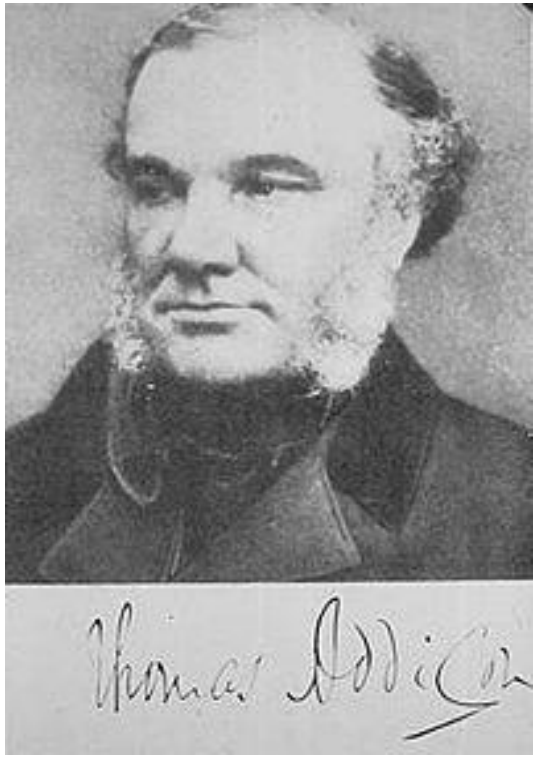
СИНДРОМ ГИПОКОРТИЦИЗМА В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

- Надпочечники состоят из двух частей: коркового вещества – коры (на долю приходится около 80% массы железы) и мозгового вещества.
- В коре надпочечников синтезируются стероидные гормоны (минералкортикоиды, глюкокортикоиды и андрогены).
- В хромаффинной ткани мозгового слоя – катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин).

В КОРЕ ВЫДЕЛЯЮТ 3 ЗОНЫ:

1. Клубочковая (15% толщины коры) – синтезируются минералкортикоиды, главным образом альдостерон.
2. Пучковая (75% толщины коры) – синтезируется глюкокортикоиды, преимущественно кортизол.
3. Сетчатая зона (10% толщины коры) – синтезируются андрогены, следовое количество эстрогенов, а также прогестерон и глюкокортикоиды.

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



- Клиническая картина надпочечниковой недостаточности, связанной с деструкцией надпочечников туберкулезного происхождения, впервые в 1855г была описана английским врачом Томасом Аддисоном и поэтому синонимом первичной хронической недостаточности является **термин «болезнь Аддисона».**

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ХНН)

В соответствии с локализацией патологического процесса различают:

1. ***Первичную ХНН*** – уменьшение продукции гормонов коры надпочечников в результате деструктивного процесса в самих надпочечниках.
2. ***Вторичную ХНН-*** снижение или отсутствие секреции АКТГ гипофизом;
3. ***Третичную ХНН*** – неспособность гипоталамуса вырабатывать кортикотропин-рилизинг-гормон.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **1.Первичная надпочечниковая недостаточность.**

  - **Аутоиммунная деструкция коры надпочечников.(**85% всех случаев)
  - **Туберкулез надпочечников** (Б-нь Аддисона).
  - **Адренолейкодистрофия**
  - **Ятрогенная** - двусторонняя адреналэктомия, кровоизлияние в надпочечник на фоне терапии антикоагулянтами, применение блокаторов стероидогенеза в надпочечниках
  - **Метастатическое и опухолевое поражение надпочечников.**
  - **Геморрагический инфаркт надпочечников.**
  - **Редкие причины:** гемохроматоз, амилоидоз, кандидоз, сифилис, ВИЧ ассоциированный комплекс, лимфоидная инфильтрация при лейкозе.

- **2. Вторичная ХНН.**

Снижение выработки АКТГ за счет повреждения гипофиза.

- **3. Третичная ХНН:**

Повреждения гипоталамуса различного генеза.

