизирующие опухоли коры надпочечников

- Вирилизирующие опухоли коры надпочечников, или андростеромы, встречаются сравнительно редко. Эти опухоли секретируют андрогены, избытком которых обуславливается клиническая картина заболевания. Андростеромы в 2 раза чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин, и проявляются клинической картиной синдрома врожденной гиперплазии надпочечников. Андростеромы нередко встречаются на первом году жизни. Если при врожденной гиперплазии коры надпочечников явления вирилизации вследствие врожденного нарушения биосинтеза кортикостероидов развиваются уже в период внутриутробного развития и выявляются при рождении, то при вирилизирующих опухолях коры надпочечников – только в постнатальном периоде в зависимости от времени возникновения опухоли. Это различие необходимо иметь в виду при дифференциальной диагностике врожденной гиперплазии надпочечников.



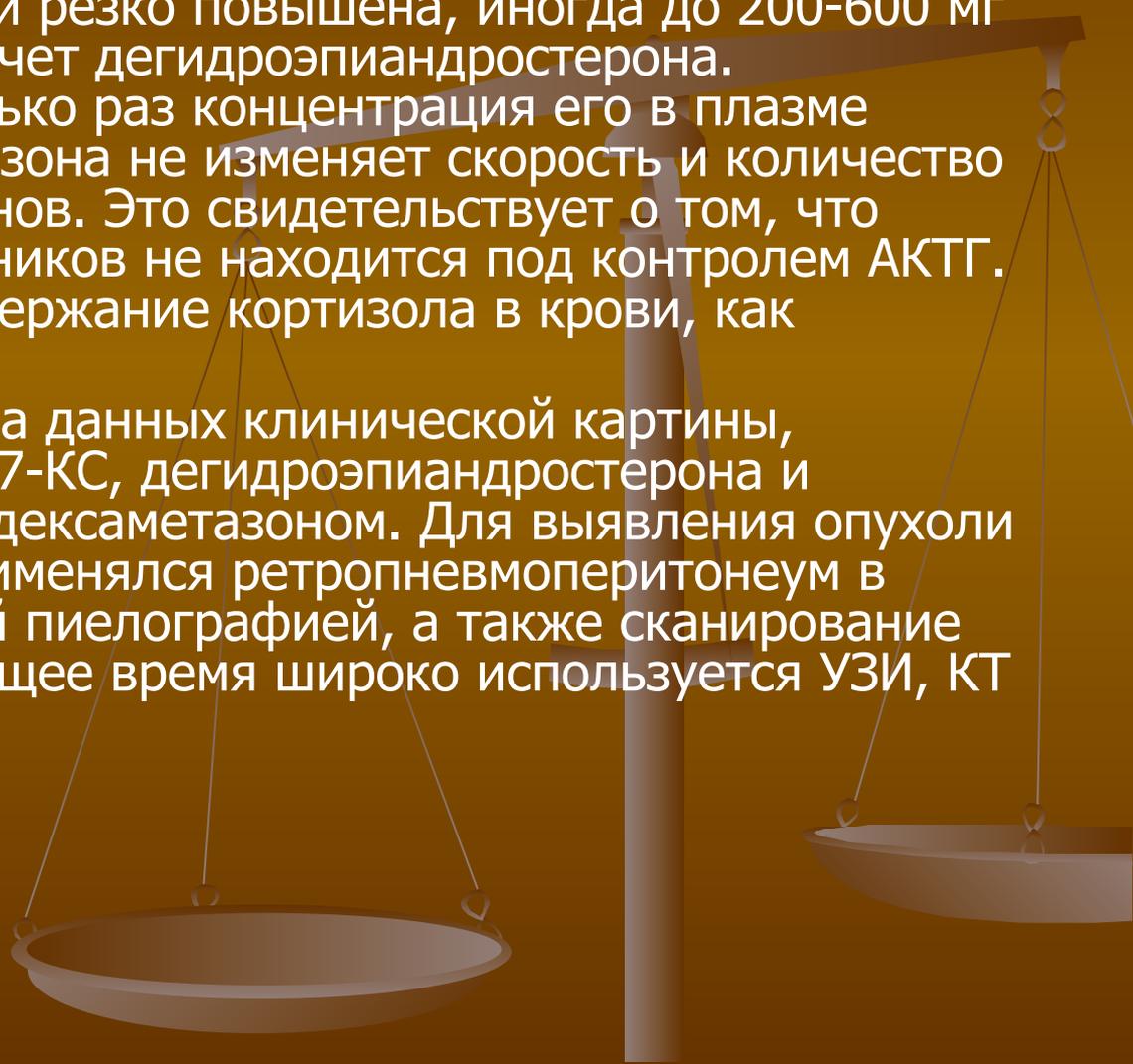
- Макроскопически андростеромы – твердые, заключенные в соединительную капсулу опухоли, и без гистологического исследования трудно определить их доброкачественность или злокачественность. Правда, злокачественные опухоли всегда по размерам больше, чем доброкачественные, и имеют более развитую сосудистую сеть. В некоторых случаях опухоль прорастает соединительнотканную капсулу и распространяется на ткань почки. Возможно метастазирование в легкие, печень или другие органы. На разрезе опухоль может быть гетерогенной с участками кальцификаций, кровоизлияний и некроза. Гистологически характерны полиморфизм клеток, наличие многоядерных гигантских клеток, инфильтрирующий рост которых выявляется и в других злокачественных опухолях.

