

Недостаточность коры надпочечников.

Гиперкортицизм. Болезнь и синдром Иценко-Кушинга

Доц. каф. эндокринологии,
к.м.н. Авзалетдинова Д.Ш.

2016

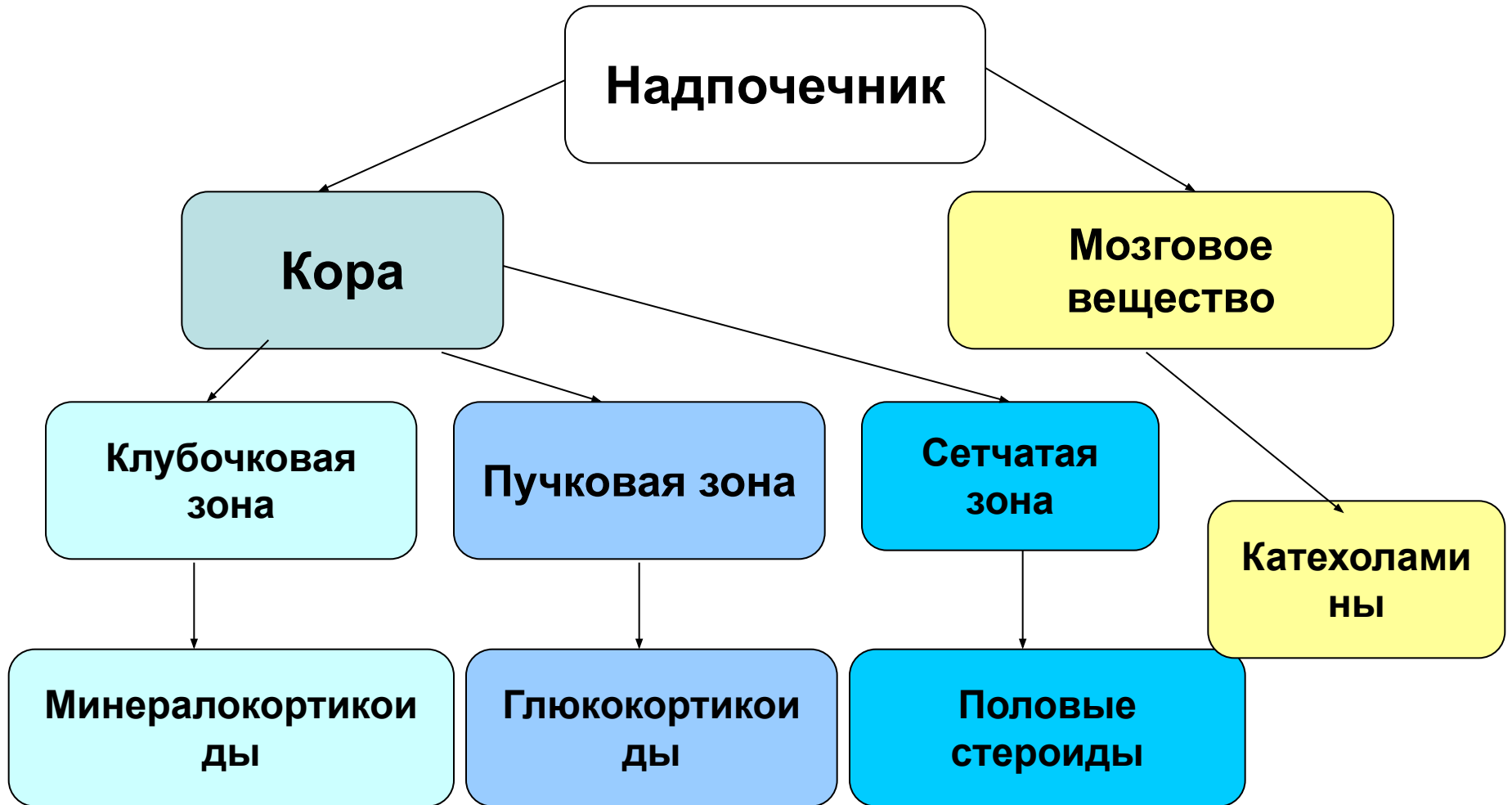
Топография надпочечников.