- Опухолевые (первичные, метастатические, лимфомы)
- Воспалительные (саркаидоз, гистиоцитоз Х)
- Травматические
- Алиментарные (голодание)
- Токсические
- Ятрогенные (облучение области гипоталамуса), после нейрохирургического вмешательства)

АУТОИММУННЫЙ АДРЕНАЛИТ:

- В настоящее время АА является основной причиной первичной ХНН надпочечников.
- Мишенью для антител при болезни Аддисона является ключевой фермент строидогенеза –**21 гидроксилаза.**
- Антитела к 21-гидроксилазе выявляются у 64-86% больных с идиопатической болезнью Аддисона.

- Аутоиммунный патологический процесс вначале развивается в клубочковой зоне коры надпочечников, что сопровождается **прогрессирующим снижением уровня альдостерона и соответствующим увеличением секреции ренина плазмы.**
- Гены, кодирующие 21-гидроксилазу, расположены в локусе III класса генов гистосовместимости. О связи заболевания с антигенами HLA свидетельствует обнаружение у большинства больных галотипов **DR3, DR4, B8.**

Метастатическое поражение надпочечников: 2-8%)

- метастазы неходжкинской крупноклеточной лимфомы, рака почки, мочевого пузыря, предстательной железы, толстого кишечника.

Грибковые инфекции

- среди них кокцидомикоз, параокцидомикоз, бластомикоз.

ВИЧ-инфекция - у 8-14% инфицированных больных.

- развивается в результате поражения коры надпочечников инфильтративным процессом (цитомегаловирусная и грибковая инфекции, саркома Капоши лимфома).

Одной из самых редких причин ХНН ***является нечувствительность коры*** надпочечников к АКТГ **(«синдром рефрактерных надпочечников).**

- **Вторичная и третичная - центральные формы** ХНН развиваются как в результате снижения выработки АКТГ, так и в результате нарушения целостности ножки гипофиза.
- Развиваются одновременно с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза: ЛГ, ФСГ, СТГ, ТТГ.
- **Вторичная -** чаще всего, при объемных процессах в области турецкого седла.

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **По скорости развития клинических симптомов**:

1. Острая НН
2. Хроническая НН

- **По степени тяжести:**

1. Легкая
2. Средняя
3. Тяжелая

- **По выраженности клинических проявлений**:

1. Явная
2. Латентная

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

ПАТОГЕНЕЗ.

- Прогрессирующий дефицит кортизола и альдостерона приводит к нарушению белкового, липидного и водно-солевого обменов.
- Развивается гипонатриемическая дегидратация с гиперкалиемией, гипохлоремией, гипогликемией и кетозом.
- <u>Уменьшение объема циркулирующей плазмы приводит:</u>

-а) к нарастанию внутриклеточной дегидратации, с развитием метаболического ацидоза,.

-б) выраженной артериальной гипотензии вплоть до коллапса.

-в) снижению сердечного выброса и клубочковой фильтрации с развитием анурии.

- Дефицит альдостерона приводит к выраженным сердечно-сосудистым нарушениям. Снижение реабсорбции Na+ в почках приводят к уменьшению

  ОЦК и, как следствие, **к гипотензии вплоть до шока.**
- Положение усугубляет гиперкалиемия, вызывающая **нарушения сердечного ритма и миопатии.**

- **При первичной ХНН дефицит кортизола приводит к гиперпродукции предшественника АКТГ и меланоцитостимулирующего гормона гипофизом, что объясняет появление гиперпигментации**

Дефицит глюкокортикоидов вносит свой вклад в развитие гипотензии, возможно, в результате снижения чувствительности сосудистой стенки к ангиотензину и норадреналину, также в результате увеличения синтеза простагландина J_2.

- Снижение реабсорбции Na+ в кишечнике вызывает целый ряд диспептических явлений, таких как боли в животе, нарушения всасывания.
- Дефицит надпочечниковых андрогенов вызывает усиление катаболических процессов и ведет к повышению уровня остаточного азота.

- При дефиците кортизола снижается синтез гликогена в печени, снижается глюконеогенез и повышается чувствительность периферических тканей к инсулину. Все перечисленное обусловливает развитие **гипогликемии.**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Симптомы развиваются только после разрушения 90% объема ткани надпочечника. Клиническая картина развивается постепенно.