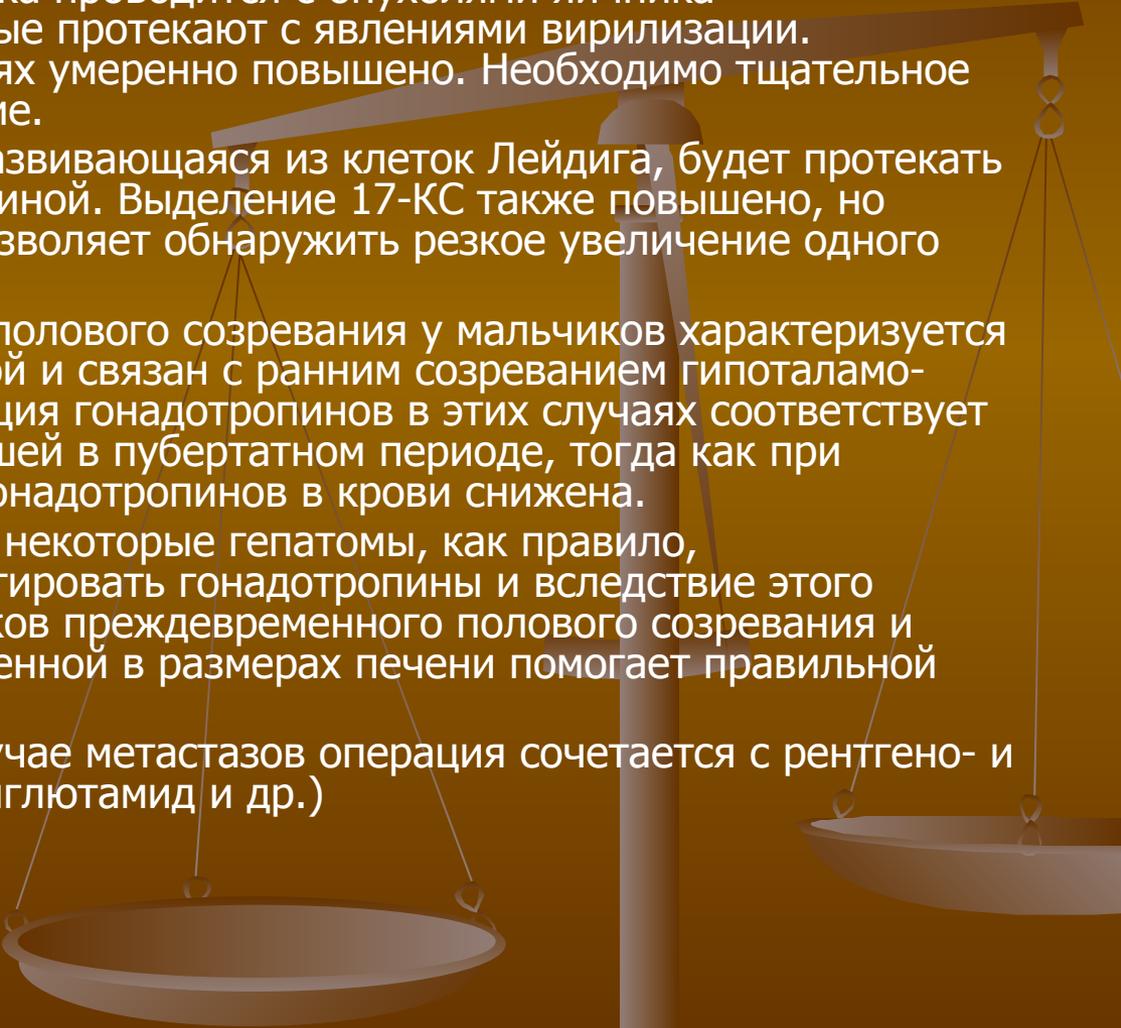
Клиническая картина

- При наличии андростеромы у девочек развиваются симптомы вирилизации: рост волос на лобке, увеличение клитора в пубертатный период, отсутствие увеличения роста молочных желез, менструации не наступают. При этом характерны ускоренный рост организма, усиление развития мускулатуры, преждевременное закрытие зон роста.
- У мальчиков при наличии андростеромы наблюдаются признаки преждевременного полового созревания: оволосение на лобке, увеличение наружных половых органов, тогда как яички остаются маленькими, недоразвитыми. Мышечная система развита хорошо, отмечаются ускоренный рост и преждевременное созревание костей скелета. Несмотря на ускоренное физическое и половое созревание, психическое развитие не соответствует возрасту.
- У женщин андростеромы встречаются в возрасте 30-40 лет и проявляются огрублением голоса, гирсутизмом, прекращением менструаций, уменьшением молочных желез, увеличением клитора, атрофией матки, перераспределением подкожной жировой клетчатки по мужскому типу, иногда облысением. В большинстве случаев отмечается повышение либидо.
- У мужчин симптомы вирилизации протекают незаметно и андростерома может быть выявлена случайно.

Лабораторная диагностика.

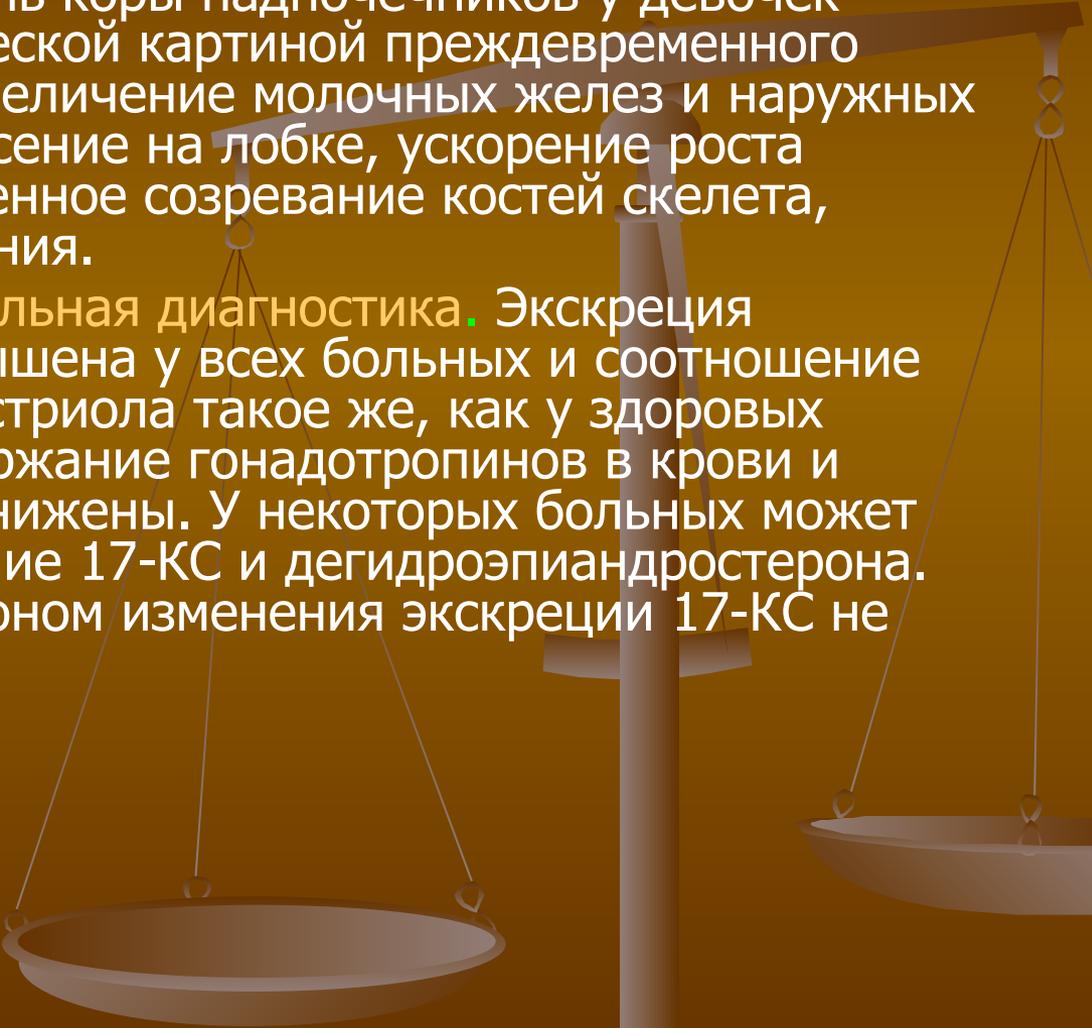
- Экскреция 17-КС с мочой резко повышена, иногда до 200-600 мг в сутки, в основном за счет дегидроэпиандростерона. Увеличивается в несколько раз концентрация его в плазме крови. Прием дексаметазона не изменяет скорость и количество секретлируемых андрогенов. Это свидетельствует о том, что опухоль коры надпочечников не находится под контролем АКТГ. Экскреция 17-ОКС и содержание кортизола в крови, как правило, в норме.
- Диагноз основывается на данных клинической картины, повышении экскреции 17-КС, дегидроэпиандростерона и отрицательной пробе с дексаметазоном. Для выявления опухоли надпочечника ранее применялся ретропневмоперитонеум в сочетании с нисходящей пиелографией, а также сканирование надпочечников. В настоящее время широко используется УЗИ, КТ или МР-томография.