Надпочечник — парная эндокринная железа внутренней секреции, расположенная в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почки.

Надпочечники состоят из двух морфо-функционально самостоятельных эндокринных желез — мозгового вещества и коры.



Строение надпочечников



Биологическое действие глюкокортикоидов

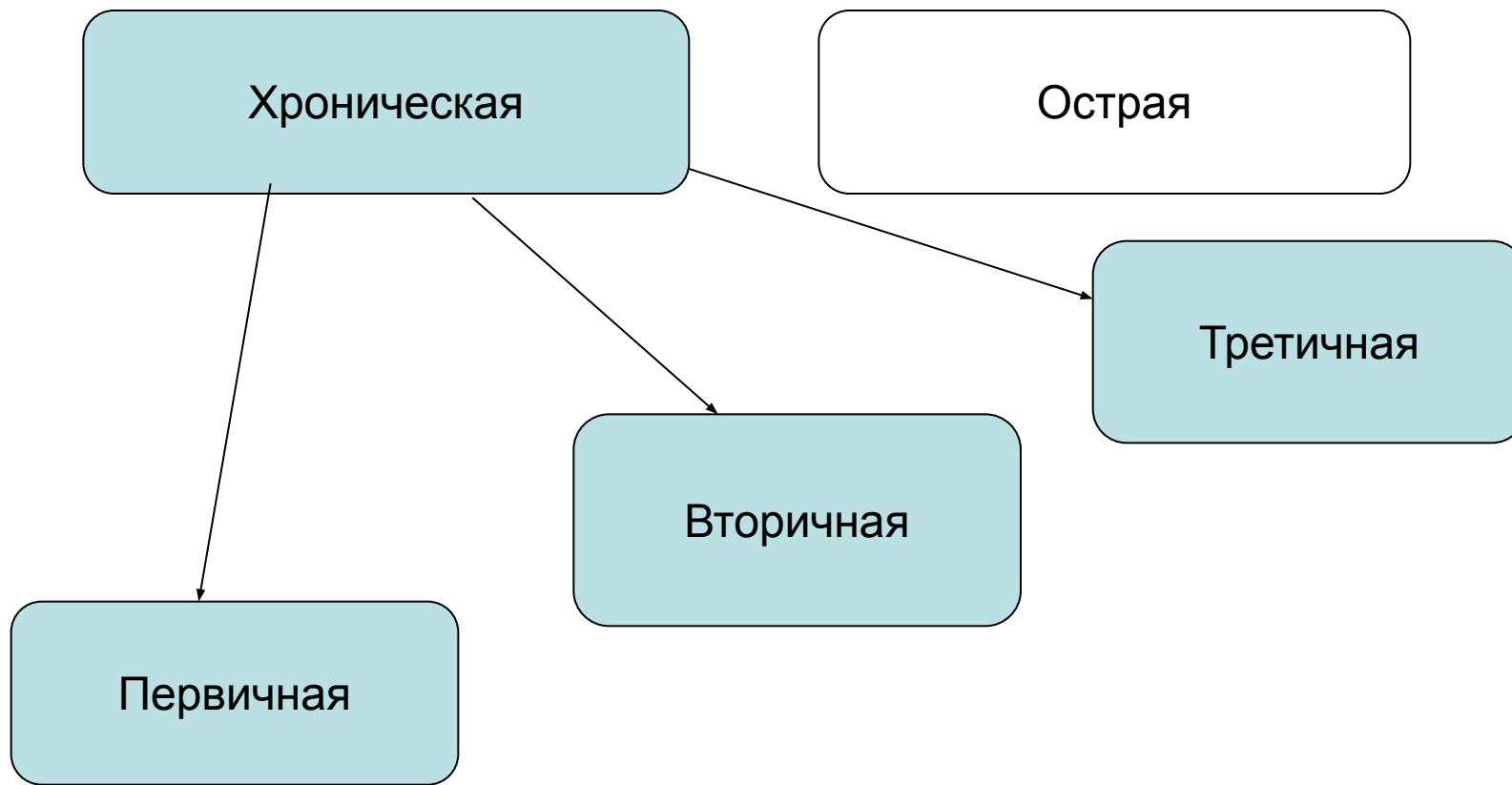
- Гипергликемическое
- Катаболическое
- Липолитическое (конечности) +
- Липогенетическое (туловище и лицо)
- Иммунодепрессивное
- Противовоспалительное