- **Выраженная общая и мышечная слабость -** является одним из основных симптомов ХНН
- **Астения - динамическая,** может возникать периодически во время стрессов. На ранних стадиях она увеличивается к концу дня, проходит после ночного отдыха. В дальнейшем нарастает и становится постоянной, приобретая характер адинамии.

- **Психическая астенизация - вплоть до развития психозов.**
- **Гиперпигментация кожи и слизистых.**
- **Потеря массы тела -** является постоянным симптомом**.**
- **Гипотония -** имеет место уже на ранних стадиях. Систолическое - 80, диастолическое - ниже 60 мм рт ст. С гипотонией связаны головокружение и обмороки. Причинами гипотонии являются снижение объема плазмы, общего количества натрия в организме.
- ***Однако у больных с сопутствующей артериальной гипертензией АД может быть нормальным или повышенным.***

Гипогликемии – могут возникать как натощак, так и через

3 часа после приема пищи. Приступы сопровождаются слабостью, потливостью, чувством голода. Гипогликемии развиваются в результате снижения секреции кортизола, уменьшения глюконеогенеза, запасов гликогена в печени.

Нарушение функции ЦНС.

- Снижение умственной деятельности. Нарушение памяти. Апатия. Раздражительность.
- Нередко **никтурия** на фоне снижения клубочковой фильтрации и почечного кровотока.
- Прекращение секреции надпочечниковых андрогенов женщин способствует исчезновению вторичных половых признаков.

- **При вторичной ХНН – клинические проявления**

не отличаются от таковой при первичной ХНН.

За исключением:

а) отсутствует гиперпигментация

б) отсутствуют симптомы минералокортикоидной недостаточности (АКТГ контролирует в основном деятельность пучковой зоны, в клинической картине превалируют симптомы недостаточности глюкокортикоидов)

Однако наряду с недостатком секреции АКТГ практически всегда есть клинические признаки недостаточности других тропных гормонов:

а) вторичный гипогонадизм

б) вторичный гипотиреоз,

в) вторичная недостаточность гормона роста.

ДИАГНОСТИКА ХНН

1-ХНН – это клинический синдром, обусловленный деструкцией коры надпочечников различной этиологии.

<u>Диагностический поиск при ХНН включает следующие этапы:</u>

1. **Клиническая диагностика, на основании данных клинической картины.**
2. **Лабораторное подтверждение синдрома гипокортицизма** (с помощью лабораторных исследований необходимо доказать или отвергнуть наличие дефицита кортикостероидов).
2. **Этиологическая диагностика, которая подразумевает выяснение причины, приведшей к развитию деструкции коры надпочечников.**

Неспецифические лабораторные данные:

- **ОАК** – нормохромная или гипохромная анемия, относительный лимфоцитоз, эозинофилия.

- **Биохимический анализ крови** – повышение уровня *калия* и креатинина при снижении натрия, что отражает влияние глюкокортикоидов на функцию почек и изменение содержания электролитов во внеклеточном и внутриклеточном пространстве.

- Недостаток глюкокортикоидов и минералоортикоидов является причиной избыточного выделения натрия с мочой.
- ***Уровень натрия в крови снижается до 110 мм/л, а хлоридов до 98,4 мм/л, а калия - выше 5 мм/л.***
- Низкое содержание глюкозы в крови натощак, плоская сахарная кривая.
- У 20% больных-**гиперкальциемия**, причина, которой пока остается неясной. Гиперкальциемия сочетается с гиперкальциурией, жаждой, полиурией.

Гормональные исследования.

- Определение суточной экскреции ***свободного кортизола*** с мочой (несколько раз).
- Для диагностики гипоальдостеронизма проводится определение концентрации альдостерона и ренина в плазме крови.

Для 1-ХНН характерно повышение активности ренина плазмы, что связано с дефицитом альдостерона, который не наблюдается при 2-ХНН.

Для дифференциальной диагностики первичной с вторичной/третичной НН проводят:

- Исследование базальной концентрации АКТГ
- Стимуляционный тест с синактеном. (синтетическим аналогом АКТГ).