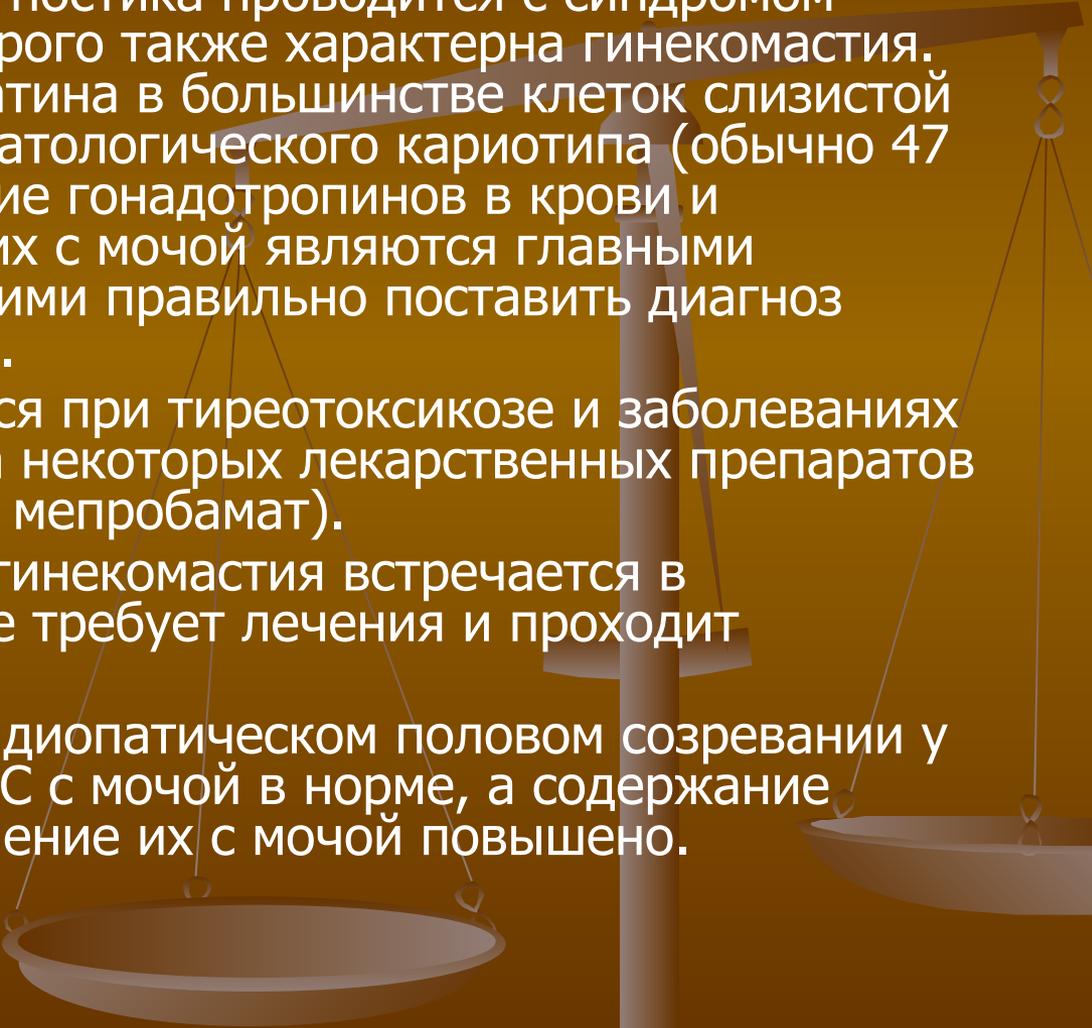


- 
- Дифференциальная диагностика проводится с опухолями яичника (арренобластома и др.), которые протекают с явлениями вирилизации. Выделение 17-КС в этих случаях умеренно повышено. Необходимо тщательное гинекологическое обследование.
 - У мальчиков опухоль яичка, развивающаяся из клеток Лейдига, будет протекать с описанной клинической картиной. Выделение 17-КС также повышено, но физикальное обследование позволяет обнаружить резкое увеличение одного яичка.
 - Синдром преждевременного полового созревания у мальчиков характеризуется такой же клинической картиной и связан с ранним созреванием гипоталамо-гипофизарной системы. Секреция гонадотропинов в этих случаях соответствует уровню, наблюдаемому у юношей в пубертатном периоде, тогда как при андростероме концентрация гонадотропинов в крови снижена.
 - Необходимо иметь в виду, что некоторые гепатомы, как правило, злокачественные, могут секретировать гонадотропины и вследствие этого приводить к развитию признаков преждевременного полового созревания и вирилизации. Наличие увеличенной в размерах печени помогает правильной диагностике.
 - Лечение. Хирургическое. В случае метастазов операция сочетается с рентгено- и химиотерапией (хлодитан, амиглютамид и др.)