Биологическое действие минералокортикоидов

- Поддержание ВЭБ
- Регуляция АД

Надпочечниковая недостаточность
клинический синдром, обусловленный недостаточной
секрецией гормонов коры надпочечников в результате
нарушения функционирования одного или нескольких
звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой
системы.

Недостаточность коры надпочечников



Классификация надпочечниковой недостаточности.

1. Первичная надпочечниковая недостаточность

1. Аутоиммунная деструкция коры надпочечников

1.1.1. Изолированная 1-НН

1.1.2. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа

1.1.3. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа

1.2. Туберкулез надпочечников

1.3. Аденолейкодистрофия

1.4. Ятрогенная 1-НН (двусторонняя адреналэктомия)

1.5. Метастатическое и опухолевое поражение

надпочечников

- 1.6. Геморрагический инфаркт надпочечников (ДВС-синдром, синдром Уотерхауса-Фридериксена)
- 1.7. Редкие причины: амилоидоз, грибковые инфекции, сифилис, ВИЧ-комплекс и др.

2. Центральная (гипоталамо-гипофизарная) надпочечниковая недостаточность

2.1. Вторичная НН

2.1.1. Терапия препаратами глюкокортикоидов

2.1.2. В рамках гипопитуитаризма

2.1.3. Изолированный дефицит АКТГ

2.2. Третичная НН (повреждения гипоталамуса различного генеза)