(Вводят 250 мкг синактена на 5 мл физиологического раствора и определяют уровень кортизола плазмы через 30 и 60 минут. Повышение уровня кортизола более 500нмоль/л надежно исключает 1-ХНН)

Этиологическая диагностика ХНН.

Современная этиологическая диагностика ХНН в большинстве случаев подразумевает дифференциальныцй диагноз туберкулеза, адренолейкодистрофии и аутоиммунной деструкциикоры надпочечников.

- 1ХНН туберкулезной этиологии:

- Рентгенография органов грудной клетки
- Консультация фтизиатра

- Идиопатическая (аутоиммунная) болезнь Аддисона:

- Сопутствующие аутоиммунные эндокринопатии
- Специфические маркеры аутоиммунной деструкции коры надпочечников

- Адренолейкодистрофия:

- Неврологическая симптоматика (периферическая нейропатия)
- МРТ головного мозга (демиелинизирующий процесс)-

- Дифференциальный диагноз при гипокортицизме проводится:
- с вегетососудистой дистонией,
- астенией при соматической патологии,
- пеллагрой;

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПРИ ХНН.

- ***Показанием для заместительной терапии является наличие снижения суточной экскреции свободного кортизола с мочой при соответствующей клинике.***

Основные принципы заместительной терапии при ХНН:

- У больных с ХНН препараты глюкокортикостероидов применяются пожизненно;
- Для заместительной терапии ХНН используют физиологические дозы глюкокортикоидов.
- Препараты вводятся с учетом ритма секреции глюкокортикоидов (2/3 суточной дозы утром и 1/3 - вечером).
- **Доза препаратов зависит от тяжести заболевания, степени компенсации, состояния, в котором находится организм больного (стресс, покой).**

- ***Основными препаратами для заместительной глюкокортикоидной терапии ХНН являются : КОРТЕФ, КОРТИЗОНА АЦЕТАТ, ПРЕДНИЗОЛОН;***

- ***для коррекции минералокортикоидной недостаточности -КОРТИНЕФФ, ФЛОРИНЕФ.***

- ***Триамсинолон, дексаметазон, бекламетазон***

  и другие синтетические аналоги при ХНН не применяются, так как эти препараты практически лишены минералокортикоидной активности и не могут оказать существенной помощи в коррекции водно-электролитных расстройств и нарушений гемодинамики.

  Кроме того, они обладают рядом осложнений: быстро развиваются признаки передозировки, появляются поражения различных органов и систем по типу ***синдрома Кушинга.***

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПОКОРТИЦИЗМА.

- Заместительная терапия 1 -ХНН подразумевает обязательное комбинированное назначение препаратов глюко - и минералокортикоидов.

- Типичной ошибкой является лечение болезни Аддисона с помощью монотерапии глюкокортикоидами.

- **Современная заместительная терапия 1-ХНН минералокортикоидами подразумевает использование только одного препарата - 9а-фторкортизола (кортинефф);**

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

<u>Следует учитывать:</u>

- циркадный характер секреции ГК в норме;
- короткий период полужизни естественного и основного ГК человека - кортизола и его препаратов;
- отсутствие объективных (лабораторных) критериев адекватности - заместительной терапии ГК, пригодных для повседневной практики.
- Наиболее используемым в мире глюкокортикоидным препаратом для заместительной терапии 1 -ХНН является ***таблетированный гидрокортизон - «Кортеф»***

ЛЕЧЕНИЕ:

- Заместительная терапия при гипокортицизме проводится по жизненным показаниям, с назначением препаратов глюкокортикоидов и минералокортикоидов с учетом суточного ритма секреции кортизола:

- *Глюкокортикоиды:*

  1) ½ дозы – в 6.00, ¼ дозы – в 10.00 и ¼ дозы – в 16.00

или

  2) 2/3 дозы – в 6.00 и 1/3 дозы – в 12.00 – ГК;

- *МК* – в первой половине дня – на 1-2 приема препаратов флудрокортизона («кортинефф», «флоринеф»).