Феминизирующие опухоли коры надпочечников

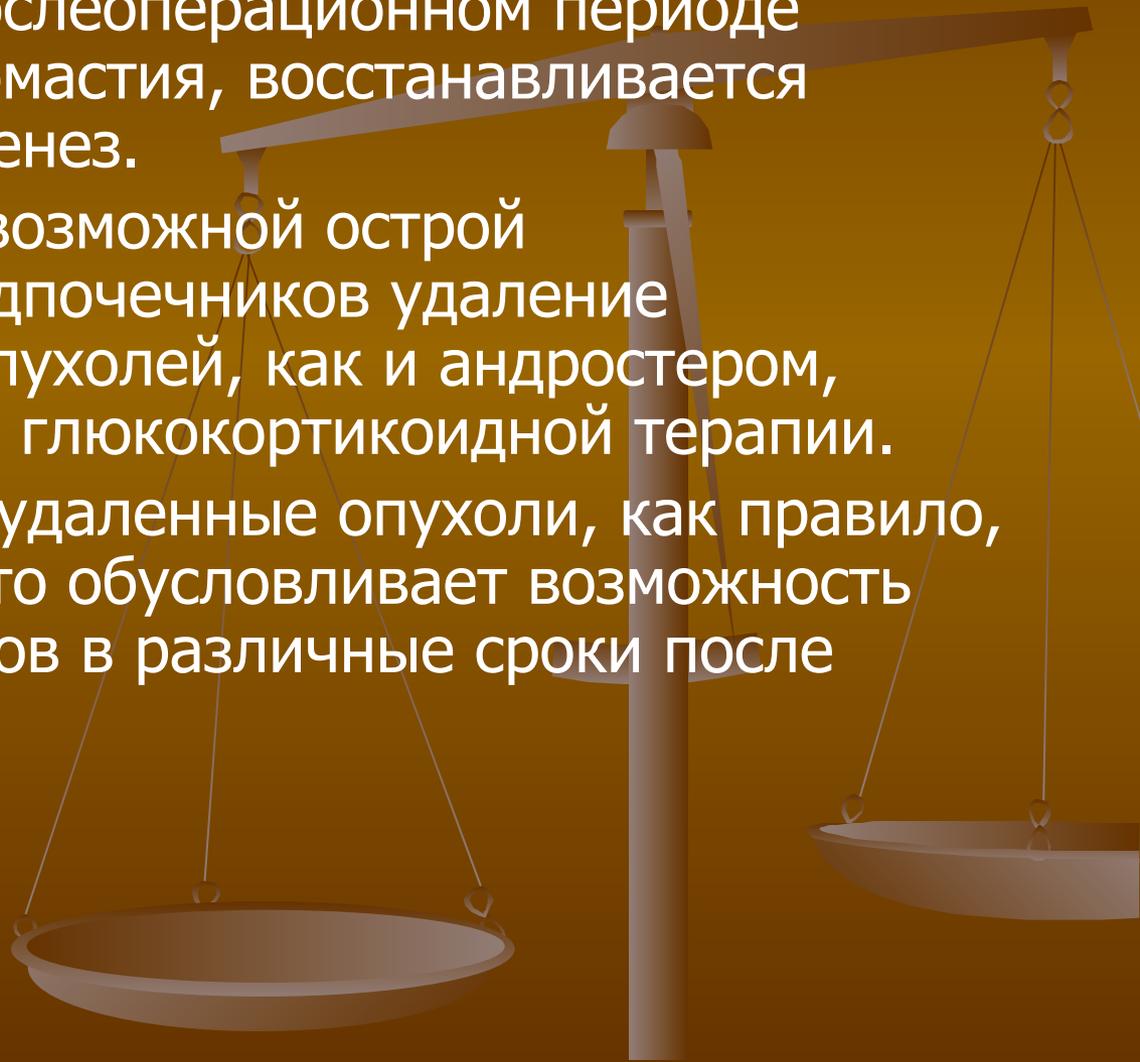
- Опухоли надпочечников, вырабатывающие эстрогены, встречаются редко, чаще у детей. Однако 40-50% общего количества феминизирующих опухолей встречаются у взрослых мужчин, тогда как у женщин такие опухоли не описаны, что, видимо, связано с трудностью диагностики повышенной феминизации организма.
- Клиническая картина. Наиболее частым симптомом заболевания является гинекомастия, наблюдаемая в 98% случаев. Гинекомастия встречается как у мальчиков, так и у мужчин. Кроме того, развивается атрофия яичек, снижаются либидо и потенция, уменьшается рост бороды и усов, однако размеры полового члена и предстательной железы не изменяются. Часто наблюдается олигоспермия. У некоторых больных появляется пигментация ареол молочных желез и даже секреция из них при надавливании на область соска. Редко, но может встречаться артериальная гипертензия (А.М.Раскин, 1977).
- У мальчиков единственным признаком являются гинекомастия и преждевременное созревание костной ткани. Размер полового члена и яичек соответствует возрасту.

- 
- Феминизирующая опухоль коры надпочечников у девочек сопровождается клинической картиной преждевременного полового созревания: увеличение молочных желез и наружных половых органов, оволосение на лобке, ускорение роста организма, преждевременное созревание костей скелета, влагалищные кровотечения.
 - **Диагноз и дифференциальная диагностика.** Экскреция эстрогенов с мочой повышена у всех больных и соотношение эстрона, эстрадиола и эстриола такое же, как у здоровых взрослых женщин. Содержание гонадотропинов в крови и выделение их с мочой снижены. У некоторых больных может быть повышено выделение 17-КС и дегидроэпиандростерона. При пробе с дексаметазоном изменения экскреции 17-КС не наблюдается.