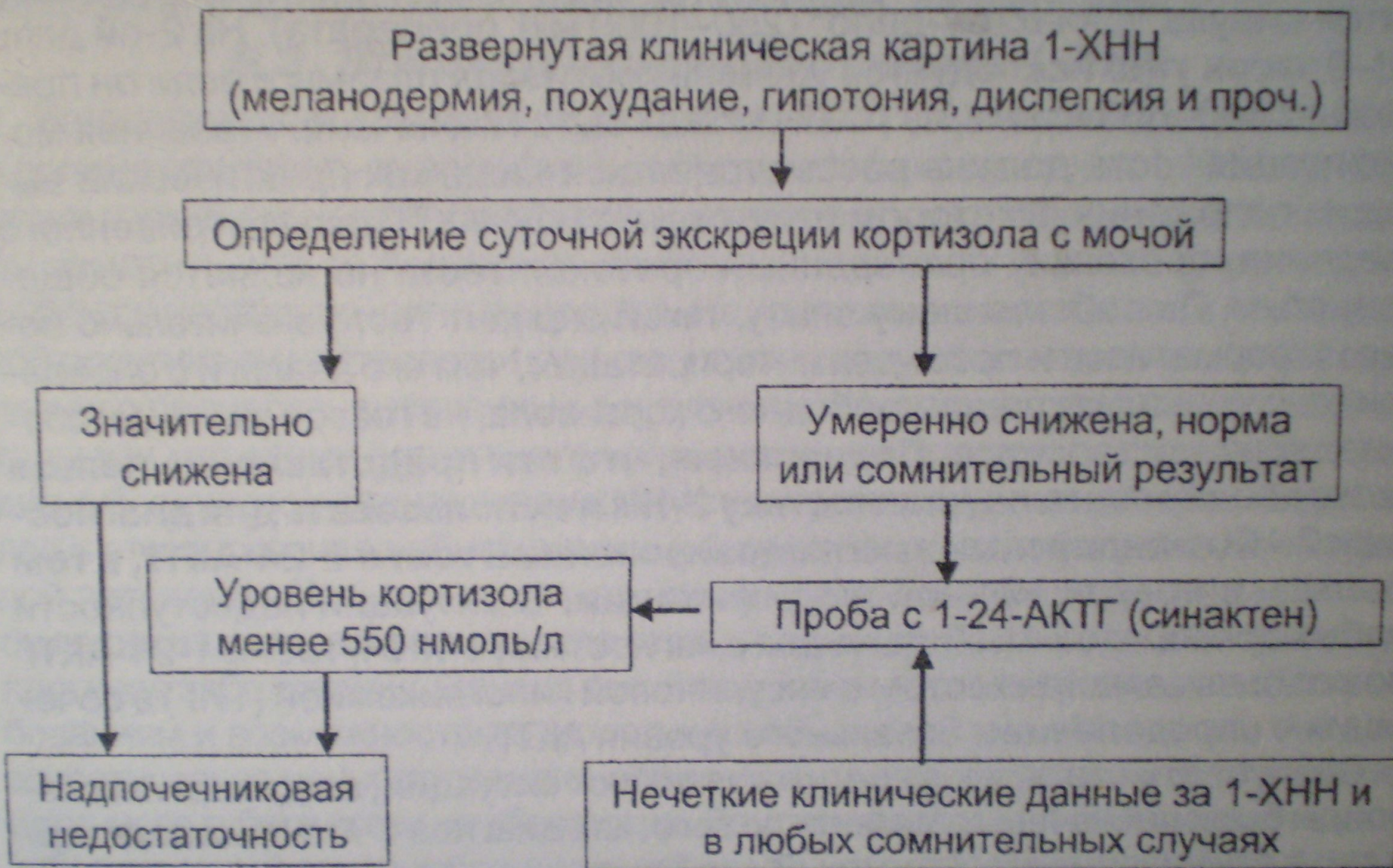
Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников

- Слабость
- Гиперпигментация
- Желудочно-кишечные расстройства
- Похудание
- Гипотония
- Гипогликемии

Диагностика

- Кортизол крови
- 17-ОКС мочи
- Кортизол мочи
- АКТГ крови
- Тест с синактеном
- ОАК
- Электролиты крови
- Глюкоза крови
- Антитела к 21-гидроксилазе