- Постоянный контроль за проводимой терапией: оценка АД, уровней электролитов).

Можно выделить несколько схем заместительной терапии глюкокортикоидами:

1. С *использованием препаратов короткого действия:*

А. **Двухразовый режим:** гидрокортизон - 20 мг утром и 10 мг после обеда (или кортизон-ацетат 25 мг и 12,5 мг соответственно);

Б. **Трехразовый режим:** гидрокортизон - утром 15 - 20 мг, после обеда 5-10 мг, вечером 5 мг (или кортизон-ацетат 25 мг, 12,5 мг, 6,25 мг соответственно).

2. *С использованием препаратов средней продолжительности действия:*

Преднизолон - 5 мг утром и 2,5 мг после обеда.

3. **С *использованием препаратов длительного действия:***

- Дексаметазон - 0,5 мг в день однократно (поздно на ночь или утром)

4. **Все возможные комбинации перечисленных глюкокортикоидов**

- ***Обязательным компонентом всех приведенных схем заместительной терапии является кортинефф в дозе 0,05-0,1 мг(максимально 0,2 мг/сут.)***

КРИТЕРИИ АДЕКВАТНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО КОМПОНЕНТА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 1-ХНН:

Клиническая картина: (надежные объективные лабораторные критерии отсутствуют).

- Минимально выраженные жалобы на слабость и низкую работоспособность.
- Отсутствие выраженной гиперпигментации кожи и ее постепенный регресс
- Поддержание нормальной массы тела, отсутствие жалоб на постоянное чувство голода и признаков передозировки (ожирение, кушингоидизация, остеопения).
- Отсутствие гипогликемических эпизодов, нормальное артериальное давление.

Определение кортизола крови и свободного кортизола мочи на фоне приема препаратов глюкокортикоидов для подбора их адекватной дозы неинформативно и проводить их нецелесообразно.

Критерии адекватности терапии по минералкортикоидному компоненту:

- Нормальные уровни калия и натрия плазмы;
- Нормальный или умеренно повышенный уровень активности рениена плазмы;
- Нормальное (комфортное) АД;
- Отсутствие отечности, задержки жидкости (признаков передозировки ЛС)

Острая надпочечниковая недостаточность

- Ургентный клинический синдром, обусловленный внезапным и/или значительным снижением функциональных резервов коры надпочечников.

- Синдром Уотерхауса-Фридрексена -ОНН, развившаяся в результате двустороннего геморрагического инфаркта надпочечников на фоне септического состояняю

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ:

- Декомпенсация различных форм ХНН
- Синдром отмены глюкокортикоидов;
- Первично-острая (острейшая) надпочечниковая недостаточность (двустороннее кровоизлияние в надпочечники) на фоне:

  - коагулопатии (гемофилия, массивная гепаринотерапия)

  - васкулиты (СКВ, узелковый периартериит)

  - большие хирургические операции:

  - травмы, массивные ожоги;

  - родовые травмы;

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- В зависимости от преобладания симптомов можно выделить следующие клинические варианты течения ОНН:

1. *Сердечно-сосудистая форма*, при которой доминируют явления острой недостаточности кровообращения;
2. *Желудочно-кишечная (псевдоперитонеальная*) форма по симптоматике практически не отличается от состояния «острого живота»;
3. *Нервно-психическая (менингоэнцефалическая*) форма характеризуется головной болью, менингиальными симптомами

ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.

Лечение острой надпочечниковой недостаточности базируется на следующих основных принципах:

- Массированная заместительная терапия кортикостероидами.
- Регидратация и коррекция электролитных расстройств.
- Лечение заболевания, вызвавшего декомпенсацию (манифестацию процесса).
- Симптоматическая терапия.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ОНН:

- Не ожидая результатов лабораторных исследований (по возможности предварительный забор крови для определения уровне кортизола, АКТГ, калия, рутинный гематологический и биохимический анализ).
- как можно раньше, начинается внутривенное введение 2-3 литров **физиологического раствора** (со скоростью 500 мл в час; при коллаптоидном состоянии - струйно), возможно в сочетании с **5-10% раствором глюкозы.**

- За первые сутки вводится минимум 4 литра жидкости.
- Введение калийсодержащих и гипотонических растворов, а также диуретиков противопоказано.
- 100 мг 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.
- Внутривенное введение гидрокортизона продолжают до выведения больного из коллапса и повышение систолического АД

- Параллельно - симптоматическая терапия - чаще всего, антибиотикотерапия вызвавших декомпенсацию заболевания инфекционных процессов.