- 
- Дифференциальная диагностика проводится с синдромом Клайнфелтера, для которого также характерна гинекомастия. Наличие полового хроматина в большинстве клеток слизистой оболочки полости рта, патологического кариотипа (обычно 47 ХХУ), высокое содержание гонадотропинов в крови и повышенная экскреция их с мочой являются главными критериями, позволяющими правильно поставить диагноз синдрома Клайнфелтера.
 - Гинекомастия встречается при тиреотоксикозе и заболеваниях печени, в случае приема некоторых лекарственных препаратов (резерпин, наперстянка, мепробамат).
 - Умеренная преходящая гинекомастия встречается в пубертатном периоде, не требует лечения и проходит спонтанно.
 - При преждевременном идиопатическом половом созревании у девочек выделение 17-КС с мочой в норме, а содержание гонадотропинов и выделение их с мочой повышено.

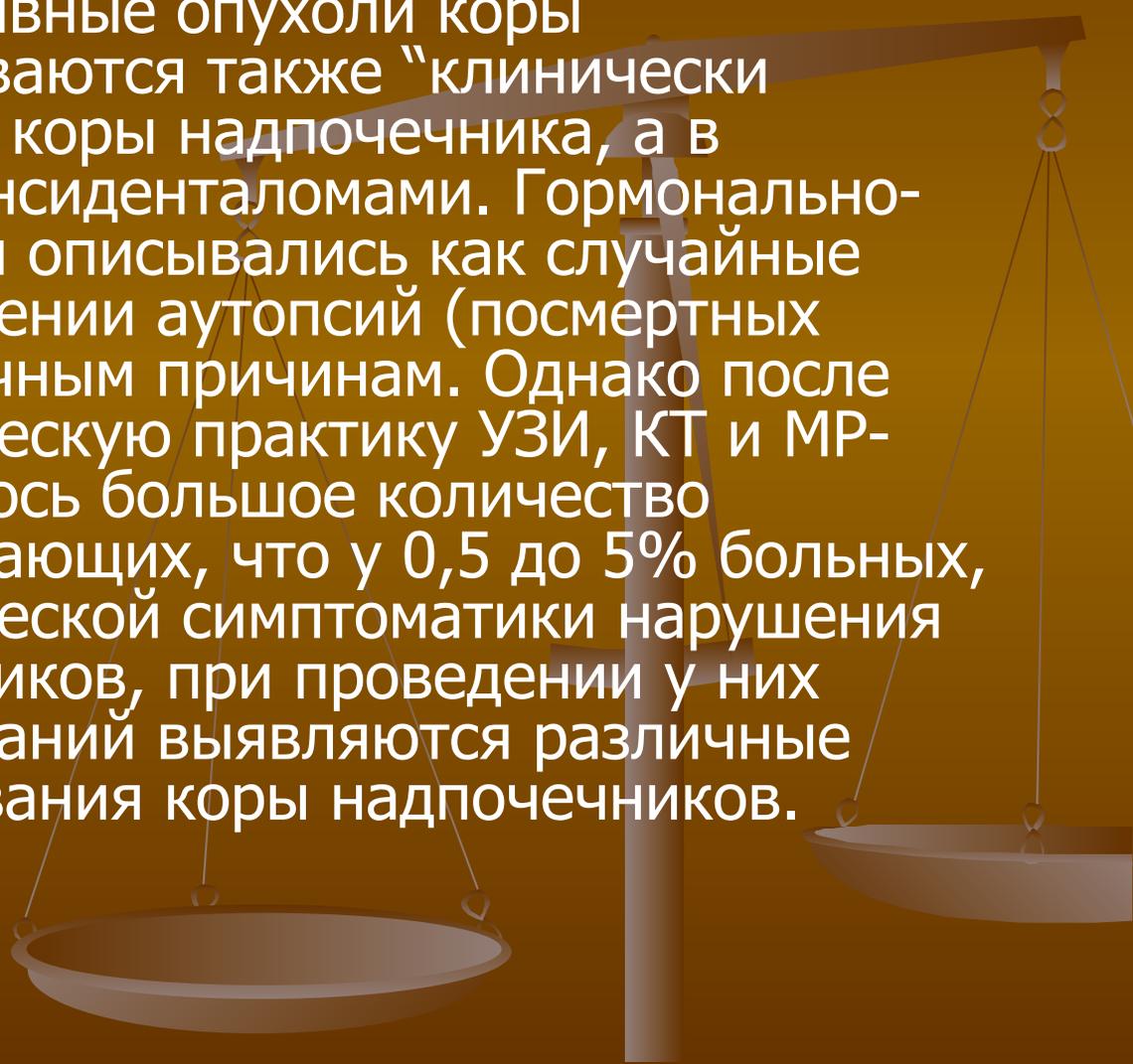
Лечение.