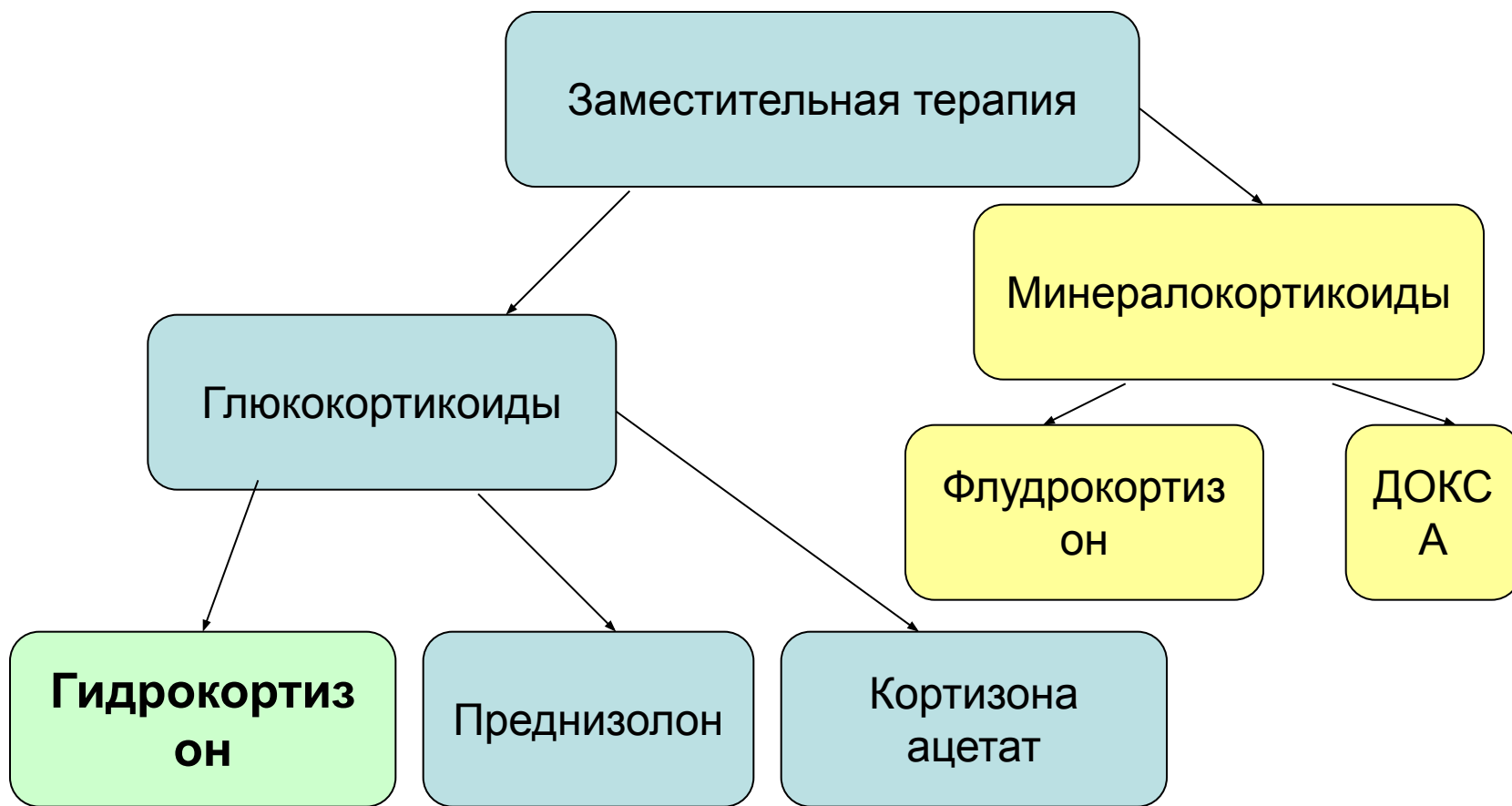
Схема лабораторной диагностики 1-ХНН



Дифференциальный диагноз

- НЦД по гипотензивному типу
- Невротические синдромы
- Эссенциальная артериальная гипотония
- Заболевания ЖКТ
- Кожные заболевания

Лечение



Особенности клинической картины вторичного гипокортицизма.

Важнейшим патогенетическим отличием 2-НН является отсутствие дефицита альдостерона. Дефицит АКТГ приводит к недостаточности кортизола и андрогенов, но не затрагивает продукцию альдостерона, секреция которого регулируется системой ренин-ангиотензин-натрий-калий. Поэтому симптоматика 2-НН будет достаточно бедной. Не будет артериальной гипотензии, диспепсических расстройств, пристрастия к соленой пище. Принципиальное отличие 2-НН является отсутствие гиперпигментации кожи и слизистых. На первый план в клинической картине 2-НН выступают общая слабость, похудание, гипогликемические эпизоды.

Острый гипокортицизм

Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) — ургентный клинический синдром, обусловленный внезапным и/или значительным снижением функциональных резервов коры надпочечников.

Наиболее частые *причины*:

1. Декомпенсация различных форм ХНН
2. Синдром отмены глюкокортикоидов
3. Первично-острая (острейшая) надпочечниковая недостаточность:
 - а) двустороннее кровоизлияние в надпочечники
 - б) адrenaлэктомия
4. Острая гипофизарная недостаточность
5. Декомпенсация врожденной дисфункции коры надпочечников

Клинические формы ОНН

- Сердечно-сосудистая
- Желудочно-кишечная
- Нервно-психическая

Алгоритм лечения ОНН:

1. Не ожидая результатов лабораторных исследований начинается внутривенное введение 2-3 литров физиологического раствора (со скоростью 500 мл час; при коллаптоидном состоянии — струйно), возможно сочетания с 5—10% раствором глюкозы. За первые сутки вводится минимум 4 литра жидкости. Введение калийсодержащих и гипотонических растворов диуретиков противопоказано.