- 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.**

- **Препаратом выбора лечения ОНН и декомпенсации ХНН является гидрокортизон, в больших дозах обеспечивающий как глюко-, так и минералокортикоидные эффекты**

- Гидрокортизона гемисукцинат можно вводить как внутримышечно, так и внутривенно.

- Суспензия гидрокортизона ацетата вводится только внутримышечно и действует несколько более длительно, чем гемисукцинат при аналогичном введении.

- При отсутствии положительной динамики на протяжении первых часов внутривенное введение гидрокортизона сочетается с внутримышечным. **Приведенные дозы достаточно условны.**

- **При отсутствии положительной динамики суточная доза гидрокортизона может доходить до 800-1000 мг/сут.**

- **При умеренно выраженной декомпенсации 1 - ХНН, а также при впервые выявленном заболевании, терапию, как правило, начинают с внутримышечного введения 100-150 мг гидрокортизона в сутки (например, утром 75 мг, в обеденное время - 50 мг и ранним вечером еще 25 мг.**

- **Через несколько дней дозу препарата снижают и переходят на поддерживающую заместительную терапию таблетированными кортикостероидами (5-20 мг/сут.).**

- ***Следует отметить, что выраженный положительный эффект от терапии кортикостероидами, имеет важное диагностическое значение. При наличии 1 - ХНН пациенты буквально***

  на первые сутки отмечают заметное улучшение самочувствия.
- Отсутствие положительной динамики на фоне их введения может свидетельствовать о том, что указанная симптоматика не связана с ОНН или ОНН сочетается с каким-то другим заболеванием

- У детей проводится массивная инфузионная терапия растворами хлористого натрия и глюкозы 5-10% из расчета 450 мл/м2 в течение первого часа, затем по 2-3 л/$м^2$ в сутки.
- Одновременно в/в вводится гидрокортизон в дозе 200-300 мг/$м^2$ в сут. разделенной на 4-6 приемов.
- По достижении стабильного состояния, нормализации артериального давления и коррекции электролитных нарушений больной может быть переведен на пероральный прием гидрокортизона с добавлением кортинефа.

ПРОФИЛАКТИКА ОНН У БОЛЬНЫХ С 1 –ХНН.

Подразумевает увеличение дозы кортикостероидов при возникновении сопутствующих заболеваний.

- **В случае возникновения сопутствующих легких простудных заболеваний, не сопровождающихся высокой лихорадкой или аналогичных по тяжести состояний, достаточно увеличения дозы принимаемых пациентом глюкокортикоидов в 2 - 3 раза.**

- **При малых и кратковременных вмешательствах, например, при необходимости провести гастроскопию, экстракцию зуба и т.д., как правило, достаточно однократного внутримышечного введения 50 мг суспензии**

- При тяжелых заболеваниях, например при гриппе, необходим переход на инъекции гидрокортизона. Как правило, достаточно введения 150 - 200 мг гидрокортизона в сутки, лучше внутримышечно. Например, утром вводится 75 мг суспензии гидрокортизона, в обед - 50 мг гидрокортизона, ближе к вечеру - 25 мг гидрокортизона.

- При больших оперативных вмешательствах перед операцией вводится 100 мг гидрокортизона внутримышечно. Во время операции внутривенно переливается еще 200 - 300 мг гидрокортизона гемисукцината в зависимости от длительности вмешательства. После операции пациент переводится на схему, описанную выше для тяжелых заболеваний.

- При родоразрешении, как per vias naturalis, так и при оперативном, принята аналогичная тактика заместительной терапии.

- Антибиотики необходимо назначать даже при отсутствии явного очага инфекции.