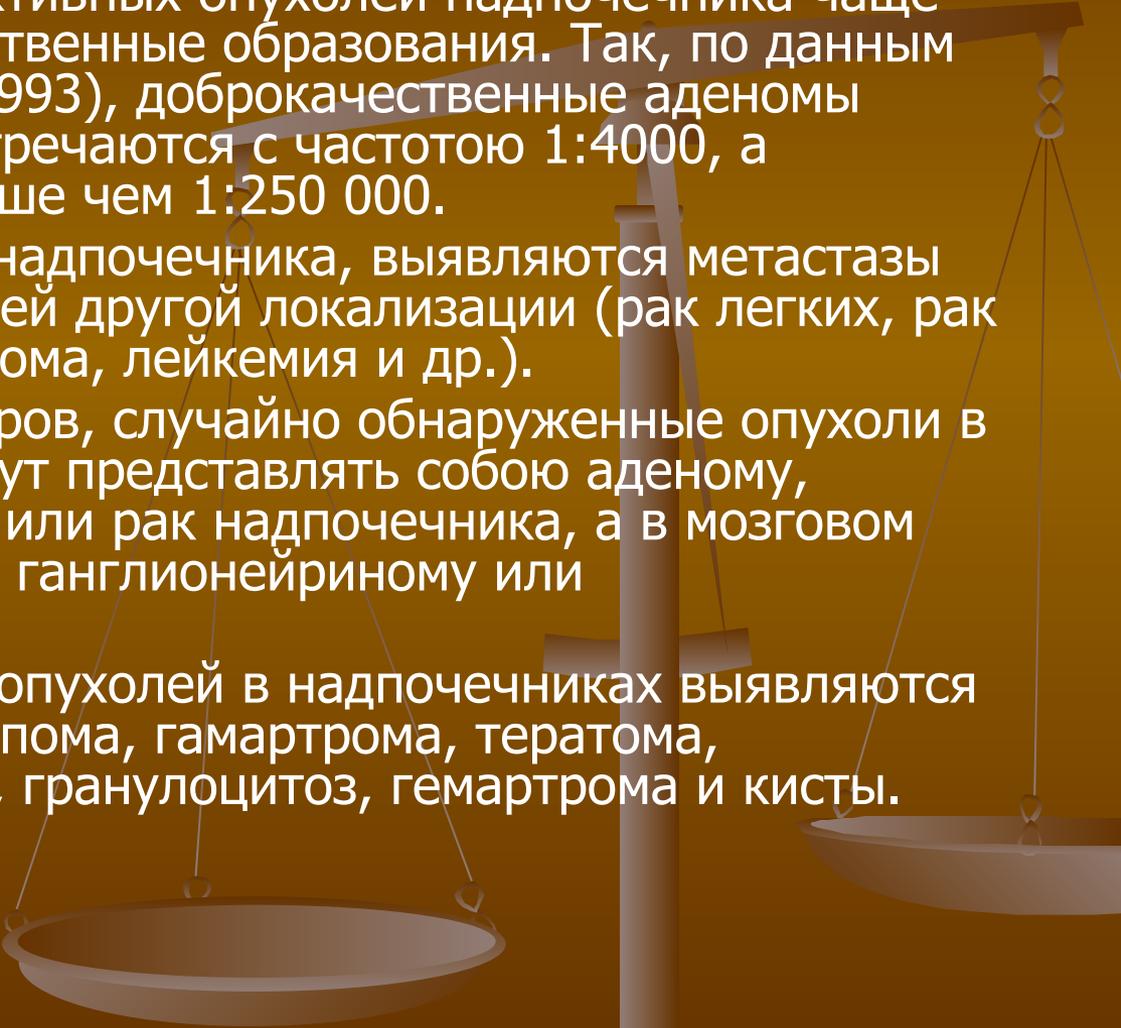
- Хирургическое. В послеоперационном периоде уменьшается гинекомастия, восстанавливается либидо и сперматогенез.
- Для профилактики возможной острой недостаточности надпочечников удаление феминизирующих опухолей, как и андростером, проводится на фоне глюкокортикоидной терапии.
- У взрослых мужчин удаленные опухоли, как правило, злокачественные, что обуславливает возможность появления метастазов в различные сроки после операции.



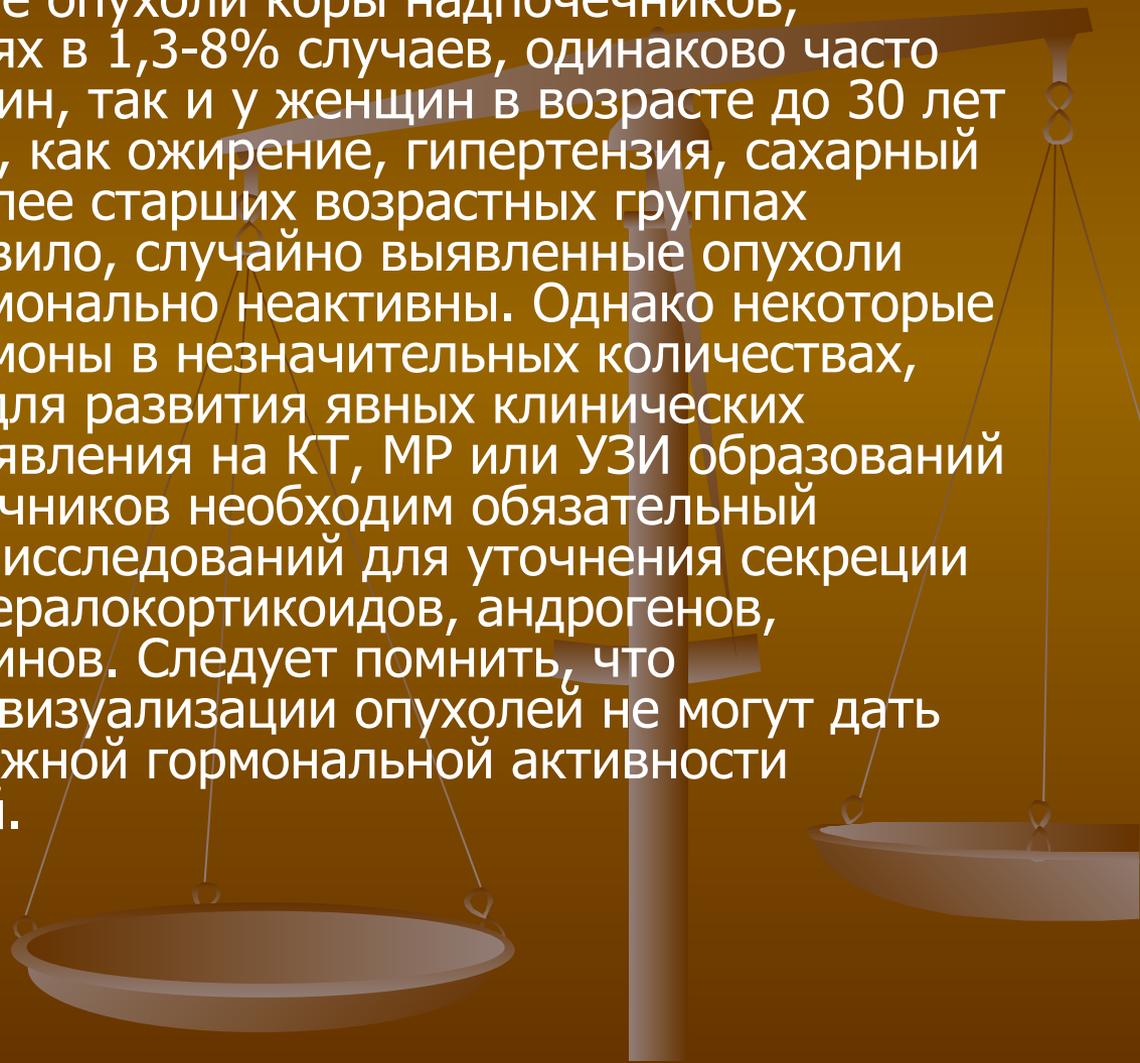
Гормонально-неактивные опухоли надпочечника