2. 100мг гидрокортизона внутривенно сразу, затем каждые 4-6 часов на протяжении первых суток. Как альтернатива (на время доставки в клинику) - 4 мг дексаметазона внутривенно (или эквивалентная доза преднизолона 40 Мг), с последующим переходом на терапию гидрокортизоном. Параллельно - симптоматическая терапия.

3 На вторые-третьи сутки, при положительной динамике, доза гидрокортизона уменьшается до 150 — 200 мг/сут (при стабильной гемодинамике вводится внутримышечно). В назначении минералокортикоидов (кортинефф) нет необходимости, пока суточная доза гидрокортизона не будет снижена менее 100 мг/сут.

Гиперкортицизм

Гиперкортицизм

Определение

Клинический синдром, связанный с избытком в организме глюкокортикоидов вследствие их избыточного поступления извне (в виде препаратов) или их избыточной продукции корой надпочечников

Классификация гиперкортицизма

Эндогенный гиперкортицизм

АКТГ - зависимый (80%):

Болезнь Кушинга (85%)

- микроаденома гипофиза
- гиперплазия кортикотрофов гипофиза

Эктопированный АКТГ- синдром (15%):

- овсяноклеточный рак легкого (35%)
- опухоли АПУД-системы
- карциноид бронхов
- карциноид тимуса
- медуллярный рак щитовидной железы

Экзогенный гиперкортицизм

- длительный прием синтетических глюкокортикоидов
- ожирение
- алкоголизм
- сахарный диабет
- диэнцефальный синдром
- хронический гепатит и цирроз печен
- беременность

АКТГ - независимый (20%):

Синдром Кушинга

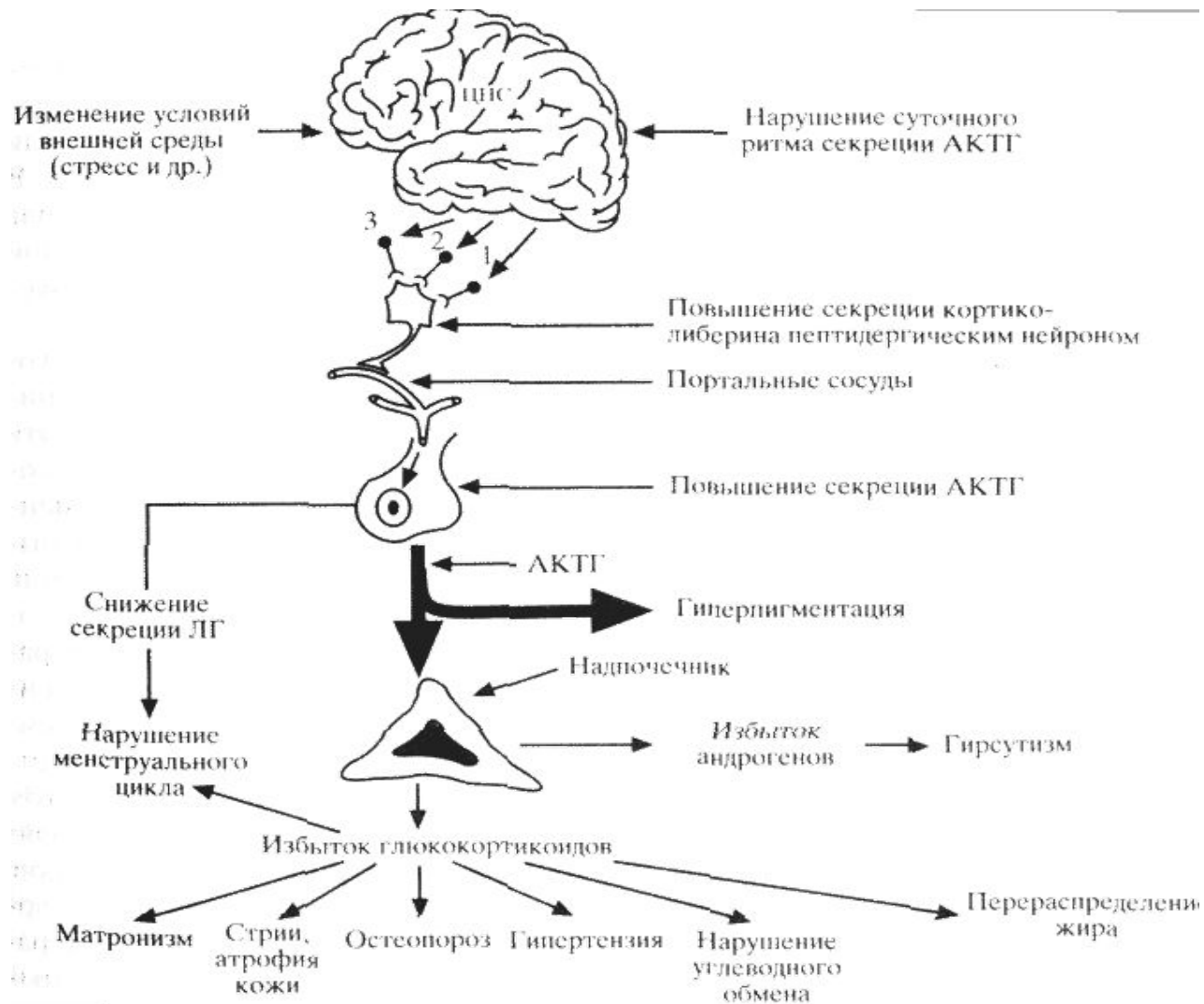
- **опухоль коры надпочечника**
(доброкачественная > 50%;
злокачественная < 50%)
- **мелкоузловая гиперплазия (редко)**
- **крупноузловая гиперплазия (редко)**

Болезнь Кушинга

Определение

Тяжелое заболевание гипоталамо-гипофизарной системы, обусловленное повышенной секрецией АКТГ гипофизом вследствие формирования АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза или гиперплазии кортикотрофов в сочетании с повышением порога чувствительности к физиологическим концентрациям глюкокортикоидов

Схема патогенеза болезни Иценко-Кушинга



Болезнь Кушинга

Патогенез

Мутация в кортикотрофах гипофиза с последующим формированием моноклональной аденомы гипофиза /гиперплазия кортикотрофов гипофиза и повышением порога чувствительности к физиологическим/ супрафизиологическим концентрациям глюкокортикоидов

Пациенты с гиперкортицизмом



Клинические проявления гиперкортицизма

- **Гипокалиемия**
- **Экхимозы**
- **Остеопороз**
- **Мышечная слабость**
- **АГ**
- **Стрии (красные/пурпурные)**
- **Акне**
- **Диспластическое ожирение**
- **Гирсутизм**
- **Матронизм**
- **Олигоменорея**
- **Генерализованное ожирение**
- **НТГ/СД**

Диагностика

- Кортизол крови
- 17-ОКС мочи
- Кортизол мочи
- АКТГ крови
- Тест с дексаметазоном
- Электролиты крови
- Глюкоза крови
- Нейровизуализация

Диагностика гиперкортицизма

- Суточная экскреция свободного кортизола (с учетом экскреции креатинина) > 300 мкг/сут
- Суточный ритм секреции АКТГ (при суточной экскреции свободного кортизола от 90 до 300 мкг/сут)-
 - стойко повышенный \Rightarrow АКТГ-зависимый;
 - стойко сниженный \Rightarrow АКТГ-независимый

- **Малая дексаметазоновая проба (позволяет отличить экзогенный гиперкортицизм от эндогенного)**

1-й день. 8.00ч – кровь на кортизол

23.00 ч – 1 мг дексаметазона

2-й день. 8.00 ч - кровь на кортизол.