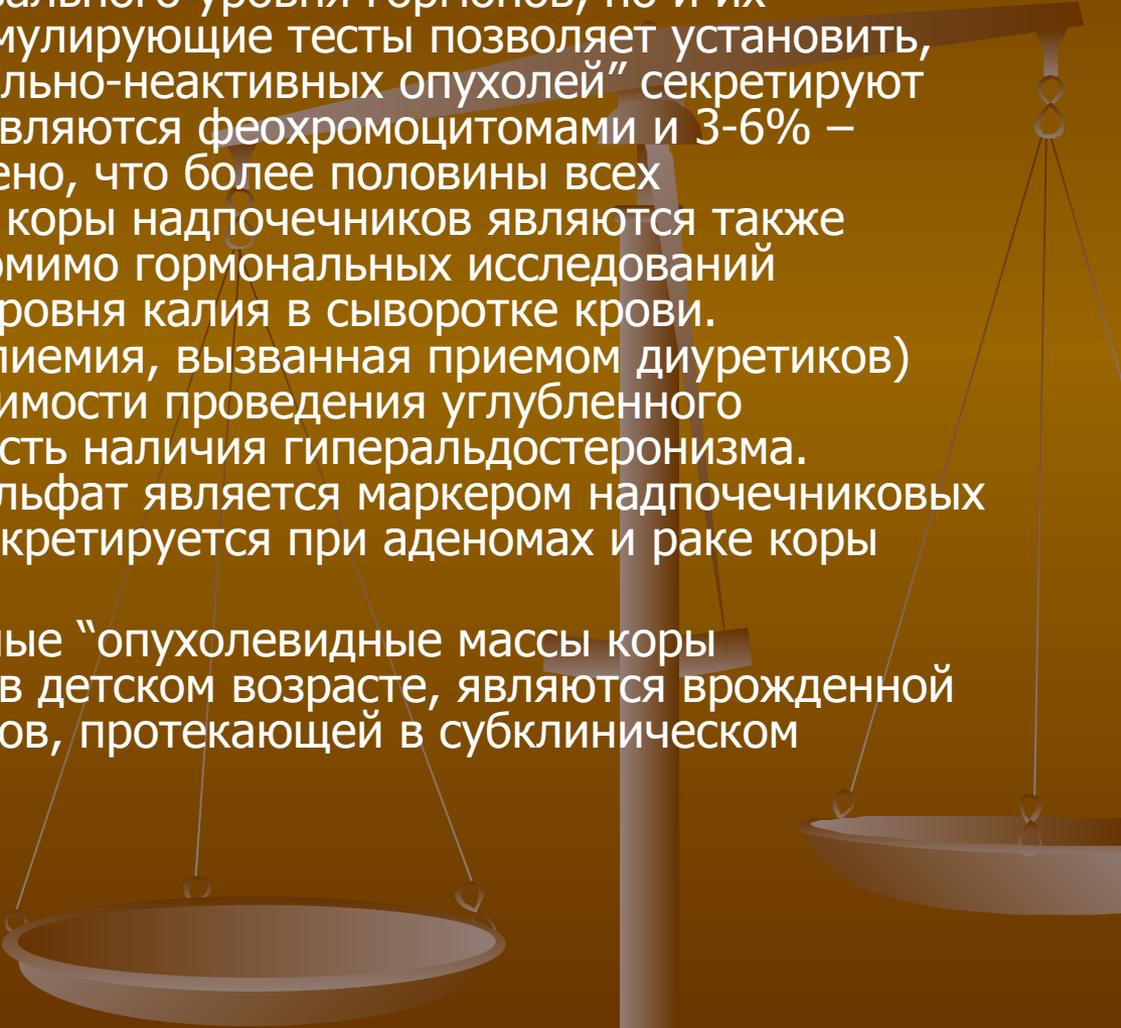
- Гормонально-неактивные опухоли коры надпочечника называются также “клинически немymi” опухолями коры надпочечника, а в последние годы – инсиденталомами. Гормонально-неактивные опухоли описывались как случайные находки при проведении аутопсий (посмертных вскрытий) по различным причинам. Однако после внедрения в клиническую практику УЗИ, КТ и МР-томографии появилось большое количество публикаций, указывающих, что у 0,5 до 5% больных, не имеющих клинической симптоматики нарушения функции надпочечников, при проведении у них указанных исследований выявляются различные опухолевые образования коры надпочечников.