**Норма, функц. гиперкорт.: снижение кортизола
более чем в 2 раза (+)**



Большая дексаметазоновая проба

– так же как и малая, но доза препарата 16 мг

- При *болезни Кушинга*- снижение экскреции свободного кортизола в 2 раза и более
- При *опухолях надпочечника* или *АКТГ - эктопированном синдроме* секреция кортизола не изменяется

- **МРТ/КТ головы- у 75% пациентов опухоль гипофиза менее 5 мм (могут не визуализироваться)**
- **КТ и МРТ надпочечников-**
 - **диффузное или диффузно-узелковое увеличение обоих надпочечников**
 - **деформация**
 - **наличие узелковых образований от 0,5 до 2,0 см**

- **Рентгенография/КТ/МРТ органов грудной клетки и брюшной полости (для исключения эктопической продукции АКТГ в легких, поджелудочной железе, кишечнике)**

Медикаментозная терапия

- Ингибиторы стероидогенеза:
 - аминоглютетимид (Мамомит; Оримитен)
по 250 мг 2-4 раза в день
 - *кетоконазол (Низорал)*
30 мг/кг/сут
требуется мониторинг активности ферментов
печени

- **Адренолитики (блокируют биосинтез кортикостероидов и вызывают деструкцию кортикальных клеток):
хлодитан/митотан/лизодрен**

Лечение начинают после определения переносимости препарата

Контроль за содержанием кортизола в крови и суточной моче не реже 1 раза 14 дней

Хирургическое лечение

Аденомэктомия

- трансфеноидальный доступ (при микроаденоме)
- трансфронтальный доступ (при макроаденоме)

Адреналэктомия

- **односторонняя как метод, дополняющий лучевую терапию или аденомэктомию**
- **двусторонняя как радикальный метод лечения тяжелой формы болезни Кушинга в сочетании с лучевой терапией**

Селективная трансфеноидальная аденомэктомия

Преимущества:

- быстрый и удобный подход к гипофизу без внешнего повреждения костей свода черепа**
- сохраняется функциональная активность гипоталамуса и зрительного аппарата**
- дает быстрый продолжительный результат**

Протонотерапия

- Протоновое облучение гипофиза
 - для радикальной и бескровной (лучевой) аденомэктомии
 - доза 80 - 110 Грей
 - эффективность до 90% случаев

Преимущества протонотерапии:

- возможность локального облучения гипофиза
- отсутствие повреждения окружающих тканей
- однократный сеанс облучения
- возможность повторного через 6 месяцев облучения

Показания к протонотерапии:

- **отказ больного от хирургического лечения**
- **наличие соматических противопоказаний к хирургическому методу**
- **нерадикальное удаление опухоли/рост опухоли**

Противопоказания к протонотерапии:

- супра - и инфраселярное распространение опухоли**
- предшествующее лучевое воздействие другим методом**

**Пациентка с болезнью Кушинга до и
через 1,5 года
после оперативного лечения**



Методы лечения болезни Иценко-Кушинга

1. Хирургическое лечение:

а) **транссфеноидальная аденомэктомия**

(самостоятельный метод);

б) **адреналэктомия** (одно– или двусторонняя; только в комбинации с лучевой терапией)

2. Лучевая терапия:

а) **протоноterapia–радиохирургия** (самостоятельно или в комбинации с адреналэктомией);

б) **g–терапия** (дополнение к аденомэктомии при неполном удалении опухоли, продолженном росте, атипии клеток и наличии митозов в удаленной аденоме)

Медикаментозная терапия

- Блокаторы стероидогенеза:
 - Аминоглютемиды
 - Кетоконазолы
 - Пара-хлорфенилы
- Препараты центрального действия

Синдром Нельсона

Прогрессирование роста аденомы
гипофиза при отсутствии
надпочечников