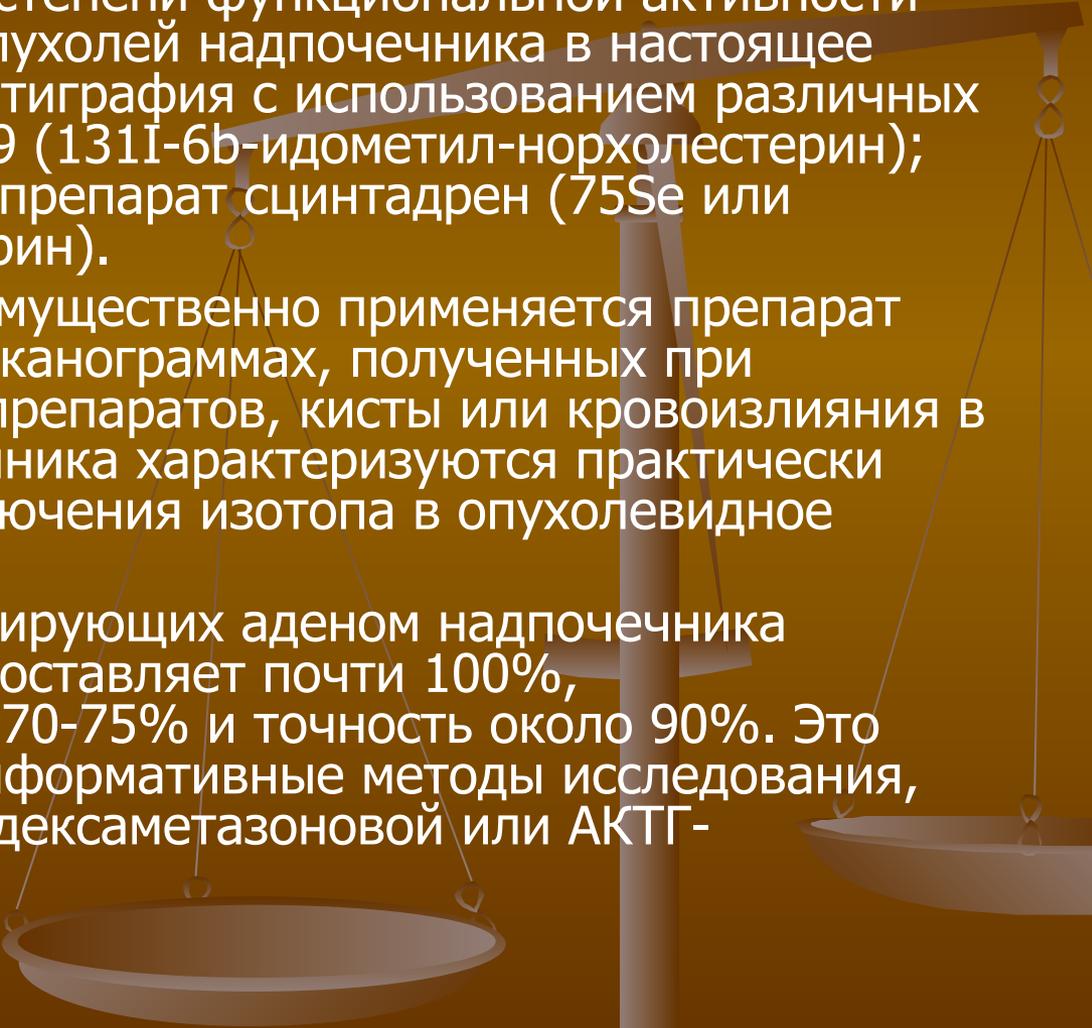
- 
- Среди гормонально-неактивных опухолей надпочечника чаще встречаются доброкачественные образования. Так, по данным M.S. Gross и B.Shapiro (1993), доброкачественные аденомы размером более 6 см встречаются с частотой 1:4000, а злокачественные – меньше чем 1:250 000.
 - Кроме первичного рака надпочечника, выявляются метастазы злокачественных опухолей другой локализации (рак легких, рак молочной железы, лимфома, лейкемия и др.).
 - По данным этих же авторов, случайно обнаруженные опухоли в коре надпочечников могут представлять собою аденому, узелковую гиперплазию или рак надпочечника, а в мозговом слое – феохромоцитому, ганглионейриному или ганглионейробластому.
 - Из других более редких опухолей в надпочечниках выявляются нейрофиброма, миелолипома, гамартрома, тератома, ксантоматоз, амилоидоз, гранулоцитоз, гемартрома и кисты.

- Гормонально-неактивные опухоли коры надпочечников, выявляемые на аутопсиях в 1,3-8% случаев, одинаково часто встречаются как у мужчин, так и у женщин в возрасте до 30 лет при таких заболеваниях, как ожирение, гипертензия, сахарный диабет. Их частота в более старших возрастных группах увеличивается. Как правило, случайно выявленные опухоли коры надпочечника гормонально неактивны. Однако некоторые из них секретируют гормоны в незначительных количествах, которые недостаточны для развития явных клинических синдромов. В случае выявления на КТ, МР или УЗИ образований в области коры надпочечников необходим обязательный минимум гормональных исследований для уточнения секреции глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов, эстрогенов и катехоламинов. Следует помнить, что перечисленные методы визуализации опухолей не могут дать никаких данных о возможной гормональной активности обнаруженных опухолей.



- 
- Определение не только базального уровня гормонов, но и их содержания в ответ на стимулирующие тесты позволяет установить, что 10-12% таких “гормонально-неактивных опухолей” секреторируют глюкокортикоиды, 3-11% являются феохромоцитомами и 3-6% – альдостеромами. Установлено, что более половины всех злокачественных опухолей коры надпочечников являются также гормональноактивными. Помимо гормональных исследований необходимо определение уровня калия в сыворотке крови. Гипокалиемия (или гипокалиемиа, вызванная приемом диуретиков) свидетельствует о необходимости проведения углубленного обследования на возможность наличия гиперальдостеронизма. Дегидроэпиандростерон сульфат является маркером надпочечниковых андрогенов и избыточно секретируется при аденомах и раке коры надпочечников.
 - В редких случаях выявленные “опухелевидные массы коры надпочечников”, особенно в детском возрасте, являются врожденной гиперплазией надпочечников, протекающей в субклиническом варианте.

- Естественно, что первым вопросом при выявлении гормонально-неактивной опухоли надпочечника является ее происхождение – доброкачественное или злокачественное. Размер опухоли не может служить специфическим критерием. Н.Ф. Herrera и соавт. (1991) указывают, что даже при выявляемых в таких случаях опухолях размером свыше 4 см отношение доброкачественных к злокачественным опухолям составляет 8:1. У 36 больных, оперированных J. Siren и соавт. (1993) по поводу случайно выявленных опухолей надпочечника диаметром 5 см и более, ни в одном случае не было признаков злокачественного перерождения. Для рака надпочечника более характерным является размер опухоли более 6 см. Однако имеются указания, что опухоли небольших размеров, менее чем 2,5 см, могут быть также злокачественными (Gross и соавт., 1995). Несмотря на это, некоторые авторы считают, что все выявленные опухоли коры надпочечников размером 3-3,5 см подлежат оперативному лечению.

- 
- Для решения вопроса о степени функциональной активности случайно выявленных опухолей надпочечника в настоящее время применяется сцинтиграфия с использованием различных изотопов: препарат NP59 (^{131}I -6 β -идометил-норхолестерин); ^{131}I -19-йодхолестерин; препарат сцинтадрен (^{75}Se или селенометилнорхолестерин).
 - В последнее время преимущественно применяется препарат NP59 и сцинтадрен. На сканограммах, полученных при применении указанных препаратов, кисты или кровоизлияния в корковый слой надпочечника характеризуются практически полным отсутствием включения изотопа в опухолевидное образование.
 - В случае гормонопродуцирующих аденом надпочечника специфичность метода составляет почти 100%, чувствительность около 70-75% и точность около 90%. Это действительно высокоинформативные методы исследования, особенно в сочетании с дексаметазоновой или АКТГ-стимулирующей пробой.

- Для решения вопроса о тактике при выборе метода лечения случайно выявленных опухолей надпочечника применяется также тонкоигольная аспирационная биопсия надпочечника. Несмотря на высокую диагностическую ценность такого исследования, она применяется в исключительных случаях из-за возможности таких осложнений, как пневмоторакс, гемоторакс, кровотечение, почечная или печеночная гематома, гематурия, панкреатит, инфекция и др. Присоединение последних ухудшает прогноз заболевания, вплоть до летального.

